

Title	運動不全モデルにおけるアデノシンA2A受容体拮抗薬の行動薬理学的作用解析
Author(s)	神田, 知之
Citation	大阪大学, 2000, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/43027
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	かん だ とも ゆき 神 田 知 之
博士の専攻分野の名称	博 士 (薬 学)
学位記番号	第 15029 号
学位授与年月日	平成12年1月14日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	運動不全モデルにおけるアデノシン A _{2A} 受容体拮抗薬の行動薬理学的作用解析
論文審査委員	(主査) 教授 馬場 明道 (副査) 教授 田中 慶一 教授 松田 敏夫 教授 東 純一

論 文 内 容 の 要 旨

現在、パーキンソン病の治療としてはL-DOPAやドパミン作動薬によるドパミン複充療法が中心である。しかし、これらの薬物ではdyskinesiaの誘発、精神症状の惹起、薬効の減弱・消失などが知られており、臨床における長期治療時の重大な問題とされている。そこで、上記の問題点を有していない抗パーキンソン病薬が望まれている。最近では抗パーキンソン病薬を開発する場合、大脳基底核からの出力を選択的に調節する非ドパミン系の受容体をターゲットとしたアプローチが行われている。アデノシン受容体はその中の一つとなる可能性が考えられる。

アデノシンは哺乳類の中樞神経系において種々のコントロールを行っていることが報告されている。アデノシン受容体はA₁、A₂、A₃に分類され、さらにA₂受容体はA_{2A}、A_{2B}に再分類されている。A_{2A}受容体は脳内において線条体、側坐核や嗅結節に多く分布している。線条体のcaudate-putamenにおいてA_{2A}受容体は主としてドパミンD₂受容体が発現しているGABA-enkephalin含有細胞に発現している。またアデノシンA_{2A}受容体はアセチルコリン、GABAの遊離を調節していることも報告されており、アデノシンA_{2A}受容体が運動機能の調節に重要な役割を果たしている可能性が示唆されている。しかし、近年まで選択的なアデノシンA_{2A}拮抗薬が存在していなかったためアデノシンA_{2A}受容体の運動機能に及ぼす作用については明らかにされていない。本研究では、新規に合成された選択的なアデノシンA_{2A}拮抗薬、KW-6002、KF17837の運動機能に及ぼす作用に関して、げっ歯類運動不全モデルおよび、霊長類運動不全モデルを用いて行動薬理学的検討を行った。

選択的なアデノシンA_{2A}受容体作動薬CGS21680を脳室内投与することによってマウスはカタレプシー症状を示した。このカタレプシー症状は選択的なアデノシンA_{2A}拮抗薬KF17837によって緩解された。同様にドパミン拮抗薬であり抗精神病薬であるハロペリドールもマウスにカタレプシーを誘発する。このカタレプシー症状も選択的なアデノシンA_{2A}拮抗薬KF17837により緩解された。さらに、内在性ドパミン枯渇を誘発するレセルピンによってもマウスにカタレプシー症状が惹起されるが、このカタレプシーも選択的なアデノシンA_{2A}拮抗薬KF17837は緩解した。これらの結果から、マウスの運動機能に対してアデノシンA_{2A}受容体の刺激は抑制的に働き、反対に受容体の阻害は運動不全改善を示すことが明らかとなった。また、その作用発現にはドパミン神経の関与は少ない可能性が示唆された。

一方、1980年代前半にドーパミン作動性神経毒である 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine (MPTP) がヒトを始めとする霊長類にのみ選択的な黒質ドーパミン神経の障害とパーキンソニズムを引き起こすことが明らかにされた。そこで、高次な運動不全の動物モデルである MPTP 処置霊長類 (コモンマーモセット) を用い、アデノシン A_{2A} 受容体の運動機能に及ぼす作用について検討を行った。MPTP 処置霊長類は臨床におけるパーキンソン病患者の薬物反応性に近い薬物応答が認められること、臨床における L-DOPA による重篤な副作用である dyskinesia が認められることなどの利点を有している。

MPTP 処置マーモセットにおいても選択的アデノシン A_{2A} 受容体作動薬 APEC は運動抑制を誘発し、選択的アデノシン A_{2A} 受容体拮抗薬である KW-6002 は運動亢進作用を示すことを明らかにした。このことから、霊長類においてもアデノシン A_{2A} 受容体を介した運動機能調節機構が存在することが明らかとなった。選択的アデノシン A_{2A} 受容体拮抗薬 KW-6002 は単独投与において L-DOPA の長期投与で認められる dyskinesia、耐性などを示さなかった。また、L-DOPA によって既に dyskinesia 原性を獲得した動物においても 3 週間までの反復投与では dyskinesia を誘発しなかった。この結果は、アデノシン A_{2A} 受容体拮抗薬が既存のドーパミン系薬物とは全く異なる機序で運動不全改善作用を示していることに起因すると考えられる。dyskinesia の発現機序については現在の所不明であるが、アデノシン A_{2A} 受容体拮抗薬が dyskinesia を引き起こさないことから、dyskinesia 発現機序にはアデノシン A_{2A} 受容体が関与する神経調節は関与しない可能性が考えられる。しかしながらこの点については、未だ明らかになっておらず今後の検討課題である。

このアデノシン A_{2A} 受容体拮抗薬の抗パーキンソン活性 (運動不全改善作用) に付いて既存の抗パーキンソン病薬である、L-DOPA およびドーパミン作動薬との併用実験を行った。アデノシン A_{2A} 受容体拮抗薬 KW-6002 は L-DOPA および D₂ 受容体作動薬 quinpirole との併用において、相加的または相乗的な併用効果を示すが、D₁ 作動薬との併用においては相加的な作用しか示さないことが明らかとなった。アデノシン A_{2A} 受容体拮抗薬は線条体において、GABA/EnK 含有神経 (indirect pathway) に主に作用すると考えられ、L-DOPA との併用時には線条体から淡蒼球外節に対する出力を調節する結果、L-DOPA の運動不全改善作用を増強しているものと考えられた。

本研究によって、中枢神経系においてアデノシンがアデノシン A_{2A} 受容体を介し運動機能に抑制的に働いていること、その受容体拮抗薬は運動不全改善作用を示すことが明らかにされた。このアデノシン A_{2A} 受容体拮抗薬による運動不全改善作用は既存のドーパミン系薬物抗パーキンソン病薬で認められる副作用を示さず、新規なメカニズムの抗パーキンソン病薬となる可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

本研究はアデノシン A_{2A} 受容体による運動機能の制御を申請者らにより初めて開発された A_{2A} 受容体拮抗薬を用いて明らかにしたものである。種々の薬剤によるカタレプシー、MTPT によるマーモセットのパーキンソン病様の運動障害に対してアデノシン A_{2A} 受容体拮抗薬はきわめて有効な作用を示した。パーキンソン病治療薬 L-DOPA との比較検討から本剤が新しい抗パーキンソン病薬として開発され得ることを示した。

これらの知見は医薬品開発の基礎を新たに開拓した意味で評価され、薬学博士の学位に十分値するものである。