

## 要旨

### 【目的】

パーキンソン病 (PD) 症状に対する N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体 2B サブタイプ (NR2B) 拮抗薬の効果は、いまだ明らかになっていない。本研究では、ドパミン D1 様受容体 (D1R) 作動薬単独投与、NR2B 拮抗薬単独投与および D1R 作動薬と NR2B 拮抗薬の併用投与を腹腔内に行い、PD の運動症状に対する D1R 作動薬の薬理作用に対して、NR2B 拮抗薬がどのように影響を及ぼすか検討した。

### 【方法】

片側 PD モデル (hemi-PD) ラットを SKF38393 (SKF) 単独投与群 (1.0 mg/kg, 2.0 mg/kg, 3.0 mg/kg), ifenprodil 単独投与群 (0.1 mg/kg), SKF と ifenprodil の併用投与群 (SKF 2.0 mg/kg と ifenprodil 0.1 mg/kg, SKF 3.0 mg/kg と ifenprodil 0.1 mg/kg), vehicle 群の 7 群に分け、無処置群を含めた 8 群に対して、シリンダーテストにおける左右前肢の使用回数を計測した。次に、SKF と ifenprodil 投与により影響を受ける脳領域を同定するため、SKF 単独投与群および SKF と ifenprodil の併用投与群を対象に薬物投与 2 時間後における c-Fos の発現部位を評価した。

### 【結果】

SKF 単独投与群では、vehicle 群と比較して PD 症状側前肢、非 PD 症状側前肢、両側前肢の合計使用回数が用量依存的に増加した。しかし、前肢の使用割合については、PD 症状側前肢と両側前肢の割合が増加したのに対し、非 PD 症状側前肢の割合が減少し、PD 症状側優位の四肢使用となった。また、SKF 単独投与群では vehicle 群に比較して、線条体、M1 皮質、視床下核において傷害側半球の c-Fos 発現が増加した。一方、SKF と ifenprodil

の併用投与群 (SKF 3.0 mg/kg と ifenprodil 0.1 mg/kg) では, vehicle 群および SKF 単独投与群 (3.0 mg/kg) と比較して PD 症状側前肢, 非 PD 症状側前肢, 両側前肢の合計使用回数が増加したことに加え, PD 症状側および非 PD 症状側前肢の使用割合が, それぞれ SKF 単独投与群 (3.0 mg/kg), ifenprodil 単独投与群と比較して減少するとともに, 両側前肢の使用割合が SKF 単独投与群 (3.0 mg/kg) と比較して増加し, 両側優位の使用となった. また, SKF と ifenprodil 併用投与群では SKF 単独投与群に比較して, 線条体と M1 皮質において c-Fos 発現が増加したが, 視床下核では減少した.

#### 【考察】

SKF 単独投与群では, PD 症状側前肢の使用回数および使用割合が増加するとともに, 線条体と視床下核において c-Fos 発現が増加した. これは, SKF が線条体 D1R へ選択的に作用し, 淡蒼球内節および黒質網様部を抑制した結果, 視床への抑制が減弱し, ラット運動量が PD 症状側優位に増加したためと考えられた. しかし, SKF 単独投与の場合, D2 受容体を介する視床下核の抑制減弱と淡蒼球内節および黒質網様部の興奮性亢進は持続した状態であったと推測される. 一方, SKF と ifenprodil の併用投与群では, PD 症状側前肢の使用割合の減少と両側前肢の使用割合の増加を認め, c-Fos 発現は, SKF 単独投与群に比べて線条体において増加し, 視床下核において減少した. この背景には, ifenprodil が視床下核の NR2B を抑制したことによって, 淡蒼球内節および黒質網様部の興奮性を減弱し, それが PD 症状側前肢と両側前肢の使用に影響を及ぼした可能性がある. 以上より, NR2B 拮抗薬は視床下核の NR2B を抑制することによって PD の運動症状に対する D1R 作動薬の薬理作用を修飾するものと考えられた.