

ないことを示唆する。

グルタミン酸受容体のうちNMDA受容体活性の低下は分裂病に深く関わる可能性が指摘されているし、NMDA受容体活性増強物質（D-セリン等）は分裂病患者の症状緩和作用があることが知られている。シナプスにおいてAMPA受容体とNMDA受容体はCo-localizationしている可能性が指摘されている。従って、PEPAによるMAP作用抑制のメカニズムとしては、「PEPAによるAMPA受容体活性の増強→神経細胞脱分極の遷延→NMDA受容体の膜電位依存性マグネシウムブロックの解除の遷延→NMDA受容体活性の増大」というむしろ間接的なメカニズムが有力かもしれない。

(3) 動物モデル-2

ラット中大脳動脈閉塞7日後から10日後にかけて水迷路試験を行った。偽手術群は試験試行回数とともにプラットフォームにたどり着くまでの時間が短くなり、プラットフォーム位置の記憶学習が見られた。しかし、閉塞コントロール群では試行回数とともに時間の短縮はほとんど見られず、記憶学習能の障害が見られた。一方、PEPA投与群では試行回数とともに時間の短縮が見られ、閉塞手術を施したのにも関わらず、偽手術群と同程度のレベルまで記憶学習能が回復していた。以上の結果は、PEPAが記憶学習の障害という高次脳機能障害に対してこれを改善する効果があることを示唆し、AMPA受容体の活性、特に動力学的特性、の操作は精神・神経症状の緩和に有用である可能性を提起する。

E. 結論

PEPAは受容体Desensitizationを選択的に抑制することにより受容体活性を増強するという新しいメカニズムを持つAMPA受容体アロステリックモジュレータである。PEPAはマウスにおける覚醒剤精神症状モデルを弱く抑制した。PEPAはラットに実験的に引き起こした記憶・学習障害に対して著しい改善作用を示した。以上の結果はAMPA受容体動力学的特性の操作が精神・神経疾患の治療に有用である可能性を示唆する。

F. 研究発表

1. 論文発表

a. 原著

1. Takezawa T, Inoue M, Aoki S, Sekiguchi M, Wada K, Anazawa H and Hanai N: Concept for organ engineering: A reconstruction method of rat liver for In vitro culture. *Tissue Engineering*. (in press)
2. Nakagawa T, Iino M, Sekiguchi M, Wada K and Ozawa S: Potentiating effects of 4-[2-(phenylsulfonylamino)ethylthio]-2,6-difluorophenoxyacetamide (PEPA) on excitatory synaptic transmission in dentate granule cells. *Neurosci. Res.* 35: 217-223, 1999

b. 著書

1. Sekiguchi M, Mayer ML and Wada K: The third line of positive allosteric modulators for AMPA receptors. In *Slow Synaptic Responses and Modulation* (eds. by Kuba K, Higashida H, Brown DA and Yoshioka T) Springer, Bertine, 420-424, 2000.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし