




論文審査結果の要旨

報告番号	甲 薬 第 230 号	氏 名	小川 允利
審査委員	主 査 土屋 浩一郎		
	副 査 伊藤 孝司		
	副 査 笠原 二郎		

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

審査結果の要旨

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、*N*-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。本研究ではカテコラミン神経毒 6-OHDA 片側脳内投与による PD モデルマウスの障害側線条体を標的に、用量可変プログラム型インフュージョンポンプとカニューレを設置して、NMDA 受容体阻害作用を有する認知症治療薬メマンチンの、LID と PD 運動症状に対する薬効を評価した。メマンチンの持続的投与は、片側 PD モデルマウスの LID 指標である AIMs スコアを用量依存的に低減させた。また回転運動と後肢の障害性ステップで評価される PD 運動症状 (OFF 症状) も、メマンチン投与により有意に改善された。したがってメマンチンは片側 PD モデルマウスの LID 症状と PD 症状の両方に有効性を示し、今後の適応拡大が期待される。また本研究は齧歯類の脳を標的にした初めての用量可変プログラム型インフュージョンシステムの適用例であり、新規デバイス療法としての臨床応用も期待される。

申請者に対し、主査及び副査二名により、論文内容に関する口頭試問、口頭発表と質疑応答を実施し、博士の学位を授与するに値すると判断した。