治療薬

シリーズ(25)

パーキンソン病治療薬①

パーキンソン病治療薬開発の最前線

神田 知之¹⁾, 森 明久²⁾

要約: パーキンソン病治療薬の主流は、ゴールドスタンダードと位置づけられるレボドパやドパミン作動薬を中心としたドパミン受容体の活性化をもたらす薬剤である。それらは明瞭な症候治療効果を有するが、種々の副作用や長期使用による様々な問題を呈することも知られ、本疾患の経過を通じ薬物療法上の大きな問題になっている。この問題を解決するため、近年、ドパミン受容体とは異なる非ドパミン性の受容体を標的とすることが提案され、いくつかの化合物が臨床開発に入っている。本稿では前者をドパミン性アプローチ、後者を非ドパミン性アプローチと大別し、非ドパミン性アプローチを中心に代表的な化合物を紹介する。また神経変性疾患であるパーキンソン病の根本治療のため、神経保護作用へのアプローチとして様々な創薬標的が提案されている。これらについても概説し、併せて探索評価のための動物モデルにも言及し、本領域の今後の研究課題を展望した。

1. はじめに

パーキンソン病 (PD) は慢性進行性の神経変性疾患で、筋固縮、無動など運動機能異常を特徴的な症状とする。主に中年以降に発症し、神経変性疾患の中では、アルツハイマー病に次いで高頻度で、人口の高齢化にともない患者数は増加しつつある。罹患人口は、国内では少なくとも 12 万人、米国ではおよそ 100 万人、さらに最近の国連による統計では、世界的にその患者数は 400 万人以上とされている (1)。

PD 主症状の発現は、中脳黒質から線条体に投射するドパミン神経細胞の変性・脱落に伴い、線条体のドパミン含量が著明に減少することが原因とされている。その神経細胞の変性・脱落の発現機序は未だ解明され

ていないものの、家族性 PD 研究で得られた多くの知見や研究成果を基に、近年弧発性 PD の原因解明も徐々に進展している。

1960 年代に、減少した線条体のドパミンを補充する目的で導入されたレボドパが、現在に至っても本疾患の運動症候を改善する上で最も有効であり必須の薬剤とされている。その後、①レボドパやドパミンの分解を抑える酵素阻害薬、②ドパミン受容体を直接活性化するドパミン作動薬が、精力的に開発され、今日の薬物治療の根幹をなしている (ドパミン性アプローチ)。しかし、レボドパによるドパミン補充療法は、長期治療に伴う薬効の減弱・日内変動 (Wearing-Off) や不随意運動 (ジスキネジア) など運動合併症を引き起こし、進行期の治療上の問題となっている。また体内に広く分布するドパミン受容体を刺激することによる循環器系、消化器系、精神神経系や睡眠障害などの副作用が知られ、その軽減は治療上の課題である。ドパミン作動薬や、レボドパによるドパミン補充療法を補完する catechol-O-methyl transferase (COMT) 阻害薬や monoamine oxidase (MAO)-B 阻害薬においても、ドパミン系療法に由来するこれらの副作用や前述の運動合併症などの問題は十分に解決されていない。

近年、PD では、黒質-線条体ドパミン神経以外に腹側被蓋野のドパミン神経にも異常があることが報告された。さらにこのドパミン神経の投射先である皮質および皮質下などの神経回路も障害されており (2)、これらの部位ではノルアドレナリン、セロトニン、アセチルコリン神経が影響を受けることから、本疾患の運動症候以外の非運動症候についても新薬開発の面から注目されている。特に、PD に伴う認知機能低下やうつ症状は重要な創薬課題であろう。

キーワード: パーキンソン病, 神経保護, パーキンソン病モデル動物

¹⁾ 協和発酵工業(株) 医薬研究センター 薬理研究所 (〒410-8731 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1188)

²⁾ 協和発酵工業(株) 医薬研究開発本部 臨床開発第 2 部 (〒100-8185 東京都千代田区大手町 1-6-1)

e-mail: moria@kyowa.co.jp 原稿受領日: 2007 年 12 月 28 日, 依頼原稿

Title: Recent and potential drug candidates for treatment of Parkinson's disease. Author: Tomoyuki Kanda, Akihisa Mori

表1 抗パーキンソン病薬開発状況

メカニズム	薬剤名	開発段階	会社
DA 取り込み阻害 + MAO-B 阻害	Safinamide	PIII	Merk serono
COMT 阻害	Nebicapone	PII	BIAL
D ₁ 作動	DAR-201	前臨床	DarPharma
TH 促進, ドパミン合成促進	AV-201	PII	Genzyme Corp
DA β 水酸化酵素阻害	SYN-117	前臨床	Roche
Adenosine A _{2A} 拮抗	Istradefylline (KW-6002)	申請中 (US)	協和発酵工業
	Preladenant (SCH-420814, Privadenant)	PIII	Shering-Plough
	BIIB-014	PII	Biogen
	ST-1535	PI	Sigma-Tau
	SYN-115	PI	Roche
	Lu AA47070	PI	Lundbeck
AMPA 拮抗	Perampanel (E2007)	PIII	エーザイ
グルタミン酸受容体拮抗	GM-1 ganglioside	PII	Fidia Pharmaceutici
	FP-0011	PII	Faust Pharmaceuticals
	MK-0657	PI	Merk & Co
	CGX-1007	前臨床	Cogentix
D ₂ 作動 + 5-HT _{1A} 作動	Pardoprunox	PIII	Solvey
$\alpha 2$ 拮抗	Fipamezole	PII	Juventus Pharma
Na チャネル阻害, TH 活性化	Zonisamide	申請中 (JP)	大日本住友
DA, NA, 5-HT 取り込み阻害	Tesfensine	PII	NeuroSearch
Phospholipase 阻害	LAX-101	PII	Amarin Corp
AAV 遺伝子治療	CERE-120	PII	Ceregene
	NLX-P101	PI	Neurologix Inc
GDNF	Liatermine	PII	Amgen
GDNF 遺伝子治療		前臨床	Ceregene 他多数
α -Synuclein 凝集調節	α -Synuclein 凝集阻害薬	前臨床	Zyentia
	α -Synuclein siRNA	前臨床	Alnylam Pharmaceutical
	α -Synuclein ワクチン, 抗体	前臨床	Elan Corp など
Caspase-3 調節	Caspase-3 阻害薬	前臨床	Chemical Diversity
Estrogen 受容体作動	MX-4509	前臨床	MitoKor
抗炎症	VP-025	前臨床	Vasogen
NO 合成阻害	7-Nitroindazole	前臨床	Massachusetts GH
神経保護	ACT-190	前臨床	ArmaGen
神経栄養因子作動	PYM-50028	PI	Phytopharm plc
SV2A 調節	Seletracetam	前臨床	UCB
抗酸化	Creatine	PIII	Avicena group

DA: dopamine, TH: tyrosine hydroxylase, NA: noradrenaline, SV2A: synaptic vesicle protein 2A.

PD は進行性の神経変性疾患であり, その究極の治療は言うまでもなく神経変性の進展・進行抑制, そしてその回復であるが, 神経保護作用を臨床的に評価することは未だ難しく評価指標も確立されていない。一方, 非臨床試験のレベルでは, 候補物質探索や評価に有用と思われるモデルが確立されはじめています。

本稿では新規治療薬開発の現状 (表1) について, その創薬標的をドパミン性と非ドパミン性のアプローチに大別し, それらの特徴と代表的化合物について海外を含めた開発状況を紹介します, 併せて PD 治療薬創薬

研究のための動物モデルについても概説する。情報ソースは論文, 学会抄録, 各社のウェブ・ページ, ClinicalTrials.gov や Thomson Pharma® のデータベースを用い, 開発段階は国内外含め最も進んでいる段階を示した。

2. ドパミン性アプローチ

このクラスの代表格であるドパミン作動薬はこれまでに 20 を超える化合物が臨床試験に供されてきた。総じて D₂/D₃ 受容体を活性化するが, 薬剤による受

容体親和性、選択性の程度の多様性が治療現場での選択肢を増やすことに寄与している。この分野では、製剤や臨床薬理学的特徴を生かした Rotigotine のような貼付剤や、1日1回投与型の持続性に主眼を置いたドパミン作動薬の開発が主流である。これらの試みは薬剤の使いやすさという点だけでなく、ドパミン受容体の持続的な刺激が、断続的な刺激よりジスキネジア発現の軽減につながるという考え(3)から臨床科学的にも重要である。

開発中の代表的なドパミン性アプローチとしては MAO-B 阻害薬の Safinamide があげられる。本化合物は、従来の MAO-B 阻害薬と違い、選択的・可逆的 MAO-B 阻害作用に加えナトリウム、カルシウムチャネル阻害、グルタミン酸遊離阻害作用を併せ持つ(4)。これは運動症状改善だけではなく神経変性に関わるフリーラジカル発生、炎症、興奮毒性などいくつかの経路を遮断しようとする試みである。P-III での開発が継続しているが、ドパミン作動薬併用初期患者での 18 カ月間投与の臨床試験(50-100 mg, 150-200 mg)では、主要評価である time to intervention (併用ドパミン作動薬の増量やレボドパ投与が必要になるまでの期間)において、実薬群と Placebo 群との間に有意差は認められなかった。追加解析や、先行した 6 カ月間投与の臨床試験成績では低用量群に運動機能のみならず認知機能に関わる副次項目で有意差が得られたとしている。また、副作用はドパミン作動薬単独投与と Safinamide 併用群間で大きな差はなく、レボドパ併用

患者での P-III 治験も進行中とされている。Time to intervention は本化合物の神経保護作用への特性を見出そうとした興味深い臨床評価指標である。一方、その薬理作用の多様性から臨床での用量設定が難しい可能性がうかがえる。

3. 非ドパミン性アプローチ

1990 年代初頭に DeLong らは、PD で黒質からのドパミン神経が変性脱落した後の脳内病態生理を大脳基底核神経回路により説明した(5)。PD の責任病巣として知られる線条体は、この神経回路の中核を担い、その全神経細胞の 90% 以上は γ -aminobutyric acid (GABA) 神経細胞である。この GABA 神経細胞はドパミン受容体を豊富に発現し、線条体から投射する 2 つの出力路を構成し、大脳基底核神経回路全体のバランスに大きく寄与している。黒質のドパミン神経の変性脱落により、ドパミン受容体を介したこれら出力路の活性調節の制御不全が、PD におけるいくつかの運動症状の発現につながると考えられている(図 1)。

この神経回路モデルにより、ドパミンやドパミン作動薬の作用点が、これら線条体の GABA 神経細胞であり、その機序は、ドパミン受容体活性化により線条体からの出力活性を回復し大脳基底核神経回路全体のバランスを回復すること、と理解されている。また PD の外科的治療である脳深部刺激術は、この回路上の主要な神経核を標的にしている。

線条体 GABA 神経細胞には、ドパミン受容体の他、

図1 パーキンソン病時の大脳基底核神経回路の異常

パーキンソン病では、ドパミン神経の変性脱落(1)により、ドパミン D_1 受容体を介した線条体—黒質経路の興奮性制御と D_2 受容体を介した線条体—淡蒼球経路の抑制性制御の低下が発生する (GABA 神経細胞の過剰興奮と過剰抑制)(2)。この 2 つの線条体出力路の異常により、黒質/淡蒼球内節を介して視床(3)、大脳皮質の活動性が抑制され(4)、脊髄への出力が低下し(5)、運動症状の発現につながると考えられている (図：フローを番号にて示した) (文献 25 より改変)。

グルタミン酸, アデノシン, オピオイドなどの受容体サブタイプも発現している. 各々の受容体サブタイプの分布や機能の研究から, これら非ドパミン性の受容体を標的とし, 大脳基底核神経回路のバランスを制御する PD 治療薬の研究開発が試みられている (非ドパミン性アプローチ). なかでも過剰に活性化された受容体機能を正常化する“拮抗薬”は, 薬理学的観点からも作動性のドパミン系薬剤とは異なり, 長期投与時の薬効・副作用の面からユニークな点が期待できるかもしれない. ドパミン性アプローチと競合しない点が薬効・安全性両面で証明されれば, 他剤併用下で使いやすい薬剤として治療現場の選択肢を増やすことになる.

1) アデノシン A_{2A} 受容体拮抗薬

現在知られる 4 種のアデノシン受容体 (A₁, A_{2A}, A_{2B}, A₃) のうち, 大脳基底核に局在する A_{2A} 受容体を標的とした拮抗薬の研究開発が近年急速に進んでいる. 当該受容体の遮断が, PD 時の線条体-淡蒼球経路の過剰興奮を抑制し, 運動症状改善に寄与すると考えられている (6). 化学構造から, カフェインなどと同じ母核を持つキサンチン型と, それとは異なる非キサンチン型に大別されるが, 両者の薬理学的な違いは明確ではない. 臨床開発が進んでいる代表例としては前者型の Istradefylline (KW-6002), 後者型の Privadenant (SCH-420814), BIIB-014, Lu AA47070 などがある.

Istradefylline は, 運動合併症を呈した進行期レボドパ併用患者での Wearing-Off 改善作用を主たる薬効評価に開発が進められ, 2007 年 4 月に米国食品医薬品局 (FDA) に承認申請された. また本邦では P-IIB 治験中である. これまで発表されている北米での治験 (20, 40, 60 mg, 1 日 1 回 12 週間投与) 成績では, レボドパに加え, 85% 以上の患者がドパミン作動薬や COMT 阻害剤などの他の PD 治療薬を併用している Polypharmacy な状況下で, Wearing-Off 改善作用の指標である OFF 時間の短縮が認められ, 良好な忍容性が示されている (7, 8).

Privadenant も同じく北米・欧州・アジアにかけ, ジスキネジアを含む運動合併症を有する中等度から重度の患者において P-II 試験 (1, 2, 5 mg, 1 日 2 回 12 週間投与) が進められ, 現在 P-III に入ると考えられる.

A_{2A} 受容体は, その脳内特異的分布だけでなく, 末梢の臓器や組織においても A₁ 受容体ほど支配的役割をしないと考えられることから, 拮抗薬による A_{2A} 受容体の遮断は, 理論的には安全性や忍容性は比較的高いと推察される. 一方, サルの薬理実験から, ジス

キネジアを悪化させない, あるいはジスキネジアを抑制する作用が報告されており, そのユニークな側面が期待されている (9). Istradefylline の臨床試験ではジスキネジアが最も頻度の高い有害事象として観察されている一方, 日誌評価からは Non-Troublesome なジスキネジアの発現時間が, Troublesome なものに比して延長することが報告されている (7, 8).

2) グルタミン酸受容体拮抗薬

運動制御を司る大脳基底核の線条体は, 大脳皮質などからグルタミン酸作動性の興奮性入力を受けている. この入力は, 線条体 GABA 神経の興奮的調節に加え, 線条体内ドパミンの遊離を抑制的に調節していると考えられる. このことから当該受容体の遮断は PD の症状改善に寄与する可能性がある. またグルタミン酸受容体のうちイオンチャネル型受容体は神経細胞死との関連も示唆され, 神経変性疾患の標的として魅力的であろう (10). 論点は, 脳内で広範に分布し, 高次機能に深く関与するとされる (11) グルタミン酸受容体を標的に, いかに疾患部位特異性を確立し, 薬効と副作用の分離ができるかである. グルタミン酸受容体サブタイプ・サブクラスの多様性がこの点からの創薬を可能にしている. *N*-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体では, これまで 2B (NR2B) や 2D (NR2D) 受容体の拮抗薬が治療薬候補として提案されている. また代謝型受容体 (mGluRs: 1-8) では, mGluR4 受容体の選択的活性化がげっ歯類の運動障害を改善するとの報告もある (12). このグルタミン酸系で最も開発が進んでいるのが DL- α -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid (AMPA) 受容体拮抗薬である.

Perampanel (E2007) はこのクラスの代表的な化合物である. PD のみならず神経因性疼痛, てんかん, 片頭痛予防, 多発性硬化症などの適応で開発が進められ, PD 適応での欧米承認申請が 2008 年度第 4 四半期と発表されている. 欧州で行われた P-II (Proof of Concept) 試験 (0.5, 1, 2 mg, 1 日 1 回 12 週間投与) では, ジスキネジアを含む運動合併症を有するレボドパ併用患者において OFF 時間の短縮, 良好な安全性プロファイル, ジスキネジアは悪化しないことが発表された. これを受け, Wearing-Off を示すレボドパ治療中の PD 患者を対象に 2 mg と 4 mg を中心とした 30 週間投与の 3 つの P-III 試験が進められている.

AMPA 受容体は認知機能亢進などの生理機能に関わっているとされ, 当該受容体の活性化が PD の認知障害を改善する可能性も報告されている (13). このことから逆に, AMPA 拮抗薬においては, 長期投与試験により認知機能含む高次機能への臨床安全性を確立

することが重要と考えられる。

3) セロトニン受容体作動薬、拮抗薬

セロトニンは運動機能に影響を与えることが知られている。セロトニン受容体サブタイプのうち、PDで注目されているのは1A, 1B, 2A, 2Cの4種である。セロトニン系化合物は抗パーキンソン活性よりはむしろジスキネジア治療の面で注目されている。PDではレボドパ投与による線条体でのドパミン遊離の半分程度をセロトニン神経が行っていることを示唆する報告もあり、セロトニン神経による無秩序なドパミン遊離を抑制することがジスキネジアを抑制するとの説も提唱されている(14)。各セロトニン受容体サブタイプのドパミン遊離制御の違いから、1A, 1Bについては作動薬が、2A, 2Cについては拮抗薬がジスキネジアを抑制すると期待され、実際に臨床、非臨床試験でその効果が示されている(15)。D₂作動活性とセロトニン1A(5-HT_{1A})作動活性を併せ持つPardoprunoxが現在P-IIIにある。ただし、本化合物は5-HT_{1A}作動活性だけではなくドパミン作動活性も併せ持つことから、5-HT_{1A}作動活性がどの程度薬効に寄与しているのかは不明である。セロトニン受容体選択的な化合物としてはセロトニン2A/2C拮抗活性を有するACP-103がP-IIの段階にあったが開発中止となっている。中止理由についての詳細は不明であるが、現在もセロトニン2C拮抗薬については、数社が探索研究を継続している。

4. その他の非ドパミン性アプローチ

1) ニコチン受容体作動薬

PDの運動症候がアセチルコリンとドパミンのバランスの欠如に基づくとの考えから、薬物治療の初期より抗コリン剤が使われてきた。PDの振戦などいくつかの症状に効果はあるものの、認知機能低下をきたす可能性から今般では開発は難しいと思われる。一方、喫煙とPD罹患率に負の相関が認められること、線条体内のニコチン受容体刺激が運動亢進作用を示すこと、大脳皮質などにおけるアセチルコリン神経刺激が認知機能亢進作用を有することから、ニコチン受容体作動薬がPDの神経変性、運動症候、認知機能に効果を示す可能性が示唆されている。

ニコチンそのものについてのこれまでのいくつかの臨床試験からは、その効果の有無に一定の結論は得られていない。ニコチン受容体作動薬としてはTC-1734が現在P-IIにある。先行していたSIB-1508Yが薬効を見出せずに開発中止となっていることから、TC-1734が抗パーキンソン活性を示すか否かでニコチン受容体作動薬の可能性が帰趨するものと思われる。

一方、ニコチン受容体は α , β サブユニットから成るペンタマーであり、ヒト線条体においては $\alpha 4 \beta 2$, $\alpha 6 \alpha 4 \beta 2 \beta 3$, $\alpha 6 \beta 2$, $\alpha 7$ の4種が発現している。各々の受容体サブタイプに選択的な化合物であれば副作用を回避して、抗パーキンソン活性を示す可能性が示唆されている(16)。中でも $\alpha 6 \beta 2$ 作動薬が最も抗PD薬として可能性が高いとされている。

2) Zonisamide

Zonisamideは国内外で使用されている抗てんかん薬である。本邦において、てんかん発作を併発したPD患者に本剤を用いたところ、抗パーキンソン作用が見いだされるという偶然の臨床知見からPD治療薬として開発が進められ、現在承認申請中である。本邦での二重盲検試験は25, 50, 100 mg, 1日1回投与12週間で実施され、Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) IIIスコアの有意な改善、OFF時間の短縮が認められた(17)。本剤の抗てんかん薬としての投与量(300～600 mg)と比較して抗パーキンソン活性を示す投与量が低いことは興味深い。Zonisamideの抗パーキンソン活性発現機作については、チロシン水酸化酵素活性の亢進、MAO-B阻害活性、ナトリウムチャネル阻害、T型カルシウムチャネル阻害作用など幾つかの作用機序が指摘されている。

5. 神経保護作用をねらった新薬候補

PDは進行性の神経変性疾患であることから、以前より神経保護作用を持つ化合物の開発研究が進められている。1990年代後半より家族性PDの研究過程で α -シヌクレイン、*parkin*などの遺伝子異常とその産生物がPDの神経変性に重要な役割を果たしていることが明らかとなってきた。そのため、異常産生物の生成、もしくはさらに下流の産生物生成を抑制することで神経変性の進展を抑制するアプローチが、発案されている(18)。また、PD患者においては炎症性サイトカインの産生上昇、ミクログリアの活性化が報告されており、抗炎症作用により病状の進展を抑えるアプローチも考えられている(19)。神経再生に関してはGlial cell derived neurotrophic factor (GDNF)などの神経栄養因子の臨床検討が進められている。この分野の大きな動きとして2003年よりNIH主導で実施されているPDにおける神経保護作用を検討する臨床プログラムがある(20)。2007年末までにCEP-1347 (mixed lineage kinase inhibitor), CoQ10, GPI-1485 (neuro-immunophilin-ligand), Creatine, minocycline (anti-inflammatory)などの試験結果が発表されているが、残念なことに概ねネガティブなものであった(21-23)。

Creatine については有意ではないものの改善傾向が認められること、その忍容性が高いことから NIH は P-III 試験の実施を決定している。

前述の NIH 主導の試験とは別に開発中のテーマとしては、表 1 に示したように、抗体、ワクチン、siRNA など α -シヌクレインの蓄積や凝集を阻害するもの、Caspase-3 阻害薬、NO 産生阻害薬、抗炎症薬、神経栄養因子促進薬、さらには adeno-associated virus (AAV) を利用して GDNF などの神経栄養因子の遺伝子を導入するものなど多岐に渡っている。今後の研究成果や臨床成績の検討結果が期待される。

6. パーキンソン病動物モデル

新規 PD 治療薬の探索・評価研究のための動物モデルは、①症状改善作用を評価するモデル（副作用である運動合併症も含む）、②神経保護作用を評価するモデルに分けられる。①については、近年、PD の非運動症候についても評価出来るモデルも幾つか報告されている。神経毒誘発モデル、特にドパミン神経毒 MPTP を処置した霊長類モデルが現時点で臨床の運動症状を最も反映するモデルとされている。しかし、神経毒を使用したこれらモデルは、その神経変性が進行性ではなく、Lewy 小体も認められないなど臨床の病態とは大きく乖離している。実際に、神経毒誘発モデルで効果を示した化合物が、前述の NIH の神経保護作用を検討する臨床プログラムでは効果を示さなかったことが指摘されている (24)。

一方、これらの神経毒誘発モデルの問題点を解決し、上記②に該当する神経保護作用を評価出来る可能性のある病態モデルが近年報告されている（プロテオゾーム阻害薬誘発モデル、AAV 利用 α -シヌクレイン過剰発現モデル、リポポリサッカライド誘発神経変性モデルなど）。これらのモデルでは Lewy 小体様の神経細胞内包含物が認められること、神経変性の発現や進展が比較的緩慢であることから神経保護作用評価には有用と考えられる。

7. 今後の展望と創薬研究・開発における課題

ドパミンの欠乏が PD の病態生理の根幹をなすというだけでなく、実際の臨床効果の点からも今後もレボドパを中心としたドパミン性アプローチが薬物治療の主体であると推察される。

一方、本稿で概説してきたように、PD の病態生理の研究進展と、既存治療の副作用の軽減や効果の補完

の点からも、非ドパミン性の受容体やチャネル分子を標的とした創薬研究も期待される。その場合、新規薬剤には、少なくともドパミン性アプローチを上回る安全性・忍容性と、併せて既存薬と併用可能な点が求められるのではないかと考える。新規化合物の PD での適応も、PD の特定の症状やジスキネジアの治療に着目し、より細分化していく可能性がある。また標的分子の選定には、その分子と病態の進行の関連に留意する必要がある、その分子種が PD 進行過程のどの段階により大きな寄与をしているかを見極めることにより、より適切に臨床評価での患者集団選択、最適化が可能になると思われる。

神経保護作用を有する薬剤の開発については、臨床評価の面で、ヒトの進行性神経変性を捕らえ、かつ臨床症候との相関が認められるバイオマーカーの探索が急務である。一方、 α -シヌクレイン研究に代表される PD の発症原因の研究成果などから、候補になる標的分子や手法（抗体医薬など）が今後益々提案されることになろう。

高齢化社会を迎え、PD 患者数は増加すると予想されることから、現在の治療薬の課題を解決する症候治療における新規薬剤の開発、ならびに神経保護作用を有する新薬の創製の必要性は今後さらに高まるであろう。

文 献

- 1) 2007 Neurological disorders: Public health challenges, World Health Organization. (<http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2007/pr04/en/index.html>)
- 2) Wolters ECH, et al. Parkinson Relat Disord. 1998;4:107-112.
- 3) Stocchi F, et al. Arch Neurol. 2005;62:905-910.
- 4) Caccia C, et al. Neurology. 2006;67 Suppl 2:S18-S23.
- 5) DeLong M. Trends Neurosci. 1990;13:281-285.
- 6) Mori A, et al. Neurology. 2003;61 Suppl 6:S44-S48.
- 7) Jenner P. Expert Opin Investig Drugs. 2005;14:729-738.
- 8) LeWitte PA, et al. Ann Neurol. in press.
- 9) Kanda T, et al. Ann Neurol. 1998;43:507-513.
- 10) Van der Schyf CJ, et al. Expert Opin Investig Drugs. 2006;15:873-886.
- 11) Robbins TW, et al. Trends Pharmacol Sci. 2006;27:141-148.
- 12) Marino MJ, et al. Proc Natl Acad Sci USA. 2003;100:13668-13673.
- 13) O'Neill MJ, et al. Eur J Pharmacol. 2004;486:163-174.
- 14) Maeda T, et al. Brain Res. 2005;1046:230-233.
- 15) Nicholson SL, et al. Eur J Neurol. 2002;9 Suppl 3:1-6.
- 16) Quik M, et al. Biochem Pharmacol. 2007;74:1224-1234.
- 17) Murata M, et al. Neurology. 2007;68:45-50.
- 18) Olanow CW, et al. Move Disord. 2006;21:1806-1823.
- 19) Whitton PS. Br J Pharmacol. 2007;150:963-976.
- 20) Ravina BM, et al. Neurology. 2003;60:1234-1240.
- 21) The Parkinson Study Group. Neurology. 2007;69:1480-1490.
- 22) The NINDS NET-PD Investigators. Neurology. 2007;68:20-28.
- 23) The NINDS NET-PD Investigators. Neurology. 2006;66:664-671.
- 24) Kiebertz K, et al. Nature Clin Prac Neurol. 2007;3:240-241.
- 25) 森 明久. 日薬理誌. 2007;129(5):390-391.