

氏名(本籍)	ば ば あつ おみ 馬 場 淳 臣 (群馬県)		
学位の種類	博 士 (医 学)		
学位記番号	博 乙 第 1,289 号		
学位授与年月日	平成 9 年 3 月 24 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当		
審査研究科	医 学 研 究 科		
学位論文題目	Phencyclidine (PCP) 代謝産物の生理学的活性に関する研究		
主査	筑波大学教授	理学博士	坂 内 四 郎
副査	筑波大学教授	医学博士	岡 戸 信 男
副査	筑波大学教授	医学博士	庄 司 進 一
副査	筑波大学教授	医学博士	吉 田 薫
副査	筑波大学助教授	医学博士	内 田 和 彦

論 文 の 内 容 の 要 旨

(目的)

Phencyclidine (PCP) は解離性麻酔薬として開発されたが、精神分裂病によく似た精神症状を惹起することが知られている。このため、臨床応用は断念されたが、精神分裂病の発症メカニズムを解明するための有効な研究対象薬物の一つとして重要な位置を占めている。PCP による精神症状は、PCP の投与を中断した後も血中の半減期を越えて遷延することがあるが、この遷延化の原因として、生物学的活性を有する PCP の代謝産物が存在する可能性が指摘されている。本論文では、PCP の主要な代謝産物である (trans)-4-phenyl-4-(1-piperidinyl)cyclohexanol [(trans)-4-PPC] が PCP による精神症状の遷延に果たしている役割を検討することを目的とした。

(方法)

(trans)-4-PPC をマウスに腹腔内投与し、その行動に及ぼす影響を調べた。次いでラット脳膜標品を対象に、(trans)-4-PPC の PCP 受容体と σ 受容体に対する親和性、およびドーパミン (DA) 取り込み阻害作用を radioreceptor assay 法を用いて調べた。さらに brain microdialysis assay を用い、ラット striatum (STR) 並びに medial prefrontal cortex (mPFC) の細胞外液中の DA, 3,4-dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC), homovanillic acid (HVA) 濃度に与える (trans)-4-PPC の影響について検討した。

(結果)

(trans)-4-PPC は、マウスの locomotor activity と rearing を用量依存的に増加させた。さらに PCP がマウスに惹起する stereotyped behavior のうち sniffing と grooming も (trans)-4-PPC の投与によって出現することが観察された。一方、PCP の投与で見られた swaying と falling が、(trans)-4-PPC の投与では全く認められなかった。また、(trans)-4-PPC をはじめとする PCP の代謝産物は PCP 受容体、 σ 受容体に対してほとんど作用を有していないということが明らかとなった。一方、DA 取り込み阻害の比較でも、PCP 本体が最も強い作用を有していたが、(trans)-4-PPC もおよそ 1 ~ 2 μ M の 1 C_{50} の阻害能を有していることが明らかとなった。さらに、(trans)-4-PPC と PCP はいずれも STR 細胞外液中の DA 濃度を用量依存的に上昇させ、DA の代謝産物である DOPAC, HVA の濃度には影響を与えなかった。一方 mPFC では、PCP の投与が著明な細胞外液中の DA 濃度の上昇をもたらすとともに、DA 代謝産物の濃度も有意に上昇させていたのに対し、(trans)-4-PPC は DA 濃度を

上昇させるのみで代謝産物に影響を与えなかった。

(考察)

(trans)-4-PPCは、PCPよりは弱いものの、行動薬理学上の活性を有していることが明らかとなった。この行動変化は、DA取り込み阻害作用を介して惹起されているものと考えられた。また、PCP代謝産物が脳などの脂肪組織に蓄積するというMisraらの報告を考慮に入れるならば、本論文の一連の実験結果は、PCPの主要な代謝産物である(trans)-4-PPCが、DA取り込み阻害作用を介して、遷延化するPCPの精神症状に何からの役割を果たしている可能性を示唆しているものと思われた。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究はPCPがひきおこす分裂病に似た精神病症状の発症メカニズムの解明を目標として、PCPの代謝物、(trans)-4-PPCの作用を調べたものである。調べたいずれのパラメーターにおいても、(trans)-4-PPCはPCPより弱い作用しか示さなかった。したがって、(trans)-4-PPCが強力な作用を示してPCP精神症状の発症を主導するという可能性にたいしては否定的な結果となっている。しかし、(trans)-4-PPCが単独でも行動薬理上の活性を示すこと、ドーパミン取り込み阻害については、PCPとほぼ匹敵する活性を示すことなどを明らかにしており、PCPの遅れて現われる精神症状の原因解明に貴重な知見を提供している。その意味でPCPの作用を調べる上でなくてはならない研究であり、高く評価できる。

よって、著者は博士(医学)の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。