

氏名	山 脇 泰 秀
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 授 与 番 号	乙 第 1268 号
学 位 授 与 の 日 付	昭和57年 3 月31日
学 位 授 与 の 要 件	博士の学位論文提出者（学位規則第 5 条第 2 項該当）
学 位 論 文 題 目	中枢神経系の dopamine 受容体に関する研究 第 1 編：dopamine 受容体の生化学的ならびに薬理学的検討 第 2 編：抗パーキンソン病薬ならびに抗精神病薬反復投与による dopamine 受容体の調節
論 文 審 査 委 員	教授 森 昭胤 教授 大月三郎 教授 庄盛敏廉

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

『内因性の dopamine 受容体』の検索を目的として〔 ^3H 〕-dopamine をトレーサーとした dopamine-radioreceptor assay (dopamine-RRA)を開発し、生化学的ならびに薬理学的に検討を加え、さらに、抗パーキンソン病薬ならびに抗精神病薬反復投与による dopamine 受容体の調節機構を検討した。

第 1 編：ラット脳を受容体結合部位に用い、〔 ^3H 〕-dopamine をトレーサーとした dopamine-RRA と 〔 ^3H 〕-spiroperidol をトレーサーとした spiroperidol-RRA を確立した。各種の中枢神経作用薬の交叉反応性は両 assay 系で全く異っていた。また、ゲル濾過によると、dopamine 受容体の分子サイズは 10 mM の Mn^{++} の存在下で約 40 万 (Stokes' radius 6.1 nm)、 Mn^{++} の非存在下で約 20 万 (Stokes' radius 5.0 nm) であり、spiroperidol 受容体の分子サイズは、 Mn^{++} の存在の有無に関係なく約 12 万 (Stokes' radius 4.3 nm) であった。以上のように、薬理学的検討からも、生化学的検討からも dopamine 受容体と spiroperidol 受容体とは異なった受容体である可能性を初めて明らかにした。

第 2 編：『内因性の dopamine 受容体』を dopamine 感受性 adenylate cyclase に関係した D_1 -dopamine 受容体と、それに関係しない D_2 -dopamine 受容体とを分けて測定できる、 D_1 -dopamine-RRA と D_2 -dopamine-RRA を確立し、L-dopa や bromocriptine 等のパーキンソン病治療薬や、chloromazine や haloperidol 等の抗精神病薬反復投与による『内因性の dopamine 受容体』の変化を経時的に追求した。

L-dopa 短期投与の D₁, D₂両 dopamine 受容体と長期投与の D₂-dopamine 受容体に down regulation が生じていたが, bromocriptine 短期投与の D₁-dopamine 受容体と長期投与の D₁-D₂-dopamine 受容体の高親和性結合部位数は増加しており, 同じパーキンソン病治療薬でも, L-dopa と bromocriptine とでは dopamine 受容体レベルでの作用機序が全く異なっていることを明らかにした。一方, 抗精神病薬長期投与による錐体外路副作用は, D₂-dopamine 受容体の高親和性結合部位数の増加に起因する可能性を明らかにした。

論文審査の結果の要旨

本研究は内因性物質であるドーパミンの受容体が, 抗精神病薬の受容体とは薬理的にも生化学的にも異なっていることを明らかにしたもので, 神経薬理学的に重要な知見を得たものとして価値ある業績と認める。

よって, 本研究者は医学博士の学位を得る資格があると認める。