

論 文 内 容 要 旨

報 告 番 号	甲 薬 第 2 1 3 号	氏 名	門 口 直 仁
学位論文題目	MPTP 誘発パーキンソン病モデルマウスにおける mirtazapine の治療効果		
<p> 本研究では、MPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine) 誘発パーキンソン病 (PD) モデルマウスを用いて、第一章では mirtazapine の PD 治療効果を行動薬理的、生化学的及び分子生物学的手法により検討し、また第二章では、プロテアソーム阻害剤 PSI の効果を生化学的、分子生物学的および免疫組織化学的手法により検討した。Mirtazapine はその特徴的な作用メカニズムに基づき、ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬 (NaSSA) に分類され、多彩な薬理作用とともに、前頭皮質のドパミン神経伝達を促進することが報告されている。そこで mirtazapine が黒質-線条体系においても同様の作用を有するのか、マウス PD モデルでの有効性を検証した。Rota-rod test と beam-walking test において、mirtazapine は MPTP による運動協調機能の低下を有意に改善した。線条体のドパミンとその代謝物含量を測定したところ、mirtazapine は MPTP によるドパミン含量の低下を改善しなかったが、ドパミンの turnover を有意に増大させた。これらの薬効は、5-HT_{1A} 受容体阻害剤である WAY-100635、α_1 受容体阻害剤の prazosin や α_2 受容体作動薬の clonidine の投与により消失した。ドパミン神経細胞マーカータンパク質の発現量を検討したところ、MPTP によるモノアミントランスポーターの発現量低下が mirtazapine により改善されていた。すなわちマウス PD モデルにおいて、mirtazapine によるドパミン利用促進作用によって黒質-線条体系のドパミン神経伝達が亢進し、PD 様症状が有意に改善されることが強く示唆された。またこの薬効発現機構には、セロトニンやノルアドレナリン受容体の関与が示唆された。PD 患者の多くはうつ病を併発するため、mirtazapine はパーキンソン病治療において複数の薬効をもたらす有益な薬物であると考えられる。第二章では、プロテアソーム阻害剤 PSI がマウスの MPTP 神経毒性を軽減させることを初めて示した。PSI の作用メカニズムについては更なる検討が必要ではあるが、本研究成果は PD の病態解明及び新規治療薬の神経細胞保護作用について、有益な示唆を与えるであろう。本研究成果は、mirtazapine が PD の新規治療薬として大きな可能性を有することを示唆するとともに、種々の神経細胞障害に対する治療法の発展に新たな契機をもたらすものと期待される。 </p>			