

200400792A

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患克服研究事業

# 日本発の新しい抗パーキンソン作用薬 ゾニサミドの臨床研究班

平成16年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 村田 美穂

国立精神・神経センター武蔵病院神経内科

平成17（2005）年3月

# 目 次

I.	主任総括研究報告		
	日本発の新しい抗パーキンソン作用薬ゾニサミドの臨床研究 国立精神・神経センター武蔵病院神経内科 村田 美穂	-----	1
II.	分担研究報告		
	ゾニサミドの抗パーキンソン効果（大規模二重盲検試験と3-5年の長期効果） 国立精神・神経センター武蔵病院神経内科 村田 美穂	-----	5
	振戦に対する効果からみた Zonisamide (ZNS)の作用機序 - 臨床的考察-		
	和歌山県立医科大学神経内科 近藤 智善	-----	8
	日本発の新しい抗パーキンソン病作用薬ゾニサミドの臨床研究に関する研究 愛媛大学医学部臨床薬理学講座 野元 正弘	-----	10
	日本発の新しい抗パーキンソン作用薬ゾニサミドの臨床研究 - パーキンソン病モデルサルによる検討-		
	自然科学研究機構生理学研究所 南部 篤	-----	14
	パーキンソン病モデルにおけるゾニサミドの L-DOPA 誘発キノン体毒性に対する保護効果 岡山大学大学院医歯学総合研究科脳神経制御学講座神経情報学 浅沼 幹人	-----	17
	日本発抗パーキンソン作用薬ゾニサミドの臨床研究 - プロテアソーム系と細胞内封入体：新しい封入体細胞モデルの検討-		
	順天堂大学脳神経内科・老人性疾患病態治療研究センター 服部 信孝	-----	21
	マイクロサテライト多型によるゲノムワイド関連解析 大阪大学大学院医学系研究科ゲノム機能分野 戸田 達史	-----	25
	restless legs syndrome に対するゾニサミドの効果 国立病院機構相模原病院神経内科 長谷川 一子	-----	27
III.	開催会議	-----	29
IV.	班構成員名簿	-----	30
V.	研究成果の発刊に関する一覧	-----	31

總 括 報 告 書  
分 担 報 告 書

## 日本発の新しい抗パーキンソン作用薬ゾニサミドの臨床研究

主任研究者 村田 美穂 国立精神・神経センター武蔵病院・第二病棟部長

研究要旨：主任研究者が発見したゾニサミド(ZNS)の抗パーキンソン作用について、長期、短期臨床効果、抗パーキンソン作用の発現機序および神経保護作用の解析など ZNS の抗パーキンソン作用について多面的に研究を進めた。臨床効果は大規模二重盲検試験および、3-5 年の長期観察において、確認できた。作用機序は被殻を作用点にドパミン代謝抑制およびドパミンとりこみ阻害により L-dopa の作用を増強すると考えられた。ZNS はキノン体除去作用をもつが、実際に *in vivo* でキノン体を中心とした細胞質過剰ドパミンによる神経毒性に対し ZNS が保護効果を示すことを明らかにした。今後、オーダーメイド医療、新規薬剤の開発を視野に、作用機序、神経保護作用についての検討を進める。

### 分担研究者

近藤智善 和歌山県立医大医学部・教授  
野元正弘 愛媛大学医学部・教授  
南部 篤 生理学研究所・教授  
浅沼幹人 岡山大学大学院・助教授  
服部信孝 順天堂大学医学部・助教授  
戸田達史 大阪大学大学院・教授  
長谷川一子 国立相模原病院・医長

### 研究協力者

山本光利 香川県立中央病院・部長

### A. 研究目的

パーキンソン病長期治療においてはレボドパの効果持続時間が短縮し、服薬に伴い症状が大きく変動する wearing-off 現象の出現が最大の問題となっている。wearing-off 現象を改善するために開発された多くの薬剤をもってしても効果は不十分で、しかもこれらの薬剤は高価であるために、患者の負担も大きくまた医療財政をも逼迫させている。包括医療の導入によりこれらの薬剤が益々使いにくくなることも想定され、厚生労働行政において今後一層大きな問題になると考えられる。また、PD は疾患単位と

して独立しているものの、経過や中核となる症状、薬物への反応性などから、いくつかの病型が存在すると考えられているが、薬剤の使い分けはいまだ混乱している。従って現在のパーキンソン病治療においては 1) wearing-off 現象のコントロール、2) 経済的かつ最高の効果を得られる薬物の組み合わせの選択の 2 点が最も重要な問題であり、これらを解明することは PD 患者の QOL 上も医療財政上も強く求められている。主任研究者らが抗 PD 作用を発見したゾニサミド (ZNS) は我が国で開発された抗てんかん薬で、すでに 10 年以上使用され、安全性も確立しており、比較的少数であるが二重盲検でも PD 症状全般特に wearing-off 現象に著明な効果を認めている。ZNS 投与により寝たきりであった患者が歩行可能になるという著効を呈することも希ではなく、これほど効果がありかつ安全で安価な薬剤を適正に使用することは患者の QOL にも医療財政にも極めて大きく寄与すると考える。

そこで本研究では、ZNS を適正に使用し、その薬理学的効果と経済効果を明らかにするために、1) 臨床的に ZNS の抗パーキンソン作用の確認と、著明な効果を得られる人の特徴抽出などにより、パーキンソン病の

オーダーメイド医療の確立につなげる。

2) 培養細胞系及びモデル動物を用いた ZNS の作用発現機序の解明、3) 神経保護作用を中心とした ZNS の未知の効果についての検討を進める。

## B. 研究方法・研究結果・考察

### 1) ZNS の長期効果についての検討

村田の ZNS の抗パーキンソン作用の発表以来 4 年近くなり、3 年以上 ZNS を併用している患者が 12 名となったことから、UPDRSⅢの長期効果を評価した。その結果、8/12 例は投与直後よりはやや悪化しているものの、3 年以上投与前よりも改善した状態を維持でき、長期的な効果を確認できた。

### 2) 大規模二重盲検試験の解析

2004 年 1 2 月末に大規模二重盲検試験が終了したことから、結果について詳細に検討した。P, L(25mg/d), M(50mg/d), H(100mg/d) の 4 群で各群約 80 名で検討した。平均罹患期間約 8.6 年、L-dopa 治療にてなんらかの問題が出現している進行期の治療困難例を対象とした。その結果、UPDRSⅢでは -2.0(P), -6.3(L; p=0.001), -5.8(M; p=0.003), -4.6(H; p=0.066) で L, M 群で有意に改善し、H 群でも改善の傾向があった。Wearing-off 現象については off 時間割合が -1.87%(P), -1.27%(L), -8.24%(M), -10.13%(H) と M, H 群で有意に減少。1 日に 1-1.5 時間程度 off 時間が減少した。UPDRSⅢの改善は 65 歳未満では L, M, H 群とも同程度に有意に改善していたが、65 歳以上では H 群ではやや改善率が低下し、これが、全体として H 群で有意差がつかなかった原因と思われる。また、MAOB 阻害剤の併用の生むによる効果の差は認めず、むしろ MAOB 阻害剤併用例のほうが効果が高い傾向があった。この結果は ZNS の作用機序の一つとして、MAOB 阻害作用があるが、それのみでは説明できないことを臨床的に示している。

### 3) ZNS の作用機序：臨床的側面から

近藤は ZNS の振戦に対する効果に注目し、パーキンソン病の治療抵抗性の振戦及び、

本態性振戦について、クロスオーバー試験法にて検討した。いずれの病態でもすでに効果が確立した薬剤 (trihexyphenidyl, arrotinol) と同等の効果をえられた。これらは抗コリン剤と  $\beta$  阻害薬であり、副作用などから臨床上使いにくい場面が多いことから、ZNS がこれらにかわって使用できることは極めて有用といえる。さらにこれらの結果は ZNS の抗振戦作用がドパミン系のような疾患特異的な特定の神経系に対する作用というよりは振戦の発生や伝達にかかわる系への作用である可能性を示唆している。

### 4) ZNS の抗パーキンソン効果の作用機序：動物モデルでの検討

野元は今年のパーキンソンモデルマウスセットにおいて、L-dopa による運動改善効果を ZNS が増強したことから、このメカニズムを明らかにするために、ラットを用いて、ZNS の効果をマイクロダイアリス法にて検討した。その結果 ZNS 投与により、L-dopa 投与後の線条体 ECF のドパミン濃度は 1.5 倍に増加し、いっぽうで、DOPAC, HVA の増加は減少傾向にあることを明らかにした。この結果は ZNS が線条体においてドパミン取り込み阻害 and/or ドパミン代謝抑制作用があることを示唆している。

一方、南部は生理学的に ZNS の作用機序を明らかにするために、サルのパキンソンモデルを用いて大脳基底核のニューロン活動と臨床症状を調べた。その結果、ZNS は大脳基底核の反応性を直接変化させるのではなく、L-dopa の作用を補うような作用機序により、抗パーキンソン作用を示していること、ZNS の作用点は被殻であることが示唆された。

### 5) ZNS の神経保護作用についての検討

浅沼は前年度までに ZNS が脳内グルタチオン増加作用と in vitro でドパミン自動酸化系でのキノンの速やかな除去作用をもつことを示したことから、今年度は実際にも出るマウスにて ZNS のキノン体毒性に対する保護効果を検討した。60HDA によるパーキンソンモデルラットに L-dopa を投与すると障害側線条体でのみキノプロテインが増

加するが、ZNSの同時投与によりほぼ完全に抑制され、キノン体を中心とした細胞質過剰ドパミンによる神経毒性に対してZNSが保護効果を有することを明らかにした。さらにZNS前投与により60HDAによる黒質ドパミン神経細胞の減少が阻止される傾向があることを明らかにした。これらは、パーキンソン病治療において、大きな問題点であるドパミン毒性に対し、ZNSが保護効果を有することを示している。L-dopaが有効であるにもかかわらず、むしろ効果が低くかつ高価なドパミンアゴニストが推奨されていた根拠の最大の点はこの障害黒質ドパミン系に対するドパミン毒性の問題であったが、ZNSがこれに対し保護効果をもつことは比較的初期からZNSと併用することで、安心してL-dopaを使えることを示唆しており、極めて重大な発見といえる。

服部は常染色体性劣性遺伝性若年性パーキンソンニズム (Park 2) の原因遺伝子であるparkinの機能解析からドパミンキノン体が神経細胞死の実行分子であることを見出した。

細胞レベルでZNSの神経保護作用を評価したところ、SH-SY5Y細胞の生存に対しZNS 1-100  $\mu$ Mで保護的に作用した。SH-SY5Y細胞はMAOBを持たないことから、ZNSの神経保護作用はMAOB阻害作用とは異なることを示した。

#### 6) オーダーメイド医療に向けて：

今後、オーダーメイド医療の確立をめざし、SNP検索を含めた解析により、ZNSの効果の出現しやすい症例についての特徴付けを進める予定である。このために戸田は多数の候補遺伝子SNPによる関連解析をより経済的かつ時間を節約して進めるために、pooled DNA法による、高速タイピングの系を確立した。現在村田がZNS投与患者の協力を得て、DNA抽出と効果の解析を進めており、来年度は効果の程度と効果に関係すると考えられる遺伝子多型とのタイピングをすすめる。

#### 7) ZNSのパーキンソン病関連病態に対する効果

長谷川はZNS臨床応用の新しい展開としてrestless leg syndromeへの効果を評価した。海外ではすでに報告があるが、わが国でのrestless leg syndromeへのZNSの有効性の報告はこれが始めてである。今後より多数の例で有効性を確認する必要がある。

#### (倫理面への配慮)

1) 研究対象者に対する人権擁護の問題、インフォームドコンセントなどについては十分配慮し、臨床研究、ヒトゲノム・遺伝子解析研究のそれぞれの倫理指針に基づき、各研究施設の倫理委員会の承認のもとに行った。

2) 動物実験においては動物愛護に十分配慮し、各研究施設の動物実験の指針に沿って行った。

#### E. 結論

今年度は昨年度の成果をもとにZNSの臨床効果、作用機序、神経保護作用、パーキンソン病以外の病態への応用、オーダーメイド医療確立に向けたタイピングなどZNSの適正な使用のために多角的な研究を展開した。臨床効果は大規模二重盲検試験により確認され、また、3-5年の長期投与でも例数は少ないものの、明らかな効果が持続していることが確認できた。作用機序は被殻を作用点として、L-dopaの効果を増強していることは確かめられた。この増強効果の機序として、MAOB阻害作用もあるが、臨床的にも実験データからもMAOB阻害作用のみでは説明はつかず、ドパミン再取り込み阻害作用が考えられた。また、神経保護作用については、ZNSが神経細胞死の実行分子であるドパミンキノン体除去作用をもち、細胞質過剰ドパミンによる神経毒性に対し保護効果をもつことを示した。今後、オーダーメイド医療、新規薬剤の開発を視野に、作用機序、神経保護作用についての検討を進める。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

別紙記載

2. 学会発表

別紙記載

G. 知的所有権取得状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

## ゾニサミドの抗パーキンソン効果(大規模二重盲検試験と3-5年の長期効果)

主任研究者 村田 美穂 国立精神・神経センター武蔵病院神経内科  
研究協力者 市川 弥生子 東京大学医学部附属病院神経内科

研究要旨:ゾニサミド(ZNS)の3-5年の長期併用例について効果を評価した。67%の症例で、ZNS投与前よりもUPDRSⅢは改善していた。副作用に抑うつ、体重減少がみられた。大規模二重盲検試験ではUPDRSⅢ, Wearing-off 現象に有意な改善を認めた。ZNSの進行期パーキンソン病での有効性とその有効性が長期にわたって維持できることを示した。

### A. 研究目的

主任研究者によるZNSの抗パーキンソン作用の報告以来、すでに3年以上経過し、第1例目は5年間の経過観察となった。ZNSの臨床効果については少なくとも臨床研究レベルでは問題ないと考え、長期効果を評価するために、3年以上経過を観察しえた15例について、改善度、副作用について、検討した。また、昨年末に主任研究者が医学専門家としてかかわった、わが国における大規模二重盲検試験が終了したことから、この結果についても詳細な検討を加えた。

### B. 研究方法

#### 1. 長期投与

パーキンソン病症状に対しゾニサミドを投与し、3年以上経過を観察しえた15例(4-5年:8例、3-4年:7例)の臨床症状(UPDRSⅢ)の変遷、副作用について、評価した。

#### 2. 大規模二重盲検

2004年に施行された大規模二重盲検試験が2004年12月25日にkey openとなった。偽薬(P)及び25(L), 50(M), 100(H)mgの4群で各群約80例、L-dopa治療中に問題点が出現している進行期の患者を対象として行われた。これについて、主要評価項目のほか、併用薬剤などの層別解析を行った。

### C. 研究結果

#### 1. 長期投与

1) 効果:3年以上ZNSを服用した12人のうち8人は3年後もZNS投与前よりもUPDRSⅢが改善し、薬物量も少ないかまたは維持できていた。さらに4.5年経過の7人のうち5人はUPDRSⅢは維持されていたが、薬物量も維持できたのは2人のみであった。

2) その他の効果:12例中3例で3年後以降に効果減弱、副作用を疑い、ZNSの減量中止を試みたが、いずれも症状悪化により、患者の希望で投与を再開した。UPDRSは投与開始時より悪化しているが、ある程度の効果はえられているものと考えられた。なお、副作用を疑った1例は鉄欠乏性貧血であったが、一時期鉄剤投与し、投与終了後も悪化はなかった。

3) 副作用:15例のうち、2例は体重減少1例は抑うつ症状が出現したため、ZNSの副作用を疑い、ZNSを中止し、MAOB阻害剤開始またはDA agonist増量に切り替えた。抑うつは2ヶ月で回復、体重減少は中止後も変動あり、ZNSとの関連は否定できないということとどまった。

#### 2. 大規模二重盲検試験

L-dopa治療中に問題点が出現している進行期の患者を対象としたため、9割以上にDAアゴニストが、約半数にMAOB阻害剤が併用されていた。平均罹患期間8.6年、平均Yahr on/off:2.6/3.5, 77.6%にwearing-off

を認めた。

1) UPDRSⅢ: -2.0(P), -6.3(L; p=0.001), -5.8(M; p=0.003), -4.6(H; p=0.066) でL, M群で有意に改善し、H群でも改善の傾向があった。項目では rigidity, tremor, 上肢の akinesia (指タップ、回内回外運動など) が改善した。

2) Off 時間割合: -1.87%(P), -1.27%(L), -8.24%(M), -10.13%(H) と M, H 群で有意に減少。時間にして 1-1.5 時間程度 off 時間が減少した。

3) 副作用: 有害事象発現率は L, M 群では P 群と差はなかった。H 群ではやや高い傾向にあったが、主なものは眠気、ふらつきなど、でドパミン刺激作用によると思われる、不随意運動や、幻覚の発現率は P 群と差はなかった。

UPDRSⅢ については 65 歳未満では H 群も L, M と同程度に有意に改善したが、65 歳以上ではやや改善度が低かった。その他、併用薬剤や、重症度、LEDD には明らかな影響はなかった。

#### D. 考察

長期投与では最長 5 年弱の経過で、advanced の症例としてはかなり効果は維持されていると考えられた。

大規模二重盲検では UPDRSⅢでは 25, 50mg で、off 時間短縮については 50, 100mg で有意な改善を認めた。UPDRSⅢと wearing-off の改善との薬量にやや差があることについては十分な説明は困難であるが、wearing-off 現象は通常、65 歳未満に多く見られ、高齢者では認めても高度なものは少ない。65 歳未満では H 群でも UPDRSⅢについても有意な改善を認めており、至適薬量に年齢の要素が含まれる可能性がある。つまり、高齢で wearing-off 現象のない患者には 25-50mg, 比較的若く wearing-off 現象のある患者には 50-100mg が適切と思われる。

また MAOB 阻害剤の併用の有無で効果が変わらず、むしろ MAOB 阻害剤併用例のほうが高い改善度を得られたことは、MAOB 阻害作用による効果ではなく、むしろ、MAOB 阻害剤を使わなければならない wearing-off 患

者で、なお、改善不十分な例に対し ZNS が効果を示したと考えられた。つまり、ZNS の作用機序の一つに MAOB 阻害作用があるが、そのみではないことを臨床的に示している結果と考えられた

平均罹患期間 8 年の進行期パーキンソン病患者で多剤併用にてなお、十分な効果が得られていない患者を対象に明らかな有用性を示した。進行期には、患者の薬剤に対する認容性、ドパミン受容体の反応性、ADL 改善程度に対するニーズのちがい、医師の考え方などにより、同じドパミン欠乏量の状態であっても一人一人様々な病態にあると考えられる。このような多様な状況下でなお、統計学的な有意性を示せたことは、極めて意義が大きい。これまでの抗パーキンソン病薬の治験では L-dopa を服用していない初期例か、L-dopa 併用であってもドパミン受容体刺激薬は投与されていないなど、比較的治療しやすい患者を対象に行われてきた。L-dopa の代謝を抑制し、wearing-off 改善目的の COMT 阻害剤 (entacapone) のみが、多剤の併用を認めているが、本薬剤は entacapone と同程度に wearing-off を改善し、かつ entacapone では認められなかった UPDRSⅢの改善をも認めた。この事実は ZNS が wearing-off のみならず、パーキンソン症状全般を改善することを示している。

#### E. 結論

ZNS 併用 3-5 年の経過で、疾患の進行に伴い、やや効果は減弱したものの、2/3 で投与開始前より改善した状態を維持できたことから、ZNS は長期的に高い効果があるといえる。大規模二重盲検試験にて、50mg/d を中心に 25-100mg で明らかな有用性を確認した。ZNS が抗パーキンソン病薬としての効能が早急に認可され、多くの患者に使えるようになることが期待される。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Maraganore DM, Lesnick TG, ... Murata M, (UCLH1 Global Genetics Consortium): UCLH1 is a Parkinson's disease susceptibility gene. Ann Neurol 2004;

55(4) : 512 - 21, 55(6) : 899.

2) Ohtake H, Limprasert P, Fan Y, Onodera O, Kakita A, Takahashi H, Bonner LT, Tsuang DW, Murray IV, Lee VM, Trojanowski JQ, Ishikawa A, Idezuka J, Murata M, Toda T, Bird TD, Leverenz JB, Tsuji S, La Spada AR. : Beta-synuclein gene alterations in dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2004 ; 63(5):805 - 811.

3) 村田美穂 : パーキンソン病の治療 (4) 自律神経症状の治療 水野美邦, 近藤智善編 よくわかるパーキンソン病のすべて 永井書店 大阪 2004 ; pp152-159.

4) 村田美穂. : 抗てんかん薬 zonisamide の抗パーキンソン作用. *内科* 2004 ; 93 : 713-716.

5) 柳澤信夫, 山本光利, 菊池誠志, 村田美穂, 大熊泰之. *Evolution of Therapeutic Strategies in PD. とれもろ* 2004 : 10-20.

6) 村田美穂. : パーキンソン病治療の過去・現在・未来. *内科* 2004 ; 93 : 602-603.

7) 村田美穂, 長谷川一子, 沖山亮一, 望月秀樹. : 抗てんかん薬 zonisamide の抗パーキンソン作用 パーキンソン病治療—今後の展開. *内科* 2004 ; 93 : 731-743.

8) 村田美穂. : パーキンソン病治療薬の特徴と適応—テラーメイド治療の進め方—. *Medical Practice* 2004 ; 21 : 1137-1143.

9) 村田美穂. : Wearing-off 現象の薬物治療. *日本臨床* 2004 ; 62 : 1716-1719.

10) 村田美穂. : Motor fluctuation の治療と新しい抗 Parkinson 病薬—Zonisamide. *医学のあゆみ* 2004 ; 208 : 561-565.

11) 村田美穂. : 特集: 薬剤副作用としてのパーキンソニズム 各種薬剤の副作用としてのパーキンソニズム—その成因, 特徴ならびに対応— その他の抗精神病薬—非定型抗精神病薬—. *医薬ジャーナル* 2004 ; 40 : 91-100.

12) 村田美穂, 金澤一郎. 大脳基底核の Ca チャネルサブユニット 特集 脳の深部を探る. *生体の科学* 2004 ; 55(6) : 563-566.

13) 村田美穂. : 典型例の経過 Parkinson 病の症状と経過. *臨床医* 2004 ; 30 : 1988-1991

## 2. 学会発表

1) Murata M, Hasegawa K, Kanazawa I. : Randomized, double-blind study of zonisamide with placebo in advanced Parkinson's disease. 8th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders (Rome) June 14 - 17, 2004.

2) Toda T, Satake W, Mizuta I, Yamamoto M, Hattori N, Murata M. : 8th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders (Rome) June 14 - 17, 2004

3) 村田美穂, 長谷川一子, 野元正弘, 服部信孝. : 抗パーキンソン作用薬としての zonisamide の使用実態調査. 第45回日本神経学会総会・高輪 2004年5月12-14

4) 佐竹 渉, 鹿田勇士, 百瀬義雄, 水田依久子, 田宮 元, 猪子英俊, 佐古田三郎, 山本光利, 服部信孝, 村田美穂, 戸田達史. : マイクロサテライト多型による孤発性パーキンソン病のゲノムワイド関連解析. 第45回日本神経学会総会・高輪 2004年5月12-14日

5) 水田依久子, 百瀬義雄, 佐竹 渉, 鹿田勇士, 山本光利, 服部信孝, 村田美穂, 戸田達史. : 多数の候補遺伝子 SNP タイピングによる孤発性パーキンソン病の関連解析. 第45回日本神経学会総会・高輪 2004年5月12-14日

## G. 知的所有権取得状況

1. 特許取得  
特になし
2. 実用新案登録  
特になし
3. その他  
特になし

振戦に対する効果からみた Zonisamide (ZNS) の作用機序  
- 臨床的考察 -

分担研究者 近藤 智善 和歌山県立医科大学教授

パーキンソン病の薬剤抵抗性振戦および本態性振戦の患者に対して、それぞれ、trihexyphenidyl (THP), arotinolol (ARO) を対照薬とした zonisamide (ZNS) との crossover 試験を行い、ZNS が病態の異なる両振戦に効果することを確認した。その臨床効果と各薬剤の既知の薬理作用とを考え合わせる、ZNS の抗振戦作用は、ドパミン系のような疾患特異的な特定の神経系に対する作用よりは、振戦の発生や伝達に関わる系への作用である可能性が推定された。

A. 研究目的

パーキンソン病の薬剤抵抗性振戦および本態性振戦に対する ZNS の効果を確認する。両振戦の使用薬剤に対する態度、薬剤の作用機序から ZNS の抗振戦作用について臨床的考察を加える。

B. 研究方法

無動・固縮を指標とした至適治療下で振戦の残るパーキンソン病 (PD) 患者 14 例と本態性振戦 (ET) 患者 14 例が対象である。PD 患者には既治療薬を固定のまま THP 3 mg/day (以下すべて一日用量), ZNS 100 mg を、ET 患者には ARO 15 mg, ZNS 100 mg を、それぞれ 2 週間の休薬期間をおいて封筒法で crossover 投与し、2 週間ないし 4 週間投与し臨床効果と副作用を検討した。PD の症状評価は Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), ET の振戦評価は Fahn-Tolosa-Marin's clinical rating scale for tremor によった。統計上  $p < 0.05$  を有意差とした。

(倫理面への配慮)

当研究は和歌山県立医科大学倫理委員会の審査を経て行った。

C. 研究結果

PD における ZNS または THP による UPDRS 振戦スコアの改善はそれぞれ 8 例にみとめ

られ、両薬とも統計上有意な効果であった。振戦以外の UPDRS スコアも有意に改善したが、スコアの変化は軽微であった。ET においても ZNS, ARO による改善がそれぞれ 8 例でみられ、いずれも統計上有意差があった。ZNS で PD に 3 例、ET に 2 例に眠気、THP で PD 9 例に口渇、ARO で ET 3 例に徐脈が生じたが、いずれも軽微であった。

D. 考察

PD の薬剤抵抗性振戦と ET の振戦に対する効果を合わせ考えると、ZNS の効果は疾患特異的というよりは症状特異的と考えることができ、振戦の発生源や振戦を伝える経路 (振戦回路) に対する効果である可能性が高い。

E. 結論

ZNS は振戦治療薬となる可能性がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Morita S, Miwa T, Kondo T: Effect of zonisamide on essential tremor: a pilot crossover study in comparison with arotinolol. Parkinsonism & related Disord

20:in press, 2005

2. 学会発表

Nakanishi I, et al., Movement Disord 19,  
Suppl 9:S147, 2004

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得      なし
2. 実用新案登録   なし
3. その他        なし

## 日本発の新しい抗パーキンソン病作用薬ゾニサミドの臨床研究に関する研究

分担研究者 野元 正弘 愛媛大学医学部臨床薬理学講座教授

研究要旨：ドパミン神経毒の 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine (MPTP) により作製したパーキンソン病モデルサルにゾニサミドを 7 日間腹腔内へ連続投与した後、L-dopa を投与して運動量を測定した。ゾニサミドの連続投与は L-dopa 投与によりモデル動物の運動量は高まる方向であった。次に正常ラットを用いてマイクロダイアリシス法により線条体のドパミン代謝を検討した。その結果ゾニサミド投与により L-dopa 投与後の線条体細胞外液中のドパミン量は約 1.5 倍に増加し、ドパミン代謝物質である DOPAC と HVA の上昇は低下する方向であった。このことからゾニサミドは線条体においてドパミンの取り込み阻害あるいはドパミンの代謝を抑制する可能性が考えられた。ゾニサミドは L-DOPA に対するパーキンソン病モデル動物の反応を改善させる傾向がみられた。その機序として脳内のドパミン濃度の上昇が推測される。

### 研究目的

パーキンソン病モデル動物ならびにラットを用いて、ゾニサミドの抗パーキンソン病作用とその機序を明らかにする。

### 研究方法

実験 1: 小型の新世界サルであるコモン・マーモセット (2~3 歳, 雌雄) に選択的なドパミン神経毒の 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine (MPTP) 2.5mg/kg を下肢の伏在静脈へ投与した。サルの運動症状を評価した後、パーキンソン病モデル症状を呈するよう MPTP を複数回投与した。最終の MPTP を投与してから 3 ヶ月以上を経過し、運動症状が安定した個体をパーキンソン病モデル動物として用いた。このモデル動物に対してゾニサミド (0mg, 25mg, 40mg/kg) を 7 日間腹腔内へ連続投与し、7 日目にゾニサミドを投与した 1 時間後に L-dopa (40mg/kg, benserazide 10mg/kg) を経口投与して運動量を測定した。ゾニサミドを投与しない対照動物には Vehicle を投与した。1 ヶ月間の休薬期間を設定し、クロスオーバー法による検討を行った。

実験 2: ゾニサミドによる L-dopa の運動機能改善効果の機序を検討するために、正常ラットを用いたマイクロダイアリシス法を行った。ガイドカニューレを線条体に植え込み、48 時間経過後にゾニサミド (0mg, 25mg/kg) を単回腹腔内投与し 1 時間後に L-dopa (40mg/kg, benserazide 10mg/kg) を経口投与した。マイクロダイアリシス法は線条体に植え込んだガイドカニューレにプローブを挿入し、人工髄液を灌流して線条体細胞外液中のドパミン、DOPAC、HVA の細胞外液中濃度を高速液体クロマトグラフィーにより測定した。移動相には酢酸ナトリウム (8.2g)、クエン酸 (19.2g)、オクタスルホン酸ソーダ (160mg)、EDTA・2NA (50mg)、100%メタノール (300ml) を蒸留水で全体を 1000ml (PH3.9) に調製して用いた。

### 薬物

ゾニサミドは dimethylsulfoxide (DMSO) に懸濁し、生理食塩水で 20% に調製して腹腔内投与した。対照動物に投与した Vehicle は DMSO と生理食塩水との混合液を投与した。L-dopa と benserazide は水に懸濁して経口投与した。

### C. 研究結果

ゾニサミドの7日間連続投与により、L-dopa 投与によるモデル動物の運動量は高まる傾向がみられた。またラットにおけるマイクロダイアリシス法によるドパミンとその代謝物質の動態の検討から、ゾニサミドを投与することによりL-dopa 投与後の線条体細胞外液中のドパミンの濃度は、約1.5倍に増加した。ドパミン代謝物質であるDOPACとHVAの上昇は、逆に低下する傾向がみられた。

### D. 考察

ゾニサミドの連続投与により運動量を増加する方向へ作用する傾向がみられた。このことから連続投与によりドパミン神経の作用を増強する可能性がある。またラットのダイアリシスの結果、ゾニサミドの前投与によりドパミンの増加が促進し代謝物質が抑制される方向がみられたことは、線条体においてドパミンの取り込み阻害あるいはドパミンの代謝を抑制する可能性が考えられた。

### E. 結論

ゾニサミドの連続投与によりパーキンソン病モデル動物の運動量を改善させていた。また脳内のドパミン濃度が増加しており、ゾニサミドはL-dopaの抗パーキンソン病作用を増強させる事が考えられた。

### F. 健康管理情報

### G. 研究発表

#### 論文発表

- 1) Iwata S, Nomoto M, Morioka M, Miyata A. Gene expression profiling in the midbrain of striatal 6-hydroxydopamine-injected mice. *Synapse* 51: 279-286, 2004.
- 2) Hichiya H, Kuramoto S, Yamamoto S, Shinoda S, Hanioka N, Narimatsu S, Asaoka K, Miyata A, Iwata S, Nomoto M, Satoh T, Kiryu K, Ueda N, Naito S, G. T. Tucker, S. W. Ellis. Cloning and functional expression of a novel marmoset cytochrome

P450 2D enzyme, CYP2D30: comparison with the known marmoset CYP2D19. *Biochemical Pharmacology* 68: 165-175, 2004.

- 3) Saito M, Nakagawa M, Kaseda S, Matsuzaki T, Jonosono M, Eiraku N, Kubota R, Takenouchi N, Nagai M, Furukawa Y, Usuku K, Izumo S. Decreased Human T Lymphotropic Virus Type I (HTLV-I) provirus Load and alteration in T Cell phenotype after interferon-alpha therapy for HTLV-I-associated myelopathy/Tropical spastic paraparesis. *Journal of Infectious Diseases* 189(1): 29-40, 2004.

- 4) Maloney EM, Nagai M, Hisada M, Soldan SS, Goebel PB, Carrington M, Sawada T, Brennan MB, Cranston B, Hanchard B, Jacobson S. Prediagnostic Human T Lymphotropic Virus Type I provirus loads were highest in Jamaican children who developed seborrheic dermatitis and severe anemia. *Journal of Infectious Diseases* 189(1): 41-45, 2004.

- 5) Nomoto M, Nagai M, Nakatsuka A, Yabe H, Moritoyo T, Motritoyo H. Bioavailability of a dopamine receptor agonist, cabergoline increases through drug interaction with clarithromycin, a macrolide. *Movement Disorders* 19: S277-S278, 2004.

- 6) Nomoto M, Nomura T, Nakatsuka A, Nagai M, Yabe H. Pharmacokinetic study on the interaction between cabergoline and clarithromycin in healthy volunteers and patients with parkinson's disease. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 75(2): S79, 2004.

- 7) Shimizu T, Iwata S, Morioka H, Masuyama T, Fukuda T, Nomoto M. Antinociceptive mechanism of L-DOPA. *Pain*, 110: 246-249, 2004.

- 8) 永井将弘, 野元正弘. 薬物による痴呆 痴呆症学 (2) 日本臨床社, 東京, 62: S498-S502, 2004.

- 9) 中塚晶子, 野元正弘. 各種薬剤の副作用としてのパーキンソニズム~その成因, 特

徴ならびに対応～1) フェノチアジン系抗精神病薬, 医薬ジャーナル 40(1): 73-77, 2004.

10) 野元正弘 筋弛緩薬, 局所麻酔薬 シンプル薬理学, 南江堂, 東京: 93-100, 2004.

11) 矢部勇人, 野元正弘 パーキンソン病薬の種類と使い方 内科 93(4): 658-662, 2004.

12) 永井将弘, 野元正弘 パーキンソン病治療薬の種類と特徴 診断と治療 92(5): 795-801, 2004.

13) 永井将弘, 野元正弘 MAO阻害薬およびCOMT阻害薬 脳の科学 26(292): 297-301, 2004.

14) 永井将弘, 野元正弘 抗パーキンソン病薬の現状と展望 Medico 35(3): 1-4, 2004.

15) 野元正弘 医師主導治験の推進と今後の課題 日本医事新報 4195: 57-58, 2004.

16) 野元正弘 パーキンソン病治療薬の薬理学的作用機序モデル 日本臨床 62: 1653-1660, 2004.

17) 山下泰治, 矢部勇人, 立花一朗, 永井将弘, 野元正弘. 発症5カ月後に初めてMRIで異常所見を確認できたアトピー性脊髄炎 神経内科 61(3): 303-305, 2004.

#### 学会発表

1) 第3回産学連携フォーラム(2004年 東京) 野元正弘, 荒木博陽, 森豊隆志, 末丸克矢, 永井将弘, 山崎知恵子. 「創薬・育薬実施体制の構築」

2) 第77回日本薬理学会年会(2004年 大阪) 野元正弘, 永井将弘, 矢部勇人, 中塚晶子, 森豊隆志. 「カルビドパ合剤とベンセラジド合剤の違いによるパーキンソン病患者レボドパ血中濃度の変化」

3) American Society of Clinical Pharmacology and Therapeutics Annual Meeting (2004., Miami)  
Nomoto M, Nakatsuka A, Nagai M, Yabe H.  
「Pharmacokinetic study on the interaction between cabergoline and clarithromycin in healthy volunteers and patients with parkinson's disease.」

第45回日本神経学会総会 (2004年東京)

①永井将弘, 野元正弘, 張捷, 矢部勇人, 中晶子, 森豊隆志「急性に強いふるえをきたしたパーキンソン病の一例」

②中塚晶子, 矢部勇人, 永井将弘, 森豊隆志, 野元正弘「麦角系ドパミン受容体作動薬の薬物相互作用」

③森豊隆志, 永井将弘, 矢部勇人, 岡留格, 森豊浩代子, 中塚晶子, 野元正弘「治療薬物モニタリング (TDM) を用いた塩酸アママンタジンによるパーキンソン病の治療」

5) 第76回日本神経学会中国・四国地方会(2004年 岡山) 矢部勇人, 山下泰治, 永井将弘, 野元正弘, 森豊隆志, 立花一朗  
「発症5ヶ月後に初めてMRIで異常所見を確認できたアトピー性脊髄炎の1例」

6) 8th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders (2004. Rome) Nomoto M, Nagai M, Nakatsuka A, Yabe H, Moritoyo T, Motritoyo H

「Bioavailability of a dopamine receptor agonist, cabergoline increases through drug interaction with clarithromycin, a macrolide.」

7) 第22回日本神経治療学会総会 (2004 札幌) 永井将弘, 矢部勇人, 森豊隆志, 野元正弘

「塩類下剤酸化マグネシウムのL-ドパ製剤体内吸収に及ぼす影響」

8) 第19回日本大脳基底核研究会 (2004年 松山)

①矢部勇人, 野元正弘

頸部脊椎症によると考えられる不随意運動の一例

②森豊隆志, 有村公良, 島史雄, 瀬川昌也, 高嶋博, 平野隆城, 岡留格, 野元正弘  
不随意運動により歩行困難をきたした親子例

9) 第25回日本臨床薬理学会年会 (2004年 静岡) ①永井将弘, 中塚晶子, 矢部勇人, 森豊隆志, 野元正弘

「グレープフルーツジュース, クラリスロマイシン併用がドパミン受容体刺激薬カベルゴリン血中濃度に及ぼす影響について」

②中塚晶子, 永井将弘, 成木由佳, 岡本千恵, 西内尚子, 岡田明美, 山崎知恵子, 矢

部勇人, 森豊浩代子, 森豊隆志, 野元正弘  
「試験薬による治療効果は治験参加における満足度の必要事項ではない」

10) 2nd Japan-China Joint Meeting of Basic and Clinical Pharmacology

第2回日中薬理・臨床薬理 Joint Meeting

(2004. shizuoka) .Clarithromycin, a CYP3A4 inhibitor, increased the antiparkinsonian effect of cabergoline, an ergote dopamine agonist in the treatment of Parkinson' s desease

Akiko Nakatsuka, Masahiro Nagai,

M. D., Ph. D., Hayato Yabe, M. D., Takashi

Moritoyo M. D., Ph. D., and Masahiro Nomoto,

M. D., Ph. D.

11) 第77回日本神経学会中国・四国地方会  
(2004年 広島)

森豊隆志, 佐々木康浩, 篠崎友治, 曾根康夫, 森豊浩代子, 永井将弘, 野元正弘

「脳幹部梗塞が原因と考えられた Secondary Hemiparkinsonism の1例

H. 知的財産権の出願・登録状況

特許取得

実用新案登録

その他

日本発の新しい抗パーキンソン作用薬ゾニサミドの臨床研究  
- パーキンソン病モデルサルによる検討 -

分担研究者 南部 篤 自然科学研究機構生理学研究所 教授

ゾニサミドの抗パーキンソン病作用の機序を明らかにする目的で、パーキンソン病モデルサルを用い大脳基底核のニューロン活動と臨床症状を調べた。その結果、ゾニサミドが大脳基底核の反応性を直接、変えるのではなく、L-ドパの作用を補うような作用機序によって、抗パーキンソン病作用を示していること、ゾニサミドの作用点が被殻であることなどが示唆された。

#### A. 研究目的

抗てんかん薬として日本で開発されたゾニサミドが抗パーキンソン病作用を持つことが解ってきたが、その作用機序については不明なことが多い。パーキンソン病モデルサルを用い大脳基底核のニューロン活動と臨床症状を調べることにより、ゾニサミドの作用機序を明らかにする。

#### B. 研究方法

MPTP をニホンザルの一側の内頸動脈に注入し、ヘミパーキンソン病モデルを作成する。淡蒼球内節から単一ニューロン活動を記録しながら、L-ドパ単独、ゾニサミド単独、L-ドパ+ゾニサミド併用投与（それぞれ静注）を行い、臨床症状とともに、大脳基底核の出力部である淡蒼球内節ニューロンの皮質刺激による反応を調べる。また、ゾニサミドの作用点を調べるため、ゾニサミドの脳内局所注入による効果も調べる。本実験は、自然科学研究機構岡崎3機関動物実験委員会で承認され、また「自然科学研究機構岡崎3機関における動物実験に関する指針」に従って行われた。

#### C. 研究結果

1、ゾニサミド単独投与では症状は改善せず、また淡蒼球内節ニューロンの反応パターンにも変化がなかった。これは重症例ばかりでなく、軽症例のモデルにおいても同

様であった。

2、ゾニサミド+L-ドパ併用投与では、症状の改善時間がL-ドパ単独投与より著明に伸びた。また、それに伴って皮質刺激による反応パターンが正常化する時間が延長した。

3、被殻にゾニサミドを局所注入したところ、パーキンソン病症状は改善しなかった。被殻内ゾニサミド注入とL-ドパの全身投与を併用すると、L-ドパの症状改善時間が延長する傾向が見られた。

#### D. 考察

私たちのこれまでの研究から、大脳皮質運動野（一次運動野、補足運動野など）を電気刺激し淡蒼球内節からニューロン活動を記録すると、早い興奮+抑制+遅い興奮の3相性の反応を示すが、パーキンソン病の際にはこの抑制が減少していること、また、L-ドパ投与により、このような反応パターンが正常化することがわかっている。今回の結果により、ゾニサミドがL-ドパの作用を補うような作用機序によって、抗パーキンソン病作用を示していること、またこれは臨床所見だけではなく、神経活動とも良い相関を示すことが明らかになった。

また、ゾニサミドの作用点については、今後の更なる研究が必要であるが、少なくとも被殻が作用点であることが示された。

## E. 結論

ゾニサミドが大脳基底核の反応性を直接、変えるのではなく、L-ドパの作用を補うような作用機序によって、抗パーキンソン病作用を示していること、ゾニサミドの作用点が被殻であることなどが示唆された。

## F. 健康危険情報

該当なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Tachibana Y, Nambu A, Hatanaka N, Miyachi S & Takada M (2004) Input-output organization of the rostral part of the dorsal premotor cortex, with special reference to the corticostriatal projection. *Neurosci Res* 48: 45-57.

2) Takada M, Nambu A, Hatanaka N, Tachibana Y, Miyachi S, Taira M & Inase M (2004) Organization of prefrontal outflow toward frontal motor-related areas in macaque monkeys. *Eur J Neurosci* 19: 3328-3342.

3) Kita H, Nambu A, Kaneda K, Tachibana Y & Takada M (2004) Role of ionotropic glutamatergic and GABAergic inputs on the firing activity of neurons in the external pallidum in awake-monkeys. *J Neurophysiol* 92: 3069-3084.

4) Miyachi S, Lu X, Inoue S, Iwasaki T, Koike S, Nambu A, Takada M: Organization of multisynaptic inputs from prefrontal cortex to primary motor cortex as revealed by retrograde transneuronal transport of rabies virus. *J Neurosci* in press

5) Nambu A (2004) A New Dynamic Model of Cortico-Basal Ganglia Loop. *Brain Mechanisms for the Integration of Posture and Movement*. *Prog Brain Res* 143. eds Mori S, Stuart DG, Wiesendanger M, Elsevier, Amsterdam, pp461-466

6) 南部 篤(2004) 定位脳手術のための生理学. *脳神経外科*, 32: 179-191.

7) 南部 篤 (2004) 脳深部刺激療法の作用機序. *脳* 21, 7: 262-269.

8) 南部 篤 (2005) 大脳皮質と大脳基底核. *標準生理学*第6版.

### 2. 学会発表

1) 南部 篤、橘 吉寿、金田勝幸、喜多均、高田昌彦 (2004) 視床下核高頻度刺激が、パーキンソン病サルの淡蒼球ニューロンの活動に及ぼす影響 第27回日本神経科学大会 2004年7月21日 大阪

2) 高田昌彦、宮地重弘、陸 暁峰、今西美知子、伊東由美、南部 篤 (2004) 被殻から一次運動野への多シナプス性入力様式-狂犬病ウイルスの逆行性経シナプス輸送を用いた解析 第27回日本神経科学大会 2004年7月21日 大阪

3) 宮地重弘、陸 暁峰、今西美知子、伊東由美、南部 篤、高田昌彦 (2004) サル前頭前野から一次運動野への多シナプス性入力-狂犬病ウイルスの逆行性経シナプス輸送による可視化第27回日本神経科学大会 2004年7月21日 大阪

4) 橘 吉寿、金田勝幸、南部 篤、畑中伸彦、今西美知子、喜多 均、重本隆一、高田昌彦 (2004) パーキンソン病における淡蒼球内代謝型グルタミン酸受容体の動作様式 第27回日本神経科学大会 2004年7月21日 大阪

5) 畑中伸彦、宮地重弘、橘 吉寿、井上智、南部 篤、高田昌彦 (2004) 顎運動に関わる多シナプス性神経回路の同定 第27回日本神経科学大会 2004年7月21日 大阪

6) 湯本直杉、陸 暁峰、南部 篤、岡本洋、深井朋樹、高田昌彦 (2004) 時間認知課題に応答するサル前頭前野の神経活動 第27回日本神経科学大会 2004年7月23日 大阪

7) Takada M, Kaneda K, Tachibana Y, Imanishi M, Kita H, Shigemoto R, Nambu A (2004) Downregulation of metabotropic glutamate receptor 1a in pallidal complex of parkinsonian monkeys. *International Basal Ganglia Society 8th Triennial Meeting*, 8th September 2004, Crieff, Scotland

8) Nambu A, Tachibana Y, Kaneda K, Tokuno H, Takada M (2004) Abnormal pallidal activity evoked by cortical stimulation

in the parkinsonian monkey.  
International Basal Ganglia Society 8th  
Triennial Meeting, 8th September 2004,  
Crieff, Scotland  
9) Kita H, Tachibana Y, Nambu A (2004)  
Response of monkey pallidal neurons to  
single and burst electrical stimulation  
of the subthalamic nucleus.  
International Basal Ganglia Society 8th  
Triennial Meeting, 8th September 2004,  
Crieff, Scotland

H. 知的財産権の出願・登録状況  
該当なし

パーキンソン病モデルにおけるゾニサミドの  
L-DOPA 誘発キノン体毒性に対する保護効果

分担研究者：浅沼 幹人

岡山大学大学院医歯学総合研究科脳神経制御学講座神経情報学 助教授

研究協力者：宮崎 育子，小川 紀雄

岡山大学大学院医歯学総合研究科脳神経制御学講座神経情報学

研究要旨

前年度までにゾニサミドが脳内グルタチオン増加作用と *in vitro* のドパミン，L-DOPA 自動酸化系でのキノン体のメラニンへの速やかな変換能を有していることを見だし，ゾニサミドがキノン体毒性に対し保護的に作用する可能性が考えられた。そこで，6-hydroxydopamine (6-OHDA) による片側パーキンソン病モデルマウスに L-DOPA を投与した際に惹起されるキノン体毒性に対するゾニサミドの保護効果を，キノン蛋白結合体（キノプロテイン）を指標として検討した。L-DOPA/carbdopa (50/5 mg/kg/day, *i. p.*) 連日投与により障害側線条体においてのみキノプロテインの増加が見られ，これはゾニサミド(30 mg/kg, *i. p.*)の同時投与によりほぼ完全に抑制された。これらより，キノン体を中心とした細胞質過剰ドパミンによる神経毒性に対してゾニサミドが保護効果を有していることを明らかにできた。また，6-OHDA によるパーキンソン病モデルへのゾニサミド(30 mg/kg, *i. p.*)の14日間前投与のドパミン神経保護効果について検討し，ゾニサミド前投与により黒質ドパミン神経細胞の減少は阻止される傾向が認められた。

A. 研究目的

細胞質で過剰となった L-DOPA およびドパミンの神経毒性には，それらの自動酸化により生成されるキノン体が関与しており，グルタチオンにより抑制されることから，昨年度はゾニサミドの脳内グルタチオンへの作用とドパミン自動酸化への効果について検討し，ゾニサミド連日投与により大脳基底核のグルタチオン量が増加すること，さらにゾニサミドは *in vitro* のドパミン，L-DOPA 自動酸化系においてキノン体を速やかにメラニンへと変換する作用を有することを見出した。これらより，キノン体を中心とした細胞質過剰ドパミンによる神経毒性に対してゾニサミドが保護効果を有している可能性が考えられた。そこで，パーキンソン病モデルに L-DOPA を投与した際に惹起されるキノン体毒性に対するゾニサミ

ドの保護効果を，キノン蛋白結合体（キノプロテイン）を指標として検討した。また，パーキンソン病モデルへのゾニサミド前投与のドパミン神経保護効果についても検討した。

B. 研究方法

1. パーキンソン病モデルでの L-DOPA 誘発キノン体毒性に対するゾニサミド連日投与の保護効果

片側線条体に 6-hydroxydopamine (6-OHDA) を注入し作製した片側パーキンソン病モデル ICR マウスを用いて，アポモルフィン誘発回旋運動を確認の後，L-DOPA/carbidopa (50/5 mg/kg, *i. p.*) およびゾニサミド Na (30 mg/kg, *i. p.*) を7日間連日投与し，投与終了1日後に線条体組織をとりだし，線条体のキノプロテイン量を NBT-glycinate 法 (Paz,