

## 隠岐 光彬 氏の学位審査結果の要旨

主査：中村 加枝

副査：伊藤 誠二、木下 利彦

パーキンソン病 (PD) の薬物治療において引き起こされるジスキネジア等の運動合併症は患者の QOL を低下させる。運動合併症を軽減するためにはレボドパ投与は間欠的ではなく持続的な方が望ましい事、また、非ドパミン系治療薬であるゾニサミド投与がこの運動合併症を悪化させない事が臨床的に知られているが、そのメカニズムは不明である。そこで、著者らは、PD モデルラットを用いてレボドパの持続的もしくは間欠的投与、ならびにゾニサミドの併用によるジスキネジア発現と線条体での遺伝子発現の変化の関連を解析した。

6-OHDA 片側脳投与による PD モデルラットにおいて、レボドパ持続投与ではジスキネジアは見られないが、間欠投与によりジスキネジアが誘導され、臨床上の知見を再現できた。さらに、線条体での遺伝子発現解析によって、その背景にはドパミン D1 受容体およびアデノシン A2A 受容体の発現増加が関連していることが明らかになった。また、ゾニサミドの併用によりジスキネジアは軽減し、その背景にアデノシン A2A 受容体や内因性カンナビノイド CB1 受容体の発現増加の抑制が観察された。これらの神経伝達物質受容体発現の修飾がジスキネジア抑制に対する治療的介入に繋がる可能性が示され、学位に値すると考えられた。