

GS03-3 パーキンソン病モデルマウスにおけるミルタザピンの神経保護効果に関する検討

○菊岡 亮¹, 宮崎 育子^{2,3}, 浅沼 幹人^{2,3}, 北村 佳久^{1,4}, 千堂 年昭⁴

¹岡山大学 臨床薬理学, ²岡山大院医歯薬脳神経機構学, ³岡山大院医歯薬神経情報学,

⁴岡山大院医歯薬臨床薬剤学

我々はこれまでに, セロトニン 1A(5-HT_{1A}) 受容体アゴニストである 8-OH-DPAT がアストロサイトの増殖および金属結合蛋白メタロチオネイン (MT) 発現誘導などの抗酸化機構賦活により, ドパミン (DA) 神経保護効果を発揮することを明らかにした. 抗うつ薬であるミルタザピンは相対的な 5-HT_{1A} 受容体アゴニスト作用を有することから, 8-OH-DPAT と同様にアストロサイトの抗酸化機構を賦活化し, DA 神経保護効果を発揮すると推測された. そこで, 6-OHDA を右側線条体に注入し作製した片側パーキンソン病 (PD) モデルマウスにミルタザピン (5, 16 mg/kg) を 8 日間腹腔内投与したところ, 障害側黒質におけるチロシン水酸化酵素 (TH) 陽性 DA 神経細胞数の減少が有意に抑制され, 障害側線条体におけるアストロサイトの MT 発現が有意に増加した. また, これらのミルタザピンによる DA 神経保護効果およびアストロサイトの MT 発現誘導は, 5HT_{1A} 受容体アンタゴニスト投与によりほぼ完全に打ち消された. さらに, ラット胎仔からの初代培養細胞を用いた検討により, ミルタザピンは中脳神経細胞を介してアストロサイトの MT 発現を誘導すること, アストロサイト存在下においてのみ 6-OHDA による DA 神経毒性を減弱することが明らかとなった. 以上の結果より, 5-HT_{1A} 受容体を介してアストロサイトの抗酸化機構を賦活化し, DA 神経保護効果を発揮するというミルタザピンの PD に対しての disease-modifying drug としての可能性を示すことができた.