

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 4 月 4 日現在

機関番号：24701

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21591118

研究課題名（和文） パーキンソン病の治療薬としてのゾニサミドの作用機序の解析

研究課題名（英文） Experimental studies on the therapeutic efficacies of zonisamide on Parkinson disease

## 研究代表者

三輪 英人 (Miwa Hideto)

和歌山県立医科大学・医学部・准教授

研究者番号：50231626

研究成果の概要（和文）：ゾニサミド（Zonisamide）は抗てんかん薬であり、パーキンソン病の症状を改善し得ることが注目される。しかし、その抗パーキンソン病作用機序は解明されていない。われわれは、ゾニサミドが各種の実験的振戦モデルを抑制することを明らかにした。さらに、他の T 型カルシウムチャンネル阻害作用にも抗振戦作用があることを明らかにした。T 型カルシウムチャンネルが新たな抗振戦薬開発のターゲットとなると期待される。

研究成果の概要（英文）：Zonisamide is an anti-epileptic drug, and it can be used for treatment of Parkinson disease (PD). However, the pharmacological mechanisms underlying the anti-parkinsonian effects remain unclear. In the present study, we performed animal experiments using experimental tremor models, and could obtain data suggesting that not only zonisamide but also the other T-type calcium channel blockers have the anti-tremor effect. It is expected that T-type calcium channel would be a new therapeutic target of tremors.

## 交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2010 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2011 年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・神経内科学

キーワード：ゾニザミド、振戦、パーキンソン病、T 型カルシウムチャンネル

## 1. 研究開始当初の背景

ゾニサミド（Zonisamide）は本邦で開発された抗てんかん薬で、全世界で広く使用されている。近年、ゾニサミドがパーキンソン病患者の症状を改善し得ることが本邦から報告された。これを受けて、多施設共同ランダム化比較試験が本邦において行われた。その結果、ゾニサミドがパーキンソン病の症状を全般的に改善し得ることが明らかにされた。

現在、本邦発の抗パーキンソン病薬として、その臨床応用が多いに期待されている。しかしながら、その抗パーキンソン病作用については不明な点が多く、薬剤を臨床的に用いる場合の問題点となっている。ゾニサミドの作用機序を明らかにすることが、さらなるパーキンソン病治療戦略開発に役立つ基礎的データを提供できる可能性もあると期待される。

## 2. 研究の目的

われわれは、臨床的観察から、ゾニサミドの抗振戦作用が顕著であることを報告してきた。まず、本研究では、ゾニサミドの抗振戦作用を明らかにすることをめざし、その機序を検討する。

さらに、これまでの発表された基礎的研究からゾニサミドには神経保護作用がある可能性が期待されている。神経変性のモデル動物に対するゾニサミドの神経保護作用についても明らかにする。

## 3. 研究の方法

(1) ハルマリン振戦モデルに対するゾニサミドの効果：

ハルマリン振戦は本態性振戦の動物モデルであると考えられている。

ラットに振戦惹起物質ハルマリンを全身投与し、姿勢振戦を惹起する。これに対するゾニサミドの全身投与の効果を検討する。

(2) タクリン誘発顎振戦モデルに対するゾニサミドの効果：

タクリン誘発顎振戦はパーキンソン病振戦の動物モデルであると考えられている。

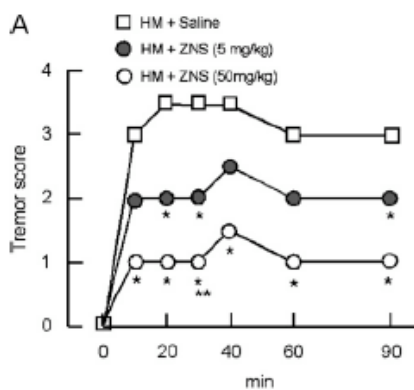
ラットにタクリンを全身投与すると、口顎部に律動的な振戦が惹起される。これに対するゾニサミドの全身投与の効果を検討する。

(3) ハルマリンによるプルキンエ細胞変性に対する神経保護作用の検討：

ハルマリンの全身性投与によって振戦を惹起した後に、転写因子 fos 発現、神経炎症の誘導（ミクログリア活性化）、神経変性の視覚化（FJC 染色）などについて免疫組織化学的検討を行う。

(4) ゾニサミド以外の T 型カルシウムチャンネル阻害薬（エトサクシミド、NCC55-0396、mibefradil、lomerizine、amyloride）に関して、その抗振戦作用の有無を上記の動物モデルで検討する。特に、非特異的鎮静作用との関連について検討する。

図 1



## 4. 研究成果

(1) ゾニサミド (ZNS) はハルマリン (HM) 振戦を用量依存的に抑制した (右図 1 参照)。

(2) ゾニサミドはタクリン誘発顎振戦 (Tacrine-induced tremulous jaw movements: TJMs) を用量依存的に抑制した (右図 2 参照、単位は 50mg/kg)。

(3) ゾニサミドはハルマリン振戦後に生じる下オリーブ核における fos 発現に影響しなかったが、小脳におけるプルキンエ細胞変性を抑制し、神経炎症を軽減した。

(4) 他のカルシウムチャンネル阻害薬 (エトサクシミド、NCC55-0396) にも、ハルマリンおよびタクリン誘発顎振戦に対して抗振戦作用があることが明らかにされた。一方、脳に移行しない mibefradil には抗振戦作用は認められなかった (図. 3)。

図 2

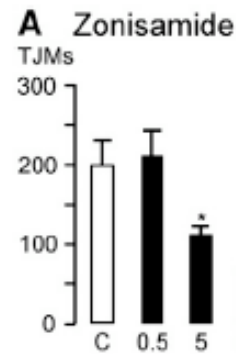
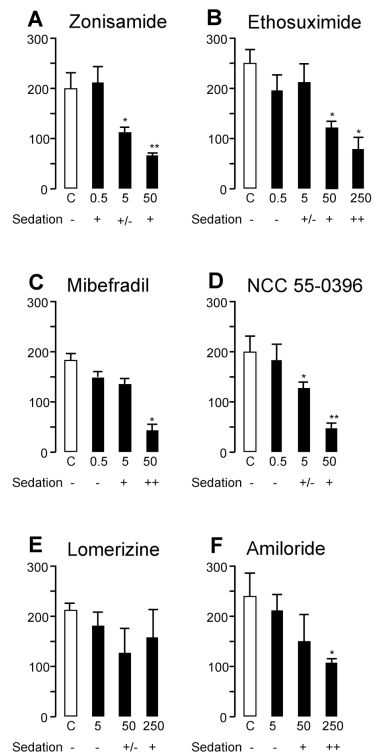
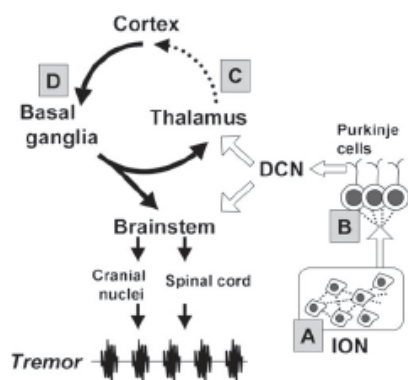


図 3



以上のように、ゾニサミドだけでなく、エトサクシミドおよび NCC55-0396 にも抗振戦作用が存在することが判明し、特にゾニサミドおよび NCC55-0396 は鎮静作用が生じない用量においても抗振戦作用を有していた。NCC55-0396 は代表的な T 型カルシウムチャンネル阻害薬 Mibefradil の誘導体であるが、前者は血液脳関門を越えて中枢神経系に移行し得るに対して、後者は血液脳関門を通過することができない。この差と抗振戦作用の有無とに関連は注目される。すなわち、脳内に移行する T 型カルシウムチャンネル阻害薬だけが抗振戦作用を有すると考えられる。

T 型カルシウムチャンネルは脳内に豊富に分布しているが、下図に示すような振戦発現の機構に密接に関わる領域で、特に発現が多いことが明らかにされている (A: 下オリーブ核 (ION); B: プルキンエ細胞、C: 視床、D: 大脳基底核)。生理学的に、T 型カルシウムチャンネルは、神経細胞の律動的反射の生成に関与していることから、T 型カルシウムチャンネル機能を低下させることにより、神経細胞反復発射や過剰な同期化が抑制される可能性が考えられ、結果として振戦が改善する可能性が推定される。



以上より、T 型カルシウムチャンネルは新たな振戦治療薬の開発のターゲットとなると期待される。また、これは振戦の原因となる疾患と関わりなく、非特異的にあらゆる振戦に有効である可能性が期待される。

最後に、当該研究では、ハルマリン振戦下の惹起される小脳プルキンエ細胞変性に対して、ゾニサミドが神経保護的に作用することを見いだすことができた。今後は、さらに検討をすすめる予定である (予備的実験ではあるが、NCC55-0396 においても同様の所見を得ていることから、T 型カルシウムチャンネル阻害が神経保護に働く可能性も示唆されるが、結論を出すためにはさらなる検討が必要である)。

##### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者に

は下線)

[雑誌論文] (計 3 件)

- ① Miwa H, Koh J, Kajimoto Y, Kondo T: Effects of T-type calcium channel blockers on a parkinsonian tremor model in rats. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, 査読有り、97: 656-659, 2011
- ② Miwa H and Kondo T: T-type calcium channel as a new therapeutic target for tremor. *Cerebellum*, 査読有り、10: 563-569, 2011
- ③ Miwa H, Kubo T, Suzuki A and Kondo T: Effects of zonisamide on c-Fos expression under conditions of tacrine-induced tremulous jaw movements in rats: a potential mechanism underlying its anti-parkinsonian tremor effect. *Parkinsonism & Related Disorders*, 査読有り、15: 33-35, 2009

[学会発表] (計 4 件)

- ① Miwa H, Koh J, Kajimoto Y, Kondo T. T-type calcium channels in the CNS: a new therapeutic target for tremor. The 15th International Congress of Parkinson's disease and Movement Disorders, Toronto, June, 2011
- ② Miwa H, Kubo T, Hama-Kobayashi K, Kajimoto Y, Kondo T. Effects of zonisamide on experimental parkinsonian tremors in rats. The 13th International Congress of Parkinson's disease and Movement Disorders, Paris, June, 2009
- ③ 三輪英人. シンポジウム: Motor fluctuation の新展開とゾニサイドの位置づけ. 第 17 回カテコールアミンと神経疾患研究会、東京、2009
- ④ 三輪英人、中西一郎、久保友美、近藤智善. 実験的パーキンソン病モデルに対するゾニサミドの効果. 第 50 回日本神経学会、仙台、2009

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等 なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

三輪 英人 (MIWA HIDETO)  
和歌山県立医科大学・医学部・准教授  
研究者番号：50231626

(2) 研究分担者

中西 一郎 (NAKANISHI ICHIRO)  
和歌山県立医科大学・医学部・助教  
研究者番号：40364088

(3) 連携研究者

近藤 智善 (KONDO TOMOYOSHI)  
和歌山県立医科大学・医学部・教授  
研究者番号：50103891