

＜榎林賞受賞講演＞

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：臨床経験をもとに抗パーキンソン病薬ゾニサミド (ZNS) を開発した。2000年に痙攣発作を併発したパーキンソン病患者にZNSを投与したことをきっかけに、臨床研究、大規模治験を通して、ZNSが抗てんかん薬としての常用量よりもきわめて少ない、25mg1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を明らかにし、ZNSは2009年3月抗パーキンソン病薬として承認された。抗パーキンソン効果の作用機序として、チロシン水酸化酵素 mRNA 発現増加をとま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を示唆した。一方、ZNSはグリアおよびニューロンを標的に複数の機序で各種パーキンソンモデルで神経保護効果を呈することを示した。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;50:780-782)

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 1980 年代にわが国で開発された抗てんかん薬で、難治性てんかんに対し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¹⁾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 年抗パーキンソン病薬 (トレリーフ[®]) として製造承認された。PD は症状や薬の効果がわかりやすく、アマ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といえよう。

ZNS のパーキンソン症状改善効果の発見

1990 年代後半は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、パーキンソン病の運動予後は著明に改善しつつあった。しかし筆者は、これら新規薬物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物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物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、立ち上がり、入浴、トイレなどに介助が必要であった進行期 PD 患者の 1 人がてんかん発作を併発し ZNS (200mg/日) を投与したところ、てんかん発作の消失と

共に日常生活動作はゆっくりながらほぼ完全に自立となるまでパーキンソン症状が改善した¹⁾。

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、倫理委員会の承認のもと、進行期 PD 患者 9 人を対象に ZNS (50~200mg/日) をそれまでの抗 PD 薬に追加するかたちで臨床研究をおこなった。その結果、とくにオフ時の運動症状および ADL、オフ時間の著明な改善をみとめた¹⁾。オン時の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つたものと考えた。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、臨床治験を進めた。

ZNS の抗 PD 効果

1) 二重盲検試験⁴⁾⁵⁾

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、小規模の探索的試験 1 本と大規模検証試験 2 本の計 3 本のプラセボ対象二重盲検試験をおこなった。

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た。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 off 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頻度がきわめて低く、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⁵⁾

大規模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 の II (on), II (off), III, I~IVI のいずれのスコアも 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 年の進行期の患者で、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。

作用機序⁸⁾

ZNS は正常ラットへの経口投与 (50mg/kg) により、線条体内ドパミン含量および、ドパミン合成の律速酵素であるチロシン水酸化酵素 (TH) 活性および蛋白を増加させた。さらに SH-SY5Y 細胞での検討で、THmRNA/GAPDHmRNA が TH 蛋白量増加に先行して増加した。ZNS は T 型 Ca チャネル阻害作用を持つが、T 型 Ca チャネル阻害剤である NiCl₂ およびリンクする SK チャネル阻害薬である apamin も ZNS と同様な時間経過で TH 蛋白量および THmRNA/GAPDHmRNA 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 チャネルを介して THmRNA 発現亢進が関与すると考えた。一方、ZNS は、ドパミン受容体、セロトニン受容体、アドレナリン受容体、アデノシン受容体、グルタミン酸受容体など、抗パーキンソン作用への関連が期待される受容体への親和性はきわめて低く、これらが作用点になるとは考えにくい。MAO 活性に対する IC₅₀ はラットでは肝臓ミクロゾーム分画と線条体で著明な差があり、脳内では 50% 程度の MAO 阻害作用を示すが、末梢ではほとんど作用しないことが示唆された。

以上より、ZNS の抗 PD 作用の作用機序として、THmRNA 発現増加を介するドパミン合成亢進作用と中等度の MAOB 阻害作用があり、T 型 Ca チャネル阻害作用がドパミン合成亢進作用に関連する可能性が示唆される。なお、ZNS は L-dopa 不応性の振戦の改善効果もあるが、T 型 Ca チャネル阻害剤の振戦改善作用が報告されており、ZNS の抗振戦作用には T 型 Ca チャネル阻害作用が関与している可能性が高い。ZNS の脳内での作用点については生理学および生化学的検討から黒質および、線条体と考えられる。

最近、ZNS は δ 1 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⁷⁾。 δ 1

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である。

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、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、マーモセットおよび、PD 自然発症マウスにおいて、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⁸⁾。マウス 6OHDA モデルでは 6OHDA 投与 3 週間後というすでに細胞死が完成した時点での ZNS 投与により、TH 陽性細胞増加をみとめたことは臨床的にも興味深いといえる。この作用機序は、ZNS が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、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であり、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 は S100 β 分泌増加を介して非活性型グリアを増殖作用させ、またグリアのシスチン・グルタミン酸トランスポーター (xCT) の発現増加により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⁸⁾⁹⁾。一方、SH-SY5Y 細胞をもちいた実験系では ZNS は PI3K/Akt 系を介して著明な MnSOD 増加作用を持ち、高濃度ドパミンや MPP+ 毒性に対し強い神経保護作用を示す¹⁰⁾。つまり、ZNS はグリアのみならず、ドパミンニューロンそのものを標的としての神経保護作用も持つといえる。

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、ニューロンのみならずグリアに対しても様々な段階で作用を示すことが明らかになった。さらに未知の作用機序があることも考えられ、今後使用頻度が増える中でさらに検討する必要がある。抗 PD 効果については、25mg のみが承認されているが、治験の中でとくに wearing-off についてはより高用量での効果が示されており、これに関連するエビデンスを出していく必要がある。どのような患者にもっとも効果が出やすいのかについても、臨床的な検討と共に、遺伝学的な検討を進める必要がある。すでに、班研究のなかで、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、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、まず PD における神経保護効果の臨床的評価法を確立し、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。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

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。

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, The Japan Zonisamide on PD Study Group. Zonisamide improves motor function in Parkinson disease. A randomized, double-blind study. *Neurology* 2007;68:45-50.
- 5) 村田美穂. パーキンソン病の薬物治療. *Brain Nerve* 2009; 61:464-472.
- 6) Murata M. Novel therapeutic effects of the anti-convulsant, zonisamide, on Parkinson's disease. *Curr Pharmaceu Design* 2004;10:687-693.
- 7) Yamamura S, Ohoyama K, Nagase H, et al. Zonisamide enhances delta receptor-associated neurotransmitter release in striato-pallidal pathway. *Neuropharmacology* 2009;57:322-331.
- 8) Asanuma M, Miyazaki I, Diaz-Corrales FJ, et al. Neuroprotective effects of zonisamide target astrocyte. *Ann Neurol* 2010;67:239-249.
- 9) 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.
- 10) Kawajiri S, Machida Y, Saiki S, et al. Zonisamide reduces cell death in SH-SY5Y cells via an anti-apoptotic effect and by upregulating MnSOD. *Neurosci Lett* 2010;481:88-91.

Abstract

The discovery of an antiparkinsonian drug, zonisamide

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

Department of Neurology, National Center Hospital, National Center of Neurology & Psychiatry

We found that zonisamide (ZNS), an antiepileptic agent, has beneficial effects on Parkinson disease. A 25 mg once a day of ZNS 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 March 2009.

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. The inhibitory effect of ZNS on T-type Ca^{++} channel may also affect the anti-parkinsonian effects. ZNS also showed neuroprotective effects on several parkinsonian models through effecting both neuron and glia. 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 zonisamide by using genome wide association study (GWAS) in the near future.

(Clin Neurol 2010;50:780-782)

Key words: zonisamide, Parkinson disease, dopamine synthesis, neruprotection