

論 文 内 容 要 旨

報 告 番 号	甲 薬 第 230 号	氏 名	小川 允利
学位論文題目	片側パーキンソン病モデルマウスにおける脳内インフュージョンシステムを用いたメマンチンの薬効解析		
<p>パーキンソン病 (PD) は、黒質-線条体ドパミン作動性神経細胞の変性・脱落に起因する、進行性の難治性神経変性疾患である。線条体ではドパミン入力の低下に伴い、相対的に大脳皮質からのグルタミン酸入力が増加し、<i>N</i>-methyl-D-aspartate (NMDA) 型グルタミン酸受容体の過剰活性化も想定されている。PD 治療薬として、ドパミン前駆体であるレボドパが広く使用されているが、長期服用によりレボドパ誘発性ジスキネジア (LID) や、on-off 現象といった運動合併症を引き起こすことが知られている。そのような患者ではデバイス療法として、脳内局所に電極を埋め込んで電気刺激する脳深部刺激療法 (DBS) も適用されうるが、治療が長期にわたると QOL は手術前より低下することも多い。したがって PD 運動症状と LID をともに改善するような、新たな治療薬や治療法の開発が望まれている。</p> <p>脳内インフュージョン (iCBI) は、脳内局所に対し直接薬剤を投与する手法であり、ヒトではまだ臨床適応が得られていない。用量可変型インフュージョンポンプは、実験動物個体内に完全に埋め込むことができ、プログラミングおよび Wi-Fi による用量制御と、皮下に埋め込んだリザーバー内の薬剤補充や交換が可能な、薬剤連続投与デバイスである。</p> <p>本研究では、このデバイスに脳内インフュージョンキットを組合せ、DBS 電極を薬物送達カニューレに置き換えた薬理的 DBS デバイスによる、薬剤の持続的な脳内局所投与の有効性を、PD モデルマウスにおいて検証した。</p> <p>PD モデルマウスとして、神経毒 6-OHDA 脳内投与による片側 PD マウスを使用した。その作成過程において、PD 運動症状に関して従来の回転運動による薬効評価系に加え、後肢ステップの障害による薬効評価系を確立した。続いて、本マウスにレボドパを 21 日間投与して LID モデルマウスとした後、障害側線条体を標的に iCBI デバイスを設置した。なお LID の行動薬理的評価には、Abnormal Involuntary Movement scale (AIMs) を使用した。また薬効評価の対象には、認知症治療薬の適応を有する NMDA 受容体アンタゴニストのメマンチンを選択した。メマンチンの濃度を変更しながら iCBI デバイスにより持続的に投与したところ、LID 症状と PD 症状はいずれも、メマンチンの濃度依存的に改善された。</p> <p>以上のように、本研究は齧歯類の脳に対する初めての用量可変型 iCBI デバイス適用例であり、線条体の NMDA 受容体過剰活性化が LID や PD 症状を引き起こすという仮説を裏付けし、iCBI デバイスによるメマンチンの持続的な脳内局所投与が、LID や PD 症状の管理において有益である可能性を示唆している。今後 PD 患者の臨床治療において、本デバイスによるメマンチンの適応拡大が期待される。</p>			