

論文審査の要旨(甲)

申請者領域・分野 氏名	脳神経科学領域 脳神経病態内科学教育研究分野 氏名 木下 郁
指導教授氏名	富山 誠彦
論文審査担当者	主 査 中村 和彦 副 査 斉藤 敦志 副 査 井原 一成
(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)	
(論文審査の要旨) 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し、直接路及び間接路の変化を検討する。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。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、慢性投与で、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、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、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、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。ドーパミン D1 受容体と D2 受容体の発現が減少しており、これらも運動障害と関連していると考えられた。本研究の成果は、遅発性ジスキネジアの病態機序として、直接路の関与があることを明らかにし学位授与に値する。	
公表雑誌等名	Neuropsychopharmacology Reports, 2025;45:e12524