

氏 名 ( 本 籍 )	お 岡 だ 田 た 忠 お 夫
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	医 第 7 5 8 号
学 位 授 与 年 月 日	昭 和 4 7 年 1 2 月 1 3 日
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当
最 終 学 歴	昭 和 3 1 年 3 月 大 阪 大 学 大 学 院 薬 学 研 究 科 修 士 課 程 修 了
学 位 論 文 題 目	向 精 神 作 用 を 有 す る 薬 物 に 関 す る 研 究 ( 新 Pheno thiazine 誘 導 体 , Spiclomazine に つ い て ) そ の 1 A P Y - 6 0 6 の 薬 理 作 用 そ の 2 A P Y - 6 0 6 の 生 体 内 運 命 ( そ の 1 ) そ の 3 A P Y - 6 0 6 の 生 体 内 運 命 ( そ の 2 )

( 主 査 )

論 文 審 査 委 員 教 授 橋 本 虎 六 教 授 平 則 夫

教 授 板 原 克 哉

## 論文内容要旨

Insulin 注射による低血糖ショックが精神科領域の治療に応用されて以来薬物による治療効果に関心が高まった。また持続睡眠療法に使用されていた barbiturate の作用を増強する方法として、抗ヒスタミン薬の1つである Phenothiazine 誘導体がこの目的に適合していることが判った。さらに同系の chlorpromazine (CPZ) は単独使用によっても精神分裂病に効果を発現する事が発見され、これを契機として phenothiazine 誘導体の向精神作用に関する多彩な研究が展開された。

合成化学的に見ると、(1) CPZ, (2) Perphenazine, (3) levomepromazine, (4) imipramine (IMP), さらにこの側鎖を変えることによって分裂病に効果を示す carpipramine (CAP) が得られた。この化合物で興味あることは、側鎖の変更によって効果が質的に変わった事である。即ち抗うつ病薬から抗分裂病薬への転換を経験した。薬効の質的転換を導いた側鎖変換に根拠をおいて、さらに phenothiazine の側鎖の修飾を意図し、本論文の主題 spiclomazine (SCM) に到達した。

最近二十年間に開発された多くの向精神薬の作用機作については、未だ明らかでない点が多く、殊に動物実験成績から臨床効果を類推する事は極めて困難である。一般に有効な薬物を選択するためには、通常ヒトの疾病と対応、あるいは類似すると考えられる現象を動物に誘発し、それに与える影響を根拠として判別されるが、精神科領域に用いられる薬物に関する限り、実験動物での現象とヒト疾患に於ける効果との対応は極めて困難で、薬物選択のための広く承認された実験方法を欠いていると云える。この様な現時点では、ある精神疾患に有効な化合物群に共通する特有の基礎実験法での成績、換言すれば、基礎実験の種々の生物活性測定法に投影された有効薬物群と活性様式が類似する化合物を選択する方法が便宜的に採られている。臨床症状との対応が明らかでない基礎実験法で判定されることは明らかに危険である。著者はこの点を考慮して数試験法を連合し、得られた成績を総合して判定することとした。これらの試験法群は、また臨床的に有効性が証明されている薬物による成績から、重みづけをも考慮する必要があることを知った。

生物活性測定法として、次の諸実験法を選択した。即ち自発運動、電気刺激により誘発した闘争性、嗅球摘出による情動過多とされる異常行動、条件回避反応、アポモルヒネによる嘔吐と咬み反応、電気刺激による疼痛反応、酢酸による身よじり反応、正常体温、ノルアドレナリンによる致死、アンフェタミンによる群居毒性ならびに運動亢進および体温上昇、ヘキソバルビタール麻酔、レセルピンによる眼瞼下垂、体温下降ならびに下痢、カタレプシー、筋弛緩などの反応におよぼす検体

薬物の影響を観察，計測し，さらに摘出臓器標本を用いて抗ヒスタミン，抗アセチルコリン，抗ノルアドレナリン，抗セロトニン活性を計測した。

以上の実験系では，CPZ は自発運動，闘争性，情動過多，条件回避反応，アポモルヒネ作用，疼痛反応，正常体温，ノルアドレナリン作用，アンフェタミン作用などを強く抑制し，ヘキリバルピタール，レセルピン作用を増強し，またカタレプシーを強く惹起した。IMP はアンフェタミン作用の増強およびレセルピン作用の抑制が特徴的である。CAP では IMP の特徴的な活性様式のほかにアポモルヒネによる嘔吐を強く抑制した。しかし CPZ で見られるような広範囲に互る強い活性は認められない。SCM では CPZ で見られる広範囲の抑制の中で，特にノルアドレナリンによる致死反応を著しく強く抑制し，アンフェタミンによる群居毒性も強い抑制を示すことが特徴である。

新 henothiazine 誘導体，SCM に CPZ と異なる特徴的な活性様式が見られたので，本化合物の投与により急性的に発現する呼吸循環系に対する影響のほか，径口的に投与された時の吸収，生体内分布，排泄経路ならびに代謝などを検討した。更に実験動物へ長期間投与した際の毒性ならびに雌性動物への投与による催奇型性について実験をおこなった。

以上の結果から SCM は実験動物で薬理作用が期待される用量では他の好ましくない反応の惹起はない事が認められた。以上の薬理的知見と安全性を確保したのち，対応する臨床適用を試みた所，本品では精神分裂病患者で独特な抗うつ，発動促進作用を示すと報告された。

多数の研究者の努力にも拘らず動物実験による生物活性と臨床の効果との対応関係は論理的に未だ明らかではないが，我々の研究を通して，また新たな糸が繋がったと信ずる。

## 審 査 結 果 の 要 旨

一般に臨床的に有効な薬剤の選択をするためには動物実験の成績，殊に人類の疾患に対応あるいは類似の状態を作成し，これに対する反応から有効性を類推するが，精神病の治療剤に関しては，これに対応する状態を動物におこすことも困難であり，正常で健康な動物に於ける薬物反応から論理的な推論を下すことも不可能である。

従来，精神科領域で開発された薬剤の発見の端緒は他目的に長期に連用した薬物治療の中毒或は副作用であつて，偶然性に依存する所が極めて大きい。岡田忠夫君は，1) 自発運動量，2) 電気刺激により誘発した闘争性，3) 嗅球を摘出したラットに見られる情動過多による異常行動，4) 条件回避反応，5) ラットにアポモルヒネを投与した時に起る催吐作用，7) 電気刺激による疼痛反応，8) ラットの腹腔中に酢酸を投与した時に起る体をよじる反応，9) 薬物の腹腔内注射によるカタレプシー反応，10) 動物の体温，11) ノルアドレナリンの致死量，12) アンフェタミンの群居させた場合の致死量，13) アンフェタミンによる運動亢進および体温上昇反応，14) ヘキソバルビタールの麻酔増進作用，15) マウスの筋弛緩作用，16) レセルピンによる体温下降，下痢等の反応，これらに対する薬物の影響を生体で見ると一方，摘出臓器を用いて，17) 抗アセチルコリン作用，18) 抗ヒスタミン作用，19) 抗セロトニン作用，20) 抗アドレナリン作用等を検討した。勿論この他に一般的な血圧，呼吸，循環反射等に対する検討を加え，さらに精神科領域で治療剤として用いられているクロールプロマジンとチオリダジンを対照にして各種の誘導体殊にフェノチアジン系の薬物のこれ等の生物反応に対する影響を検討した。その中から特長のある化合物を選択し，毒性試験をして，毒性の弱いものを選択し，更に一般薬理作用を観察し，これを慎重に重症精神病患者に用いて，その効果を前述の生物活性測定と対比させていつた。臨床実験に入る前には薬の体内での代謝の経路も，又組織検索にも十分な動物実験をした。

その結果，古く重い分裂病に治療効果のあるカルピラミンを開発し，更に今回学位論文になつたスピクロマジンの開発に成功した。本剤は精神分裂病の抗うつ作用，発動促進作用があり，慢性の極めて取扱いの困難な患者を取扱い可能な状態に誘導することのできる事が判つた。極めて興味あることはフェノチアジン誘導体の側鎖をかえることによつて抗うつ病薬から抗分裂病薬に転換することが判つた。今日でもなお偶然的要素の多く支配する精神病治療剤の発展に一つの寄与した点で医学博士の称号受与に値する。