

新しい抗パーキンソン病薬ゾニサミドの発見

村田 美穂*

要旨：偶然の臨床経験をきっかけに抗てんかん薬ゾニサミドの抗パーキンソン効果を発見した。ゾニサミドは抗てんかん薬としての常用量よりもきわめて少ない、25mg 1日1回投与で進行期パーキンソン病患者の運動症状を著明に改善し、長期的にも効果を維持することが可能であり、2009年1月ついに抗パーキンソン病薬として認可された。抗パーキンソン作用の出現機序としては、現時点までにチロシン水酸化酵素 mRNA 発現増加をともなうドパミン合成亢進と中等度のモノアミン酸化酵素阻害作用を明らかにし、T型Caチャンネル阻害作用の関与が推定された。さらにゾニサミドは各種パーキンソンモデルで神経保護効果を示した。ゾニサミドは強力にドパミンキノン生成を抑制するが、これはS100 β 分泌を介した非活性化型グリア増殖作用、およびグリアのシスチン・グルタミン酸トランスporter発現増加作用を介してグルタチオン増加を示すことによることを明らかにした。さらに、ゾニサミドは強力な抗apoptosis作用を示した。今後、ゾニサミドの神経保護作用について臨床的に検証すること、SNP検索などをもちいて抗パーキンソン効果の個人差の機序を明らかにしていく必要がある。

(臨床神経 2010;50:67-73)

Key words : ゾニサミド, パーキンソン病, ドパミン合成, 神経保護作用

はじめに

ゾニサミド(以下ZNS)はわが国で開発された抗てんかん薬で、わが国ではすでに20年以上の使用経験があり、近年は難治性てんかんに対し欧米、韓国など広く世界中で使用されている。筆者は2000年にてんかん発作を併発したパーキンソン病(以下PD)患者で抗てんかん薬ZNSがパーキンソン症状を著明に改善することを経験したことをきっかけに、臨床試験、作用機序の解明を進め、ZNSは2009年ようやく抗パーキンソン病薬(トレリーフ[®])として認可された。PDは症状や薬の効果が変わりやすく、アマンタジンに先例があるように、日々の臨床の中での観察が新たな薬物の開発につながることに遭遇しやすい疾患であるともいえる。本研究はまさに日常臨床のなかの小さな発見が新たな薬物の開発につながったもので、ここではこれまでの研究の流れと今後の展望について述べる。

ZNSのパーキンソン症状改善効果の発見

1990年代後半はL-dopa長期治療による問題点に対し、わが国でも複数のドパミン受容体刺激薬が使用可能となり、予後は改善しつつあった。しかし筆者は、ドパミン受容体刺激薬の薬価が海外に比較しても非常に高額であること、欧米に比較してわが国にこれらの薬剤が導入されるのに非常に時間が

かかることなどが大きな問題であり、薬価が安くしかもL-dopa長期治療の問題点を改善できるような薬剤をわが国から発信することができないかと、常に考えていた。

そのようなおり、48歳発症経過9年で前傾姿勢、無動がめだつPDの男性患者がてんかん発作を併発した。バルプロ酸600mgでコントロール不十分であったため、ある程度長期にわたり十分な抗てんかん薬でコントロールする必要があると考え、神経保護作用が報告されていたZNSを試すことにした。2000年2月からバルプロ酸から徐々にZNSに変更したところ、ZNS100mgで姿勢、筋強剛が改善、1カ月後200mgにて入浴、トイレもほぼ自立、さらに300mgに増量したところ、日常生活動作は完全に自立となった。その後やや眠気があったため、ZNS200mgに減量したが、ADLは自立、筋強剛、無動、歩行障害とも改善は持続した¹⁾。この間にバルプロ酸は漸減中止したが、ZNS開始以後てんかん発作は消失した。

症状の改善が著明でしかも持続したこと、ZNSは海馬、線条体でドパミン量を増加させることが報告されていた²⁾こと、血液脳関門の通過がきわめて良好で、半減期が約60時間と長い薬剤である³⁾ことから、L-dopaの効果が明らかでかつwearing-off症状のある患者を対象とすることがこの薬剤の抗PD効果をもっとも評価しやすいと考え、当時、筆者が在籍していた東京大学医学部の倫理委員会承認のもと、平均発症年齢57.0歳、平均罹患期間9.7年、平均ヤール重症度on時2.3度、off時3.6度の9例(うち7例にwearing-offあり)のPD患者を対象にオープン試験をおこなった¹⁾。ZNSはそれまで

*Corresponding author: 国立精神・神経センター病院神経内科〔〒187-8511 東京都小平市小川東町4-1-1〕
国立精神・神経センター病院神経内科
(受付日: 2009年11月26日)

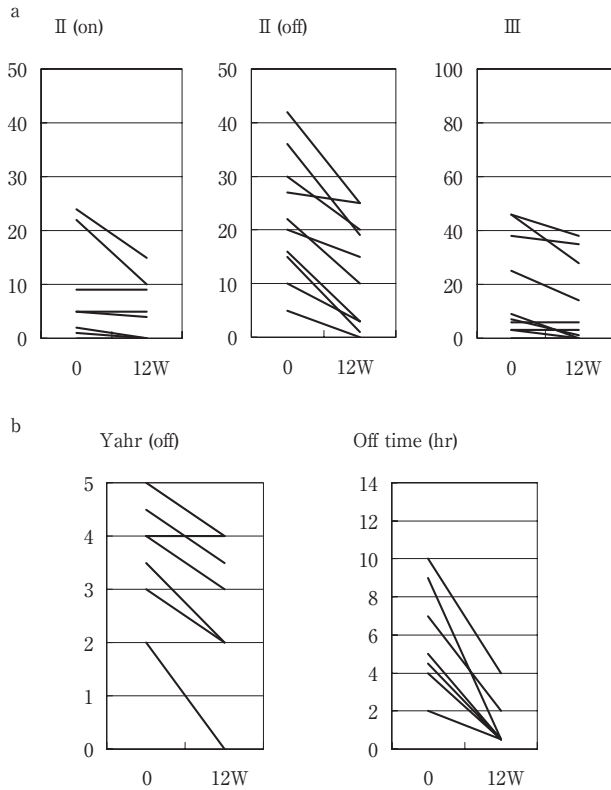


Fig. 1 Zonisamide effects on patients with Parkinson disease; an open trial.

Effects were evaluated at 0 and 12 weeks after zonisamide administration was begun.

a: Effects of UPDRS II (on), II (off) and III (on)

b: Effects of Yahr staging (off) and Off time per day

の抗PD薬に追加するかたちで50~200mg/日(50mg:2例, 100mg:5例, 200mg:2例)投与した。その結果, Fig. 1abに示すように, とくにオフ時のADLおよびYahr重症度, オフ時間の著明な改善をみとめた。オン時の運動症状改善もみとめたが, 元々他の薬剤でオン時はかなりよくしている患者が多かったために, むしろオフ時の改善がめだったものと考えた。副作用は軽度の不随意運動の増加と口渇のみであった。この結果をもとに, 製造元製薬企業に働きかけ, 以下の臨床試験を進めた。

ZNSの抗PD効果

1) 二重盲検試験

L-dopa服用中にwearing-off現象や効果の減弱などの問題が出現している進行期PD患者を対象にすでに投与されている抗PD薬にZNSを加えるかたちで, 3本のプラセボ対象二重盲検試験をおこなった。

探索的試験はZNS 50mg, 100mg, 200mgと偽薬群の4群比較で合計136人と小規模でおこなった⁴⁾。平均年齢62.9歳, 平均罹患期間10.0年, 平均ヤール重症度オン時2.5, オフ時3.6であった。ZNS 50mg群ではUPDRS IIIの有意な改善をみとめ

た。200mg群では眠気, 幻覚などが偽薬群より有意に頻度が高かったが, 50mg, 100mgでは有意差はなかった。探索的試験の結果は非常に良かったが, 偽薬効果も高かったため, これ以後の臨床試験はすべて二重盲検試験である上に患者には試験期間中のどこかに2週間, 全員必ず偽薬期間があると説明し, 実際には最初の2週間に単盲検の偽薬期間をつくるという非常に厳しい形式を採用することにした。

探索的試験の結果を受けて, ZNS 25mg, 50mg, 100mgと偽薬の4群比較試験を合計347人の大規模二重盲検試験をおこなった⁵⁾。この結果, 平均年齢64.4歳, 平均罹患期間8.6年, 平均ヤール重症度オン時2.5, オフ時3.5の進行期パーキンソン病患者で, ZNSを加えることにより, UPDRS IIIは25, 50mg群で有意に改善(placebo: -2.0 ± 0.8 , 25mg: -6.3 ± 0.8 , 50mg: -5.8 ± 0.8 , 100mg: -4.6 ± 0.8), wearing-offのオフ時間は50, 100mg群(placebo: -0.2 時間, 25mg: -0.22 時間, 50mg: -1.30 時間, 100mg: -1.63 時間)で有意な改善をみとめた³⁾。一方で不随意運動, 幻覚など副作用の発現率は25, 50mg群では偽薬群と有意差はなく, 眠気などがやや多い程度であった。

さらに当局の指導によりL-dopa製剤の効果が減弱してきた患者で, かつ, L-dopa製剤に加えもう1剤抗PD薬を服用している患者185名を対象にZNS 25mg, 50mg, 偽薬の3群比較の二重盲検試験をおこなった。患者は平均年齢64.8歳, 平均罹患期間7.5年, 平均ヤール重症度オン時2.7, オフ時3.5で, 90%がL-dopa製剤にドパミン受容体刺激薬を併用していた。UPDRS IIIが30%以上改善した患者の割合であるresponder rateは前回試験と同様に50mg群がもっとも高かったが, UPDRS IIIの変化の平均値は, 治験完了例では25mg, 50mg群ともほぼ同程度で偽薬群に比較して有意な改善であったが, 50mg群は脱落例がややめだち, ITT (intention to treat) 解析では50mg群は有意差をみとめることができなかった($p=0.073$)ため, 25mg ($p=0.029$)のみが承認となった。なお, 第III相では, 承認申請のための時間的制約から, 患者日誌によるオフ時間の改善効果については評価できなかったが, 25mg群でオフ時のADLの有意な改善をみとめた⁶⁾。

これらの3本の臨床試験の結果はいずれも平均罹患期間8年前後で, L-dopa製剤に, ドパミン受容体刺激薬(約90%), MAOB阻害薬(約50%)を併用しているにもかかわらずコントロール不十分の進行期の患者にZNS 25~50mgを1日1回追加投与することで運動症状が改善することを示している。さらにwearing-off現象については1日1回50~100mg投与で, これらの患者に安全かつ有意にオフ時間を短縮させることができることが示された。しかも, 進行期にもかかわらず著明な運動症状の改善に比較して, 不随意運動や幻覚の出現がきわめて低く, 不随意運動改善例も少なくなかったことは特筆すべきと考えられる。

2) 長期効果

平均罹患期間8.7年, 平均年齢64.3歳, 全例L-dopaを服用中でさらに90%以上にドパミン受容体刺激薬が併用されて

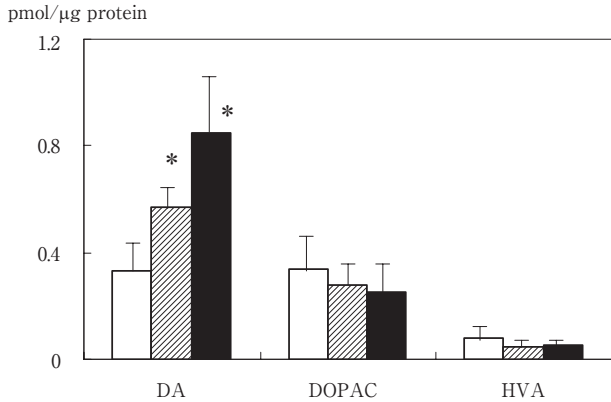


Fig. 2 Effects of the levels of dopamine and its metabolites in rat striatum.

Vehicle (□) (n=4), zonisamide treatment of 20 mg/kg/day (▨) (n=3), or 50 mg/kg/day (■) (n=5) to rats for 14 days resulted in significant dose-dependent elevation of the levels of dopamine in the striatum. There were no significant differences in the DOPAC or HVA level.

*: p < 0.05 compared with vehicle. Values are mean + SD.

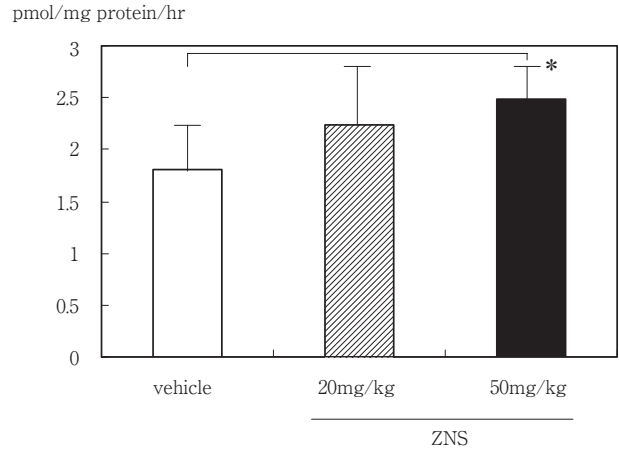


Fig. 3 Effects of zonisamide on TH activity.

Zonisamide treatment (50 mg/kg/day) resulted in a significant increase in TH activity. (n=4, each group)

*: p < 0.05 compared with vehicle. Values are mean + SD.

いる、二重盲検試験とほぼ同様の患者を対象になされた1年間のオープン試験(長期試験)では、ZNSはUPDRS II(on), II(off), III, I-IVの総合スコアとも4週間後から有意に改善し、経過とともに52週間後までさらに改善する傾向にあった。Yahr重症度も16週から有意に改善し、52週までさらに改善する傾向にあった⁷⁾。進行性の変性疾患であるPDにおいて平均罹患期間約9年と進行期の患者で、1年間にわたり症状がより改善する傾向にあったことは高く評価できよう。

さらに、著者が初期から経過観察してきた患者では、進行期でも65%は3年以上にわたり投与開始前よりも良い状態を維持できていた⁸⁾。ZNSを5年以上投与した8例(平均ZNS投与期間7.3年、平均罹患期間14.5年)でもZNS追加後3年目以降、他の抗PD薬の追加、増量はあるものの、観察期間中にon時のYahr重症度がZNS投与前より悪化した症例は1例のみであった。一方、体重減少の副作用をうたがいが、ZNS投与開始4年目に一時中止した症例では明らかな症状悪化をみとめ、再開にて改善したことから、ZNSの抗PD作用は進行期であっても、比較的長期間効果は持続すると考えられた。

作用機序

作用機序を明らかにするために、正常ラットにZNS 20, 50 mg/kg/day 2週間経口投与し、最終投与2時間後に断頭、線条体を摘出し、1) HPLC-ECDにてドパおよび代謝産物の定量、2) Hendry & Iverson法⁹⁾によりチロシン水酸化酵素(tyrosine hydroxylase; TH)活性測定、3) western blot法によりTH蛋白量定量をおこなった。さらに、SH-SY5Y細胞をもちい、1×10⁶/wellの通常培養後、培養液中にZNS 0, 20μMを添加し、3, 6, 12, 24時間後にTH、ドパ脱炭酸酵素(dopa dehydroxylase; DDC)蛋白量定量(western blot法)および、

THmRNA定量(real time PCR法)をおこなった。さらに、T型Caチャンネル阻害作用との関連を明らかにするために、T型Caチャンネル阻害剤であるNiCl₂ 100μMおよびT型CaチャンネルとリンクするSKチャンネル阻害薬のapamin 300nMをもちいて同様の実験をおこなった。

線条体内ドパミン濃度は20mg/kg、50mg/kg両群で有意に増加したが、DOPAC、HVAは有意な変化はなかった(Fig. 2)。一方TH活性(対照群; 1.81±0.45, 20mg/kg; 2.24±0.62, 50mg/kg; 2.49±0.37pmol/mg protein/hours, Fig. 3)およびTH蛋白量(129%, p<0.05)はZNS 50mg/kg群で有意に増加した。SH-SY5Y細胞での検討では、TH蛋白量は24時間後にZNS群で有意に増加し(129%, p<0.05)、THmRNA/GAPDHmRNAはこれに先行して12時間後にZNS群で有意に増加した。さらに、NiCl₂およびapaminも同様の時間経過で有意にTHmRNAおよびTH蛋白量の増加を示した¹⁰⁾(Fig. 4, 5)。一方、DDC蛋白量には変化はなかった。

なお、ZNSの半減期はヒトでは60~90時間と長いがラットでは6時間と短い³⁾。ラットでの50mg/kg/d投与では最高血中濃度(投与後2時間後)は平均30.0μg/mlで、24時間後は約4.0μg/mlと推定された。PD患者での50mg 1日1回服用で定常状態での血中濃度は3.5±1.4μg/mlであったため、SH-SY5Y細胞をもちいた実験ではより低めの20μM(4.2μg/ml相当)でおこなったが、ラットでの結果と同様、明らかにTH蛋白量、THmRNA量などの増加をみとめた。

一方、ZNSは、ドパミン受容体(D1, D2S, D2L, D3, D4.2, D4, 7, D5)、セロトニン受容体(5HT1, 2, 3, 4, 5A, 6, 7)、アドレナリン受容体(α1, α2, β)、アデノシン受容体(A1, A2A, A2B)、グルタミン酸受容体(AMPA, kainate, NMDA)への親和性はみとめなかった¹⁰⁾。また、MAO活性に対するIC₅₀はラットでは肝臓マイクロゾーム分画では200μMであるが、線条体では27μMと中枢と末梢で著明な差があり、しかも、カンクイザルの線条体分画では、ドパミンを基質とすると、10μM

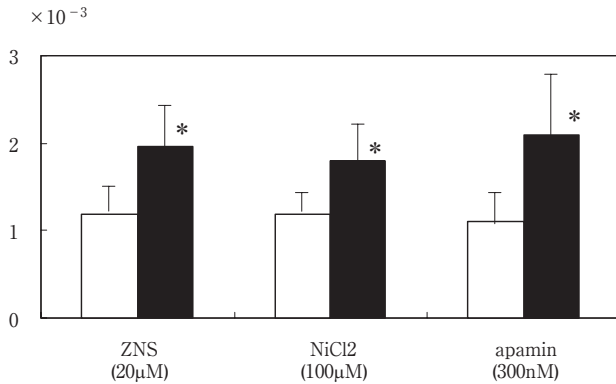


Fig. 4 Effects of zonisamide, NiCl₂ and apamin on the TH mRNA/GAPDH mRNA ratio in SH-SY5Y cells. Treatments of SH-SY5Y cells with zonisamide (20µM), NiCl₂ (100µM) and apamin (300nM) caused a significant increase in the TH mRNA/GAPDH mRNA ratio at 12 hours after zonisamide administration. (n=6, each group) *: p < 0.05 compared to control. Values are mean + SD.

と、PD患者での投与量で中等度のMAO阻害作用を示すと考えられた。

ZNSはNaチャンネル阻害作用、T型Caチャンネル阻害作用および、間接的なグルタミン酸受容体阻害やGABA受容体刺激作用を持つ¹⁰⁾。T型Caチャンネル阻害剤であるNiCl₂およびリンクするSKチャンネル阻害薬であるapaminがZNSと同様な時間経過でTHmRNA/GAPDHmRNAおよびTH蛋白量を増加させたことから、ZNSによるドパミン合成亢進作用はT型Caチャンネルを介してTHmRNA発現亢進が関与すると考えた。

以上より、ZNSはTHmRNA発現増加を介してドパミン合成亢進作用を示し、また中等度のMAOB阻害作用を持つことが明らかとなり、これがZNSの抗PD作用の作用機序の一つと考えられた。ZNSのもつ間接的なグルタミン酸受容体阻害作用は運動症状の改善に比較してdyskinesiaの出現が少ないことに関与している可能性がある。また、T型Caチャンネル阻害作用は黒質ドパミンニューロンのバースト発火をふやす¹¹⁾¹²⁾ことから、フィードバックによりドパミン合成を亢進している可能性がある。さらにZNSはL-dopa不応性の振戦にも効果がある¹³⁾が、三輪らはZNSの抗振戦作用はドパミン受容体遮断薬には影響されないことを報告¹⁴⁾している。T型Caチャンネル阻害剤が振戦を改善することが報告されており¹⁵⁾ZNSの抗振戦作用にはT型Caチャンネル阻害作用が関与している可能性が高い。

さらに、2003年からの厚生労働科学研究費難治性疾患克服研究事業「日本発の新しい抗パーキンソン作用薬ゾニサミドの臨床研究」の共同研究のなかで、野元らは線条体でのドパミン量は細胞内のみならず、細胞外液中でも増加することをマイクロダイアリス法をもちいて確認した¹⁶⁾。また、南部らはMPTPによるPDモデルサルにおいて、ZNSがPDでみとめる淡蒼球、視床下核の異常発火パターンの正常化作用をもつ

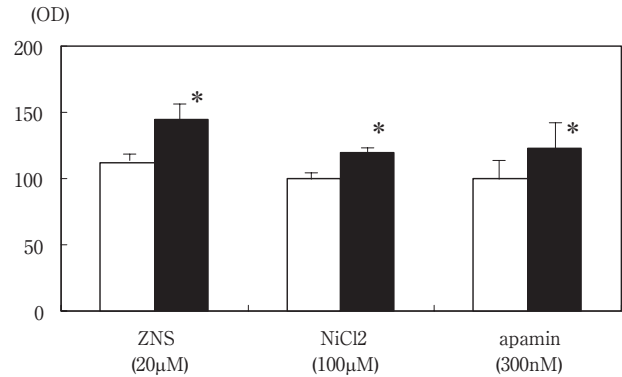


Fig. 5 Effects of zonisamide, NiCl₂ and apamin on the levels of TH protein in SH-SY5Y cells. Treatments of SH-SY5Y cells with zonisamide (20µM), NiCl₂ (100µM) and apamin (300nM) caused a significant increase in TH immunoreactivity at 24 hours after zonisamide administration. (n=3, each group) *: p < 0.05 compared to control. Values are mean + SD.

こと、スライス実験および、線条体、淡蒼球へのZNSの直接投与と実験の結果から、ZNSの作用点は黒質および、線条体と考えられることを明らかにした¹⁷⁾。

最近、てんかんとパーキンソン病におけるZNSの効果出現濃度の違いに注目し、ドパミン放出増加がおきない低濃度ZNSの線条体灌流により、淡蒼球でのGABA低下、視床下核でのGABA増加、黒質網状層でのグルタミン酸増加など、エンケファリン受容体のδ1 agonistと同様の作用をえられることから、ZNSはδ1 agonistとして作用し、これが抗パーキンソン効果の作用機序の一つである可能性が報告されている¹⁸⁾。δ1も作用点の一つであることは、ZNSが運動症状改善効果に比較して同様にドパミン系刺激によると考えられる不随意運動や幻覚が少ないことを説明する仮説として魅力的といえる。

ZNSの神経保護作用

ZNSの神経保護作用は1980年代から報告されており、90年代にはてんかんモデルや脳虚血モデルにおける抗酸化作用、ラジカルスカベンジャー作用について多数報告¹⁰⁾され、筆者が第1例目にZNSを投与するきっかけともなったが、ドパミンニューロンに関する神経保護作用については知られていなかった。これについては厚生労働科学研究費難治性疾患克服研究事業「新規抗パーキンソン病薬ゾニサミドの神経保護作用に関する臨床研究」の共同研究のなかで、様々な新たな知見がえられた。まず、6OHDA、MPTPによるPDモデルマウス¹⁹⁾、マーモセット¹⁶⁾および、PD自然発症マウスとされるEngrailed-1 (+/-)、Engrailed-2 (-/-)のダブルミュータントマウス²⁰⁾において、ZNSはin vivoで明らかなドパミン細胞死を抑制する作用を示した。マウス線条体に6OHDAを投与3週後にZNS (50mg/kg, ip.)を1週間投与したところ、

ZNSは有意にドパミン神経障害に対し保護作用を示した¹⁹⁾。この神経保護作用の機序として、ZNSはグリアを介して線条体のグルタチオンを著明に増加させ、さらにこれによりL-dopa誘発性キノン体生成をほぼ完全に抑制することを明らかにした¹⁹⁾²¹⁾。これはZNSを併用することで、PD治療中のL-dopa毒性に対する懸念を払拭できることを示唆している。ZNSのグルタチオン増加作用は神経細胞の単独培養ではみとめられないにもかかわらず、in vivoで明らかであった。これをきっかけにZNSがS100β分泌を介して非活性型グリアの増殖作用を示すこと、およびグリアのシスチン・グルタミン酸トランスポーター(xCT)の発現増加を介してアストログリアでのグルタチオン合成基質であるシスチンとりこみを増加させその結果、ニューロンでのグルタチオンを増加させることがわかった¹⁹⁾。

南部らが示したEngrailedダブルミュータントマウスにおけるZNSのドパミン神経保護作用はapoptosis抑制作用によると考えられるが、服部らはSH-SY5Y細胞をもちいて、ZNSが高濃度ドパミンやMPP+毒性に対し、強い神経保護作用を示し、その機序として、PI3K/Akt系を介して著明なMnSOD増加作用を示すことを明らかにした²²⁾。これに関連してごく最近Costaらは、ZNSが線条体神経細胞に対し16~30μMレベルでは興奮抑制作用を、1~10μMレベルではミトコンドリアcomplex Iの障害に対して保護作用を示すことを報告している²³⁾。

今後の展望

ZNSは多機能製剤で、抗PD効果出現の機序としてもTH合成亢進作用、MAO阻害作用、T型Caチャネル阻害作用など複数の作用が関与しているが、神経保護効果についても様々な段階で作用を示すことがみえてきた。まだまだ未知の作用機序があることも考えられ、抗PD薬として認可され、今後使用頻度が増える中で、詳細に検討していく必要がある。抗PD効果、神経保護効果については、臨床の中でどのような患者にもっとも効果が出やすいかをみきわめていく必要がある。また抗PD効果については、治験のIIb/IIIで50~100mgでの明らかなoff時間短縮効果をえられたにもかかわらず、現在25mgのみが承認されていることから、より高用量でのZNSのwearing offに対する効果を明らかにする必要がある。さらに、ZNSは進行期でありながら驚くほど高い効果を示す患者がいる一方で、明らかな効果をえられない患者も少数ながらおり、この薬物反応性の個体差を明らかにする必要がある。すでに、班研究のなかで、戸田らはSNP解析により薬物反応性に関与すると考えられる候補遺伝子を複数みだしており²⁰⁾、今後患者数を増やして検討を進めたい。

神経保護効果については、国際的にもPDにおける神経保護効果の評価法が確立していないことが大きな問題点である。今後この評価方法を確立し、PD患者におけるZNSの神経保護効果について明らかにしていきたい。また、これまでの研究結果からZNSの神経保護作用はドパミン神経以外への

効果も示唆され、他の神経変性疾患への応用も可能と考えている。

おわりに

新たな薬剤の開発には莫大な費用がかかる。基礎研究の中で発見された薬剤は動物実験で高い効果をえられても、治験に持ち込むためには高度な毒性実験が不可欠でこれのみで数億円を要する。一方、他の疾患のために開発された薬剤の新たな適応をみいだす方法は、すでに安全性が確認されていることもあり比較的廉価で、しかも日々の臨床の中での発見が薬剤開発に生かせるという点で臨床家にとってはきわめて醍醐味大きい。ある薬物の効果はその作用に注目しての評価により明らかにされているだけで、注目されていない別な作用を持つことは充分ありえ、これが副作用にもまた新たな薬物としての開発の手がかりにもなりえる。神経疾患の多くは症状が誰の眼にも明らかであることが多いので、別な疾患の治療中に神経疾患の症状が良くなったことに本人や家族が気付くことはありえることで、PDのみならず神経疾患は一般に臨床での経験が新たな薬剤開発につながりやすい疾患といえよう。ZNSが抗PD作用をもつことを発見したのはまったくの偶然であった。しかし、このような「発見」は実は身近にあるのに気がついていないだけかもしれない。注意深い臨床的な観察と事実を科学的、論理的に分析すること、それに少しの思い込みにより、誰にも新たな「発見」のチャンスはあるものと思われる。本稿が今、目の前にあるかもしれないその新たな発見の気づきに少しでも役立てれば幸いである。

謝辞：本研究はまず患者さんとそのご家族からの情報により始めることができました。患者さんはじめ、治験や研究にご参加いただいた先生方その他多くの皆様のご指導、ご協力でこれらの成果を挙げる事ができたことをこの場をお借りして深く感謝いたします。とくに終始ご指導いただいた国立精神・神経センター名誉総長金澤一郎先生、大学院生として初期の基礎実験と一緒に進めてくれた現国立病院機構相模原病院神経内科堀内恵美子博士に感謝いたします。本研究は2003年より6年間の厚生労働科学研究費難治性疾患克服研究事業「日本発の新しい抗パーキンソン作用薬ゾニサミドの臨床研究」「新規抗パーキンソン病薬ゾニサミドの神経保護作用に関する臨床研究」の成果です。班員の岡山大学浅沼幹人准教授、和歌山県立医科大学近藤智善教授、大阪大学(現神戸大学)戸田達史教授、生理学研究所南部篤教授、愛媛大学野元正弘教授、国立病院機構相模原病院長谷川一子医長、順天堂大学服部信孝教授に深謝いたします。

1997年より榊林神経科クリニックで晩年の榊林博太郎先生にご指導いただいた者として、今回の榊林賞の受賞は望外の喜びです。ドブスの生みの親である榊林先生にZNSが抗PD薬として世に出たことをお伝えできたらどんなにか喜んでくださることだろうと思います。この受賞を機に、パーキンソン病患者さんのために今後一層臨床、研究に精進することを誓い、稿を終わらせていただきます。

文 献

- 1) Murata M, Horiuchi E, Kanazawa I. Zonisamide has beneficial effects on Parkinson's disease patients. *Neurosci Res* 2001;41:397-399.
- 2) Okada M, Kaneko S, Hirano T, et al. Effects of zonisamide on dopaminergic system. *Epilepsy Res* 1995;22:193-205.
- 3) Matsumoto K, Miyazaki H, Fujii T, et al. Absorption, distribution and excretion of 3-(sulfamoyl [14C] methyl)-1, 2-benzosoxazole (AD-810) in rats, dogs and monkeys and of AD-810 in Men. *Arzneimittelforschung* 1983;33:961-968.
- 4) Murata M, Hasegawa K, Kanazawa I. Randomized, double-blind study of zonisamide with placebo in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2004;19(Suppl 9):S198.
- 5) Murata M, Hasegawa K, Kanazawa I, The Japan Zonisamide on PD Study Group. Zonisamide improves motor function in Parkinson disease. A randomized, double-blind study. *Neurology* 2007;68:45-50.
- 6) Murata M. Pharmacologic treatment of Parkinson disease. *Brain Nerve* 2009;61:464-472.
- 7) Murata M, Hasegawa K, Kanazawa I, et al. Long-term efficacy and safety of zonisamide in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22(Suppl 16):S240.
- 8) Murata M, Kanazawa I. Long-term efficacy and safety of zonisamide on Parkinson's disease: up to 9 years. *Mov Disord* 2009;24(Suppl 1):S271.
- 9) Hendry IA, Iversen LL. Effect of nerve growth factor and its anti serum on tyrosine hydroxylase activity in mouse superior cervical sympathetic ganglion. *Brain Res* 1971;29:159-162.
- 10) Murata M. Novel therapeutic effects of the anti-convulsant, zonisamide, on Parkinson's disease. *Curr Pharmaceu Design* 2004;10:687-693.
- 11) Wolfart J, Neuhoff H, Franz O, et al. Differential expression of the small-conductance, calcium activated potassium channel SK3 is critical for pacemaker control in dopaminergic midbrain neuron. *J Neurosci* 2001;21:3443-3456.
- 12) Wolfart J, Roeper J. Selective coupling of T-type calcium channels to SK potassium channels prevents intrinsic bursting in dopaminergic midbrain neuron. *J Neurosci* 2002;22:3404-3413.
- 13) Nakanishi I, Kohmoto J, Miwa H, et al. Effect of zonisamide on resting tremor resistant to antiparkinsonian medication. *Brain Nerve* 2003;55:685-689.
- 14) Miwa H, Hama K, Kajimoto Y, et al. Effects of zonisamide on experimental tremors in rats. *Parkinsonism Relat Disord* 2008;14:33-36.
- 15) Yang Z, Barrow JC, Shipe WD, et al. Discovery of 1, 4-substituted piperidines as potent and selective inhibitors of T-type calcium channels. *J Med Chem* 2008;51:6471-6477.
- 16) Yabe H, Choudhury ME, Kubo M, et al. Zonisamide increases dopamine turnover in the striatum of mice and common marmosets treated with MPTP. *J Pharmacol Sci* 2009;110:64-68.
- 17) 村田美穂. 日本発の新しい抗パーキンソン作用薬ゾニサミドの臨床研究班. 平成 15-17 年度総合研究報告書. 2006 年 3 月.
- 18) Yamamura S, Ohoyama K, Nagase H, et al. Zonisamide enhances delta receptor-associated neurotransmitter release in striato-pallidal pathway. *Neuropharmacology* 2009;57:322-331.
- 19) Asanuma M, Miyazaki I, Diaz-Corrales FJ, et al. Neuroprotective effects of zonisamide target astrocyte. *Ann Neurol* in press.
- 20) 村田美穂. 新規抗パーキンソン病薬ゾニサミドの神経保護作用に関する臨床研究班. 平成 18-20 年度 総合研究報告書. 2009 年 3 月.
- 21) Asanuma M, Miyazaki I, Diaz-Corrales FJ, et al. Preventing effects of a novel anti-parkinsonian agent zonisamide on dopamine quinone formation. *Neurosci Res* 2008;60:106-113.
- 22) Machida Y, Hattori N, Mizuno Y, et al. A novel function of anti-epileptic drug, Zonisamide on Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006;21(supple 15):S612.
- 23) Costa C, Tozzi A, Luchetti E, et al. Electrophysiological actions of zonisamide on striatal neurons: Selective neuroprotection against complex I mitochondrial dysfunction. *Exp Neurol*. Epub 2009 Nov 11.

Abstract**The discovery of an antiparkinsonian drug, zonisamide**

Miho Murata, M.D., Ph.D.

Department of Neurology, National Center Hospital of Neurology & Psychiatry

We serendipitously found that zonisamide (ZNS), an antiepileptic agent, has beneficial effects on Parkinson disease. A 25 mg once a day of ZNS (200-600 mg/day for epilepsy), significantly improves motor function of advanced patients with Parkinson disease. Its effects maintained at least one year even in patients with advanced stage.

It was finally approved as an anti parkinsonian agent in Japan on January 2009. As the mechanism of anti-parkinsonian effects of ZNS, we showed that ZNS increases dopamine contents in the striatum by activating dopamine synthesis through increasing the levels of tyrosine hydroxylase (TH) mRNA and TH protein. It moderately inhibits monoamine oxydase (MAO) activity. ZNS shows significant inhibition on T-type Ca^{++} channel. It may also affect the beneficial effects of ZNS on Parkinson disease. ZNS also showed neuroprotective effects on several parkinsonian models. It markedly inhibited quinoprotein formation and increased the level of glutathione by enhancing the astroglial cystine transport system and/or astroglial proliferation through S100 β . We will verify the neuroprotective effects of ZNS on patients with Parkinson disease and study the factors responsible for the individual difference of the effects of ZNS by using genome wide association study (GWAS) in the near future.

(Clin Neurol 2010;50:67-73)

Key words: Zonisamide, Parkinson disease, dopamine synthesis, neuroprotection
