

# 精神分裂病慢性例における血漿 ドーパミン- $\beta$ -水酸化酵素活性

岡山大学医学部脳代謝研究施設病態生化学部門脳代謝神経科（主任：高坂睦年教授）

庄盛敏廉・金行孝雄・三谷和史

土井亨・高坂睦年

（昭和52年9月7日受稿）

## いとぐち

精神分裂病（以下分裂病）は多方面から研究されているが、いまだにその原因が明らかにされていない。双生児研究や家族研究から、少くとも遺伝因子が分裂病の発症に重要な役割を果たすらしい、と推察されている。<sup>1)</sup> 分裂病が遺伝性であるということは、この病気の基礎に生化学的、代謝的異常が伏在することを示唆する。いままで、分裂病に対していろいろな生化学的接近が行われてきた。最近、セロトニン、ドーパミン、ノルエピネフリンなどのモノアミンが中枢神経系における神経伝達物質候補として注目を浴びるようになり、これらの生体アミンおよび関連酵素を含めた代謝の面から分裂病が研究されるようになった。<sup>2), 3), 25)</sup>

動物脳の生化学的研究とヒトの臨床薬理学的研究とから、生体アミンと行動や情動との深い関わりは認められていた<sup>4)</sup> が、分裂病患者の尿中に健康対照者より有意に多量のカテコラミン（ドーパミン、ノルエピネフリン、エピネフリン）が排泄されていることが認められ、<sup>5)</sup> 分裂病の病因にカテコラミン代謝異常が関与しているかもしれないと考えられた。また、Stein と Wise<sup>6)</sup> は動物実験の結果から、分裂病患者の脳には、ドーパミンを代謝するドーパミン- $\beta$ -水酸化酵素（DBH）の欠損があり、そのためにドーパミンから異常酸化物6-水酸化ドーパミンが自家生成され、これにより視床下部、辺縁系、前頭皮質に存在しているノルアドレナリン性報酬機構のシナプ

ス前神経終末が損傷されて、ついに分裂病の基本症状である観念連合の弛緩と無感動症（anhedonia）を生じるという仮説を立てた。その後、Wise と Stein<sup>7)</sup> は、慢性分裂病患者の剖検脳に DBH 活性の低下を認め、しかもこの酵素活性低下は海馬や間脳において、その程度がやや著明であった。彼らは、自ら立てた仮説の証明に一步近づいたのであったが、Wyatt ら<sup>8)</sup> も慢性分裂病患者の剖検脳で DBH 活性を調べたところ、酵素活性の低下を認められず、Wise らの認めた DBH 活性の低下は、剖検に至るまでの時間や生前服用した向精神薬といった人工的要因に影響された結果であるとした。Wise ら<sup>4)</sup> は、直ちに Wyatt ら自身の測定成績を再検討して、分裂病脳における DBH 活性低下は有意になる、と反論した。分裂病脳における DBH 活性に関しては、引き続き研究されなければならないが、DBH 活性阻害剤である抗酒剤 Disulfiram をヒトが服用すると、脳症をおこすことがあり、<sup>9)</sup> これはドーパミン系の過活動状態に由るかもしれないと説明されているので、DBH を含めたカテコラミン生合成系を分裂病において十分検討する必要がある。

ドーパミンからノルエピネフリンの生合成に DBH が関与する<sup>1)</sup> のであるが、この DBH 活性は脳<sup>4), 14)</sup> 交感神経節、副腎、心臓、唾液腺<sup>25)</sup> および血清<sup>14), 25)</sup> において認められている。この DBH 活性、ドーパミンおよびノルエピネフリン量をヒト生体脳で計ることはできない。したがって、末梢における生体試料を用いて、カテコラミン代謝産物を測定し、その中

中枢神経系における DBH を含めたカテコラミン代謝の状態を推定しなければならない。DBH によって合成されるノルエピネフリンは、中枢神経系においては、ノルメタネフリンや 3-methoxy-4-hydroxy-phenylglycol (MHPG) に代謝される<sup>23)</sup>が、中でも MHPG sulfate への代謝が強調されている<sup>29)</sup>。ヒトにおいて、脳脊髄液中の MHPG を中枢ノルエピネフリン代謝の指標として測定する試み<sup>3,33)</sup>がなされているが、尿中 MHPG 量が脳中ノルエピネフリン代謝をよく反映するという動物実験の結果<sup>20,22)</sup>から、分裂病を含めた精神病においても尿中 MHPG 量の測定が試みられている<sup>13,21)</sup>。

従来、血液を含めた粗酵素材料中の DBH 活性の測定は不可能であったが、Molinoff ら<sup>28)</sup>や永津ら<sup>14,15,29,30)</sup>の努力と工夫により最近測定可能となってきた。最近さらに、血清中には活性型の DBH の他に、かなりの量の不活性型の DBH が存在することが明らかになり<sup>16,30,36)</sup>血清 DBH の活性のみならず酵素蛋白量を計る試みがなされるようになった。DBH の活性と酵素蛋白量との間の相関については、意見が一致していない<sup>16,30)</sup>。

血中 DBH は、exocytosis という機序により交感神経終末のカテコラミン貯蔵顆粒よりノルエピネフリンと共に放出されて、末梢血液に至ったものが大部分を占めている<sup>41)</sup>したがって血清 DBH 活性は、交感神経活動状態の良い指標と考えられ、高血圧の

研究<sup>13,31,40)</sup>やストレスの研究<sup>16,45,49)</sup>において指標として用いられている。また、末梢 DBH の生合成は中枢の制御下にあるとする実験結果<sup>27)</sup>もあり、さらに分裂病の剖検脳において DBH 活性の低下があったという報告<sup>47)</sup>がなされたことにより、分裂病を含めた精神病における末梢血液中の DBH 活性の研究<sup>5,9,19,24,26)</sup>が行われた。分裂病の血清 DBH 活性については、一致した所見が得られていない。少くとも血清 DBH 活性の低下についての報告はない。脳における所見との不一致の理由は不明であるが、脳内ノルエピネフリン代謝を反映するとされている尿中 MHPG<sup>20,22)</sup>が血漿 DBH 活性と何ら相関を示さなかったという成績<sup>2)</sup>もあり、血清 DBH 活性は必ずしも脳内の DBH 活性やカテコラミン代謝を反映するものではないのかもしれない。

さて、私たちは、厳選した慢性分裂病群において、血小板モノアミン酸化酵素(MAO)活性と血漿 DBH 活性の両者を、約12ヶ月間の間隔において2度測定した。血小板 MAO 活性が低下しており、しかも経時的にかなり変動するという成績を得た(投稿中)。DBH 活性は2度とも対照群値と比較して有意差を示さなかったという Negative な成績を得たが、個別の症例における2度の測定値には、かなりの経年的変化を認めたので、これら DBH 活性の成績についてこの報告の中に記述する。

表1 分裂病患者の臨床的側面と血漿 DBH 活性

Mは男性, Fは女性. 年令と罹病期間は DBH 活性の初回測定時のものである. Hebe. は破瓜病, Schizoaff. は分裂情動型をあらわす.

BP はブチロフェノン系薬剤であり, PZ はフェノチアジン系薬剤を示す. Familiarity の項には, 三親等以内の血縁者における分裂病(またはその疑い)の発生状況を示す. 血漿 DBH 活性は, 1975年(昭和50年)と1976年(昭和51年)の2回にわたり, 約1ヶ年の間隔において, 測定された.

No.	Name	Sex	Age	Duration of Illness	Subtype	Drugs	Familiarity	Plasma DBH Activity	
								1975	1976
1	Mi. T.	M	38	22y	Hebe.	BP, PZ	Brother	3.0	2.2
2	K. Y.	M	43	24y	Hebe.	PZ	Sister	11.3	22.4
3	N. S.	M	37	12y	Hebe.	PZ, BP	Father	6.1	5.8
4	T. K.	M	43	22y	Hebe.	PZ	Niece	25.9	18.7
5	U. S.	F	50	20y	Hebe.	PZ	Daughter	19.1	17.8
6	Ma. C.	F	42	11y	Hebe.	BP	Sister Uncle	25.2	12.5
7	I. S.	F	31	17y	Hebe.	BP	Brothers (2) Sister	34.0	27.5
8	K. T.	F	39	15y	Hebe.	PZ	Brothers (2)	3.4	8.5
9	F. T.	F	34	16y	Hebe.	PZ	Brothers (2)	5.8	10.1
10	S. H.	F	46	28y	Hebe.	PZ	Brother	9.3	10.3
11	T. H.	F	21	6y	Hebe.	PZ, BP	Mother	13.3	19.2
12	I. M.	F	44	14y	Hebe.	PZ	Cousin	32.7	29.9
13	H. T.	F	53	25y	Hebe.	PZ	Nephew	20.4	18.8
14	A. K.	F	48	22y	Schizoaff.	PZ	Sons (2)	14.2	15.9

## 対象と方法

## 1. 対象

東病院（姫路市）と三船病院（丸亀市）の入院患者の中から、Feighner<sup>7)</sup>とKolb<sup>17)</sup>の診断基準を参考にして、分裂病と診断されしかも慢性経過中で精神症状のあまり変化のない14名の患者群を選んで調べた。表1に患者群の臨床的側面と、2度にわたる血漿 DBH 活性値を示した。年齢と罹病期間は、第1回の検査時（1975年）のものである。男の平均年齢は40.3±3.2歳であり、女のそれは40.8±9.8歳であり、全員では40.6±8.3歳であった。罹病期間は18.1±6.2年であり、分裂病の亜型としては破瓜病が殆どであった。2度にわたる血漿 DBH 活性の測定時に観察した臨床症状には殆ど変化が認められず、いずれの場合も能動性減退、感情の鈍麻と不自然さ、自閉症がめだっていた。幻覚や妄想などの異常体験もあまり活発でなく、徘徊や衝動症状などの異常行動もあまりめだたず、身体疾患には罹患していなかった。また、肘静脈よりの採血に対しても、協力的であった。2度にわたる DBH 活性を測定した時期に、血圧も測定したが、第1回目には最高血圧は138～90 mmHgの範囲（平均値と S. D. は112.6±16.4）にあり、最低血圧は90～48 mmHgの範囲（71.8±12.6）であった。第2回目は、最高血圧は140～94 mmHgの範囲（118.4±14.9）であり、最低血圧は92～50 mmHgの範囲（76.4±12.9）であった。使用されていた向精神薬は Phenothiazine 系およびその類似薬剤（Chlorpromazine, Levomepromazine, Ethopropazine, Carpipramine, Thiothixene, Clothiapine）と Butyrophenone 系薬剤（Haloperidol, Dipiperon）であり、用量は通常の維持量の程度であった。

この分裂病群の対照として、当脳代謝研究施設の職員を当てた。いずれも心身ともに健康である者で、血縁者に分裂病患者の発生はなかった。第1回検査時は総員12名であり、男女はそれぞれ6名ずつであった。総員の平均年齢は31.5±11.6歳で、男は37.8±14.0歳、女は25.2±2.2歳であった。第2回検査時も対照群は12名であり、男女は6名ずつであった。全員の平均年齢は30.6±7.2歳で、男は35.2±6.7歳、女は26.0±4.4歳であった。第1回の対照群のうち、男3名と女2名の計5名が、第2回の対照群に含まれていたが、全員が2回にわたって重複検査されたのではない。

## 2. DBH 活性の測定

原則として早朝空腹時に肘静脈より採取した血液を、ACD-A液<sup>50)</sup>と混合して、凝固を阻止した。170×g、10分間の冷却遠心分離を行い、血小板を豊富に含んだ上清を分離した。この上清をさらに3,020×g、10分間の冷却遠心分離により、血小板沈渣と血漿に分けた。血小板は MAO 活性の測定用に供した。血漿は DBH 活性の測定まで、-20℃以下で冷凍保存した。永津<sup>29)</sup>によれば、-20℃以下の保存で3ヶ月間は酵素活性の変化はおこらないとされているが、私たちは1ヶ月以内に試料を処理するようにした。

血漿 DBH 活性の測定には、永津ら<sup>29)</sup>の測光法を用いたが、ただ私たちは反応混合液に MAO 阻害剤 Pargyline を加えなかった。大宮司ら<sup>3)</sup>も永津らの方法を用いて、DBH 活性を測定したが、MAO 阻害剤を用いなくても、十分な DBH 活性を得ることが可能であったと報告している。測定方法の詳細は記述しないが、その概略は次の通りである（表2）。

対象より収集した血清または血漿（永津ら<sup>29)</sup>によ

表2 DBH 活性の測定方法

Serum or Plasma	50 μl	(Blank 95°C 5 min.)
Water	350 μl	
Sodium acetate buffer (1 M pH 5.0)	250 μl	
Sodium fumarate (0.2 M)	50 μl	
Ascorbic acid (0.2 M freshly prepared)	50 μl	
Catalase (1 mg/ml)	50 μl	
Tyramine (0.4 M)	50 μl	
N-ethylmaleimide (0.2 M)	150 μl	
(Reaction mixture total 1 ml)		
37°C 60 min. incubation		
— 0.2 ml 3 M Trichloroacetic acid		
Centrifuge (2,000 rpm 10 min.)		
ppt.	Supernatant	
Wash (1 ml water)		
Centrifuge (2,000 rpm 10 min.)		
Supernatant		
Column; 0.2 ml Dowex-50 (H <sup>+</sup> , 200-400 mesh)		
Wash (2 more times, 2 ml water)		
Elute (2 ml 4 M NH <sub>4</sub> OH)		
Eluate (mess up to 2.0 ml with 4 M NH <sub>4</sub> OH)		
— 0.2 ml NaIO <sub>4</sub> (20 g/L)		
— 0.2 ml Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>5</sub> (100 g/L)		
Absorbance at 330 nm		

れば、両者は同一の DBH 活性値を示す)を DBH 源として、反応基質チラミンと混合し、さらに内部阻害物質阻止剤(N-エチルマレイミド)、助酵素(アスコルビン酸)および賦活剤(フマル酸)を加え、この反応混合液を37℃で保温しながら振盪を行い、オクトパミンを生成させる。このオクトパミンを細い陽イオン交換樹脂カラムで吸着分離させ、ついで水洗いののちに4 M NH<sub>4</sub>OH 溶液で溶出させる。このオクトパミンを NaIO<sub>4</sub> で酸化させ、生じたp-ヒドロキシベンツアルデヒドを330 nmで吸光度を測定するのである。Blank としては、煮沸失活させた酵素源を用いる他は、すべて上述の操作を行って得た値を用いた。なお、この方法によるオクトパミ

ンの回収率を調べると、略100%であった。

## 結 果

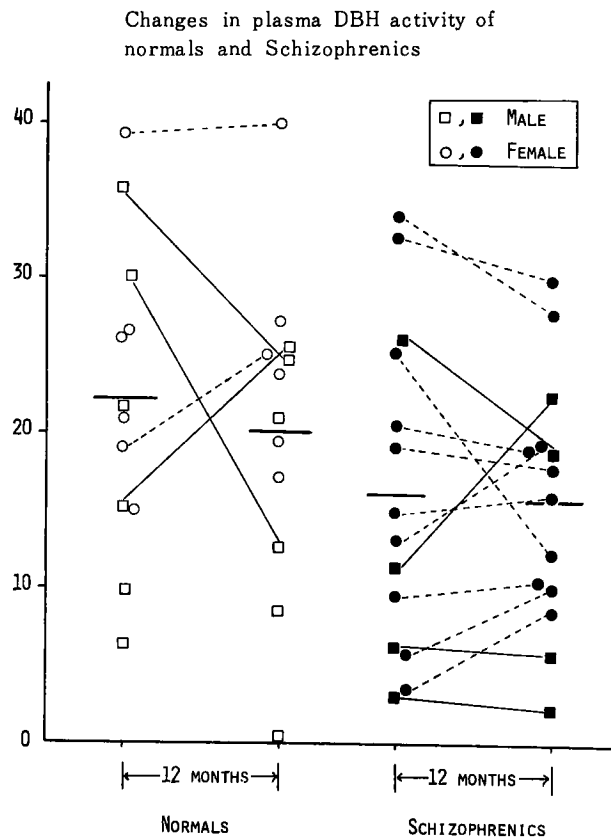
分裂病群の個々の症例における、血漿 DBH 活性値は表 1 と図 1 に示した。第 1 回の測定値の範囲は、3.0~34.0 International units ( $\mu\text{mol}/\text{min}$ )/liter (以下 I. U./L. と略す)であり、平均値と S. D. は  $16.0 \pm 10.5$  I. U./L. であった。第 2 回目の値の範囲は 2.2~29.9 I. U./L. であり、平均値と S. D. は  $15.7 \pm 8.0$  I. U./L. であった。

正常対照群の個々の値は、図 1 に示したが、第 1 回の測定値の範囲は 6.4~39.3 であり、平均値と S. D. は  $22.1 \pm 10.0$  であった。第 2 回の値の範囲は、0.1~

図 1. 対照と分裂病の個々の症例における血漿 DBH 活性と、その経年的変動

白い角印と丸印はそれぞれ対照の男と女を示し、黒い角印と丸印は分裂病の男と女を示し、さらに実線(男)と破線(女)で結んだ測定値は同一個人の約 1 ケ年の間隔をおいたものである。各群の中央に引いた黒い横棒は平均値を示す。

分裂病例はすべて経年的に測定されているが、対照例は 5 名(男 3 名、女 2 名)のみが 2 度測定されている。一見して、血漿 DBH 活性には、広い範囲で個人差のあることがわかる。また対照と分裂病の両群ともに、経年的にあまり変動を示さない例と、増減どちらかに大きく変動する個体とに 2 大別できるような印象を受ける。



39.9であり、平均値と S. D. は20.4±10.1であった。

2度にわたる分裂病群と対照群の血漿 DBH 活性の測定値は、男女別および全員に分けて、平均値と S. D. にして、表3にまとめて示した。平均値で見ると限りにおいては、両群ともに経年的変化は統計的に有意なものではなかった。対照群における全員が2度にわたって追跡調査されたのでないことは対象と方法の項でことわっておいたが、重複測定された5名の DBH 活性値のみをまとめてみると、その値の範囲は第1回目が19.1~39.3であり、第2回目は12.6~39.9であった。平均値と S. D. はそれぞれ第1回目が27.9±10.4と第2回目は25.5±9.7であった。いずれの平均値も、対照群全員の平均値よりも少し高いが、この重複対照例群の平均値の経年的変化はやはり有意のものではなかった。

分裂病群と対照群の平均 DBH 活性値は、2度にわたる測定の間有意の変化は認められなかったが、両群における個々の症例の血漿 DBH 活性にはかなり大きな経年的変化が認められた。すなわち、第1回測定時の DBH 活性の値に対する百分率で第2回目の値をもとめると、分裂病症例では50~250%の範囲にあり、相当大きな増減が認められた。重複測定された対照例においても、42~166%の範囲で増減が示されていた(図1)。

表3に示された2度にわたる分裂病群の血漿 DBH 活性は、それぞれの対照群と比較して、やや低い平均値を示したが、この差は統計的には有意ではなかった。

なお、分裂病群と対照群との DBH 活性を、男女に分けて比較すると、いずれの群においても、2回にわたる測定時に、男より女の平均 DBH 活性値の方がやや高い値を示した。統計的処理では、対照群の第2回目の測定値においてのみ傾向差が示された

表3. 正常対照群と分裂病群の血漿 DBH 活性

すべての値は、括弧内に示す測定数(N)に対する平均値と標準偏差値であらわしている。対照群と分裂病群は、男女別および全員に分けて DBH 活性をまとめている。また各群の2度にわたる DBH 活性は、1975年と1976年の各段に示している。two-tailed Students't-test を用いて統計的処理を行ったが、対照群に対する分裂病群の平均 DBH 活性の低下は有意とはならず、また対照群と分裂病群とにおける DBH 活性には経年的有意差は認められなかった。対照と分裂病の両群を、それぞれ男女に分けて DBH 活性を見ると、常に女の方がかなり高い平均値を示すが、統計的には対照群の1976年の測定値(15.3対25.4)のみに傾向差があった(P < 0.1)。

	NORMALS			SCHIZOPHRENICS		
	MALE	FEMALE	TOTAL	MALE	FEMALE	TOTAL
1975	19.8±11.5 (N=6)	24.5±8.5 (N=6)	22.1±10.0 (N=12)	11.6±10.1 (N=4)	17.7±10.6 (N=10)	16.0±10.5 (N=14)
1976	15.3±10.0 (N=6)	25.4±8.0 (N=6)	20.4±10.1 (N=12)	12.3±9.8 (N=4)	17.1±7.2 (N=10)	15.7±8.0 (N=14)

(P < 0.1)。

## 考 察

分裂病群と対照群の両者において、個々の血漿 DBH 活性値にはかなり大きな範囲の差異が認められ、しかも2度にわたる測定時においてもそれぞれ同様の傾向が示された。永津ら<sup>29)</sup>によれば、54名の正常人の血清 DBH 活性値は3~100 I. U./L. であり、Meltzer ら<sup>26)</sup>も永津ら<sup>29)</sup>の測定方法によって73名の正常対照群で0.2~71.7の血清 DBH 活性値(26.4±15.2)を示しており、さらに Schanberg<sup>40)</sup>も同じ方法を用いて82人の健康人において2~100の活性値を示した。また Molinoff ら<sup>28)</sup>の酵素アイトープ連結法を用いて、Horwitz ら<sup>13)</sup>は90名の健康対照群の血清 DBH 活性を調べ、5~581という大きな個人差の範囲を示し、Markianos ら<sup>24)</sup>もアイトープを用いた測定方法により91名の正常対照群で60.9±34.2という測定値を得ている。私たちの研究における、分裂病群も正常対照群も血漿 DBH 活性値は、上記した他の報告者たちの示す活性値の範囲内におさまる。いずれにしても、血清 DBH はきわめて大きな個体差のある活性値を示す酵素である。

分裂病群においても、正常対照群においても、血漿 DBH 活性が約1年間の間隔をおいた測定で平均値に大差を示さなかったが、個々の例では大きな増減が認められた。特に分裂病群においては、いずれの症例も精神症状に著しい変動が認められなかったにも拘らず、DBH 活性の増減は大きかった。血清 DBH 活性は遺伝的制御下にあることが強調され<sup>35,46)</sup>個人においては経時的変動が少ない<sup>14,26,29)</sup>とされている。永津<sup>29)</sup>は1名の健康成人男子を20日間にわたり血清 DBH 活性を追跡して、最低値に対して最高値はわずかに7%増であったと述べた。Horwitz<sup>13)</sup>

は12名の高血圧患者の血清 DBH 活性を数ヶ月間反復測定したところ、その値の変動はきわめて狭い範囲であった。Meltzer ら<sup>26)</sup>も2名の正常対照者と6名の精神病患者(分裂病と情動病)を2ヶ月間にわたって血清 DBH 活性を反復測定したが、両者ともに活性値の変化率は5~15%の範囲であったと述べて、この変化は主に実験誤差の内に入るものとした。これらの報告は、追跡の長さにおいて私たちの場合と異なるが、その DBH 活性の経時的変動についても成績が一致しない。

大宮司ら<sup>5)</sup>は28名の分裂病患者を約30日間追跡して、精神症状の変動の大きい症例では血清 DBH 活性値の変動が大きく(初回測定時に対する百分率であらわすと、50%~200%の値を示した)、症状の比較的安定した症例では DBH 活性値の変動が少なかったと述べている。大きな DBH 活性値の変動という点では、私たちの成績と一致するが、私たちの分裂病患者では症状に殆ど変化のなかった症例を調べたのであり、しかも対照例においても DBH 活性の大きな変動が認められたので、大宮司らと異なる点もある。正常対照例でも、一見症状の安定しているように見える慢性分裂病例においても、1年間の経過のうちには、よく気づかれぬ外部環境因子や内部因子の影響によって血清 DBH 活性が変化するのかもしれないが、今後の研究を待たなければならない。もっとも私たちの研究対象の一部(分裂病患者と対照例の両者において)では、血漿 DBH 活性の経年的変動は10%以下であった。従って長い期間にわたって DBH 活性の変化の少ない個体もあるようである。分裂病群を血清 DBH 活性値という点から、大きな経時的変動を示す症例群とあまり変動を示さない群に分けて、自律神経機能などを指標にして調べたり、さらに向精神薬に対する反応を調べたりすることにより、分裂病の細分類や治療薬に対する反応の予測などに役立ちはしないかと期待している。

血漿 DBH 活性値は、対照群と分裂病群との両者において、男性に比較して女性の方が常に高い平均値を示した。この点に関しては、永津ら<sup>29)</sup>が正常健康人の血清 DBH 活性を、男女に分けて示しているが、男では $41.9 \pm 26.4$  ( $N = 34$ )、女では $43.8 \pm 28.5$  ( $N = 20$ )であった。女の方がわずかに高いが、永津らはこの平均 DBH 活性値の性差には言及していない。その他の報告では、男女に分けて DBH 活性値を観察してなかった。永津らの報告<sup>29)</sup>における性差に較べると、私たちの場合ははるかに大きな男

女差を示したが、統計的処理を行ったところでは対照群の第2回目の測定において女の血漿 DBH 活性平均値が有意に高かった ( $P < 0.1$ ) だけで、その他はすべて有意差とはならなかった。

動物の血清や脳における DBH 活性の研究<sup>18,27,33,37,38,44)</sup>でも、殆ど雄性動物を用いているか、または性を区別しないで使用しており、従って血清や脳の DBH 活性の性差については全く調べられていない。私たちは、分裂病群や健康者群において、血小板 MAO 活性の研究を続けてきたが、男より女の平均 MAO 活性の方が高いことを確かめ、その理由について考察した<sup>42)</sup> 今後の DBH 活性の研究においては、血液を含めた身体諸組織について、性差について調べて行く必要があると思う。

さて、私たちの研究で、分裂病群における血漿 DBH 活性の平均値は、対照群の平均値に比較してわずかに低かったが、統計的には有意差とはならなかった。Meltzer ら<sup>26)</sup>は分裂病群の血清 DBH 活性を測定しており、平均値では対照群より13%低い値を得たが、統計的な有意差ではなかった。さらに Meltzer らは、分裂病群を、急性群と慢性群、また paranoid 群と nonparanoid 群に分けて DBH 活性を調べたが、いずれも対照群に対して有意差を示さなかった。Goldstein ら<sup>9)</sup>も、酵素アイソトープ連結法を用いて、やはり分裂病群と対照群の間に、血清 DBH 活性値の有意差を認めることができなかった。ところが、Markianos ら<sup>24)</sup>は血清(酵素源)と  $^{14}\text{C}$ -tyramine を反応させ、一定量の反応混合液をシリカゲル薄層板上に展開させ、放射能スキャンナーで  $^{14}\text{C}$ -octopamine のピークを認め、これより血清 DBH 活性値を求めるという方法を用いて、分裂病群においては対照群に較べて有意に高い DBH 活性値を得た。Markianos らによれば、血清 DBH 活性の増加は生理的作用点におけるこの酵素の減少と解釈されている。DBH が減少すれば、ノルエピネフリンの生合成系でドーパミン水酸化が律速段階となり、ドーパミンがノルアドレナリン性神経系に蓄積し、それが“偽性”神経伝達物質として働く可能性があるというのである。また血清 DBH 活性の高い人々は、ストレスや薬剤に対して感受性が高い可能性があると言明している。Markianos らの成績においてのみ、血清 DBH 活性が高いのは、単に測定方法の相違によるものか、もっと他の要因があるのか不明である。

分裂病群における血清 DBH 活性(と血漿 DBH 活性)が正常範囲であることは、Wise ら<sup>47)</sup>の分裂

病脳における DBH 活性低下の報告から抱いた予想とは異なるものであった。もっとも分裂病血清の DBH 活性が高いという結果から、生理的作用点(ノルアドレナリン性シナプス?)における DBH の減少があるとする Markianos<sup>24)</sup> の解釈は、Stein ら<sup>43)</sup> の仮説に矛盾するものではない。いずれにしても、血清 DBH 活性は脳 DBH 活性とは何ら関係のないものであるのか、あるいは Wise らの成績は、やはり Wyatt ら<sup>5)</sup> の指摘するように、死後脳における artefact なのか、なお今後の検討を要する問題である。さらに、血清を含めた諸組織における DBH 活性のみならず、ドーパミンやノルエピネフリンの正確な測定が行われなければならないことは当然であろう。

### 結 語

Wise と Stein<sup>43)</sup> は、慢性分裂病患者の死後脳において、ドーパミンからノルエピネフリンを生成するドーパミン- $\beta$ -水酸化酵素 (DBH) の活性が低下している、と報告した。この DBH 活性は、血清(または血漿)の中においても認められ、分裂病患者群の血清 DBH 活性が測定されたが、その所見は必ずしも一致していない。

私たちは、14名の慢性分裂病患者(男4名と女10名、年齢は $40.6 \pm 8.3$ 歳)の血漿 DBH 活性を、約1年の間隔をおいて2度測定して、経時的変動を調べたり、またそれぞれ対照群と比較した。血漿 DBH 活

性は、永津ら<sup>29)</sup>の方法に準じて測定した。

先ず血漿 DBH 活性は、分裂病群と対照群の両者において、大きな個人差が認められた。この DBH 活性の大きい範囲での個体差は、永津ら<sup>29)</sup>をはじめ多くの報告者の示すところである。

分裂病群の血漿 DBH 活性の平均値は2度とも、対照群の平均値に比較するとわずかに低かったが、統計的には有意でなかった。また2度にわたる分裂病群の DBH 活性の平均値を較べても、経年的な変化は認められなかった。

分裂病の個々の症例の血漿 DBH 活性を調べると、これらの患者が慢性欠陥状態であって分裂病症状が殆ど著しい変化を示さない症例であったにも拘らず、DBH 活性には大きな経年的変動(増加または減少)が認められた。この個体における大きな経年的変動の傾向は、対照例においても認められた。

分裂病群と対照群の血漿 DBH 活性は、いずれも性差を示し、男より女の方が高い傾向があった。

血中 DBH はノルエピネフリンとともに交感神経終末より放出されたものとされており<sup>44)</sup> 交感神経活動の指標と考えられるが、血漿 DBH 活性と脳中 DBH 活性とは直接の関係はないようである。しかし同一個体で脳と血漿の DBH 活性を同時測定するまでは、結論を出すことはできない。

本研究は、文部省科学研究費(総合 A) No. 037032 による。三船通雄院長と東漸院長の援助と理解を感謝する。

### 文 献

- 1) Axelrod, J.: Noradrenaline: fate and control of its biosynthesis. *Science*, **173**, 598-606, 1971.
- 2) Belmaker, R., Beckmann, H., Goodwin, F., Murphy, D., Pollin, W., Buschsbaum, M., Wyatt, R., Ciaranello, R. and Lamprecht, F.: Relationships between platelet and plasma monoamine oxidase, plasma dopamine- $\beta$ -hydroxylase, and urinary 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol. *Life Sci.*, **16**, 273-280, 1975.
- 3) Chase, T. N., Gordon, E. K. and Ng, L. K. T.: Norepinephrine metabolism in the central nervous system of man: studies using 3-methoxy-4-hydroxyphenylethylene glycol levels in cerebrospinal fluid. *J. Neurochem.*, **21**, 581-587, 1973.
- 4) Coyle, J. T. and Axelrod, J.: Dopamine- $\beta$ -hydroxylase in the rat brain; developmental characteristics. *J. Neurochem.*, **19**, 449-459, 1972.
- 5) 大宮司 信, 岡田文彦, 斉藤嘉郎, 浅野 裕, 藤枝俊儀, 里見龍太, 今 裕, 山下 格, 諏訪 望, 伊藤 耕三, 石金昌晴: 精神分裂病増悪期における血清ドーパミン- $\beta$ -水酸化酵素 (DBH) 活性の縦断面的検討. *精神薬療基金研究年報*, **7**, 95-99, 1975.

- 6) Domino, E. F. and Davis, J. M. (eds.): Neurotransmitter balances regulating behavior. NPP Books, Ann Arbor, 1975.
- 7) Feighner, J. P., Robins, E., Guze, S. B., Woodruff, Jr., R. A., Winokur, G. and Nunoz, R.: Diagnostic criteria for use in psychiatric research. Arch. Gen. Psychiat., **26**, 57-63, 1972.
- 8) Freedman, D. X. (ed.): Biology of the major psychoses; a comparative analysis. Raven Press, New York, 1975.
- 9) Goldstein, M., Freedman, L. S., Ebstein, R. P. and Park, D. H.: Studies on dopamine-beta-hydroxylase in mental disorders. J. Psychiat. Res., **11**, 205-210, 1974.
- 10) Heston, L. L.: The genetics of schizophrenic and schizoid disease. Science, **167**, 249-256, 1970.
- 11) Horwitz, D., Alexander, R. W., Lovenberg, W. and Keiser, H. R.: Human serum dopamine-beta-hydroxylase. Relationship to hypertension and sympathetic activity. Circ. Res., **32**, 594-595, 1973.
- 12) Hotson, J. R. and Langston, J. W.: Disulfiram-induced encephalopathy. Arch. Neurol., **33**, 141-142, 1976.
- 13) Goseph, M. H., Baker, H. F., Johnstone, E. C. and Crow, T. J.: Determination of 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol conjugates in urine. Application to the study of central noradrenaline metabolism in unmedicated chronic schizophrenic patients. Psychopharmacology, **51**, 47-51, 1976.
- 14) 加藤 武, 葛谷博敏, 永津俊治, 岡田 保: 血清, 組織のドーパミン- $\beta$ -水酸化酵素の活性測定法. 臨床化学1, 198-204, 1972.
- 15) Kato, T., Kuzuya, H. and Nagatsu, T.: A simple and sensitive assay for dopamine-beta-hydroxylase activity by Dual-Wavelength spectrophotometry. Biochem. Med., **10**, 320-328, 1974.
- 16) Kirshner, N., Schangerg, S. M., Sage, H. J.: Homospecific activity of serum and tissue dopamine- $\beta$ -hydroxylase. Life Sci., **17**, 423-430, 1975.
- 17) Kolb, L. C.: Noyes' modern clinical psychiatry. Seventh Edition, Asian Edition. W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1968.
- 18) Lamprecht, F., Eichelmann, B., Thoa, N. B., Williams, R. B. and Kopin, I. J.: Rat fighting behavior: serum dopamine-beta-hydroxylase and hypothalamic tyrosine hydroxylase. Science, **177**, 1214-1215, 1972.
- 19) Lamprecht, F., Ebert, M. H., Turck, I. and Kopin, I. J.: Serum dopamine-beta-hydroxylase in depressed patients and the effect of electroconvulsive shock treatment. Psychopharmacologia (Berl.), **40**, 241-248, 1974.
- 20) Maas, J. W. and Landis, D. H.: In vivo studies of the metabolism of norepinephrine in the central nervous system. J. Pharmacol. Exp. Ther., **163**, 147-162, 1968.
- 21) Maas, J. W., Fawcett, J. A. and Dekirmenjian, H.: Catecholamine metabolism, depressive illness, and drug response. Arch. Gen. Psychiat., **26**, 252-263, 1972.
- 22) Maas, J. W., Dekirmenjian, H., Garver, D., Redmond, D. E. and Landis, D. H.: Excretion of catecholamine metabolites following intraventricular injection of 6-hydroxydopamine in the Macaca Speciosa. Euro. J. Pharmacol., **23**, 121-130, 1973.
- 23) Mannano, E., Kirshner, N. and Nashold, B. S.: The metabolism of ( $C^{14}$ ) noradrenaline by cat brain in vivo. J. Neurochem., **10**, 373-379, 1963.
- 24) Markianos, E. S., Nystrom, I., Reichel, H. and Matussek, N.: Serum dopamine- $\beta$ -hydroxylase in psychiatric patients and normals. Effect of d-amphetamine and haloperidol. Psychopharmacol., **50**, 259-267, 1976.



- 25) Matthysse, S. W. and Kety, S. S. (eds.): Catecholamines and schizophrenia. Pergamon Press, Oxford, 1975.
- 26) Meltzer, H. Y., Cho, H. W., Carroll, B. J. and Russo, P.: Serum dopamine- $\beta$ -hydroxylase activity in the affective psychoses and schizophrenia. Arch. Gen. Psychiat., **33**, 585-591, 1976.
- 27) Molinoff, P. B., Brimijoin, S. and Weinshilboum, R.: Neurally mediated increase in dopamine-beta-hydroxylase activity. Proc. Natl. Aca. Sci. USA, **66**, 453-458, 1970.
- 28) Molinoff, P. B., Weinshilboum, R. and Axelrod, J.: A sensitive enzymatic assay for dopamine-beta-hydroxylase. J. Pharmacol. Exp. Ther., **178**, 425-531, 1971.
- 29) Nagatsu, T. and Udenfriend, S.: Photometric assay of dopamine-beta-hydroxylase activity in human blood. Clin. Chem., **18**, 980-983, 1972.
- 30) 永津俊治: 血清ドーパミン- $\beta$ -水酸化酵素について—血清酵素の活性型と不活性型—. 生化学, **46**, 53-66, 1974.
- 31) Nagatsu, T., Ikuta, K., Numata, Y., Kato, T., Sano, M., Nagatsu, I., Umezawa, H., Matsuzaki, M. and Takeuchi, T.: Vascular and brain DBH activity in young spontaneously hypertensive rats. Science, **191**, 290-291, 1976.
- 32) Pollin, W.: A possible genetic factor related to psychosis. Amer. J. Psychiat., **128**, 311-317, 1971.
- 33) Post, R. N., Gordon, E. K., Goodwin, F. K. and Bunney, Jr. W. E.: Central norepinephrine metabolism in affective illness: MHPG in the cerebrospinal fluid. Science, **179**, 1002-1003, 1973.
- 34) Reis, D. J. and Molinoff, P. B.: Brain dopamine- $\beta$ -hydroxylase; regional distribution and effects of lesions and 6-hydroxydopamine on activity. J. Neurochem., **19**, 195-204, 1972.
- 35) Ross, S. B., Wetterberg, L. and Myrhed, M.: Genetic control of plasma dopamine-beta-hydroxylase. Life Sci., **12**, 529-532, 1973.
- 36) Rush, R. A. and Geffen, L. B.: Radioimmunoassay and clearance of circulating dopamine-beta-hydroxylase. Circulation Res., **31**, 444-452, 1972.
- 37) Saavedra, J. M., Brownstein, M., Palkovits, M., Kizer, J. S. and Axelrod, J.: Tyrosine hydroxylase and dopamine- $\beta$ -hydroxylase: distribution in the individual rat hypothalamic nuclei. J. Neurochem., **23**, 869-871, 1974.
- 38) Saavedra, J. M. and Zivin, J.: Tyrosine hydroxylase and dopamine-beta-hydroxylase: distribution in discrete areas of the rat limbic system. Brain Res., **105**, 517-524, 1976.
- 39) Schanberg, S. M., Schildkraut, J. J. and Brees, G. R.: Metabolism of normetanephrine- $H^3$  in rat brain—identification of conjugated 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol as the major metabolite. Biochem. Pharmacol., **17**, 247-254, 1968.
- 40) Schanberg, S. M., Stone, R. A., Kirshner, N., Gunnels, J. C. and Robinson, R. P.: Plasma dopamine-beta-hydroxylase: A possible aid in the study and evaluation of hypertension. Science, **183**, 523-524, 1974.
- 41) Schildkraut, J. J. and Kety, S. S.: Biogenic amines and emotion. — Pharmacological studies suggest a relationship between brain biogenic amines and affective state. Science, **156**, 21-30, 1967.
- 42) 庄盛敏彦, 金行孝雄, 富海五郎, 小林清史, 高坂睦年: 精神分裂病者における血小板 MAO 活性と向精神薬の影響について. 精神薬療基金研究年報, **7**, 100-104, 1975.
- 43) Stein, L. and Wise, C. D.: Possible etiology of schizophrenia: progressive damage to the noradrenergic reward system by 6-hydroxydopamine. Science, **171**, 1032-1036, 1971.
- 44) Weinshilboum, R. M., Kventnansky, R., Axelrod, J. and Kopin, I. J.: Elevation of serum dopa-

- mine-beta-hydroxylase activity with forced immobilization. *Nature (New Biol.)*, **230**, 387-388, 1971.
- 45) Weinshilboum, R. M., Nguyen, B. T., Johnson, D. G., Kopin, I. J. and Axelrod, J. : Proportional release of norepinephrine and dopamine-beta-hydroxylase from sympathetic nerves. *Science*, **174**, 1349-1351, 1971.
- 46) Weinshilboum, R. M., Raymond, F. A., Elveback, L. R. and Weidman, W. H. : Serum dopamine-beta-hydroxylase activity : sibling-sibling correlation. *Science*, **181**, 943-945, 1973.
- 47) Wise, C. D. and Stein, L. : Dopamine-beta-hydroxylase deficits in the brains of schizophrenic patients. *Science*, **181**, 344-347, 1973.
- 48) Wise, C. D. and Stein, L. : A comment on Wyatt et al's article. *Science*, **187**, 370, 1975.
- 49) Wooten, G. F. and Cardon, P. V. : Plasma dopamine-beta-hydroxylase activity. Elevation in man during cold pressor test and exercise. *Arch. Neurol.*, **28**, 103-106, 1973.
- 50) Wyatt, R. J., Saavedra, J. M. and Axelrod, J. : A dimethyltryptamine-forming enzyme in human blood. *Am. J. Psychiatry*, **130**, 754-760, 1973.
- 51) Wyatt, R. J., Schwartz, M. A., Erdelyi, E. and Barchas, J. D. : Dopamine beta-hydroxylase activity in brains of chronic schizophrenic patients. *Science*, **187**, 368-370, 1975.

**Plasma dopamine- $\beta$ -hydroxylase activity in the chronic schizophrenia****T. SHOHMORI, T. KANEYUKI, K. MITANI,****T. DOI and M. KOHSAKA**

Institute for Neurobiology, Okayama University Medical School

Okayama, Japan

Dopamine-beta-hydroxylase (DBH, EC 1.14.2.1) is the enzyme responsible for the final step in norepinephrine biosynthesis and recently the development of a sensitive assay system has permitted the detection of DBH activity in serum, brain and other tissues. Wise and Stein were the first to report a significant DBH activity reduction in post-mortem brains obtained from chronic schizophrenic patients. After this report, several studies were performed on serum DBH activity in schizophrenic subjects without any consistent results.

In this study we examined plasma DBH activity in 14 chronic schizophrenic in-patients (4 males and 10 females,  $40.6 \pm 8.3$  years). The patient plasma DBH activities were investigated twice at intervals of 12 months and compared with normal volunteers. The volunteers were 12 laboratory personnel (6 males and 6 females,  $31.5 \pm 11.6$  years) in the first control group, and 12 laboratory personnel (6 male and 6 females,  $30.6 \pm 7.2$  years) in the second control group. Five of the same laboratory personnel (3 males and 2 females) were tested in both control groups. Plasma DBH activity was determined according to the photometric assay by Nagatsu and Udenfriend using tyramine as substrate. DBH activity was expressed in international units ( $\mu\text{mol/min}$ )/liter plasma (I.U./L.). Statistical comparisons were made with two-tailed Students' t-test.

DBH activities ranged widely from 3.0 to 34.0 I.U./L. (in the first determination) and from 2.2 to 29.9 (in the second) in the schizophrenic group, while ranging from 6.4 to 39.3 (in the first) and from 0.1 to 39.9 (in the second) in the control group. The two mean values of patient plasma DBH activity (16.0 in the first and 15.7 in the second) were insignificantly lower than the corresponding control values (22.1 in the first and 20.4 in the second). There was no difference between the two mean values of plasma DBH activity in the schizophrenic group.

A consistent tendency for higher plasma DBH activity was recognized in females than in males both in the control and in the schizophrenic group.

The plasma DBH activity of individual subjects both in the schizophrenic group and in the control group who had two determinations at intervals of 12 months, showed rather great variations (50% decrease to 150% increase in the schizophrenic and 58% decrease to 66% increase in the control) over one year period without any appreciable psychological and psychotic changes.

We failed to find any abnormal levels of DBH in chronic schizophrenic plasma whereas Wise and Stein observed a reduced DBH activity in chronic schizophrenic brains. No relationship between plasma (or serum) DBH activity and brain DBH activity would be expected on the basis of our study and other previous works.