

課題番号 70

マウスを用いたパーキンソン病に伴う精神症状に 有効な薬剤の探索

[1] 組織

代表者：藤田 雅代

(東京都医学総合研究所)

対応者：佐々木 一益

(東北大学加齢医学研究所)

分担者：

池田 和隆 (東京都医学総合研究所)

笠井 慎也 (東京都医学総合研究所)

落合 郁紀子 (東京都医学総合研究所)

研究費：物品費 10 万円

[2] 研究経過

本研究の目的は、モデル動物を用いて、パーキンソン病 (PD) に伴う精神症状に有効な薬剤を探索することである。PD は、運動機能に障害を引き起こす運動症状を主とする神経変成疾患であるが、病期の進行に伴い、半数以上の患者に幻覚妄想などの精神症状が出現することが知られている。精神症状の出現機序として、PD の進行に伴うドーパミン(DA)の減少が関与している可能性が指摘されている。これに関連し、研究代表者らは、DA を産生できない DA 欠乏 (DD) マウスが、脳内の残存 DA の枯渇によって新奇環境下で多動を引き起こすことを発見していた。多動は、PD に伴う精神症状の緩和にも用いられる、クロザピンやドネペジルで抑制されることも見出ししており、DD マウスの多動は、PD に伴う精神症状を一部反映すると考えられた。そこで、本研究では DD マウスを PD に伴う精神症状のモデルとして用い、治療に有効な薬剤の探索や病態解明を目指して研究を進めてきた。

以下、令和 2 年度の研究活動状況の概要を記す。

令和 2 年度は、薬剤に対する DD マウスの多動抑制効果について、検討を行った。DD マウスは、DA の前駆体である L-ドーパを投与することにより、不足する DA を補い維持するが、L-ドーパ投与中止 72 時間後経過すると、脳内の DA がほぼ完全に欠乏する。この状態で新奇環境であるスーパーメックス装置 (図 1) に曝露すると、曝露 1 時間程度で多動を示すようになる。そこで、本研究では、曝露 3 時間後に PD に伴う精神症状の緩和に用いられる薬剤を投与し、その後さ

らに 3 時間運動量の観察を行うことにより、薬剤が DD マウスの多動抑制に効果を示すかどうか、解析した。これらの研究に際し、加齢研の対応者が医学研に来所し、具体的内容について打ち合わせを行った。



図 1. スーパーメックス装置。

[3] 成果

(3-1) 研究成果

本年度は、以下に示す研究成果を得た。

まず第 1 に、DD マウスの多動抑制効果を示す薬剤の探索を行った。国内未承認であるが、海外では承認され、用いられているピマバンセリン (5-HT_{2A/2C} インバーサゴニスト) では、DD マウスの多動を抑制する効果は認められなかった。一方で、多元受容体作用抗精神病薬であるクエチアピンを投与したところ、多動抑制効果を示した。また、クエチアピンを野生型マウスに投与した場合でも、運動量は抑制された。

第 2 に、クエチアピンがどの受容体を介して多動抑制作用を発揮しているか解析した。セロトニンやアセチルコリン受容体アゴニスト・アンタゴニストによる効果を検討したところ、セロトニン受容体を介してクエチアピンが作用している可能性が示唆された。

(3-2) 波及効果と発展性など

本研究の効果により、クエチアピンが DD マウスの多動抑制を示すことを明らかにし、DD マウスは、PD に伴う精神症状の中でもクエチアピンによって奏效するタイプの病態を表している可能性が示された。DD マウスの病態を解析することにより、PD に伴う精神症状の発症機序解明に発展すると期待される。

[4] 成果資料

(1) Yukiko Ochiai, Masayo Fujita, Hagino Yoko, Kazuto Kobayashi, Ryoichi Okiyama, Kazushi Takahashi, Kazutaka Ikeda. Quetiapine ameliorated psychotic-like treats hyperactivity in dopamine-deficient mice partially via 5-HT1A receptor. ACNP 2020 米国精神神経医学会議 2020年12月8日 オンライン開催 (ポスター)