
セロトニン 5-HT 1A 受容体作動薬の
抗パーキンソン病薬としての効果とその機構

15590121

平成 15～平成 17 年度科学研究費補助金
基盤研究 (C) (2) 研究成果報告書

平成 18 年 4 月

研究代表者 松 原 和 夫
(旭川医科大学医学部教授)

目 次

(1) はしがき

(2) 研究組織

(3) 研究経費

(4) 研究発表

(5) 発表論文

(1) はしがき

パーキンソン病患者では、進行性に黒質・線条体のドパミン神経が脱落し、筋固縮・振戦・無動を主徴とする運動機能障害が生じる。パーキンソン病は、なんらかの遺伝的素因を持つ個体に環境的因子が引き金となって起こると推定されているが、詳細は不明である。本研究では、パラコートについて研究を行い、パーキンソン病の発症要因の一つであることを明らかにした。また、パーキンソン病などの病態に酸化ストレスが関与していることも示した。

一方、標準的なパーキンソン病治療は、ドパミン受容体刺激薬あるいはドパミン前駆体である L-DOPA の投薬である。特に、L-DOPA は極めて優れた抗パーキンソン病効果を示すが、長期間の使用によって効果が減弱する上に、様々な副作用を引き起こす。そのため、L-DOPA による長期治療のために、幾つかの薬剤が開発されているが、全て L-DOPA の効果を持続させドパミン神経を興奮させるものである。従って、非ドパミン系神経に作用する従来とは全く作用機序の異なる抗パーキンソン病薬の開発が望まれる。パーキンソン病における運動機能の異常は、いわゆる大脳基底核を介した「直接路」あるいは「間接路」の神経伝達経路の不均衡として発現する。直接路は入力部である線条体と出力部である淡蒼球内節や黒質網様部の間を直接つなぎ、抑制性アミノ酸作動性の神経である。一方、間接路は介在部である淡蒼球外節と視床下核を経由して両者を間接的につなぎ、抑制性アミノ酸作動性と興奮性アミノ酸作動性神経が組み合わせられている。従って、これらの経路の非ドパミン神経の不均衡を改善すれば、パーキンソン病治療の有効な補助薬となると考えられる。セロトニン 1A (5-HT_{1A}) 受容体は、抗うつ薬や抗不安薬が作用する重要な部位であると考えられている。5-HT 作動性神経は、縫線核を起始部として基底核にも投射している。また、5-HT_{1A} 受容体は、縫線核および海馬と同様に皮質、視床下核および淡蒼球内節に高密度に発現している。これら 5-HT_{1A} 受容体が発現している基底核は、興奮性アミノ酸作動神経であり、5-HT_{1A} 受容体の刺激はこれら神経を抑制することが知られている。従って、パーキンソン病では興奮状態であるこれら基底核の 5-HT_{1A} 受容体を刺激すれば、運動能の改善に寄与するものと考えられる。

そこで、上記の考えの基に、5-HT_{1A} 受容体刺激薬の抗パーキンソン病効果を行動薬理的に評価し、その効果が基底核における運動神経回路の不均衡改善であることを神経化学的に証明し、新たな作用機序を有する抗パーキンソン病治療薬の開発を目的として研究を行った。

(2) 研究組織

平成 15 年度

研究代表者：松原和夫（旭川医科大学・医学部・教授）

研究分担者：清水恵子（旭川医科大学・医学部・助教授）

平成 16 年度

研究代表者：松原和夫（旭川医科大学・医学部・教授）

平成 17 年度

研究代表者：松原和夫（旭川医科大学・医学部・教授）

研究分担者：田崎 嘉一（旭川医科大学・医学部・助教授）

(3) 研究経費

平成 15 年度 1,400 千円

平成 16 年度 1,000 千円

平成 17 年度 900 千円

合計 3,300 千円

(4) 研究発表

1) 学会発表

1. Tansospirone, a 5-HT_{1A} agonist, potentiates turning induced by apomorphine in unilateral 6-OH-dopamine lesioned rats.
K. Matsubara, K. Shimizu, K. Ogawa, K. Ohtaki, M. Suno, S. Fujimaru, N. Hayase, H. Shiono
32th annual Meeting of Society for Neuroscience, November, 2003, New Orleans (U.S.A.)
2. タンドスピロンは 5-HT_{1A} 受容体を介して抗パーキンソン効果を発揮する
松原和夫、清水恵子、大滝康一、藤丸サヤカ、須野学、粟屋敏雄、早勢伸正、塩野寛
日本薬学会-124 年会 2004、長崎

2) 論文発表

1. Paraquat induces long-lasting dopamine overflow through the excitotoxic pathway in the striatum of freely moving rats.
Shimizu, K., Matsubara, K., Ohtaki, K., Fujimaru, S., Saito, O., Shiono, H.,
Brain Res., 976:243-52, 2003.
2. Paraquat leads to dopaminergic neural vulnerability in organotypic midbrain culture
Keiko Shimizu, Kazuo Matsubara, Ko-ichi Ohtaki, Hiroshi Shiono
Neurosci. Res., 46:523-32, 2003.
3. Pralidoxime iodide (2-pAM) penetrates across the blood-brain barrier.
Sakurada K, Matsubara K, Shimizu K, Shiono H, Seto Y, Tsuge K, Yoshino M, Sakai I, Mukoyama H, Takatori T.,
Neurochem. Res., 28:1401-7, 2003
4. Cefoselis, a beta-lactam antibiotic, easily penetrates the blood-brain barrier and causes seizure independently by glutamate release.
Ohtaki K, Matsubara K, Fujimaru S, Shimizu K, Awaya T, Suno M, Chiba K, Hayase N, Shiono H.,
J. Neural Transm., 12:1523-1535, 2004.

5. Relationship between loperamide-induced sedative effect and digoxin pharmacokinetics in healthy Japanese subjects.
M. Kobayashi, H. Saitoh, Mi. Yamaguchi, T. Saito, H. Fujita, M. Suno, K. Matsubara and B.J. Aungst
Pharmaceutical Res., 22:413-418, 2005.
6. Aging and oxidative stress in progressive supranuclear palsy.
K. Aoyama, K. Matsubara and S. Kobayashi,
Eur. J. Neurol. 13: 89-92, 2006.
7. Tansospirone, a 5-HT_{1A} agonist, ameliorates movement disorder via non-dopaminergic systems in rats with unilateral 6-hydroxydopamine-generated lesions.
K. Matsubara, K Shimizu, M Suno, K. Ogawa, T. Awaya, T. Yamada, T. Noda, M. Satomi, K. Ohtaki, K. Chiba, Y. Tasaki and H. Shiono
Brain Res. 2006 (in press).