

|             |                                                    |
|-------------|----------------------------------------------------|
| 氏 名         | 能 勢 尚 志<br>の せ たか し                                |
| 学 位 の 種 類   | 薬 学 博 士                                            |
| 学 位 記 番 号   | 論 薬 博 第 106 号                                      |
| 学位授与の日付     | 昭 和 47 年 11 月 24 日                                 |
| 学位授与の要件     | 学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当                            |
| 学 位 論 文 題 目 | パーキンソン症候群治療薬としての中枢性抗コリン作動薬の<br>作用機序                |
| 論文調査委員      | (主 査)<br>教 授 高 木 博 司    教 授 富 田 謙 吉    教 授 山 科 郁 男 |

### 論 文 内 容 の 要 旨

1817年英国の医師 James Parkinson は、振戦、筋強剛および運動減少を主症状とする慢性 進行性疾患について、初めて報告を行なった。その後、種々の原因により同機な症状が発現することが知られるようになり現在ではこれらの症候群を総称してパーキンソン症候群（パーキンソニズム ; parkinsonism）と呼んでいる。

本疾患の病因については、未だ充分に解明されていないが、錐体外路系の線状体（尾状核、被殻、淡蒼球）においてコリン作動神経系（促進系）と均衡を保っているドーパミン作動神経（抑制系）が障害を受け、コリン作動神経系の活動が優位になった結果生じた疾患であると一般に考えられている。

現在、パーキンソニズムの薬物療法の主軸の一つを占めているのは、中枢性抗コリン作動薬であるが、副作用として、口渇、散瞳などのアトロピン様自律神経症状を伴うため、この面での改善が求められている。さらに、パーキンソン症候群治療薬としての中枢性抗コリン薬の作用機序が、その抗コリン作用のみにもとづくものか否かはまだ確定しておらず、最近これらの薬物がドーパミン作動神経系の機能を増強するという成績が報告されて以来、中枢性抗コリン薬のドーパミン作動神経系への作用が注目されるに至ったが、これについての系統的な研究はなされていない。

そこで著者は、1) 主作用にて比較して副作用の相対的に弱い薬物の開発、2) 中枢性抗コリン作動薬のドーパミン作動神経に対する作用点の解明、の2つを目標にして本研究を行ない、以下に述べる様な新知見を得た。

1. マウスに致死量の physostigmine を投与して起した死亡を、50% 抑制するのに要した薬物の投与量からパーキンソン症候群治療薬をスクリーニングする physostigmine 致死法を考案し、従来から使用されている代表的なスクリーニング法と比較検討した。その結果、本法はパーキンソン症候群治療 特に中枢性抗コリン作動薬に高い特異性を有し、マウスを用いて行いうる簡便なスクリーニング法であるという成績をえた。

2. 中枢性抗コリン作動薬の主作用と副作用に関する知見をえるために、中枢作用を physostigmine 致死抑制作用および tremorine 振戦抑制作用から、また末梢作用を散瞳作用および pilocarpine 流涎抑制作用から求め、両作用の効力比から中枢特異性を算出した。

一連の抗コリン作動薬を検討し、主作用および中枢特異性の点で、優れた性質を有すると考えられる新化合物 6, 6, 9-trimethyl-9-azabicyclo [3, 3, 1] non-3 $\beta$ -yl  $\alpha$ ,  $\alpha$ -di (2-thienyl) glycolate hydrochloride monohydrate (PG-501 と略す) を見い出した。

3. 中枢性抗コリン作動薬 (atropine, benztropine, PG-501) のドーパミン作動神経系に対する影響を検討するために、in vivo の実験を行ない 1) 抗コリン作動薬は、dopamine の最終代謝産物である homovanillic acid の線状体含有量を変化させない 2) 抗コリン作動薬と 1-dopa の併用投与は、併用した抗コリン作動薬の種類により異った成績を示した、ことから抗コリン作動薬は、ドーパミン作動神経シナプス部における dopamine の取り込み、あるいは遊離に対して、種類によって互に異なった作用態度を示すことが推論された。

4. 薬物のドーパミン作動神経に対する作用を、細胞下レベルで検討するために、まず dopamine のラット線状体細胞内分布を検討し、1) 線状体ホモジネート中では全ドーパミン量の約50%が可溶性画分に存在すること、2) 粒子中では、神経終末顆粒画分 (P<sub>2</sub>B 画分) に dopamine が高濃度に存在することなど、dopamine は acetylcholine, noradrenaline などの化学伝達物質とは異なった細胞内分布を示すことが明らかとなった。

神経終末顆粒を含有する P<sub>2</sub> 画分の dopamine の取り込みに対し、検討した抗コリン作動薬は、大部分強い抑制作用を示したが、atropine は何ら抑制作用を示さなかった。P<sub>2</sub> 画分を更にシナプス小胞 (SV 画分) と可溶性画分に再分画し、dopamine 取り込み抑制作用点を検討したところ、benztropine は SV 膜レベルで、PG-501 は細胞膜レベルで dopamine の取り込みを抑制する知見を得た。

5. reserpine による脳内 dopamine の減少作用に対し、atropine, PG-501 はいずれも影響を及ぼさないが、benztropine は著明に dopamine の減少を抑制することを明らかにした。一方、P<sub>2</sub> 画分からの dopamine の自発遊離 (spontaneous release) は、0°C においても発現し、この遊離に対して抑制あるいは増強を示す薬物が存在することを見い出すと共に atropine, benztropine, PG-501 は、ともに自発遊離に影響を持たないことを見い出した。これらの実験事実から、benztropine はシナプス小胞レベルで dopamine の遊離を抑制することが推定された。

以上述べたように、著者はパーキンソン症候群治療薬のスクリーニング法を考案して、主作用および副作用の点で利点を有すると考えられる新化合物 PG-501 を見い出し、さらに、atropine, benztropine および PG-501 のドーパミン作動神経細胞下レベルでの、詳細な作用態度の差異を明らかにして、パーキンソン症候群治療薬の作用機序について、新しい知見を提供した。

## 論文審査の結果の要旨

パーキンソン症候群は線状体においてコリン作動神経系 (促進系) とドーパミン作動神経系 (抑制系) のバランスが何らかの原因で失われ、コリン作動神経系が優位に活動する結果生ずると考えられている。

本疾患治療薬として用いられているコリン作動薬 (atropine, benztropine, trihexyphenidyl など) はコリン作動神経系の機能を抑えることにより, また L-dihydroxyphenylalanine (L-DOPA) はドーパミン作動神経の機能を高めることによって, それぞれ治療効果を現わすとされている。

著者はコリン作動薬の欠点である口渇, 散瞳などの, 末梢作用が弱く, かつ中枢作用の強い新薬の開発を目標に実験を開始し, まずスクリーニング法の改良を行なった。パーキンソン症候群治療薬のスクリーニング法としては従来から tremorine, oxotremorine, nicotine などの薬物による振せん (tremor) を指標とする方法が用いられてきたが, 著者はコリンエステラーゼ阻害剤である physostigmine 投与によってパーキンソン症候群患者の症状が悪化することに着目し, physostigmine 拮抗作用を指標とする簡便なスクリーニング法を考案した。この方法により既知の治療9種の効力を測定したところ, この効力順位は臨床的効力のそれとよく一致することを確認し, 本法の有用性を明らかにすると共に, atropine に類似の化学構造をもつ granatane 誘導体の中から新化合物 PG501 (6, 6, 9-trimethyl-9-azabicyclo (3, 3, 1) non-3 $\beta$ -yl $\alpha$ ,  $\alpha$ -di (2-thienyl) glycolate hydrochloride monohydrate) が強力な効力をもつことを見出した。また PG 501 は散瞳作用, 口渇作用などの末梢作用が中枢作用に比較して弱いことも明らかにした。

さらに PG 501 の作用機序を追求し, 本化合物が中枢性にコリン作動神経系の機能を抑制するのみならず, ドーパミン作動神経系の機能を増強する作用をあわせてもっていることを見出した。

以上, 著者の行なった研究はパーキンソン症候群治療薬について薬理学的に極めて重要な新知見を加えたものである。

よって, 本論文は薬学博士の学位論文として価値あるものと認める。