

学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	脳神経科学領域脳神経病態内科学分野 氏名 木下郁
(論文題目) Co-expression of tardive dyskinesia and drug-induced parkinsonism in rats chronically treated with haloperidol (ハロペリドール慢性投与ラットにおける遅発性ジスキネジアと薬剤性パーキンソニズム)	
(内容の要旨) 近年抗精神病薬、特に第二世代抗精神病薬の処方が増加している。第二世代抗精神病薬は第一世代より副作用が少ないとされているが、それでも薬剤性パーキンソニズムや遅発性ジスキネジアをしばしば引き起こす。その中で遅発性ジスキネジアの患者の一部は薬剤性パーキンソニズムを併発していることがある。薬剤性パーキンソニズムは、薬剤中止後 6 ヶ月以内に症状が消失する。一方で遅発性ジスキネジアは、抗精神病薬を長期間または高用量使用している場合に出現し、薬剤中止後も症状が残存することも多い。抗精神病薬による薬剤性パーキンソニズムや遅発性ジスキネジアの機序として線条体間接路神経細胞の D2 受容体の遮断及び代償的な増加による運動の過剰が想定されてきた。しかし直接路の関与についてはよくわかっていない。本研究の目的は、薬剤性パーキンソニズムや遅発性ジスキネジアのモデル動物を作成することと、そのモデル動物における直接路及び間接路の変化を検討することである。若年の雄のウィスターラットを用い、ハロペリドール(14 匹)またはプラセボ(7 匹)を 6 か月間、3 週に 1 度ずつ投与した。行動分析として反復的な不随意運動の Vacuous chewing movement (VCM) の回数で軽度の遅発性ジスキネジア群(VCM<8 回)と重度の遅発性ジスキネジア群(VCM≥8 回)の 2 群に分類し、さらにパーキンソニズムの評価として探索行動の頻度、ロータロッドテスト成績を確認した。6 ヶ月間の薬剤投与後ラットの脳を摘出し、ウェスタンブロット法で線条体のダイノルフィン(直接路マーカー)とエンケファリン(間接路マーカー)の発現量を調べた。ハロペリドール慢性投与ラットの全てで VCM が発現し、また探索行動は減少し、ロータロッドテスト成績は不良になった。 VCM と探索行動の頻度には正の相関が見られた。以上より、ラットに対するハロペリドールの慢性投与で、ヒトの薬剤性パーキンソニズムと遅発性ジスキネジアに相当するような症状が発現することが確認できた。また、ハロペリドール慢性投与ラットのうち、重度の遅発性ジスキネジア群でダイノルフィンの発現が低下しており、遅発性ジスキネジアの重症度に直接路の変化が関連していることが示唆された。一方、ハロペリドール慢性投与ラットのうち軽度の遅発性ジスキネジア群と重度の遅発性ジスキネジア群の両方でエンケファリンの発現が低下した。ジスキネジア重症度と関連しないことから、間接路の変化は薬剤性パーキンソニズムと関連していることが示唆された。ハロペリドールの投与後にドーパミン D1 受容体と D2 受容体の発現が減少しており、これらもハロペリドール投与による運動障害と関連していると考えられた。TH の発現は 3 群間で有意差を認めなかつ	

たことから、ドーパミン作動性の神経そのものの障害は示されなかった。本研究の結果は、遅発性ジスキネジアの病態機序として、従来の仮説である D2 受容体の遮断と代償的な増加のみならず、直接路の関与があることを示唆している。