

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)

分担研究報告書

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

小型のサルのコモン・マーモセットを用いて、線条体にプローブを挿入しマイクロダイアリシス法によりゾニサミドのドパミン代謝に対する作用を検討した。また、同様にラットの線条体においてもドパミン代謝に対する作用を検討し比較を行なった。コモン・マーモセットでは細胞外ドパミン濃度は上昇する傾向が見られた。また、ラットにおいても同様に線条体の細胞外ドパミンは上昇する経過が見られたが、コモン・マーモセットとラットにおける両者に明らかな差はみられず、種差は明らかでなかった。これまでの検討では、selegiline においては線条体 MAO が typeB であるコモン・マーモセットではドパミンが上昇したが、typeA と typeB を同量持つラットでは変化は無く種差がみられた。このことからゾニサミドは selegiline とは異なる機序でドパミン代謝に作用していることが示唆された。

A. 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。

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。ゾニサミドを投与しない対照動物には vehicle を投与した。

B. 研究方法

方法

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)を用いて、ペントバルビタールとケタミンによる麻酔下において線条体上の頭蓋骨上にガイドカニューレを歯科用セメントで固定した。48 時間後に透析膜を用いた 3mm 長のプローブを挿入し、オートインジェクターにより高速液体クロマトグラフィーへ注入した。

ゾニサミドは 25mg/kg を腹腔内投与した。ゾニサミド投与 1 時間後に L-dopa(40mg/kg, benzerazide

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

ゾニサミドの投与により、コモン・マーモセットでは線条体細胞外ドパミン濃度は上昇する傾向がみられた (Fig 1))。DOPAC、HVA の濃度には明らかな変化はみられなかった。

考察

コモン・マーモセットを用いて、線条体のドパミン代謝に対するゾニサミドの作用を検討したところ、ドパミン濃度が上昇する傾向が見られた。しかし、DOPAC、HVA の上昇は明らかではなかった。この結果は、ラットにおけるゾニサミドの作用と同様であり、霊長類のコモン・マーモセットとげっ歯類のラットとで明らかな差を認めなかった。我々は同様の検討を選択的な MAO-B 阻害薬である selegiline で検討した。Selegiline ではコモン・マーモセットでは著明な細胞外ドパミン濃度の上昇と DOPAC 濃度の低下が見られたが、ラットでは明らかな変化は無く著明な種差がみられた。このことは、ゾニサミドのドパミン代謝に対する作用は selegiline とは異なる機序で作用していることを示唆すると考えられる。

D. 考察

ゾニサミドの投与により細胞外ドパミン濃度は増加する傾向が見られた。代謝物質の低下は低下する方向であったが、明らかではなかった。この結果はラットでも同様であり、種差は無かった。選択的な MAO-B 阻害薬である selegiline での同様の検討では、コモン・マーモセットではドパミンの上昇が著明であり、ラットでは変化がなかった。線条体の MAO は霊長類では 90% 以上は MAO-B であり、コモン・マーモセットでは 98% が MAO-B である。一方ラットでは MAO-A と MAO-B が半分ずつである。このためにラットでは MAO-B のみを抑制しても MAO-A で代謝され

るためにドパミン代謝に明らかな変化は起こらない。ゾニサミドではコモン・マーモセットとラットで明らかな差のみられなかったことは、選択的な MAO-B 阻害作用が強くないことを示唆すると考えられる。

E. 結論

ゾニサミドの投与によりコモン・マーモセットの線条体における細胞外ドパミン濃度が増加したが、この作用には、げっ歯類であるラットと同様であり、両者で大きな種差を認めた選択的な MAO-B 阻害薬である selegiline とは異なる結果であった。このことから、ゾニサミドの抗パーキンソン病作用は selegiline とは異なる機序である可能性を示唆する。

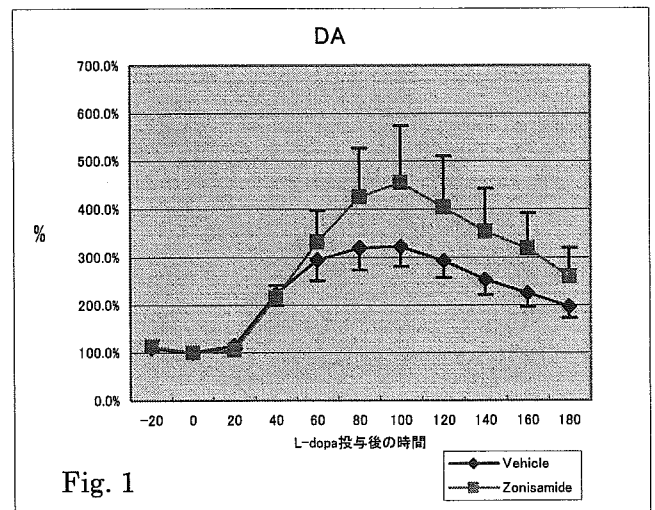


Fig. 1

F. 健康管理情報

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Akiko Nakatsuka, Masahiro Nagai, Hayato Yabe, Noriko Nishikawa, Takuo Nomura, Hiroyoko Moritoyo, Takashi Moritoyo & Masahiro Nomoto. Effect of clarithromycin on the pharmacokinetics of cabergoline in the healthy controls and in patients with Parkinson's disease.

- Journal of Pharmacological Sciences,
100:59-64,2006
- 2) Masahiro Nomoto
Pharmacological consideration of the symptoms resistant to dopaminergic therapy. Parkinsonism and related disorders, 2006
 - 3) Masahiro Nomoto, Masahiro Nagai
Proteasome Function and Pathological Proteins in the Pathogenesis of Parkinson's Disease. Journal of Pharmacological Sciences, 97:455-456, 2005.
 - 4) 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.
 - 5) 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.
 - 6) 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.
 - 7) 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.
 - 8) 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.
 - 9) 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.
 - 10) Shimizu T, Iwata S, Morioka H, Masuyama T, Fukuda T, Nomoto M.
Antinociceptive mechanism of L-DOPA. Pain,110: 246-249,2004.
 - 11) 中塚晶子, 野元正弘
健康食品による健康被害
日本醫事新報, 4225:23-25, 2005.
 - 12) 永井将弘, 野元正弘
腎の薬物トランスポーターと薬物代謝
日本醫事新報, 4251:18-20, 2005.
 - 13) 野元正弘, 中塚晶子, 永井将弘, 矢部勇人, 森豊隆志, 森豊浩代子, 西川典子
パーキンソン病治療の個人差と薬物動態
臨床神経 45:895-898, 2005
 - 14) 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.
 - 15) 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～
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.

- 16) 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.
- 17) 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.
- 18) 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.
- 19) 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.
- 20) 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.
- 21) 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.
- 22) 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.
- 23) 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.
2. 学会発表
- 1) 第46回日本神経学会総会(2005 鹿児島)
野元正弘
「薬物動態に基づくパーキンソン病の治療」
永井将弘、中塚晶子、矢部勇人、森豊浩代子、森
豊隆志、野元正弘
「パーキンソン病治療におけるグレープフルーツ
の応用」
- 2) 第26回日本臨床薬理学会総会(2005 大分)
野元正弘
「代替医療と臨床薬理 健康食品について」
- 3) Annual meeting American Society for Clinical
Pharmacology and Therapeutics (2005 March
Florida)
①A.Natatsuka, M.Nagai, H.Yabe,
T.Moritoyo, M.Nomoto
A CYP3A4 inhibitor increased the effect
of cabergoline in the treatment of
Parkinson's Disease.
②M.Nagai, A.Natatsuka, H.Yabe,
T.Moritoyo, M.Nomoto
Effect of grapefruit juice on cabergoline
pharmacokinetics in patients with Parkinson's
disease.
- 4) 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.」
- 5) 第77回日本薬理学会年会(2004 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」
- 6) 第45回日本神経学会総会(2004 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
ンタジンによるパーキンソン病の治療」
- 7) 第76回日本神経学会中国・四国地方会(2004
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」

8) 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.」

9) 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」

10) 第19回日本大脳基底核研究会(2004 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

11) 第25回日本臨床薬理学会年会(2004 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」

12) 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 disease

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.

13) 第77回日本神経学会中国・四国地方会(2004 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

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

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
—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、ゾニサミド単独投与では症状を改善する程の効果はないが、ニューロン活動を正常化させる傾向にあることがわかった。

南部 篤・自然科学研究機構生理学研究所・教授

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点が多い。本研究では、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

これまでニホンザルを用いて研究を行ってきたが、今回はタイワンザルを用いてパーキンソン病モデルを作成した。まず正常な状態で、淡蒼球内節・外節から単一ニューロン活動を記録し、自発発射パターンや大脳皮質電気刺激による反応を調べておく。次にMPTP神経毒をタイワンザルの一側の内頸動脈に注入することで、ヘミパーキンソン病モデルを作成する。その後、上記と同様の手法で、パーキンソン病の際の淡蒼球ニューロン活動を記録する。さらに、ゾニサミドを全身投与（静脈内投与）し、症状の改善、ニューロン活動の変化を調べる。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、正常な淡蒼球ニューロンにおいて、バースト発射や発振活動を示すものは殆どない。他方、パーキンソン病モデルサルの淡蒼球ニューロン活動においては、バースト発射や発振活動をするものが著明に増加した。また、大脳皮質電気刺激に対する大脳基底核ニューロンの応答様式の変化、例えば淡蒼球内節ニューロンでは、抑制の減少と遅い興奮の増加が観察された。

2、パーキンソン病モデルサルにゾニサミドを静脈内投与したところ、臨床症状の改善は

殆どみられなかった。しかし、淡蒼球ニューロンを記録しながら、ゾニサミドを静脈内投与すると、バースト発射や発振活動が減少したり、あるいは大脳皮質電気刺激に対する応答様式が正常化する傾向が見られた。

D. 考察

我々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おり、これがパーキンソン病の主症状の一つである無動に関係していることがわかっている。また、今回のモデル動物で見られたようなバースト発射や発振活動が、振戦の原因であることが強く示唆されている。今回、ゾニサミド単独投与によって、淡蒼球ニューロンの大脳皮質電気刺激に対する応答様式や自発発射パターンが正常化される傾向があることが示された。この結果から、ゾニサミド単独投与においても、効果は強くないが、抗パーキンソン病作用があると考えられる。

E. 結論

ゾニサミド単独投与では症状を改善する程の効果はないが、ニューロン活動を正常化させる傾向にあることから、ゾニサミド単独でも抗パーキンソン病作用があると考えられる。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Miyachi S, Lu X, Inoue S, Iwasaki T, Koike S, Nambu A, Takada M (2005) Organization of multisynaptic inputs from prefrontal cortex to primary motor cortex as revealed by retrograde transneuronal transport of rabies virus. *J Neurosci* 25: 2547-2556.

Kita H, Tachibana Y, Nambu A, Chiken S (2005) Balance of monosynaptic excitatory and disynaptic inhibitory responses of the globus pallidus induced after stimulation of the

subthalamic nucleus in the monkey. *J Neurosci* 25: 8611-8619.

Kaneda K, Tachibana Y, Imanishi M, Kita H, Shigemoto R, Nambu A, Takada M (2005) Downregulation of metabotropic glutamate receptor 1a in globus pallidus and substantia nigra of parkinsonian monkeys. *Eur J Neurosci* 22: 3241-3254.

Hatanaka N, Tokuno H, Nambu A, Inoue T, Takada M (2005) Input-output organization of jaw movement-related areas in monkey frontal cortex. *J Comp Neurol* 492: 401-425

Nambu A (2005) A new approach to understand the pathophysiology of Parkinson's disease. *J Neurol* 252[Suppl 4]: 1-4

Nambu A, Tachibana Y, Kaneda K, Tokuno H, Takada M (2005) Dynamic model of basal ganglia functions and parkinson's disease. *The Basal Ganglia VIII*. Eds Bolam JP, Ingham CA, Magill PJ, Springer, pp307-312

Takada M, Kaneda K, Tachibana Y, Imanishi M, Kita H, Shigemoto R, Nambu A (2005) Down regulation of a metabotropic glutamate receptor in the parkinsonian basal ganglia. *The Basal Ganglia VIII*. Eds Bolam JP, Ingham CA, Magill PJ, Springer, pp255-263

Kita H, Tachibana Y, Nambu A (2005) Glutamatergic and GABAergic control of pallidal activity in monkeys. *The Basal Ganglia VIII*. Eds Bolam JP, Ingham CA, Magill PJ, Springer, pp545-554

南部 篤 (2005) 定位脳手術のための生理学. 定位脳手術入門, 医学書院, pp19-33

2. 学会発表

南部 篤 (2005) 不随運動の基礎: 解剖学的・生理学的側面 第44回日本定位・機能神経外科学会 2005年1月21日 大阪

橘 吉寿、畑中伸彦、高田昌彦、南部 篤 (2005) 線条体における GABA 作動性の神経伝達について-覚醒サルでの検討- 第82回日本生理学

会大会 2005年5月19日 仙台

高田昌彦、宮地重弘、陸 暁峰、今西美知子、澤田香織、南部 篤 (2005) 一次運動野への入力様式から見た前頭前野の体部位再現 第82回日本生理学会大会 2005年5月20日 仙台

南部 篤、橘 吉寿、畑中伸彦、高田昌彦 (2005) 線条体における GABA 作動性の神経回路 第28回日本神経科学大会 2005年7月27日 横浜

宮地重弘、陸 暁峰、今西美知子、澤田香織、南部 篤、高田昌彦 (2005) 前頭前野から一次運動野への体部位再現的多シナプス性入力 第28回日本神経科学大会 2005年7月27日 横浜

湯本直杉、陸 暁峰、宮地重弘、山根 到、伊東由美、岡本 洋、南部 篤、深井朋樹、高田昌彦 (2004) 前頭皮質における時間コーディング 第28回日本神経科学大会 2005年7月28日 横浜

Miyachi S, Lu X, Imanishi M, Sawada K, Nambu A, Takada M (2005) Somatotopic arrangement of multisynaptic prefrontomotor projections in macaques. 35th Annual Meeting of Society for Neuroscience, November 13, 2005, Washington DC, USA

Yumoto N, Lu X, Miyachi S, Nambu A, Fukai T, Takada M (2005) Role of monkey prefrontal cortex in time reproduction. 35th Annual Meeting of Society for Neuroscience, November 14, Washington DC, USA

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（ゾニサミド研究事業）
総括・分担）研究 17 年度終了報告書
Zonisamide のもつ神経保護作用についての基礎的研究

分担研究者 服部信孝 順天堂大学医学部脳神経内科

研究要旨： 抗痲痺薬として開発された Zonisamide の抗パーキンソン病薬としての可能性を検討した。Zonisamide は、Dopamine および MPP+ といった酸化ストレスにともなう神経毒性をもつ薬剤に対し神経細胞保護効果をもつことが確認できた。また Zonisamide による細胞内の伝達シグナルを解析することで保護効果の機序を明らかにしようとした。

A 研究目的

抗痲痺薬として使用されるゾニサミドは、さまざまな作用をもち、その作用は Carbonic anhydrase の阻害、T 型カルシウムチャンネルの阻害、または電位依存性 Na チャンネルの阻害、また GABA レセプター類似ベンゾジアゼピンレセプターのアロステリック阻害作用など多岐にわたっている。近年ゾニサミドがパーキンソン病の治療薬としての有用性をしめすデータが発表され新規薬剤として期待されている。我々は、ゾニサミドと Dopamine 作動性神経に及ぼす作用を解明する目的にて本研究をおこなった。

B 研究方法

ドパミン作動性神経と同様な機能をもつヒト神経芽細胞腫株（SH-SY5Y 細胞）は 500nM の Retinoic acid により分化誘導の後、ゾニサミド 1 mM を培養液に添加、その後神経細胞毒性をもつ薬剤を付加、細胞生存能を測定することで保護効果を検討した。細胞保護効果判定にはミトコンドリアの機能活性をみる MTT reduction assay 法を使用し、またゾニサミド添加後の細胞内タンパク質解析も同時に施行した。タンパク質の解析には、SDS-PAGE および Western blott 法を用い PVDF membrane にタンパク質を転写後特異的抗体により目的とするタンパク質を特定した。また現在単利されている遺伝性パーキンソン病の原因たんぱく質についても検討した。

倫理面での配慮では、本研究は培養細胞を使用した実験であり、倫理面での問題は生じていない。

C 研究結果： Retinoic acid 500nM および 1 mM の zonisamide を培養液中に添加し 5uM の Dopamine HCl を添加した細胞の 6 時間後に MTT reduction assay の結果は、ゾニサミド投与では有意に細胞機能の障害が

制された。また 50uM の MPP+ にても同様の結果が得られた。また Western blott による細胞内タンパク質の発現解析の結果、これまで解析が行われている、遺伝性 Parkinson 病の原因蛋白については、Parkin 蛋白、DJ1 蛋白、については発現に関する差は認められなかったが、PINK1 については Zonisamide 添加により発現が抑制されることが確認された。PINK1 と密接に関与し細胞の生存を制御する蛋白 PTEN について同様に蛋白解析を施行した結果、Zonisamide を添加することで活性型のリン酸化 PTEN の蛋白量が増加することが確認できた。

E 研究結果の発表

国内外の発表はなし

F 知的財産権の出願・登録状況

なし

ゾニサミドにパーキンソン病発症予防効果はあるか

分担研究者 長谷川一子 国立相模原病院神経内科医長

研究要旨

ゾニサミドにパーキンソン病発症抑制効果があることが、本班班員から報告されている。ゾニサミドにパーキンソン病発症抑制効果があるならば、抗てんかん薬としてゾニサミドを服用している患者におけるパーキンソン病の有病率が低いことが予測される。本研究ではてんかん患者におけるパーキンソン病の有病率について予備調査を行った。その結果、ほぼ 6000 人のてんかん患者に関する予備調査では、パーキンソン病の発症者は見出せなかった。しかし、抗てんかん薬とパーキンソン病治療薬の併用に関する調査を行ったところ、4 年間で 822 千人の対象患者で両者を服用していた症例数は 0.3% (2829 人) であった。併用率をパーキンソン病の有病率 (10 万人あたり 100 人) から推定できる患者数 800 人に比較してむしろ高率であった。それぞれの併用理由は不明であるが、パーキンソン病患者がてんかんを併発した可能性、パーキンソン病の精神症状や振戦に対する抗てんかん薬の併用なども想定でき、併用にいたった要因の分析が必要である。本調査からはゾニサミドの臨床的パーキンソン病発症抑制効果は明らかではなかったが、さらに調査対象を吟味した調査が必要と思われた。

A. 研究目的:

ゾニサミドは日本発の新しい抗パーキンソン病薬として臨床検討が進んできている。今回は夏のワークショップでゾニサミドのパーキンソン病発症予防効果の可能性が指摘された。抗てんかん薬—特にゾニサミド—服用患者にパーキンソン病の発症が疫学調査で得られた有病率よりも少なければ、抗てんかん薬にはパーキンソン病発症抑制効果があると推定できる。このため、現状の抗てんかん薬服用患者におけるパーキンソン病の発症の状況について予備調査を行った。あわせて、医薬品販売実績調査を依頼し、抗てんかん薬投与患者における抗パーキンソン病薬併用状況についても調査を行った。

B. 研究方法:

- 1) てんかん患者の実態を把握することは容易でないため、まず、てんかん専門施設 (静岡てんかんセンター、西新瀬中央病院) のてんかん専門医を対象に予備調査を行った。なお、両施設のてんかん患者数は 6000 人を超えていた。調査内容はてんかん患者の年齢層、使用薬剤の概要、転帰、パーキンソン病の併発の有無である。
- 2) 市場調査会社に委託し、抗てんかん薬を使用している症例における抗パーキンソン病薬の併用状況を調査した。

C. 研究結果

- 1) 両施設におけるてんかん患者の療養状況は、一次性てんかん患者は小児てんかん患者数が大半を占めること、小児てんかん患者では緩解があり、中高年齢層まで治療

を続けることは稀であることが明らかとなった。継続的な経過観察がないため、明言はし難いが、これらの症例ではパーキンソン病の併発はなかった。

- 2) 市場調査結果からは 4 年間で数箇所のポイントでの集計であるが、調査対象てんかん患者数は 822 千人であった。このうち抗パーキンソン病薬を併用している症例数は 2829 人で、0.3% であった。パーキンソン病薬と抗てんかん薬との関係について分析すると、バルプロ酸、フェニトイン、クロナゼパムの順に服用が多く、ゾニサミドの併用は少なかった。併用に至った事由は不明であるが、パーキンソン病の有病率である 10 万人あたり 100 人よりも高率であった。パーキンソン病患者が症候性てんかんを併発したこと、パーキンソン病患者の精神症状や振戦に対しての抗てんかん薬の併用などが併用理由と推察するが、併用に至った要因を分析する必要がある。

D. 結論

てんかん患者は 100 万人を超えるとされる。抗てんかん薬服用者でパーキンソン病の発症が少ない可能性について調査したところ、パーキンソン病の併発が少ない可能性が得られた。しかし、てんかん患者の年齢層が若年であること、継続治療が少ないことから、安易に抗てんかん薬服用者にパーキンソン病の発症が少ないとの結論は導きがたい。今後、さらに対象年齢を一致させた検討が必要である。

G. 研究発表 なし

F. 知的財産権の出願・登録状況 なし

Ⅲ 開催会議

17年度(2005)班会議 brain storming

日時: 2005年7月8日(金)~9日(土)
7月8日(金)20:00~23:00
7月9日(土)9:00~12:00

場所: シーパレスリゾート
愛知県豊橋市神野新田町三ノ割1-3

議題: 研究成果発表

出席者: 金澤一郎、浅沼幹人、近藤智善、佐竹 渉、橘 吉寿、戸田達史、水田依久子、南部 篤、喜多 均、中塚晶子、野元正弘、長谷川一子、服部信孝、久保紳一郎、森田修平、矢部勇人、青木芳嗣、斉藤勇二、村田美穂、堤 悦子、工藤里美、藤田晶子

(以上 22 名)

brain storming プログラム

7月8日

19:00 ~23:00

挨拶 19時-

19時夕食

※ いずれのセッションもそれぞれ20-30分で現在までに状況と今後の課題について presentation してください。そのあと、全員で今後の展開について discussion.をお願いします。

座長 村田美穂

20時-23時 ZNS の作用機序について

① 会社の仕事も含めてこれまで出ているデータについて

村田 美穂 : 国立精神・神経センター 武蔵病院神経内科

② 動物実験での生化学的データ

野元正弘 矢部勇人 : 愛媛大学医学部臨床薬理学講座 神経内科

③ 生理学的なデータ

南部 篤 橘 吉寿 喜多也寸志 : 自然科学研究機構生理学研究所 生体システム研究部門

7月9日

9:00~13:30

8時朝食

9時-12時 ZNS の神経保護作用について

① キノン体の神経細胞死へのかかわりを中心に

服部信孝 : 順天堂大学医学部 神経学教室

② ZNS の神経保護作用について

浅沼幹人 : 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経制御学 神経情報学

12時昼食

③ 今後の展開について discussion

17 年度(2005) 班会議

日 時: 2006 年 1 月 21 日(土) 11:00~16:00

場 所: ホテルはあといん乃木坂健保会館 311 号室
107-0062 東京都港区南青山 1-24-4

議 題: 研究成果発表

出席者: 金澤一郎、浅沼幹人、近藤智善、戸田達史、橘 吉寿、南部 篤、野元正弘、
長谷川一子、町田 裕、宮崎育子、吉見建二、村田美穂、藤田晶子、工藤里美

(以上 14 名)

班会議

11:00~16:00

—プログラム—

11:00 挨拶 村田美穂

座長 村田美穂

11:10-11:35 脳内ドパミン代謝に対するゾニサミドの作用—マイクロダイアリスによる検討—
愛媛大学医学部臨床薬理学 ○野元正弘、園田智広、高石知美、中塚晶子、永井将弘
鹿児島大学大学院神経学講座 加世田俊

11:35-12:00 ゾニサミドの作用機序 —パーキンソン病モデルサルによる検討—
生理学研究所・生体システム研究部門 ○南部 篤、橘 吉寿

12:00-12:25 Zonisamide (ZNS)の臨床効果の検討
—パーキンソン病のドパミン作動性治療抵抗性振戦, 本態性振戦, すくみ足—
和歌山県立医科大学神経内科 ○近藤智善

12:25-13:25 昼食

13:25-13:50 ゾニサミドにパーキンソン病発症予防効果はあるか?
国立病院機構相模原病院神経内科 ○長谷川一子, 堀内恵美子, 川瀬裕士

13:50-14:15 Zonisamide 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

14:15-14:40 パーキンソン病の遺伝子多型と発症リスクおよびゾニサミドの薬剤効果の研究
○戸田達史¹、水田依久子¹、佐竹 渉¹、猪子英俊²、山本光利³、服部信孝⁴、村田美穂⁵
1. 大阪大学大学院医学系研究科臨床遺伝学 2. 東海大学医学部分子生命科学 3. 香川県立中央
病院神経内科 4. 順天堂大学医学部神経内科 5. 国立精神神経センター武蔵病院神経内科

14:40-15:05 Zonisamide の神経細胞保護作用に関する研究
順天堂大学脳神経内科 ○町田 裕 久保紳一郎 服部信孝

15:05-15:30 ゾニサミドの L-DOPA 誘発キノン体毒性に対する保護効果の発現メカニズム

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科神経情報学分野 ○浅沼幹人, 宮崎育子, 小川紀雄 岡

15:30-16:00 総合討論

IV 班 構 成 員 名 簿

「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」

(H15-難治-01)

平成17年度 班構成員

	氏名	所属	職名
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	第二病棟部長
分担研究者	浅沼 幹人	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経制御講座神経情報学	助教授
	近藤 智善	和歌山県立医科大学医学部神経内科	教授
	戸田 達史	大阪大学大学院医学系研究科遺伝医学講座臨床遺伝学教室	教授
	南部 篤	岡崎国立共同研究機構生理学研究所生体システム研究部門	教授
	野元 正弘	愛媛大学医学部臨床薬理学講座	教授
	長谷川一子	国立病院機構相模原病院神経内科	医長
	服部 信孝	順天堂大学医学部神経学教室	助教授
事務局	藤田 晶子 工藤 里美	国立精神・神経センター 〒187-8551 東京都小平市小川東町 4-1-1 Tel042-341-1780/042-341-2712(3419) Fax042-346-1735	

V 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表（17年度）

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Nambu A, Tachibana Y, Kaneda K, Tokuno H, Takada M.	Dynamic model of basal ganglia functions and parkinson's disease.	Bolam JP, Ingham CA, Magill PJ	The Basal Ganglia VIII	Springer	Berlin	2005	307- 312
Takada M, Kaneda K, Tachibana Y, Imanishi M, Kita H, Shigemoto R, Nambu A.	Down regulation of a metabotropic glutamate receptor in the parkinsonian basal ganglia.	Bolam JP, Ingham CA, Magill PJ	The Basal Ganglia VIII	Springer	Berlin	2005	255- 263
Kita H, Tachibana Y, Nambu A.	Glutamatergic and GABAergic control of pallidal activity in monkeys.	Bolam JP, Ingham CA, Magill PJ	The Basal Ganglia VIII	Springer	Berlin	2005	545- 554
近藤智善.	パーキンソン病治療ガイドライン 2002 の解説 パーキンソン病—最近の動向.	水野美邦	別冊・医学のあゆみ	医歯薬出版	東京	2005	82-88
近藤智善.	パーキンソン病治療薬.	矢崎義雄	治療薬 up-to-date 2005	メディカルレビュー社	東京	2005	67-75
近藤智善, 森田修平.	Parkinson 病治療薬と抗うつ薬の併用	富野康日己	内科医のための薬の禁忌 100	医学書院	東京	2005	129- 130
南部 篤.	大脳皮質と大脳基底核.	本郷利憲, 廣重 力, 豊田 順一,	標準生理学第6版	医学書院	東京	2005	359- 386
南部 篤.	定位脳手術のための生理学.	板倉 徹	定位脳手術入門	医学書院	東京	2005	19-33

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Diaz-Corrales FJ, <u>Asanuma M</u> , Miyazaki I, Miyoshi K, Ogawa N.	Rotenone induces aggregation of gamma-tubulin protein and subsequent disorganization of the centrosome: Relevance to formation of inclusion bodies and neurodegeneration.	Neuroscience	133	117-135	2005
Machida Y, Chiba T, Takayanagi A, Tanaka Y, <u>Asanuma M</u> , Ogawa N, Koyama A, Iwatsubo T, Ito S, Jansen PH, Shimizu N, Tanaka K, Mizuno Y, <u>Hattori N</u> .	Common anti-apoptotic roles of parkin and α -synuclein in human dopaminergic cells.	Biochem Biophys Res Commun	332	233-240	2005
<u>Asanuma M</u> , Miyazaki I, Diaz-Corrales FJ, Shimizu M, Tanaka K, Ogawa N.	Pramipexole has ameliorating effects on levodopa-induced abnormal dopamine turnover in parkinsonian striatum and quenching effects on dopamine-semiquinone generated in vitro.	Neurol Res	27	533-539	2005
Miyazaki I, <u>Asanuma M</u> , Diaz-Corrales FJ, Miyoshi K, Ogawa N.	Dopamine agonist pergolide prevents levodopa-induced quinoprotein formation in parkinsonian striatum and shows quenching effects on dopamine-semiquinone generated in vitro.	Clin Neuropharmacol	28	155-160	2005
Ogawa A, Nakamura K, Matsubara H, Fujio H, Ikeda T, Kobayashi K, Miyazaki I, <u>Asanuma M</u> , Miyaji K, Kusano F, Date H, Ohe T.	Prednisolone inhibits proliferation of cultured pulmonary artery smooth muscle cells of patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension.	Circulation	112	1806-1812	2005
Ogawa N, <u>Asanuma M</u> , Miyazaki I, Diaz-Corrales FJ, Miyoshi K.	L-DOPA treatment from the viewpoint of neuroprotection: Possible mechanism of specific and progressive dopaminergic neuronal death in Parkinson's disease.	J Neurol	252 (S4)	23-31	2005
Diaz-Corrales FJ, <u>Asanuma M</u> ,	Centrosome overduplication induced by rotenone treatment	Psychiat Clin	60	S26-34	2006

Miyazaki I, Miyoshi K, Ogawa N.	affects the cellular distribution of p53 tumor suppressor protein in the neuroblastoma B65 cell line.	Neurosci			
Miyazaki I, <u>Asanuma M</u> , Diaz-Corrales FJ, Fukuda M, Kitaichi K, Miyoshi K, Ogawa N.	Methamphetamine-induced dopaminergic neurotoxicity is regulated by quinone formation-related molecules.	FASEB J	20(3)	571-573	2006
Morita S, Miwa H, <u>Kondo T</u> .	Effect of zonisamide on essential tremor: a pilot crossover study in comparison with arotinolol.	Parkinsonism & related Disord	11	101-103	2005
Kihira T, Utunomiya H, <u>Kondo T</u> .	Expression of FKBP 12 and ryanodine receptors (RyRs) in the spinal cord of MND patients.	Amyotrophic Lateral Sclerosis	6	94-99	2005
Kihira T, Yoshida S, Hironishi M, Miwa H, Okamoto K, <u>Kondo T</u> .	Changes in the incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Wakayama, Japan.	Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord	6(3)	155-163	2005
Miwa H, Kubo T, Suzuki A, Nishi K, <u>Kondo T</u> .	Retrograde dopaminergic neuron degeneration following intrastriatal proteasome inhibition.	Neurosci Lett	380 (1-2)	93-98	2005
Kodama R, <u>Kondo T</u> , Yokote H, Jing X, Sawada T, Hironishi M, Sakaguchi K.	Nuclear localization of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase is not involved in the initiation of apoptosis induced by 1-methyl-4-phenyl-pyridium iodide (MPP+).	Genes to Cells	10	1211-1219	2005
Miwa H, <u>Kondo T</u> .	Increased writing activity in Parkinson's disease: a punding-like behavior?	Parkinsonism & related Disord	11	323-325	2005
<u>Kondo T</u> .	Levodopa therapy from the neuroprotection viewpoint. From a clinical outlook.	J Neurol	252 (S 4)	IV/32-IV/3 6	2005
Kariya S, Hirano M, Nagai Y, Furiya Y, Fujikake N, <u>Toda T</u> , Ueno S.	Humanin attenuates apoptosis induced by DRPLA proteins with expanded polyglutamine stretches.	J Mol Neurosci	25	165-169	2005
Kurahashi H, Taniguchi M, Meno C, Taniguchi Y, Takeda S, Horie M, Otani H, <u>Toda T</u> .	Basement membrane fragility underlies embryonic lethality in fukutin-null mice.	Neurobiol Dis	19	208-217	2005

Chiyonobu T, Sasaki J, Nagai Y, Takeda S, Funakoshi H, Nakamura T, Sugimoto T, <u>Toda T.</u>	Effects of fukutin deficiency in the developing mouse brain.	Neuromuscul Disord	15	416-426	2005
Li Y, Tomiyama H, Sato K, Hatano Y, Yoshino H, Atsumi M, Kitaguchi M, Sasaki S, Kawaguchi S, Miyajima H, <u>Toda T.</u> , Mizuno Y, <u>Hattori N.</u>	Clinicogenetic study of PINK1 mutations in autosomal recessive early-onset parkinsonism.	Neurology	64	1955-1957	2005
Sasaki N, Many H, Okubo R, Kobayashi K, Ishida H, <u>Toda T.</u> , Endo T, Nishihara S.	b4GalT-II is a key regulator of glycosylation of the proteins involved in neuronal development.	Biochem Biophys Res Commun	333	131-137	2005
Fujikake N, Nagai Y, Popiel HA, Kano H, Yamaguchi M, <u>Toda T.</u>	Alternative splicing regulates the transcriptional activity of Drosophila heat shock transcription factor in response to heat/cold stress.	FEBS lett	579	3842-3848	2005
Ishikawa K, Toru S, Tsunemi T, Li M, Kobayashi K, Yokota T, Amino T, Owada K, Fujigasaki H, Sakamoto M, Tomimitsu H, Takashima M, Kumagai J, Noguchi Y, Kawashima Y, Ohkoshi N, Ishida G, Gomyoda M, Yoshida M, Hashizume Y, Saito Y, Murayama S, Yamanouchi H, Mizutani T, Kondo I, <u>Toda T.</u> , Mizusawa H.	An autosomal dominant cerebellar ataxia linked to chromosome 16q22.1 is associated with a single-nucleotide substitution in the 5' untranslated region of the gene encoding a novel protein with spectrin repeat and rho Guanine-nucleotide exchange-factor domains.	Am J Hum Genet	77	280-296	2005
Watanabe M, Kobayashi K, Jin F, Park KS, Yamada T, Tokunaga K, <u>Toda T.</u>	Founder SVA retrotransposal insertion in Fukuyama-type congenital muscular dystrophy and its origin in Japanese and Northeast Asian populations.	Am J Med Genet	138	344-348	2005