

氏名	奥村一哉
学位の種類	医学博士
学位授与番号	博甲第964号
学位授与の日付	平成3年3月31日
学位授与の要件	医学研究科内科系神経精神医学専攻 (学位規則第5条第1項該当)
学位論文題目	抗精神病薬によるジストニアの発現機序に関する実験的研究 — $\sigma$ (sigma) sites の関与について —
論文審査委員	教授 庄盛敏廉    教授 森 昭胤    教授 佐伯清美

### 学位論文内容の要旨

抗精神病薬によるジストニアにおける  $\sigma$  sites の役割を研究する目的で、抗精神病薬や  $\sigma$  リガンドを一側のラット赤核へ局所注入し頸部のジストニア惹起作用を検討した。選択的  $\sigma$  リガンドである 1,3-di-*o*-tolylguanidine (DTG) は、用量依存的にジストニアを誘発した。このジストニアは、臨床的には急性ジストニア反応に対応すると考えられた。また、抗精神病薬及び (+)-3-(3-hydroxyphenyl)-*N*-(1-propyl)piperidine により DTG と同様のジストニアを生じたが、これらの薬剤によるジストニア誘発作用の強さは、 $\sigma$  sites への親和性にほぼ一致しており、 $\sigma$  sites への直接作用によりジストニアが生じたと考えられた。一方、選択的  $\sigma$  リガンドである BMY 14802 はジストニアを起こさず、DTG との併用投与により DTG 誘発性のジストニアを抑制した。

以上のことにより  $\sigma$  sites は、抗精神病薬による副作用の一つである急性ジストニアの発現機序に重要な役割を担っていることが考えられた。また、 $\sigma$  リガンドには行動生理学的作用の面から相反する二種に分類できることが明らかとなった。このことは、抗精神病薬によるジストニアなどの錐体外路症状の発現機序を理解する上で重要であると考えられた。

### 論文審査の結果の要旨

本研究は抗精神病薬による副作用の一つジストニア(不随意的捻転運動)の発現機序について実験的に研究したものであるが、従来十分調べられていなかった脳内シグマ・オピエート受容体の関与について重要な知見を得たものとして価値ある業績であると認める。

よって、本研究者は医学博士の学位を得る資格があるものと認める。