The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Pharmacological studies of a novel AMPA receptor antagonist, YM928
Author(s)	山下, 浩
Citation	大阪大学, 2004, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/45997
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏　　名　山下　浩（やました　ひろし）

博士の専攻分野の名称　博　士（工　学）

学位記番号　第　19077　号

学位授与年月日　平成16年12月20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　Pharmacological studies of a novel AMPA receptor antagonist, YM928
（新規AMPA受容体阻害薬YM928の薬理学的研究）

論文審査委員　（主査）
教　授　村上富士夫

（副査）
教　授　山本　亘彦　　教　授　大澤　五住

論文内容の要旨

てんかんは過剰な神経活動によるてんかん発作の反復的発現をともなう症候群である。治療は主に抗てんかん薬によりなされるが、およそ3割の患者は既存抗てんかん薬で発作が抑制されず、新たな薬剤の開発が待ち望まれている。本研究では新規AMPA受容体阻害薬であるYM928の抗てんかん薬としての可能性を各種けいれんモデルにより評価した。

YM928は全般けいれんモデルであるマウスの最大電撃けいれん試験（ED50＝7.4 mg/kg p.o.）、pentylenetetrazol誘発けいれん試験（ED50＝9.6 mg/kg p.o.）、strychnine誘発けいれん試験（ED50＝14.0 mg/kg p.o.）、AMPA誘発けいれん試験（ED50＝5.5 mg/kg p.o.）において抗けいれん作用を示した。ラットの最大電撃けいれん試験（ED50＝4.0 mg/kg p.o.）、pentylenetetrazol誘発けいれん試験（ED50＝6.2 mg/kg p.o.）においても抗けいれん作用を示した。運動失調作用をrotarod試験で測定したところ、TD50値は22.5 mg/kgであり抗けいれん作用との間に乖離が認められた。抗けいれん作用は16日間連続投与の後で減弱していなかった。

部分けいれんモデルであるキンドリング試験においてYM928は10、30 mg/kg p.o.の用量で有意な抗けいれん作用が認められた。キンドリング形成セッションの1時間前にYM928を10 mg/kg p.o.投与することにより、キンドリング形成の抑制も認められた。カイニン酸誘発けいれん試験において、YM928は4－30 mg/kg p.o.で抗けいれん作用を示した。ELマウス体位変換刺激試験において、YM928は5、10 mg/kg i.p.で抗けいれん作用を示した。

YM928は各種全般けいれんモデルおよび部分けいれんモデルにおいて有効性を示し、新規抗てんかん薬としての可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

本論文は、グルタミン酸神経伝達に関与する受容体の一つであるAMPA受容体に対する新規阻害剤であるYM928を、全般てんかんモデル試験および部分てんかんモデル試験における抗けいれん作用と運動失調試験における副作用惹起作用とを比較し、既存抗てんかん薬の作用と併せて結果をまとめたものである。従来から知られていたAMPA阻害剤であるNBQX、GYKI52466などは抗けいれん作用が認められる投与量で運動失調あるいは鎮静などの副作用

も同時に認められていた。てんかんは治療期間が数年におよぶ慢性疾患であることから運動失調などの副作用は日常生活を大きく損なうこととなり容認できない。そのため既存 AMPA 阻害剤の抗てんかん薬としての実用化は困難であった。既存薬は脳内に安定的に維持出来ないという薬物動態学上の問題点が主作用と副作用が明確に分離出来ない原因の一つとして想定された。この問題点克服のため、新規構造を有する AMPA 阻害剤が探索され、YM928 が見出された。

YM928 は全般けいれん試験であるマウス電撃けいれん試験、pentylenetetrazol 誘発けいれん試験、strychnine 誘発けいれん試験、AMPA 誘発けいれん試験において抗けいれん作用を示した。ラット電撃けいれん試験、pentylenetetrazol 誘発けいれん試験においても同様の抗けいれん作用を示した。運動失調作用を rotarod 試験で測定したところ、副作用発現用量は電撃けいれん試験における有効用量の３倍であり、乖離が認められた。既存抗けいれん薬である phenobarbital、carbamazepine、lamotrigine、ethosuximide などは一部の試験のみで有効であり、valproate と YM928 のみが検討した全ての全般けいれん試験で有効性を示した。また連続投与後の抗けいれん作用の減弱は認められなかった。部分けいれんモデルであるキンドリング試験、カイニン酸誘発けいれん試験、EL マウス体位変換刺激試験においても YM928 は有効性を示した。いずれの試験においても YM928 は鎮静などの副作用が惹起されない用量で有効性を示した。キンドリング試験においてはキンドリング形成時に YM928 を投与することにより、キンドリング形成の抑制も認められた。これらの結果から、YM928 は全般てんかん及び部分てんかんに共に有効性が期待される新規抗てんかん薬となる可能性が示唆された。以上のように、本論文はてんかん治療研究に多大な寄与をし、新規抗てんかん薬創製の可能性を示したものである。従って、博士（工学）の学位論文として価値のあるものと認める。