

# 精神分裂病における 血小板モノアミン酸化酵素活性の研究

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・土 井 亨  
三 谷 和 史・高 坂 睦 年

(昭和52年9月21日受稿)

## いとぐち

精神分裂病(分裂病)は精神科臨床において最も出会うことの多い精神病であり、人格の崩壊に至ることもある難病である。多くの分裂病研究者の努力にもかかわらず、分裂病の病因はまだ明らかにされていないし、科学的に根拠のある治療法が確立されていない。

ヒト生体の脳実質には生化学的に接近できないがこれが分裂病の生物学的研究上の大きな弱点となっている。そこで脳の代謝を反映しているようなモデルを、身体の一部に採さなければならない。

Murphy と Wyatt<sup>28</sup>(1972) ははじめて、分裂病における血小板モノアミン酸化酵素(monoamine: O, oxidoreductase (deaminating); EC 1. 4. 3. 4) (MAO)活性の低下を報告した。これは、MAO 阻害剤の服用で精神病状態をひきおこすという報告<sup>7)</sup>とともに、分裂病脳に生体アミン代謝異常があることを示唆した。続いて、Wyatt ら<sup>65)</sup>は、対の一方のみが、分裂病を発病している一卵性双生児群の血小板 MAO 活性を調べ、発病群と非発病群の両方の酵素活性が低下していることを認め、この血小板 MAO 活性低下は分裂病傾病性を示す遺伝的指標であると提唱した。Murphy ら<sup>28)</sup>の予想に反して、分裂病の死後脳の研究<sup>8,14,46,47)</sup>では、脳における MAO 活性低下は認められなかった。

MAO は serotonin, norepinephrine, dopamine のとき生体アミンの酸化的脱アミノ化に関与している重要な酵素である。MAO は、血小板や脳を含めて、身体組織に広く存在している。<sup>66)</sup> MAO はポリアクリルアミド・ゲル電気泳動法で数個の泳動帯に分かれる。<sup>18,45,60)</sup> ヒト脳の MAO は電気泳動的には 4 個<sup>6)</sup> であるが、ヒト血小板の MAO は単一である。<sup>6)</sup> また MAO は、基質特異性、<sup>18,67,68)</sup> 阻害剤に対する感受性、<sup>16,53)</sup> 熱に対する安定性<sup>53,50)</sup> および抗原性<sup>10)</sup> から区別され、脳の MAO は少くとも A, B 2 つの型に区別されている。<sup>16,30)</sup> ヒトの血小板 MAO は benzylamine を特異的基質とし、pargyline で活性が阻害されるので、B型に近いとされている。<sup>30,39)</sup>

血小板は上述した MAO を含有しているのみならず、モノアミンを能動的に取込んだり、貯蔵したり、レセルピンやアンフェタミンによってモノアミンを放出する。<sup>1,50)</sup> 従って血小板はモノアミンの合成能を欠く以外は、シナプトソーム(神経細胞の一部)と生化学的、薬理的に共通する性質をもっているため、血小板は手に入れ易い脳のモノアミン含有神経細胞のモデルと考えられている。<sup>25,51,58)</sup>

さて、Murphy ら<sup>28,65)</sup>に続いて、分裂病の血小板 MAO 活性に関する報告<sup>3,11,13,24,26,32,33,42,47,48,57,61,71)</sup> がなされたが、必ずしも所見の一致を見ていない。所見の一致しない理由ははっきりしないが、ひとつには、MAO がミトコンドリア外膜の膜構造にしっかりと

組み込まれた酵素であり<sup>6)</sup>、酵素標品を作る技術をはじめとして測定方法に問題があると思われる。Murphy ら<sup>26)</sup>をはじめとして、すべての報告で個々の、MAO 活性には大きな変動幅があり、分裂病群と対照群とを平均値で比較すると有意差となっても、実際には両群に重なりあった値の部分もあり、これも所見の一致しない理由であろう。Murphy ら<sup>26)</sup>も血小板 MAO 活性は主に統計に基く比較においてのみ有用であり、個々の分裂病患者の評価をするのに診断的価値はないと、はっきり述べている。

血小板 MAO 活性低下は分裂病固有のものでなく Murphy ら<sup>26,27)</sup>は双極性うつ病で分裂病に近い血小板 MAO 活性低下を認めた。著者ら<sup>45,46)</sup>はてんかん患者に血小板 MAO 活性低下を認め、その他、Down 症状群<sup>4)</sup>、アルコール中毒の一部<sup>5)</sup>、鉄欠乏性貧血<sup>7)</sup>でも同様のことが報告された。

著者らは、Murphy ら<sup>26)</sup>に触発され、1974 年以来ヒト血小板 MAO 活性の研究を行ってきた。<sup>44,45,46,47,48,49)</sup> 分裂病では、統計的に有意な血小板 MAO 活性低下があることを確かめた。<sup>45,46)</sup> 著者らは、今までの研究の延長として、家族性分裂病患者を対象として血小板 MAO 活性を調べ、やはりこの酵素活性が低下していることを認めた。<sup>50)</sup> さらに、これらの家族性分裂病群の大部分を、ほぼ 1 年後に再び MAO 活性を測定し、個々の症例ではかなりの経年的変化を示すものもあったが、平均 MAO 活性はやはり対照群の平均値より有意に低下していた。またこれらとは別に少数の分裂病群を長期間にわたり、血小板 MAO 活性を反復測定したところ、かなりの経時的変化が認められた。

今までに、同一分裂病群を 1 年の間隔をおいて血小板 MAO 活性を測定し、その平均値が 2 度も有意に低下していたという報告はなく、また少数例ながら分裂病患者の血小板 MAO 活性を反復測定し、それらの症例の精神症状との対比を行なった報告はないので、不十分ではあるがこれらについて行なった著者らの研究の結果をまとめ、考察する。

## 対象と方法

### 1. 対象

I) 東病院(姫路市)と三船病院(丸亀市)に入院中の患者から、下記の条件をみたすものを選び、家族性分裂病群とした。

a) 3 親等以内の血縁者に、1 名以上の分裂病(またその疑い)が発生している。

b) 発病の時期が 30 才以前である。

c) 発病以来の経過中、次第に能動性の減退感情の鈍麻と不自然さ、自閉症がめだってきており表情が硬く乏しいことや独笑と独語があることから一貫して分裂病として診断されている。

d) 検査時、幻覚や妄想などの異常体験があってもあまり活発でなく、徘徊、衝動症などの異常行動があっても激しい精神運動性興奮は認められない。

e) 諸種の身体的疾患にかかっていない。

f) 反抗的、拒絶的傾向がなく、検査の主旨を説明すると協動的に肘静脈より血液を採取できる。

分裂病の診断は従来臨床で用いられている基準ののっとり、Feighner ら<sup>12)</sup>の基準を参考にしながら行ったものであり、分裂病の亜型分類は Kolb の教科書<sup>20)</sup>によった。

表 1 に 14 名の患者群の臨床的側面と血小板 MAO 活性値を示した。年令と罹病期間は、才 1 回目の検査時(1975 年)のものである。男の平均年令は 40.3 ± 3.2 才であり、女のそれは 40.8 ± 9.8 才であり、全体では 40.6 ± 8.3 才であった。平均罹病期間は 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 度の血小板 MAO 活性測定時に観察した臨床症状には殆ど推移は認められなかった。使用されている抗精神病薬にもあまり変りがなく、phenothiazine 系およびその類似薬剤(PZ)や butyrophenone 系薬剤(BP)が使用されていた。PZ としては、chlorpromazine (75~275 mg/日)、levomepromazine (150~250 mg/日)、ethopropazine (30 mg/日)、carpipramine (100 mg/日)、thiothixene (30 mg/日)および clothiapine (100 mg~150 mg/日)が用いられ、BP としては、haloperidol (4.5 mg/日)と dipiperon (100 mg/日)が用いられていた。血縁者における分裂病の発生状況は、同胞発生が 7 例にあり一番多く、親または子供に発病しているのが 4 例あって次に続いた。

これら分裂病の対照として、当脳代謝研究施設の職員の中から、協力を得たものを当てた。いずれも心身共に健康であり、血縁者に分裂病の発生はないものであった。才 1 回調査時は総員 11 名で、男が 5 名であり、女は 6 名であって、平均年令はそれぞれ 29.0 ± 8.2 才と 24.3 ± 2.0 才であり、総員では 26.5 ± 5.9 才となった。才 2 回目は総員 12 名で、男女は 6 名ずつであり、平均年令は男が 35.2 ± 6.7 才、女が 26.2 ± 4.1 才、総員で 30.7 ± 7.1 才であった。才

表1. 分裂病患者の臨床的側面と血小板 MAO 活性

| No. | Name   | Sex | Age | Duration of Illness | Subtype   | Drugs  | Familiarity            | Platelet MAO Activity |       |
|-----|--------|-----|-----|---------------------|-----------|--------|------------------------|-----------------------|-------|
|     |        |     |     |                     |           |        |                        | 1975                  | 1976  |
| 1   | Mi. T. | M   | 38  | 22 y                | Hebe.     | BP, PZ | Brother                | 0.350                 | 0.590 |
| 2   | K. Y.  | M   | 43  | 24 y                | Hebe.     | PZ     | Sister                 | 0.763                 | 0.564 |
| 3   | N. S.  | M   | 37  | 12 y                | Hebe.     | PZ, BP | Father                 | 0.466                 | 0.424 |
| 4   | T. K.  | M   | 43  | 22 y                | Hebe.     | PZ     | Niece                  | 0.415                 | 0.293 |
| 5   | U. S.  | F   | 50  | 20 y                | Hebe.     | PZ     | Daughter               | 0.588                 | 0.609 |
| 6   | Ma. C. | F   | 42  | 11 y                | Hebe.     | BP     | Sister, Uncle          | 0.701                 | 0.593 |
| 7   | I. S.  | F   | 31  | 17 y                | Hebe.     | BP     | Brothers (2)<br>Sister | 0.513                 | 0.638 |
| 8   | K. T.  | F   | 39  | 15 y                | Hebe.     | PZ     | Brothers (2)           | 0.404                 | 0.508 |
| 9   | F. T.  | F   | 34  | 16 y                | Hebe.     | PZ     | Brothers (2)           | 0.396                 | 0.515 |
| 10  | S. H.  | F   | 46  | 28 y                | Hebe.     | PZ     | Brother                | 0.387                 | 0.487 |
| 11  | T. H.  | F   | 21  | 6 y                 | Hebe.     | PZ, BP | Mother                 | 0.751                 | 0.695 |
| 12  | I. M.  | F   | 44  | 14 y                | Hebe.     | PZ     | Cousin                 | 0.320                 | 0.512 |
| 13  | H. T.  | F   | 53  | 25 y                | Hebe.     | PZ     | Nephew                 | 0.660                 | 0.625 |
| 14  | A. K.  | F   | 48  | 22 y                | Schizoaff | PZ     | Sons (2)               | 0.333                 | 0.544 |

M = male, F = female, Hebe = hebephrenic, Schizoaff = schizoaffective, PZ = phenothiazine, BP = butyrophenone, 血小板 MAO 活性の単位は, nmoles/mg protein/20min である.

1回の対照群11名のうち6名(男女3名ずつ)が2回の対照12名の半数を占めていた。

II) 上記の分裂病群とは別に, 当脳代謝研究施設臨床部門に入院中または外来通院中の6名の分裂病群(男2名, 女4名)と正常対照(男1名)より反復して血小板を収集して, MAO活性と臨床症状との相関関係を長期間にわたって調べた。個々の分裂病例の臨床的側面は結果の項で, MAO活性と共に述べる。

III) さらに, 血小板 MAO 活性の日内変動を調べるために, 正常対照(男1名, 42才), 分裂病(男1名, 27才, 女1名, 19才), てんかん(向反発作, 男1名, 22才)の4名を対象として, 午前9時より午後6時までの間に, 3~4回反復して血小板を収集し MAO 活性を調べた。

## 2. 血小板分離法

著者らが今まで用いてきた方法<sup>44,46,47,48,49</sup>は Wyatt<sup>40</sup>の方法を少し改変したものであるが, 先ず検査の主旨を説明したのちに, 対象の肘静脈より乾燥したポリエチレン製注射器を用いて, ゆっくり採血した。6~8mlの血液を直ちに抗凝固剤 ACD-A 液<sup>40</sup>(クエン酸16mg, クエン酸ソーダ49mg および dextrose 41mg を 2mlの水に溶かした液)1mlを予め入れてあるポリエチレン製の試験管にゆっくり管壁を伝わらせながら流しこんだ。試験管に栓をして, 静かに ACD-A 液と血液とを十分に混和したのちに, 血小板分離操作まで水浴中に保存した。高橋ら<sup>57</sup>も記述

しているが, 氷浴保存4~5時間以内では酵素活性は殆ど変化しなかった。

先ず, 血液を170 x gの低速回転で4℃以下に冷却して10分間の遠心分離を行なうと, 血小板を豊富に含んだ血漿 (PRP) が得られた。この PRP をシリコン処理をしたピペットを用いて, 赤血球成分および境界部分と混合しないように, 吸い取り, 別のポリエチレン試験管に移した。この PRP をさらに 3,020 x g で10分間の冷却遠心分離して, 血小板沈渣を得た。血小板沈渣に冷却した生理食塩水 1ml を加え, 静かに pipetting をすることにより洗滌した。これを再び 3,020 x g で10分間冷却遠心分離して, 上清を傾捨した。このようにして得た血小板は, -20℃以下で MAO 活性の測定まで保存した。冷凍保存しておく, 8週間<sup>57</sup>を経ても酵素活性は変化しなかったと記されているが, 著者らは1~2週間のうちに次の MAO 活性の測定を行なった。

## 3. MAO 活性測定

MAO 活性の測定法には, 蛍光法<sup>21,53,56</sup> およびアイソトープ法<sup>23,52</sup>があるが, 著者らは, Wurtman<sup>52</sup>の方法を準用して, <sup>14</sup>C-tryptamine bisuccinate を反応基質として用いるアイソトープ法を用いてきた<sup>44,45,46,47,48,49</sup>

凍結保存していた血小板を融解し, 約0.5mlの0.1Mリン酸塩 buffer (pH7.4)を加え, 氷浴上で海上電気製 4280型振動子超音波破壊装置を用い, 3 amps, 30秒間超音波処理した。

超音波処理した血小板液 25  $\mu$ l (蛋白質量約90  $\mu$ g) に, 基質として  $^{14}$ C-tryptamine bisuccinate (specific activity 47mCi/mmol, New England Nuclear Co.) 23nCi (約5万dpm) と非放射性 tryptamine HCl の適量を用い, 0.1M リン酸塩 buffer (pH7.4) で全量を 300  $\mu$ l に調整した. この時の最終基質濃度は  $7.5 \times 10^{-6}$ M であった. この反応混合液に密栓を施し, 37°C で20分間振盪しながら incubate した. その後, 反応混合液に0.2ml の2N塩酸を加えて, 反応を停止した. これに6ml の toluene を加えて, 2分間激しく振盪し, 5分間 3,000 rpm で遠心分離した. toluene 層 4ml を count vial に移し,

scintillator (0.4% diphenyloxazole と 0.01% 1, 4-bis-2-(4-methyl-5-phenyloxazolyl)-benzene の toluene 溶液)10ml を加え, scintillation spectrometer (Aloka LSC-653型)を用いて放射エネルギーを測定した.

blank としては, 超音波処理した血小板液を10分間煮沸して酵素を失活させたものを, 反応混合液に加えた他は, すべて同じ操作をして得たものを用いた. 超音波処理後の血小板液の蛋白質量はLowry-Folin 法<sup>20)</sup>で測定した. MAO 活性は, 反応生成物の量(nmoles/mg protein/20分間)で表わした.

統計的分析は, Mann-Whitney U-test を用いて

表2. 対照群と分裂病群の血小板 MAO 活性

| Platelet MAO Activities in Normal and Schizophrenic Subjects (n moles metabolites/mg protein/20 min.) |                            |                            |                             |                            |                             |                             |
|---|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
|   | Normals                    |                            |                             | Schizophrenics             |                             |                             |
|   | Male                       | Female                     | Total                       | Male                       | Female                      | Total                       |
| 1975  | 0.682 $\pm$ 0.212<br>(N=5) | 0.880 $\pm$ 0.301<br>(N=6) | 0.790 $\pm$ 0.272<br>(N=11) | 0.492 $\pm$ 0.170<br>(N=4) | 0.505 $\pm$ 0.160<br>(N=10) | 0.503 $\pm$ 0.159<br>(N=14) |
| 1976  | 0.652 $\pm$ 0.171<br>(N=6) | 0.803 $\pm$ 0.120<br>(N=6) | 0.728 $\pm$ 0.161<br>(N=12) | 0.436 $\pm$ 0.149<br>(N=4) | 0.573 $\pm$ 0.069<br>(N=10) | 0.543 $\pm$ 0.100<br>(N=14) |

Each value is shown by Mean  $\pm$  S.D.

血小板 MAO 活性は反応生成物 (n moles/mg protein/20min) で表わされており, 各値は平均値  $\pm$  S.D. である. 統計的比較は各対照群に対して行なわれた (\* $p < 0.1$ , \*\* $p < 0.02$ , + $p < 0.1$ , ++ $p < 0.02$ ).

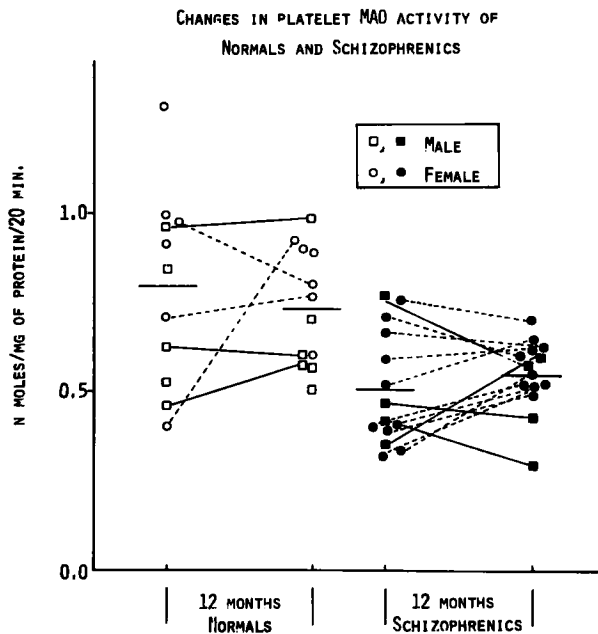


図1 対照群と分裂病患者の血小板 MAO 活性の経年的変化  
実線(男)または破線(女)で結んだ値は, 同一個体のものである.

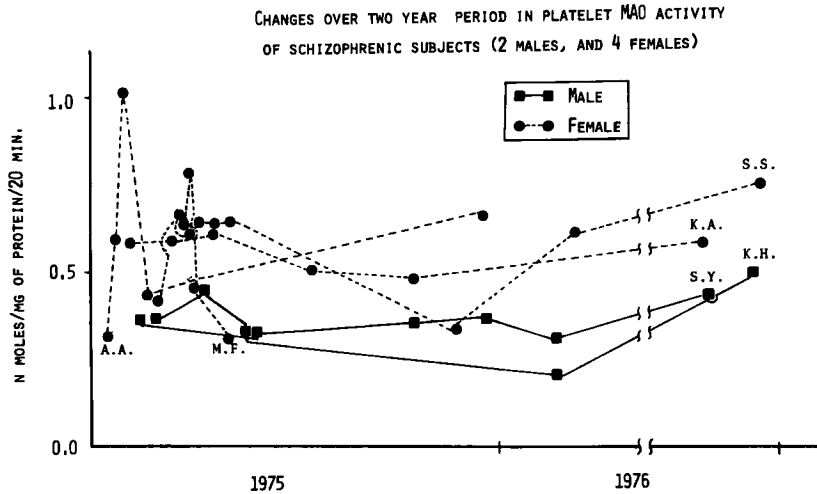


図2 分裂病の血小板 MAO 活性の長期にわたる変化

行なった。

### 結 果

1. 家族性分裂病群の個々の血小板 MAO 活性値は表 1 に示した。個々の値にはかなりの差違はあるが、才 1 回目 (1975) の平均値は  $0.503 \pm 0.159$  であり才 2 回目 (1976) のそれは  $0.543 \pm 0.100$  であった。平均値の経年的差違は +8% であったが、性別に分けると、男では -11% であり、女では +13% であった。以上の差違は統計的には有意でなかった。これら分裂病の平均 MAO 活性は、後で述べる対照群の平均値と共に、表 2 にまとめた。個々の分裂病例の血小板 MAO 活性の経年的変動幅は +69% から -26% であり、平均値の差違に較べると大きかった。個々の症例の変動は、図 1 に対照例の変動と共に示した。

正常対照群の 2 回にわたる血小板 MAO 活性の個々の値は示さなかったが、その平均値の差違は男で -4%、女で -9%、総員では -8% であり、すべて減少であった。ところが、先述したように、対照群のうちで 2 回にわたって MAO 活性を測定した 6 名 (男 3 名、女 3 名) についてのみ比較すると、才 1 回目の平均値  $0.686 (\pm 0.240)$  より才 2 回目の平均値  $0.766 (\pm 0.163)$  の方が 12% 増加していた。正常対照群の経年的の平均値差違は、いずれも統計的に有意

ではなかった。対照群の個々の MAO 活性の変動は図 1 に示した。

分裂病群の平均血小板 MAO 活性を対照群の値と比較すると、いずれの年においても、また総員では勿論性別で分けても、すべて分裂病群の MAO 活性は統計的に有意に低下していた。

血小板 MAO 活性の平均値は性別による差違があり、女の方が男よりも高かった。対照群の平均値は男より女が 29% (1975) および 23% (1976) だけ大きく分裂病群ではそれぞれ 3% および 31% だけ大きかったが、その男女差は統計的には有意ではなかった。

2. 長期にわたる血小板 MAO 活性の変動は、分裂病のは図 2 に、対照のは図 3 に示した。先ず分裂病例の個個について、症状の推移と血小板 MAO 活性の変化をあわせて説明するが、年令は初回測定時のものを示した。

症例 1. A. A. (女, 26 才, 独身, 家事手伝い)

入院 1 年ばかり前よりぼんやりとして、言いつけられたことを忘れてることが多くなり、能動性が著しく減退して、閉じ込もり、だらしなく寝込むことが多く、食事あまり取らなくなったが、何ら治療を受けることなく経過した。昭和 50 年 1 月 14 日、昏迷様状態で入院したが、拒絶傾向があり、反響症状を示し、硬い表情で、問えば単調な低い声で、「テ

レビの某俳優から靈感があり、その言う通りをしているのです」と繰り返した(血小板 MAO 活性は 0.319)。入院後 PZ と BP による治療を開始すると 1 週間目にすでに表情は柔らぎ、靈感などの異常体験を否定した(MAO 活性は 0.599)。さらに 1 週後には能動性が増加し、病識も出てきた(MAO 活性は、1.036)。入院 1 ヶ月後には諸症状が殆んど消退した(MAO 活性は 0.434)ので、しばらくして外来治療に切り変えたが、昭和 50 年 7 月より、再び心気念慮などが出てきて、服薬を拒否するようになったので、昭和 50 年 11 月 25 日昏迷様で再入院した。入院 2 週間経ても症状の改善は捗捗しくなかった(MAO 活性は 0.661)が、その後家族の要請で未治のまま退院した。

症例 2. S. S. (女, 31 才, 既婚, 主婦)

17, 8 才の頃、軽度の妄想状態で夜間徘徊などをする短い時期があった。

27, 8 才頃より易感性ですぐに関係被害念慮をもつようになった。自閉的な生活をしてきたが、昭和 50 年 1 月頃より「隣家の人々が自分にあてつけるように音高く戸や窓を開閉する」「隣家が自宅に盗聴器を仕掛けている」と興奮して大声を出したり、不眠となった。制止しようとする夫に、激しく乱暴するようになった。昭和 50 年 2 月 28 日昏迷様で入院した(MAO 活性は 0.421)が、直ちに抗精神病薬による治療を開始した。入院 19 日後まであまり症状の変化はなかった(MAO 活性は 0.669)が、その後除々に改善して、4 月末退院するまでに至った(MAO 活性は、0.615, 0.643, 0.630)。退院後から昭和 51 年 12 月 23 日現在まで服薬を続けているが、感情の軽度鈍麻を残すのみで、症状の再燃はなかった。MAO 活性は一時入院時より低くなった(0.339)が、その他は初回よりは高い値を示し続けた。

症例 3. M. F. (女, 19 才, 大学生)

1 年ばかり自閉的で能動性を欠いた生活をしてきたが、急に「何を見ても意味がわからない」「すぐ忘れてしまう」「頭が空っぽである」と昏迷様状態になり、自傷により自殺を企てた。昭和 50 年 3 月 19 日入院して(MAO 活性は 0.644)、直ちに抗精神病薬による治療を開始したが症状は全く不変であった(MAO 活性は 0.786, 0.454, 0.416)、入院 1 ヶ月足らずで転医した。

以上 3 例は、急性増悪期で抗精神病薬を服用していない時に、血小板 MAO 活性を測定し、その後服薬を開始し、症状の経過と共に反復して MAO 活性を測定した症例であるが、MAO 活性の大きな変動

を認めた。

次の 3 症例は、慢性経過中のものであり、初回の血小板 MAO 活性測定時において、すでに長期にわたって抗精神病薬を服用していた。

症例 4. K. H. (男, 17 才, 高校生)

16 才の頃より、除々に能動性に乏しく自閉的となり、時に戸外徘徊などの異常行動を示し、学校へ行かなくなった。実母に「本当のお母さんじゃない。出て行け」と云ったり、実母の作った食事に「毒が入っている」と拒食するようになった。

外来で抗精神病薬による治療を開始し、症状は徐々に改善した。血小板 MAO 活性を測定し始めた昭和 50 年 2 月(0.364)は、すでに症状は殆ど消退して、感情の鈍麻と能動性の減少を残すのみであった。その後症状の再燃を認めなかったが、血小板 MAO 活性は軽度の変動を示した。

症例 5. S. Y. (男, 27 才, 独身, 無職)

23 才の頃より、心気念慮、能動性減退、身体幻覚、幻聴、「自分の考えが他人にわかる」ことを訴えるようになり、自閉症が目立ち、勤めていたデパートを退職した。入院と外来治療を 4 年間続けたが、「自分の考えが他人にわかるので困る」と云って、人中に出るのを嫌がったり、能動性減退も続いており、感情も鈍麻していた。昭和 50 年 2 月に測定し始めた血小板 MAO 活性(0.366)は、あまり変動はなかった(0.331, 0.354, 0.312)。昭和 51 年 10 月、2 週間の休業期間をおくと、異常体験が活発になり、MAO 活性はわずかに増加した(0.439)。

症例 6. K. A. (女, 26 才, 独身, 家事手伝い)

20 才の頃、急性錯乱状態になり、「神様の命令」によって全裸になり街中を走った。その後入退院をくり返ししながら、抗精神病薬による治療を続けてきた。能動性が減退して何もやらずに自閉的になる時期と逆に能動性が亢進して睡眠が短かく異常にきちんと家事をやったり、逃走しようとする時期とが不規則に交互にやってきた。全経過を通じて、「TV や新聞を通じて、ある知人の考えがわかる」「神様の命令が考えに入る」「道行く他人に、知人の魂が入っている」という異常体験を多少の消長があったり、かくそうとしたりすることがあるが、ずっともっていた。

血小板 MAO 活性は、症状の変化と消長にかかわらず、初回(昭和 50 年 2 月 6 日)測定値の 0.588 からあまり大きな変動はなかった。

対照例. (男, 42 才)

初回の測定値(0.968)に比較すると、認むべき心

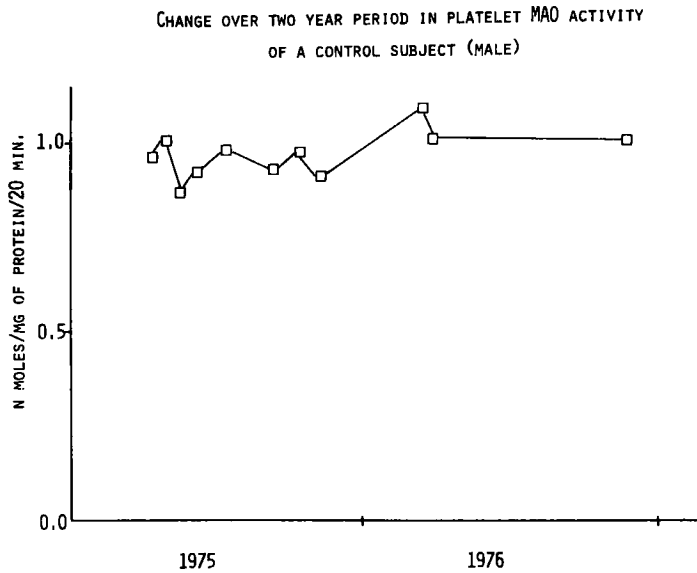


図3 対照者の血小板 MAO 活性の長期にわたる変化

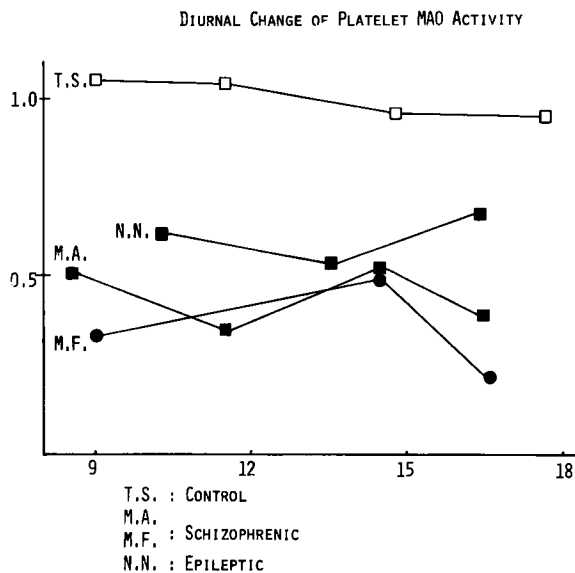


図4 血小板 MAO 活性の日内変動  
縦軸は MAO activity (nmoles / mg protein / 20 min) を示し、横軸は時刻をあらわしている。T. S. は control, M. A. と M. F. は, schizophrenic, N. N. は, epileptic である。

身の状態の変化がないのに、+14%から-11%の変動があった。

3. 血小板 MAO 活性の日内変動であるが、夜間の酵素活性を調べていないので、完全な日内リズムではない。対照者では MAO 活性の変動は軽微であり、午前中より午後の方がわずかに低い印象を与えた。患者群においては、MAO 活性の変動はやや不規則でしかもやや大きい傾向が認められた(図4)。

### 考 察

同一分裂病群の平均 MAO 活性が、1年の間隔をおいた2度の測定において対照群に比較して統計的に有意に低いことを認めた。以前の著者らの研究<sup>4)</sup>で、他の血縁者に分裂病の発生を見ていない孤発分裂病群(N=39)の平均 MAO 活性は $0.417 \pm 0.177$ であったが、これに比較すると、この度の分裂病群に

おける2度の MAO 活性測定値はわずかに高かった。Wyatt ら<sup>65)</sup>が血小板 MAO 活性低下は分裂病傾病性への遺伝的指標であると示唆したが、孤発分裂病群に較べて家族性分裂病群の血小板 MAO 活性低下の程度が強いということはなかった。

分裂病群における血小板 MAO 活性低下の報告を表3にまとめた。Murphy らは最初の二つの報告<sup>26,66)</sup>で、生体アミンである tryptamine を MAO の反応基質として用いたが、血小板 MAO が脳の B 型 MAO と性質が似ていることから、最近の報告<sup>29)</sup>では生体アミンではないが、benzylamine (B 型 MAO の特異的基質)を用いて tryptamine の場合と同程度の血小板 MAO 活性低下を認めた。さらに Murphy ら<sup>29)</sup>は分裂病群と対照群における血小板 MAO の Michaelis constant に差がないことを認め、また両群の MAO を dialysis しても活性の変化を生じないことを確かめ、しかも血小板に含まれる他の酵素 (cytochrome C reductase, succinate dehydrogenase, lactate dehydrogenase) の活性が MAO 活性低下と parallel な関係を示さなかったため、分裂病群

の血小板 MAO 活性低下は specific なものであると示唆した。また Zeller ら<sup>71)</sup>は、三つの基質 (m-iodobenzylamine, tyramine, p-methoxybenzylamine) を用いて、分裂病群の血小板 MAO 活性の低下を認めたが、基質によって著明な反応の違いがあることから、分裂病の血小板 MAO 上にある基質を代謝する active site の変化つまり構造的異常の存在を示唆した。つまり分裂病の血小板 MAO 活性が低いのは、単に酵素濃度の低さによるのではないという結論であった。脳の MAO については、White ら<sup>69)</sup>がいろいろな binding site のあることを示唆したが、血小板 MAO の active site も単純なものではないかも知れない。

基質による反応の違いは表4に示したが、Nies ら<sup>32)</sup>によると、分裂病群の血小板 MAO 活性低下は tryptamine を用いると有意差であり、benzylamine では有意差とならず Murphy ら<sup>29)</sup>と矛盾した。Meltzer ら<sup>24)</sup>によれば、tryptamine を用いても急性分裂病群では血小板 MAO 活性の有意な低下は認められず、benzylamine や tyramine を用いて有意の活性

表3. 分裂病における血小板 MAO 活性の研究 (1)

| Studies of Platelet MAO Activity in Schizophrenic Subjects and Controls, Using Different Substrates |  |  |             |             |
|---|--|--|-------------|-------------|
| Source  | Subjects   | MAO Activity for Different Substrates, % of controls (P) |             |             |
|   |  | Tryptamine   | Benzylamine | Tyramine    |
| Murphy & Wyatt, <sup>26)</sup> 1972   | 33CS (29M, 4F)/22C (18M, 4F)                           | 42 (<0.001)  |             |             |
|   | 17CS   | 41   |             |             |
|   | 5AS  | 59   |             |             |
| Wyatt et al, <sup>65)</sup> 1973  | 4AS & 9CS in discordant identical twins (5M, 8F) / 23C | 60 (<0.005)<br>NS. 73                                    |             |             |
| Zeller et al, <sup>71)</sup> 1975   | S (27M)/C (45M)  |  | 43 (<0.001) |             |
|   | S (10F)/C (57F)  |  | 38 (<0.001) |             |
|   | S (22M)/C (26M)  |  |             | 39 (<0.001) |
|   | S (7F)/C (14F)   |  |             | 32 (<0.001) |
| Shohmori et al, <sup>49)</sup> 1975   | S (51)/C (11)  | 51 (<0.001)  |             |             |
|   | S (29M)/C (5M)   | 48 (<0.001)  |             |             |
|   | S (22F)/C (6M)   | 58 (<0.01)   |             |             |
|   |  | M<F (C&S)  |             |             |
| Murphy et al, <sup>29)</sup> 1976   | CS (10)/C (34)   | 48 (<0.001)  |             | 45 (<0.001) |
|   | CS (14)/C (48)   | 65 (<0.01)   | 61 (<0.01)  |             |
| Present report  | CS (4M, 14F)/C (5M, 5F)                                | 64 (<0.02)   |             |             |
|   | CS (4M, 12F)/C (6M, 6F)                                | 74 (<0.02)   |             |             |

S = schizophrenic (AS = acute schizophrenic CS = chronic schizophrenic) I = index schizophrenic twin, NS = nonschizophrenic twin. C = control, M = male, F = female, Subjects の項に示す数字は人数であり、MAO activity の項に示す数字は、対照群の MAO 活性値に対する分裂病群の値の比率と probability (括弧内)である。



表4. 分裂病における血小板 MAO 活性の研究 (2)

| Studies of Platelet MAO Activity in Schizophrenic Subjects and Controls, Using Different Substrates |                             |  |             |             |            |
|---|-----------------------------|--|-------------|-------------|------------|
| Source  | Subjects                    | MAO Activity for Different Substrates, % of controls (P) |             |             |            |
|   |                             | Tryptamine   | Benzylamine | Tyramine    | 5HT        |
| Nies et al. <sup>30</sup> 1973  | 12S/12C                     | 72 (<0.001)  | 86 (NS)     |             |            |
| Melzter & Stahl, <sup>30</sup> 1974   | 12CS/15C                    | 54 (<0.025)  | 32 (<0.001) | 44 (<0.001) |            |
|   | 10AS/15C                    | 69 (NS)  | 45 (<0.001) | 49 (<0.001) |            |
| Takahashi et al. <sup>30</sup> 1975   | CS (13M), Untreated/C (26M) |  |             |             | 125        |
|   | CS (20F), Untreated/C (24M) |  |             |             | 91         |
|   | CS (21M), on PZ/C (26M)     |  |             |             | 82 (0.05)  |
|   | CS (22F), on PZ/C (24F)     |  |             |             | 71 (0.001) |

S = schizophrenic, CS = chronic schizophrenic, AS = acute schizophrenic, C = control, Untreated は未治療をあらわし, on PZ は phenothiazines 治療中を示す. MAO activity の項の数字は, 対照群に対する MAO 活性の比率と probability (括弧内) を示し, NS は not significant である.

表5. 分裂病における血小板 MAO 活性の研究 (3)

| Studies of Platelet MAO Activity in Schizophrenic Subjects and Controls, Using Different Substrates |                               |  |             |          |
|---|-------------------------------|--|-------------|----------|
| Source  | Subjects                      | MAO Activity for Different Substrates, % of controls (P) |             |          |
|   |                               | Tryptamine   | Benzylamine | Tyramine |
| Friedman et al. <sup>30</sup> 1974  | 26S (13M, 10F)/23C (13M, 10F) | 83 (NS) M < F  |             |          |
| Shaskan & Becker, <sup>30</sup> 1975  | S (24)/Alcoholics (8)/C (7)   | (NS)   |             |          |
| Belmaker et al. <sup>30</sup> 1976  | S (12M, 6F)/C (10M, 9F)       |  | (NS)        |          |
|   | S (10M, 5F)/C (8M, 7F)        | (NS)   |             |          |
| White et al. <sup>30</sup> 1976   | CS (6M, 6F)/C (6M, 6F)        | 90 (NS)  |             |          |
| Owen et al. <sup>30</sup> 1976  | CS (60)/C (70)                | (NS)   |             | (NS)     |

S = schizophrenic, CS = chronic schizophrenic. C = control. M = male, F = female. NS = not significant.

低下となった。これらの結果は、やはり血小板 MAO の active site が単純でないことを示唆するだろう。高橋ら<sup>57)</sup>は、脳の A 型 MAO の特異基質 serotonin を用いて、分裂病群の血小板 MAO 活性の低下を認めず、phenothiazine 系薬剤をこれらの患者群に服用させると、はじめて MAO 活性低下がおこった。そこで、高橋らは、分裂病の血小板 MAO 活性低下は抗精神病薬に由るのだろう、と示唆した。

Meltzer ら<sup>24)</sup>は急性期分裂病群に有意の血小板 MAO 活性低下を認めなかったが、Murphy ら<sup>28)</sup>は急性群にも MAO 活性低下のあることを報告した。著者らは図 2 に示す 3 例の分裂病患者 (A. A., M. F., S. S.) の急性期に、抗精神病薬による治療の開始と共に血小板 MAO 活性は大きく増加の方へ変動する印象を受けた。治療薬による反応であるか否かはさらに検討を要するが、経過と共に一旦上昇した

MAO 活性は下降した。著者ら<sup>47,48)</sup>の in vitro の研究では、通常治療量で上昇する血中濃度<sup>4,30)</sup>に相当した抗精神病薬 (chlorpromazine, dipiperone) の量は血小板 MAO 活性を変化させなかった。

血小板 MAO 活性は遺伝的制御を受ける<sup>31)</sup>ものとされ、経時的変化はあまり注目されていないが、著者らのこの研究で血小板 MAO 活性がかなり変動することがわかった。中でも上述の如く急性期分裂病において MAO 活性の大きな変動があった。この変動は、分裂病症状とは関係がなかったし、慢性経過中の分裂病においても MAO 活性の変化と症状の間には直接の関係がなかった。Wyatt ら<sup>66)</sup>によれば、何ら分裂病性症状を表わしていない対象群において血小板 MAO 活性が低下していた。このように分裂病性症状の有無または変化と、血小板 MAO 活性の低下や変動とは直接の関係はないようである。

分裂病群における血小板 MAO 活性低下の存在を否定する報告を、表 5 にまとめた。Friedman ら<sup>13</sup> は、Murphy ら<sup>26,60</sup>や著者らと同じく tryptamine を基質に用いたが、分裂病群における血小板 MAO 活性低下を認めなかった。Friedman らは、対照群においてのみ、女の方が高い血小板 MAO 活性を示すと、記述した。Shaskan ら<sup>49</sup>は、分裂病、酒精中毒対照の 3 群には、血小板 MAO 活性の有意差はなく診断にかかわらず、MAO の低活性群と高活性群に大別できると述べた。Belmaker ら<sup>31</sup>は、Murphy らと同じ研究グループであるが、イスラエルでの調査で、分裂病群の血小板 MAO 活性は対照群と同じ程度の低さであることを認めたことから、血小板 MAO 活性は transcultural に有効な指標ではないと結論づけた。Owen ら<sup>30</sup>も分裂病群に血小板 MAO 活性低下を認めなかったが、個々の分裂病患者の血小板 MAO 活性を 6 ヶ月間隔で測定したところ、かなり大きな変化(増加または減少)を示すことを認め、さらに抗精神病薬の服用で MAO 活性が増加する傾向にあったと述べた。血小板 MAO 活性が薬物で増加するという傾向は、著者らも認めたが、高橋ら<sup>57</sup>の結果と矛盾するものであった。White ら<sup>60</sup>も分裂病群における血小板 MAO 活性低下を否定したが、対象全員からの血小板収集をはじめ、すべての操作を同時に進めることを強調した。小さな技術的な相違が、大きな酵素活性の差となって表われるというのであった。

さて、以上のように、分裂病群の血小板 MAO 活性について所見の一致を見ていないが、血小板 MAO 活性が男より女において高い傾向を示すことは、著者らの結果を含めて、その他の研究<sup>13,57,71</sup>においても確からしい。この MAO 活性の性差は、ヒト脳<sup>30</sup>においても認められた。女の血小板や脳における MAO 活性が、男より高い理由は不明であるが、次に述べる研究から、女の MAO 活性が変動し易いということがわかる。Belmaker ら<sup>31</sup>によると、女の血小板 MAO 活性は排卵期に最高になるが、この時期に前後して血中女性ホルモンが最高に達するので MAO 活性はこのホルモンの影響を受けるのかもしれない。しかしラットの子宮における MAO 活性は、男性ホルモンや副腎皮質ホルモンで増加した<sup>14</sup>し、ラット脳<sup>36</sup>では glucocorticoids 生合成の阻害で MAO 活性が増加したので、女性ホルモンだけを強調するわけにはいかない。いずれにしても MAO 活性にはステロイドホルモンが深い関わりをもつようである。

性差についてであるが、ラット肝の MAO 活性<sup>60</sup>はヒトの血小板や脳と異なり、雌より雄の方が高かった。

血小板や脳の MAO 活性には性差があるのみならず、発達段階つまり年齢で大きな差がある。<sup>37,38</sup>脳や血小板の MAO 活性は、10代後期から20代前期に小さなピークに達し、その後少し低下して30才から35才が最低となり、さらに加齢により少しずつ上昇を続け、60才から75才にかけて大きなピークに達するが、最高値は最低値の2倍前後であった。動物脳<sup>18,55</sup>においても、成熟度により MAO 活性は特有のパターンをとりながら増加していた。

血小板 MAO 活性には、上記のように性や年齢による差があるので、分裂病群と対照群とを性と年齢の点で match させることが大切である。著者らの家族性分裂病群では、女が大部分であり、しかも、平均年齢が40.6才と高かったにもかかわらず、血小板 MAO 活性の有意な低下が認められた。

分裂病群における血小板 MAO 活性低下から、生体においては脳を含めた他組織にも MAO 活性低下があり、それによるモノアミン代謝異常が分裂病発症に関与するという仮説が考えられる。この仮説を確かめるためには、血小板 MAO 活性の追求のみでは不十分であり、死後脳でもよいから、直接脳のモノアミン代謝を調べて行くか、または脳のモノアミン代謝を反映するとされている末梢におけるモノアミン代謝産物の測定<sup>71</sup>をしなければならぬと、計画している。

## 結 語

Murphy ら<sup>26,60</sup>は、分裂病群に血小板 MAO 活性低下があることを見つけ、これは分裂病傾病性を示す遺伝的指標であると提唱した。これらに続く研究では、必ずしも所見が一致していなかった。

著者らは14名の慢性分裂病群(男4名、平均年齢40.3±3.2才。女10名、40.8±9.8才)の血小板 MAO 活性を、約1年の間隔をおいて2度測定して、それぞれ対照群と比較した。血小板 MAO 活性は Wurtman ら<sup>62</sup>の方法を準用して、<sup>14</sup>C-tryptamine を反応基質として測定した。

分裂病群の平均血小板 MAO 活性は2度とも、対照群より有意に低下していた。また2度にわたる分裂病群の平均 MAO 活性を較べると、統計的に有意の経年的変化は認められなかった。しかし個々の分裂病症例における血小板 MAO 活性を経年的に比較

すると、いずれも分裂病症状が殆ど推移しない慢性欠陥状態にあったにもかかわらず、かなりの酵素活性の変動が認められた。

分裂病群と対照群の平均血小板 MAO 活性には、いずれにも性差が認められ、女性において高い傾向があった。

上記の分裂病群とは別に、6名の分裂病患者を1名の対照者ととも、2年間にわたり血小板 MAO 活性を反復測定したところ、精神症状の有無や増減と直接の関係なしに、MAO 活性の変動があることがわかった。特に分裂病の急性増悪期には大きな変動があり、抗精神病薬を服用させると、使用前の、MAO 活性に比較して急速に増加する傾向があり、ついで経過とともに初回の測定値に近く減少した。

血小板 MAO 活性の長期間の変動とは別に、日内変化の傾向を調べるために、対照(1名)、分裂病(2名)、てんかん(1名)の MAO 活性を調べたが、一定

の傾向を得られなかった。MAO 活性はかなり変動するようであったが、その度合は対照者に比べ、患者群において少し大きいような印象を受けた。

分裂病群における血小板 MAO 活性低下を、文献および著者らの結果から考察した。これは、分裂病に特有な現象のように思われた。

本研究を理解して下さった三船通雄院長と東漸院長に感謝する。この研究は脳代謝研究施設職員の深い理解と助力に負うところが多い。これは、文部省科学研究費(総合(A)) 037032と137046によった。

またこの研究結果は、公開合同シンポジウム「血液細胞の増殖と分化」(大阪市関電ホール、昭和51年2月14日)と「内因性精神病研究の現状と将来—生物反応及び生体リズムの方向より」(東京都慶応大医学部北里記念館、昭和52年1月29日)において発表された報告の一部である。

## 文 献

- 1) Abrams, W. B. and Solomon, H. M. : The human platelet as a pharmacologic model for the adrenergic neuron. The uptake and release of norepinephrine. *Clin. Pharmacol. Therap.*, **10** : 702-709, 1969.
- 2) Belmaker, R. H., Murphy, D. L., Wyatt, R. J. and Loriaux, D. L. : Human platelet monoamine oxidase changes during the menstrual cycle. *Arch. Gen. Psychiat.*, **31** : 553-556, 1974.
- 3) Belmaker, R. H., Ebbesen, K., Ebstein, R. and Rimon, R. : Platelet monoamine oxidase in schizophrenia and manic-depressive illness. *Br. J. Psychiatry*, **129** : 227-232, 1976.
- 4) Benson, P. F. and Southgate, J. : Diminished activity of platelet monoamine oxidase in Down's syndrome. *Am. J. Hum. Genet.*, **23** : 211-214, 1971.
- 5) Collins, G. G. S., Sandler, M., Williams, E. D. and Yodanis, M. B. H. : Multiple forms of human brain mitochondrial monoamine oxidase. *Nature*, **225** : 817-820, 1970.
- 6) Collins, G. G. S. and Sandler, M. : Human blood platelet monoamine oxidase. *Biochem. Pharmacol.*, **20** : 289-296, 1971.
- 7) Crane, G. E. : Further studies on iproniazid phosphate. *J. Nerv. Ment. Dis.*, **124** : 322-331, 1956.
- 8) Curry, S. H., Davis, J. M., Janowsky, D. S. and Marshall, J. H. L. : Factors affecting chlorpromazine plasma levels in psychiatric patients. *Arch. Gen. Psychiat.*, **22** : 209-215, 1970.
- 9) Domino, E. F., Krause, R. P. and Bowers, J. : Various enzymes involved with putative neurotransmitters. *Arch. Gen. Psychiat.*, **29** : 195-201, 1973.
- 10) Domino, E. F., Krause, R. R. and Bowers, J. : Regional distribution of some enzymes involved with putative neurotransmitters in the human visual system. *Brain Res.*, **58** : 179-189, 1973.
- 11) Domino, E. F. and Khanna, S. S. : Depressed blood platelet MAO activity in unmedicated ch-

- ronic schizophrenic patients. *Am. J. Psychiatry*, **133** : 323-325, 1976.
- 12) Feighner, J. P., Robins, E., Guze, S. B., Woodruff, R. A., Jr., Winokur, G. and Munoz, R. : Diagnostic criteria for use in psychiatric research. *Arch. Gen. Psychiatry*, **26** : 57- 63, 1972.
  - 13) Friedman, E., Shopsin, B., Sathanathan, G. and Gershon, S. : Blood platelet monoamine oxidase activity in psychiatric patients. *Am. J. Psychiatry*, **131** : 1392- 1394, 1974.
  - 14) Grosso, D. S. and Gawienowski, A. M. : Modification of rat uterine monoamine oxidase activity by steroid hormones. *J. Endocr.*, **65** : 207-214, 1975.
  - 15) Hartman, B. K. and Udenfriend, S. : The use of immunological techniques for the characterization of bovine monoamine oxidase from liver and brain. *Adv. Biochem. Psychopharmacol.*, **5** : 119-128, 1972.
  - 16) Johnston, J. P. : Some observations upon a new inhibitor of monoamine oxidase in brain tissue. *Biochem. Pharmacol.*, **17** : 1285- 1297, 1968.
  - 17) Joseph, M. H., Baker, H. F., Johnstone, E. C. and Crow, T. J. : Determination of 3-methoxy-4-hydroxy-phenylglycol conjugates in urine. Application to the study of central noradrenaline metabolism in unmedicated chronic schizophrenic patients. *Psychopharmacol.*, **51** : 47-51, 1976.
  - 18) Jourdikian, F., Tabakoff, B. and Alivisatos, S. G. A. : Ontogeny of multiple forms of monoamine oxidase in mouse brain. *Brain Res.*, **93** : 301-308, 1975.
  - 19) Kim, H. C. and D'Iorio, A. : Possible isoenzymes of monoamine oxidase in rat tissues. *Can. J. Biochem.*, **46** : 295-297, 1968.
  - 20) Kolb, L. C. : Noyes' modern clinical psychiatry, Seventh Edition, Asian Edition, W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1968.
  - 21) Lovenberg, W., Levine, R. J. and Sjoerdsma, A. : A sensitive assay of monoamine oxidase activity in vitro: Application to heart and sympathetic ganglia. *J. Pharmac. Exp. Ther.*, **135** : 7- 10, 1962.
  - 22) Lowry, O. H., Rosebrough, N. G., Farr, A. L. and Randall, R. J. : Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.*, **193** : 265-275, 1951.
  - 23) McCaman, R. E., McCaman, M. W., Hunt, J. M. and Smith, M. S. : Microdetermination of monoamine oxidase and 5-hydroxytryptophan decarboxylase activities in nervous system. *J. Neurochem.*, **12** : 15- 23, 1965.
  - 24) Meltzer, H. Y. and Stahl, S. M. : Platelet monoamine oxidase activity and substrate preferences in schizophrenic patients. *Res. Comm. Chem. Path. Pharmacol.*, **7** : 419-431, 1974.
  - 25) Murphy, D. L., Colburn, R. W., Davis, J. M. and Bunney, W. E., Jr., : Imipramine and lithium effects on biogenic amine transport in depressed and manic-depressed patients. *Am. J. Psychiatry*, **127** : 339-345, 1970.
  - 26) Murphy, D. L. and Wyatt, R. J. : Reduced monoamine oxidase activity in blood platelets from schizophrenic patients. *Nature*, **238** : 225-226, 1972.
  - 27) Murphy, D. L. and Weiss, R. : Reduced monoamine oxidase activity in blood platelets from bipolar depressed patients. *Am. J. Psychiatry*, **128** : 1351- 1357, 1972.
  - 28) Murphy, D. L., Belmaker, R. and Wyatt, R. J. : Monoamine oxidase in schizophrenia and other behavioral disorders. *J. Psychiat. Res.*, **11** : 221-247, 1974.
  - 29) Murphy, D. L., Donnelly, C. H., Miller, L. and Wyatt, R. J. : Platelet monoamine oxidase in chronic schizophrenia. Some enzyme characteristics relevant to reduced activity. *Arch. Gen. Psychiatry*, **33** : 1377- 1381, 1976.

- 30) Neff, N. H. and Yang, H. Y. : Another look at the monoamine oxidases and the monoamine oxidase inhibitor drugs. *Life Sci.*, **14**:2061-2074, 1974.
- 31) Nies, A., Robins, D. S., Lamborn, K. R. and Lampert, R. P. : Genetic control of platelet and plasma monoamine oxidase activity. *Arch. Gen. Psychiatry*, **28**:834-838, 1973.
- 32) Nies, A., Robinson, D. S., Harris, L. S. and Lamborn, K. R. : Comparison of monoamine oxidase substrate activities in twins, schizophrenics, depressives, and controls. In "Neuropsychopharmacology of monoamines and their regulatory enzymes", (edited by Usdin, E.) Raven Press, New York, pp. 59-70, 1974.
- 33) Owen, F., Bourne, R., Crow, T. J., Johnstone, E. C., Bailey, A. R. and Hershon, H. I. : Platelet monoamine oxidase in schizophrenia. An investigation in drug-free chronic hospitalized patients. *Arch. Gen. Psychiatry*, **33**:1370-1373, 1976.
- 34) Parvez, H. and Parvez, S. : The effects of metopirone and adrenalectomy on the regulation of the enzymes monoamine oxidase and catechol-o-methyl transferase in different brain regions. *J. Neurochem.*, **20**:1011-1021, 1973.
- 35) Pletscher, A. : Metabolism, transfer, and storage of 5-hydroxytryptamine in blood platelets. *Br. J. Pharmacol.*, **32**:1-16, 1968.
- 36) Robinson, D. S., Lovenberg, W., Keiser, H. and Sjoerdsma, A. : Effects of drugs on human blood platelet and plasma amine oxidase activity in vitro and in vivo. *Biochem. Pharmacol.*, **17**:109-119, 1968.
- 37) Robinson, D. S., Davis, J. M., Nies, A., Ravaris, C. L. and Sylwester, D. : Relation of sex and aging to monoamine oxidase activity of human brain, plasma, and platelets. *Arch. Gen. Psychiatry*, **24**:536-539, 1971.
- 38) Robinson, D. S., Sourkes, T. L., Nies, A., Harris, L. S., Spector, S., Bartlett, D. L. and Kaye, I. S. : Monoamine metabolism in human brain. *Arch. Gen. Psychiatry*, **34**:89-92, 1977.
- 39) 桜井正彦, 高橋良 : 精神分裂病における治療薬の代謝, *臨床精神医学*. **4**:189-196, 1975.
- 40) Schwartz, M. A., Wyatt, R. J., Yang, H. - Y. T. and Neff, N. H. : Multiple forms of brain monoamine oxidase in schizophrenic and normal individuals. *Arch. Gen. Psychiatry*, **31**:557-560, 1974.
- 41) Schwartz, M. A., Aikens, A. M. and Wyatt, R. I. : Monoamine oxidase activity in brains from schizophrenic and mentally normal individuals. *Psychopharmacologia*, **38**:319-328, 1974.
- 42) Shaskan, E. G. and Becker, R. E. : Platelet monoamine oxidase in schizophrenics. *Nature* **253**:659-660, 1975.
- 43) Shin, J. C. and Eiduson, S. : Multiple forms of monoamine oxidase in the developing brain. *Nature*, **224**:1309-1310, 1969.
- 44) 庄盛敏廉, 金行孝雄, 平田もとゑ, 高坂陸年 : 血小板モノアミン酸化酵素 (MAO). 正常者と精神分裂病患者について. *脳研究会会誌*. **1**:28-29, 1975.
- 45) Shohmori, T., Kaneyuki, T., Kobayashi, K., Mori, A. and Koksaka, M. : Reduced blood platelet monoamine oxidase activity in epileptic patients. *IRCS Med. Sci.*, **3**:558, 1975.
- 46) 庄盛敏廉, 金行孝雄, 小林清史, 富海五郎 : てんかん患者における血小板モノアミン酸化酵素, *医学のあゆみ*. **95**:316-318, 1975.
- 47) 庄盛敏廉, 金行孝雄, 富海五郎, 小林清史, 高坂陸年 : 精神分裂病患者における血小板 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.
- 48) 庄盛敏廉, 金行孝雄, 富海五郎, 小林清史, 高坂陸年 : 精神神経疾患と血小板 MAO 活性について, *脳研究会会誌*. **2**:68-69, 1976.

- 49) 庄盛敏廉, 金行孝雄, 高坂陸年: 血小板モノアミン酸化酵素に及ぼす向精神薬と抗てんかん薬の影響, 医学のあゆみ. **98**: 541-542, 1976.
- 50) 庄盛敏廉, 富海五郎, 盛政忠臣, 小林清史, 高坂陸年: 分裂病多発家系中の症例における末梢血中の血小板 MAO 活性と血漿 DBH 活性について, 多発家系を対象とする精神分裂症の研究. 文部省科学研究総合 (A) 研究報告書. 課題番号037032, **4**-11, 1976.
- 51) Sneddon, J. H. : Blood platelets as a model for monoamine-containing neurones, In "Progress in Neurobiology". Vol. 1. (edited by Kerkut, G. A. and Phillis, J. W.), Pergamon Press, Oxford, pp. 153-198, 1973.
- 52) Snyder, S. H. and Hendley, E. D. : A simple and sensitive fluorescence assay for monoamine oxidase and diamine oxidase. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **163**: 386-392, 1968.
- 53) Squires, R. F. : Additional evidence for the existence of several forms of mitochondrial monoamine oxidase in the mouse. *Biochem. Pharmacol.*, **17**: 1401-1409, 1968.
- 54) Squires, R. F. : Multiple forms of monoamine oxidase in intact mitochondria as characterized by selective inhibitors and thermal stability: A comparison of eight mammalian species. *Adv. Biochem. Psychopharm.*, **5**: 355-370, 1972.
- 55) Suzuki, O., Nagase, F. and Yagi, K. : Tryptophan metabolism in developing chick brain. *Brain Res.*, **93**: 455-462, 1975.
- 56) Takahashi, S. and Karasawa, T. : A sensitive non-isotopic assay for monoamine oxidase activity in human blood platelets. *Clinica Chimica Acta*, **62**: 393-400, 1975.
- 57) Takahashi, S., Yamane, H. and Tani, N. : Reduction of blood platelet monoamine oxidase activity in schizophrenic patients on phenothiazines. *Folia Psychiatr. Neurol. Jpn.*, **29**: 207-214, 1975.
- 58) 高橋三郎: 血小板モデルによる脳内アミン代謝の研究, 臨床精神医学. **4**: 143-152, 1975.
- 59) Takahashi, S., Tani, N. and Yamane, H. : Monoamine oxidase activity in blood Platelets in alcoholism. *Folia Psychiatr. Neurol. Jpn.*, **30**: 455-462, 1976.
- 60) White, H. L. and Chen Wu, J. : Multiple binding sites of human brain monoamine oxidase as indicated by substrate competition. *J. Neurochem.*, **25**: 21-26, 1975.
- 61) White, H. L., Mcleod, M. N. and Davidson, J. R. T. : Platelet monoamine oxidase activity in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, **133**: 1191-1193, 1976.
- 62) Wurtman, R. J. and Axelrod, J. : A sensitive and specific assay for the estimation of monoamine oxidase. *Biochem. Pharmacol.*, **12**: 1439-1440, 1963.
- 63) Wurtman, R. G. and Axelrod, J. : Sex steroids, cardiac <sup>3</sup>H-norepinephrine, and tissue monoamine oxidase in the rat. *Biochem. Pharmacol.*, **12**: 1417-1419, 1963.
- 64) Wyatt, R. J., Saavedra, J. M. and Axelrod, J. : A dimethyltryptamine-forming enzyme in human blood. *Am. J. Psychiatry*, **130**: 754-760, 1973.
- 65) Wyatt, R. J., Murphy, D. L., Belmaker, R., Cohen, S., Donnelly, C. H. and Pollin, W. : Reduced monoamine oxidase activity in platelets: a possible genetic marker for vulnerability to schizophrenia. *Science*, **179**: 916-918, 1973.
- 66) 山崎英正, 吉田博編: 生体アミン—貯蔵と遊離. 医歯薬出版, 東京 pp.16-17, 1975.
- 67) Yang, H.-Y. T. and Neff, N. H. :  $\beta$ -phenylethylamine: A specific substrate for type B monoamine oxidase of brain. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **187**: 365-371, 1973.
- 68) Yang, H.-Y. T. and Neff, N. H. : The monoamine oxidase of brain: Selective inhibition with drugs and the consequences for the metabolism of the biogenic amines. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **189**: 733-740, 1974.
- 69) Youdim, M. B. H., Collins, G. G. S. and Sandler, M. : Multiple forms of rat brain monoamine

- oxidase. *Nature* , **223** : 626-628, 1969.
- 70) Youdim, M. B. H. , Woods, H. F. , Mitchell, B. , Grahame-Smith, D. G. and Cellender, S. : Human platelet monoamine oxidase activity in iron-deficiency anaemia. *Clin. Sci. Mol. Med.* , **48** : 289-295, 1975.
- 71) Zeller, E. A. , Boshes, B. , Davis, J. M. and Thorner, M. : Molecular aberration in platelet monoamine oxidase in schizophrenia. *The Lancet.* , **1** : 1385, 1975.

**The study of the platelet monoamine oxidase activity  
in schizophrenic patients**

**T. SHOHMORI, T. KANEYUKI, T. DOI,  
K. MITANI and M. KOHSAKA**

Institute for Neurobiology, Okayama University Medical School, Okayama, Japan

Murphy et al. were the first who reported on reduced platelet monoamine oxidase (MAO) activity in schizophrenic patients. After this report followed several investigations of the platelet MAO activity in schizophrenia, some of which were contradictory with Murphy et al.

In this study, we first chose fourteen chronic schizophrenic subjects (4 males and 10 females) among the hospitalized patients, whose diagnoses were established according to the diagnostic criteria of Feighner et al. and Kolb. The patient platelet MAO activities were investigated twice at intervals of twelve months and compared with the normal volunteers. The volunteers were eleven laboratory personnel (5 males and 6 females) in the first control group, and twelve personnel (6 males and 6 females) in the second control group. Six of the same laboratory personnel (3 males and 3 females) were tested in both control groups.

Platelet MAO activity was determined according to the radiochemical method by Wurtman et al. The details were described elsewhere. MAO activity was expressed in nmoles of metabolic products per mg of platelet protein per 20 min. Statistical comparisons were made with the Mann-Whitney U-test.

The two values of patient platelet MAO activity (0.503 in the first determination and 0.543 in the second) were significantly lower than the corresponding control values (0.790 in the first and 0.728 in the second). There was some difference (8% increase in the second) between the two mean values of platelet MAO activity in the schizophrenic group, while no appreciable change of psychotic state was observed in the patients during the twelve month period. The same trend of MAO variation was found in the control group. A tendency for higher platelet MAO activity was found in female subjects both in the normal and in the schizophrenic group.

In the second part, repeated determinations of platelet MAO activity was made in another group of six schizophrenic patients (2 males and 4 females) and one male control over almost a two year period. The platelet MAO activity in all subjects showed some difference over time without relationship to the psychological and psychotic state. Moreover, rather greater changes in platelet MAO activity were found in the acute stadium of schizophrenia with a tendency for increased MAO activity related to antipsychotic medication and in the later return to the pre-medicated low MAO level following continued medication.

In the final part, diurnal changes of platelet MAO activity was examined in one male control, two schizophrenics (1 male and 1 female) and one male epileptic. A small variation with time occurred with reduction of inconsistent tendency.

Our results confirmed the reduction of platelet MAO activity in schizophrenic subjects, and also showed the MAO activity changes over time. The platelet MAO reduction possibly suggests the existence of an abnormal monoamine metabolism in the brain. However, the basis for this finding needs to be explored extensively.