

をした。さらに HAL に対するモノクローナル抗体 (mAb) を用いて血中 HAL の超高感度 RIA を確立し、遊離型 HAL 濃度の測定を試みた。この方法では従来の報告の20分の1から50分の1の低濃度の測定が可能である。〈方法〉: HAL のケト基に carboxymethoxylamine を反応させ、それを牛血清 Alb と結合させたものを抗原として mAb の作成を行った。mAb を用い関根らの方法に準じて抽出血清と直接血清について RIA で定量した。このうち直接血清を用いたアッセイで分裂病患者15例について遊離型 HAL の血中濃度を測定した。遊離型はアミコン社製 MPS-III にて血清 1 ml を 1000g, 10分間遠心したろ液から得た。サンプルは DSM-III-R で精神分裂病あるいは分裂病様障害と診断された患者のうち、HAL を主剤として治療されているものから得た。対象患者の年齢は平均40歳、男性9人、女性6人で HAL 投与量は 1.5mg~18mg/day, 平均 8.8mg/day であった。〈結果〉: mAb と種々の薬物、HAL の代謝産物との交差反応性を調べた結果、この抗体は HAL のピペリジニル基を中心とした部位を認識するものと考えられた。抽出血清と直接血清について RIA で定量した結果、両者は高い正相関を示し、抽出操作をしない直接アッセイで HAL 血中濃度の測定が可能であると考えられた。また、測定感度は 20pg/ml という極めて微量であった。このような特性を持つアッセイ法で対象患者について血中 HAL 濃度を測定した結果、総 HAL 濃度は平均 19.2ng/ml, 遊離型 HAL 濃度は平均 3.9ng/ml, 遊離型 HAL 分画 (遊離型分画とは総濃度に占める遊離型濃度の割合) は平均 20.5% であった。臨床データと血中濃度との関係では、総及び遊離型 HAL 濃度と BP-RS 陽性スコアに有意な負の相関が見いだされた。この結果は吉本ら, Smith らの報告と一致している。血中脂質との関係については、遊離型 HAL 濃度は、血中総コレステロールと負の、血中遊離脂肪酸と正の有意な相関を示した。このことから、血中脂質が HAL の体内動態に対して重要な影響を及ぼしている可能性が示唆された。今後本方法の妥当性について慎重に検討していきたい。

10) 抗精神病薬と受容体について

西沢 芳子 (国立療養所犀潟病院)

中枢神経系における情報の授受応答はシナプスの受容体を介して行われる。その受容体に人為的の大きく影響を及ぼすものに各種アルコール類、神経毒類、覚醒剤、麻酔剤、そして、抗精神病薬があげられる。

臨床的に精神科領域の疾患の治療には、抗精神病薬の寄与するところは大きいであるが、その作用機序の分子生物学的な解明はこれからであり、従来の経験的な治療に頼ることが多いとされている。そのためにも抗精神病薬と結合する受容体の同定とそれに関連する受容体の解明が待たれ、近年、これらの受容体の精製への試みが盛んに行われて来ている。

私達もこれらの受容体を精製すべく準備を進めてきたので、その結果を報告する。

用いた材料は牛脳線状体で、シナプス膜分離法を改良して蔗糖密度勾配にかけて超遠心を行い、純度の高いシナプス膜画分を得た。

次に、抗精神病薬に親和性を示す受容体を見つけるために、抗精神病薬結合アフィニティーゲルを調製した。実験に供した抗精神病薬はフェノチアジン系からプロペリシアジンとベルフェナジンとフルフェナジンを選り、チオキサントン系からフルフェナジンを選り、チオキサントン系からフルペンチキソール、ブチロフェノン系からハロペリドールを選り、エポキシ活性化セファロースとカップリングさせて抗精神病薬結合アフィニティーゲルとした。これらの抗精神病薬と結合したアフィニティーゲルを用いて、調製した純度の高いシナプス膜画分を 10 mM CHAPS で可溶化して可溶性画分をアフィニティークラムにアプライして十分に洗浄後、電気泳動にかけて、その結合量と受容体の種類を検討した。結合活性測定はドーパミン受容体との比較と抗精神病薬の作用する精神機能に関与すると思われる受容体の認識の意味も込めて、³H-スピペロンを用いてマドラス・シーマンらの方法に従った。蛋白質の測定はローリー法に従った。

実験の結果、プロペリシアジン結合アフィニティークロマトグラフィーでは分子量10万以上の蛋白分子に高い活性ピークがあり、6万、4万、3万付近に小さいピークが見られた。ベルフェナジン結合アフィニティークロマトグラフィーでは、分子量20万以上と15万、9万、6万、3万付近に受容体の活性ピークが見られた。同様に、フルフェナジンでは、10万付近に広がったピークを持ち他に7万、4万、3万の分子量蛋白の受容体が見られた。フルペンチキソールでは、15万、6万、3万5千、3万以下の分子量の受容体が見られた。ハロペリドールでは、10万の分子量の受容体の特異的に活性が高く、このゲルを用いて単一蛋白まで受容体を精製した。