

平成 27 年 11 月 24 日

抗てんかん薬・抗パーキンソン病薬ゾニサミドは 脊髄運動神経の軸索延長を促進する

名古屋大学大学院医学系研究科(研究科長・高橋雅英)神経遺伝情報学の大野欽司(おおのきんじ)教授(責任著者)、大河原美静(おおかわらびせい)講師、整形外科学の石黒直樹(いしぐろなおき)教授、八木秀樹(やぎひでき)大学院生(筆頭著者)らのグループは、既存の薬剤の新規薬効を活用するドラッグリポジショニング戦略により、抗てんかん薬・抗パーキンソン病薬として広く使われているゾニサミドがマウス脊髄前角細胞の神経突起延長促進作用を有することを明らかにしました。

培養したマウス脊髄前角細胞の神経突起に障害を与えゾニサミドを投与したところ、神経突起の再生が促進されました。また、ゾニサミドは末梢神経障害モデルマウスの軸索再生と支配骨格筋の再生を促進し、神経筋接合部に特異的に発現する遺伝子の発現を増強するとともに、マウスの運動機能を改善しました。ゾニサミドは、外傷ならびに他の原因による末梢神経障害と神経筋接合部障害に有効である可能性が示唆されます。

本研究成果は、米国科学誌 *PLOS ONE* のオンライン版(米国東部時間 2015 年 11 月 16 日付け)に掲載されました。

プレスリリース

タイトル

抗てんかん薬・抗パーキンソン病薬ゾニサミドは脊髄運動神経の軸索延長を促進する

ポイント

- ドラッグリポジショニング戦略によりゾニサミドが脊髄運動神経の軸索延長を促進することを明らかにした。
- ゾニサミドは末梢神経障害モデルマウスの軸索再生・骨格筋再生・筋力回復を促した。
- ゾニサミドは末梢神経障害ならびに神経筋接合部障害に有効であることが期待される。

1. 背景

外傷ならびに他の原因による末梢神経障害に対して、神経成長因子(NGF)、脳由来神経栄養因子(BDNF)、ラミニン、カドヘリン-11などの局所投与が有効であることが知られていますが、いずれも半減期が短く局所投与が必要な難点があり臨床応用されていません。モデルマウスでは細胞治療が有効であることも報告されていますが、腫瘍化の抑制など今後解決すべき課題があります。既存の薬剤の新規薬効を活用するドラッグリポジショニング戦略は、ヒトに対する至適投与量、副作用、禁忌が確立しており安全性が高い薬剤の安価かつ迅速な臨床応用を可能にします。特に患者数が少ない希少疾患に対してドラッグリポジショニング戦略は有効です。本研究で同定したゾニサミドは、ドラッグリポジショニング薬として既にパーキンソン病に使われています。ゾニサミドは大日本住友製薬株式会社によって創製され、1989年から我が国で抗てんかん薬として広く使われてきました。2001年にパーキンソン病に対する効果が報告され、2009年にドラッグリポジショニング薬としてパーキンソン病への適用が承認され、同社より販売されています。

2. 研究成果

研究チームは、既認可薬の薬剤パネルを用いて、マウス脊髄前角細胞由来 NSC34 細胞の軸索延長促進作用のスクリーニングを行い、ゾニサミドが NSC34 細胞ならびに初代培養マウス脊髄前角細胞の神経突起の長さと同数分岐数を濃度依存的に増加させることを明らかにしました。初代培養マウス脊髄前角細胞の神経突起網を培養皿上で作成した後に、神経突起網を傷つけ、神経突起再生を観察したところ、ゾニサミドは濃度依存的に神経突起再生が促進しました(図1)。同様に、初代培養マウス脊髄前角細胞を培養顕微鏡下で 80 時間連続観察したところ、ゾニサミドは、神経突起延長開始には影響を与えず、神経突起の延長を促進しました(図2)。ゾニサミドは、初代培養マウス脊髄前角細胞の神経栄養因子 *Bdnf*, *Ngf*, *Ntf4* と、その受容体 *Ntrk1*, *Ntrk2* の遺伝子発現を誘導しました。マウス坐骨神経を 3 mm の間隔で 2 カ所切断し、再度縫合する末梢神経自家移植モデルを作成して、ゾニサミドを経口投与したところ、1 週間後には神経軸索面積が 3 倍以上に増加し、5 週目以降は下肢運動機能が改善し、8 週後の観察で再生筋繊維直径を増加させました。また、ゾニサミドは再生筋の神経筋接合部に特異的に発現する *Chrne*, *Colq*, *Rapsn*

の遺伝子発現を増加させました。

3. 今後の展開

外傷並びにその他の原因による末梢神経障害に対して、臨床応用が可能な薬剤はビタミン製剤を除いて存在しません。ゾニサミドは本邦において 26 年前から、米国では 15 年前から、欧州では 10 年前から抗てんかん薬として臨床で使われてきた安全な薬であり、6 年前からはパーキンソン病に対しても適用を得ています。今後、ヒトの末梢神経障害ならびに末梢神経が骨格筋とシナプスを作る神経筋接合部障害に対するゾニサミドの有効性を、ヒト iPS 細胞より分化させた運動神経細胞や神経筋接合部を用いて実証するとともに、臨床応用の可能性を検討します。

4. 発表雑誌

Yagi H, Ohkawara B, Nakashima H, Ito K, Tsushima M, Ishii H, Noto K, Ohta K, Masuda M, Imagama S, Ishiguro N, Ohno K (2015) Zonisamide Enhances Neurite Elongation of Primary Motor Neurons and Facilitates Peripheral Nerve Regeneration In Vitro and in a Mouse Model. *PLOS ONE* 10(11): e0142786.

English ver.

http://www.med.nagoya-u.ac.jp/english01/dbps_data/material/nu_medical_en/res/ResearchTopics/2015/zonisamide_20151116en.pdf

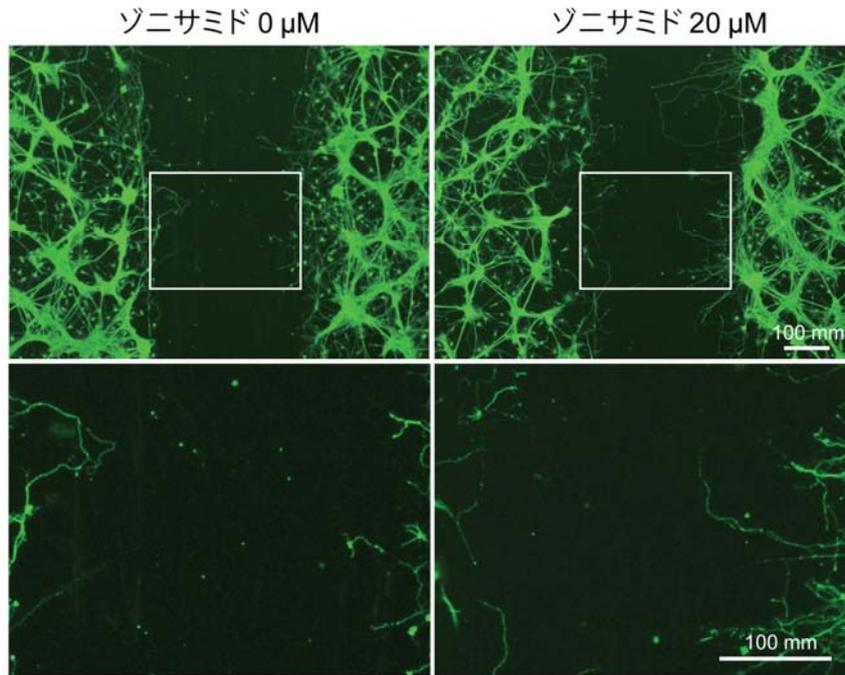


図 1. 初代培養マウス脊髄前角細胞の神経突起網を培養皿上で作成した後に、神経突起網を傷つけ、神経突起再生を観察した。ゾニサミドは神経突起再生を促進した。下のパネルは上のパネルの白枠部分の拡大。

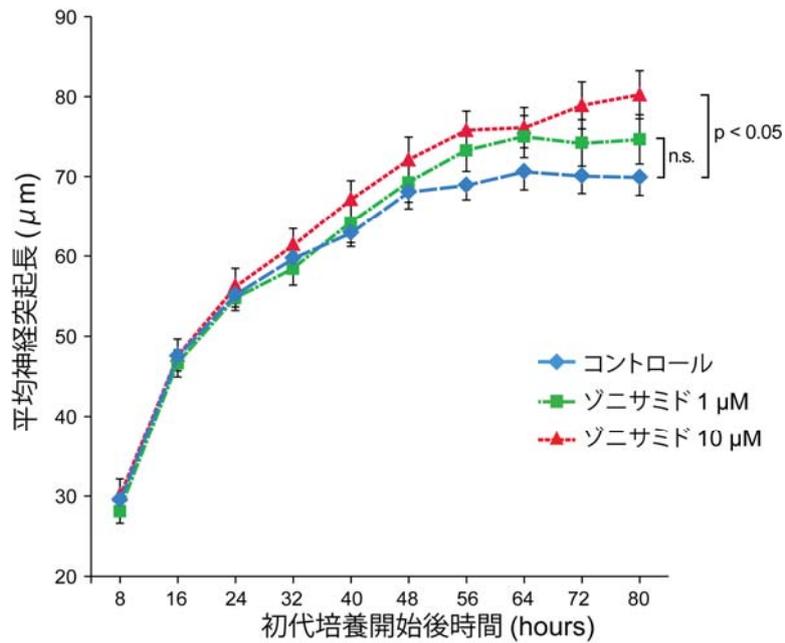


図 2. 初代培養マウス脊髄前角細胞の神経突起延長を培養顕微鏡下で観察し自動定量した。ゾニサミドは神経突起延長を促進した。