

# MDSJ *Letters*

Founded in 2001

会員数：741名（2012年8月末現在）

## Controversy

### レボドパはドパミン不足の症状に対していつまでも有効である

#### No

藤本 健一

自治医科大学内科学講座神経内科学部門

パーキンソン病（PD）の進行に伴って、レボドパの効果が減弱することは、日常診療においてしばしば経験される。したがって、レボドパはドパミン不足の症状に対していつまでも効果を示さないことは、周知の事実と言ってもよいであろう。しかし、それをディバートとして論理的に証明するのは意外に難しい。なぜなら、薬の効果を認めたという報告は多いが、薬の効果が失われたときに、それが報告されることは極めて少ないからである。

まず、レボドパの歴史から振り返ってみよう。レボドパはBirkmayerと Hornykiewiczによって1960年代に開発され、George Cotziasらによって1967年に臨床応用された。さらに1980年には、ドパ脱炭酸酵素阻害薬との合剤が使われるようになり、PDの薬物療法は劇的に進歩した。1982年のNeurologyの論文で、Kollerは「PDにおける慢性的な高用量のレボドパ投与は、その薬効を喪失させる」と述べている<sup>1)</sup>。レボドパの長期服薬によって、その効果が減弱・消失する問題は、既に1970年代から知られていた。その対策として、ドパミンアゴニストが開発された。1976年にN Engl J Medに掲載された最初のドパミンアゴニストであるプロモクリプチンの臨床試験報告の中で、Liebermanらは「もはやレボドパに反応しなくなった進行期のPD患者にとって、プロモクリプチンは期待される新薬である」と述べている<sup>2)</sup>。現在は、運動合併症を予防するために、若年発症のPD患者ではドパミンアゴニストで治療を開始することが推奨されている。しかし歴史を振り返ると、ドパミンアゴニスト

#### Yes

永井 将弘

愛媛大学医学部附属病院 薬物療法・神経内科

レボドパ製剤がパーキンソン病（PD）治療に使用されてから50年近くの歳月が経過した。現在まで、ドパミンアゴニスト、MAO-B阻害薬など多くのPD治療薬が開発、上市されてきたが、レボドパを凌駕する薬は未だなく進行期を含めてPD治療のgold standardの地位をレボドパは保ち続けている。この事実はレボドパがドパミン不足の症状に対して長期間にわたり有効であることの裏付けの一つである。また、レボドパ長期使用によりwearing-off、ジスキネジアなど運動合併症が出現してくるが、裏を返せば運動合併症は進行期PD患者においてもレボドパが薬効を失わないでいることの証である。

1967年にレボドパ大量経口療法が確立されてからPD患者の予後は大きく改善した。Hoehnはレボドパ大量経口療法確立前と確立後の同一施設でのPD患者の予後と比較した<sup>8)</sup>。1950～1964年の調査では発症2年以内のPD患者の11～15年後の死亡もしくは重度障害の割合は83.3%であったのに対し、1968～1982年の調査では37.5%と明らかに減少している（図1）。レボドパの有効性が短期間で消失するものであればこのような結果は決して得られないはずである。本邦からの報告<sup>9)</sup>でも、未治療の重度PD患者（Hoehn&Yahr重症度Ⅳ、Ⅴ）49例でレボドパの症状改善効果が認められている。その上、13年後もレボドパの効果が継続している症例もあり、レボドパの長期間の有効性を示している。

レボドパが長期間にわたりPD患者に対してその薬理作用を保つことができるのかを臨床薬理学、薬理学の観

は、レボドパの薬効が失われた進行期のPD患者に対する代替薬として開発された経緯がある。

進行期になりレボドパが効かなくなる症例は、実はPDでなく、MSA-P（多系統萎縮症のパーキンソン型）やPSP-P（進行性核上性麻痺のパーキンソン型）の可能性はないか？ 反対の立場の永井先生に指摘されそうな点である。

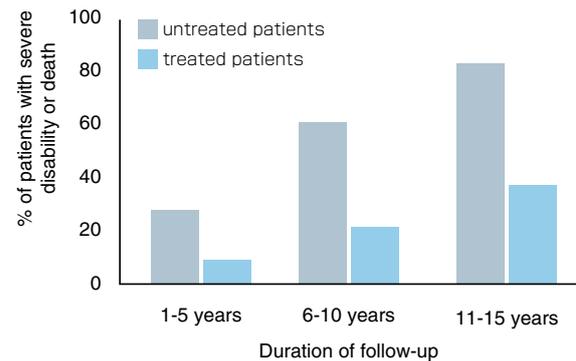
Apaydinらは、当初はレボドパによく反応し、平均罹病期間10.5年で認知症を伴い死亡した、メイヨークリニックにおける13例の剖検結果を報告している<sup>3)</sup>。13例中12例は病理学的に明らかにPDで、9例は最終的にレボドパの効果が減弱して歩行不能となった。そのうち4例は、レボドパ・カルビドパ製剤を1日1,200 mgまで増量しても薬効を認めなかった。このように、病理学的にPDと確認された症例においても、終末期にレボドパの効果が失われる症例があるのは事実である。レボドパは強力なPD治療薬であるが、病気の進行とともにtherapeutic windowが狭くなり、運動合併症が増加する。

Papapetropoulosらは、剖検でPDと確認された61例を対象として、終末期（死亡前の2年間）における運動合併症を調査した<sup>4)</sup>。Wearing-offは経過中50例（82.0%）で認められたが、終末期には8例（13.1%）で消失。ジスキネジアは43例（70.5%）で認められたが、終末期には6例（9.8%）で消失した。すなわち、終末期にはレボドパの効果が失われ、明瞭なonやジスキネジアを認めなくなる症例が存在することを示している。

運動合併症の原因は、血中半減期の短いレボドパによるドーパミン補充にある。そこで留置したチューブからポンプを使ってレボドパを十二指腸に持続注入し、CDD（continuous dopaminergic delivery）を目指すDuodopa<sup>®</sup>が開発された。長期的には胃瘻を作って注入用のチューブを留置するが、その前に経鼻チューブを使って持続注入の効果があることを確認する。2003～2007年にフランスで実施されたDuodopa<sup>®</sup>の臨床試験において、102例中5例（5.5%）は経鼻チューブを用いた効果確認テストでレボドパ持続注入の効果を認めなかった<sup>5)</sup>。すなわち進行期のPDでは、いかなる投与方法を用いても、もはやレボドパの効果を認めないときが到来する。

進行期にレボドパの効果が失われるメカニズムは何だろうか？ Rinneらは、剖検でPDと確認された49症例と

図1 レボドパ治療開始によるPD患者生命予後の改善



Hoehn MM. J Neural Transmission Suppl 1983 ; 19 : 253-264 より作成

レボドパがPD治療に使用されるようになった結果、各フォローアップ期間において、死亡もしくは重度障害（Hoehn&Yahr重症度IVかV）のPD患者の割合は減少した。

点から考えてみると、レボドパ効果発現のためには少なくとも次にあげる条件が必要となる。①内服したレボドパが吸収されて十分な血中濃度が得られる、②血中のレボドパが脳内に移行する、③レボドパがドーパミンに代謝され線条体で放出される、④線条体内神経細胞のドーパミン受容体が保持されている、ことである。

レボドパの消化管での吸収は不安定ではあるが、レボドパ治療開始まもないPD患者と長期間（10年以上）にわたりレボドパを内服してきたPD患者のレボドパ薬物動態を比較した結果では、長期間のレボドパ治療がレボドパ吸収能を低下させることはなかった<sup>10)</sup>。PDの進行に伴い大部分のドーパミン神経細胞が脱落した状況においては、非ドーパミン神経細胞によるレボドパからドーパミンへの代謝が不可欠である。セロトニン神経細胞、アストロサイトはレボドパをドーパミンに代謝するために必要な芳香族アミノ酸脱炭酸酵素を有しており、線条体でのドーパミン合成、放出に関わっていると考えられている<sup>11)</sup>。

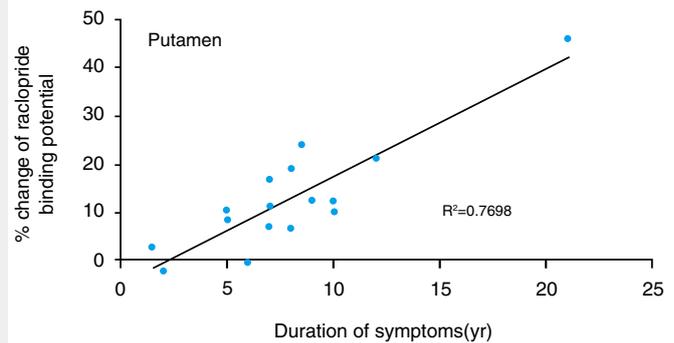
49例のPD患者剖検脳とコントロール剖検脳を用いた研究<sup>6)</sup>では、PD患者の尾状核D1、D2受容体数は若干減少していたが、被殻のドーパミン受容体数には相違がみられなかった。また、ドーパミン受容体数とPD罹病期間、レボドパ使用には相関関係が認められず、進行期PDにおいても線条体のドーパミン受容体は比較的保たれていることが示されている。

臨床研究ではドーパミン受容体結合能を有する[11C]racloprideを用いてレボドパ投与後の被殻でのraclopride結合能変化率が検討された<sup>12)</sup>。Raclopride結

対照33例の検討において、[3H] SCH23390と[3H] spiroperidolをリガンドとして、被殻におけるD1、D2受容体の数を検討している<sup>6)</sup>。これによると、被殻におけるD1、D2受容体の数は、PDで減少することはない、罹病期間、レボドパ治療の有無、臨床症状とも相関しなかった。その一方で、PDでは黒質から被殻に投射するドパミン細胞の数が、進行に伴って減少する。レボドパをドパミンに変換するドパ脱炭酸酵素は、黒質から被殻に投射するドパミン細胞の神経終末に存在する。ドパミン細胞の脱落に伴い、被殻におけるドパ脱炭酸酵素の活性は、進行とともに減少する<sup>7)</sup>。進行期のPDでは、内服したレボドパが被殻でドパミンに変換されず、十分な効果を示すことができなくなると考えられる。

病理学的にPDと確認された進行期症例におけるレボドパの反応からも、そのメカニズムからも、進行期PDでレボドパの効果が失われるのは明らかである。これは、日常診療における我々の経験に一致する。レボドパがドパミン不足の症状に対して永遠に有効ではないことは、明白な真実である。

図2 レボドパ投与による[11C]raclopride結合能変化率とパーキンソン病罹病期間との相関関係



de la Fuente-Fernández R, et al. Brain 2004 ; 127 : 2747-2754 より改変

L-dopa /carbidopa製剤250/25mg投与1時間後の被殻でのraclopride結合能変化率は罹病期間が長くなるにつれて増加している。

The percentage change of raclopride binding potential (RAC BP) =  $100 \times [(RAC\ BP\ (baseline) - RAC\ BP\ (1hr\ after\ L-dopa\ administration))] / RAC\ BP\ (baseline)$

合能の変化は、投与されたレボドパが脳内でドパミンに代謝、放出され、ドパミン受容体に結合していたracloprideがドパミンにより置換されたことを現している。罹病期間20年のPD患者においても、レボドパは投与1時間後には線条体でドパミンに代謝、放出され、ドパミン受容体に結合することが読み取れる (図2)。

病気の進行に伴いレボドパの効果が減弱したり、副作用のため十分量使用できない場合もあるが、その有効性が完全に失われることはなく、レボドパはドパミン不足の症状に対して長期間にわたり有効である。

## 文献

- 1) Koller WC. Alternate day levodopa therapy in parkinsonism. Neurology 1982 ; 32(3) : 324-326.
- 2) Lieberman A, Kupersmith M, Estey E, et al. Treatment of parkinson's disease with bromocriptine. N Engl J Med 1976 ; 295(25) : 1400-1404.
- 3) Apaydin H, Ahlskog JE, Parisi JE, et al. Parkinson disease neuropathology: later-developing dementia and loss of the levodopa response. Arch Neurol 2002 ; 59(1) : 102-112.
- 4) Papapetropoulos S, Mash DC. Motor fluctuations and dyskinesias in advanced/end stage Parkinson's disease: a study from a population of brain donors. J Neural Transm 2007 ; 114(3) : 341-345.
- 5) Devos D; French DUODOPA Study Group. Patient profile, indications, efficacy and safety of duodenal levodopa infusion in advanced Parkinson's disease. Mov Disord 2009 ; 24(7) : 993-1000.
- 6) Rinne JO, Laihininen A, Lönnberg P, et al. A post-mortem study on striatal dopamine receptors in Parkinson's disease. Brain Res 1991 ; 556(1) : 117-122.
- 7) Nagatsu T, Sawada M. Biochemistry of postmortem brains in Parkinson's disease: historical overview and future prospects. J Neural Transm Suppl 2007 ; (72) : 113-120.
- 8) Hoehn MM. Parkinsonism treated with levodopa : progression and mortality. J Neural Transmission Suppl 1983 ; 19 : 253-264.
- 9) Indo T, Takahashi A. An analysis of long-term L-dopa treatment on 122 cases of Parkinson's disease over 14 years - when should L-dopa therapy be initiated? - Jpn J Med 1986 ; 25(2) : 114-121.
- 10) Murata M, Mizusawa H, Yamanouchi H, et al. Chronic levodopa therapy enhances dopa absorption: contribution to wearing-off. J Neural Transm 1996 ; 103(10) : 1177-1185.
- 11) Cenci MA, Lundblad M. Post- versus presynaptic plasticity in L-dopa -induced dyskinesia. J Neurochem 2006 ; 99(2) : 381-392.
- 12) de la Fuente-Fernández R, Sossi V, Huang Z, et al. Levodopa-induced changes in synaptic dopamine levels increase with progression of Parkinson's disease : implications for dyskinesias. Brain 2004 ; 127 : 2747-2754.

## 大脳基底核の生理学的研究—臨床に役立つ最近の知見

下 泰司

順天堂大学 脳神経内科、運動障害疾患病態研究治療講座

Keywords : Basal ganglia, dopamine, Parkinson's disease, phasic activity, tonic activity

### はじめに

1970年代以降にDeLongらに代表される、主にサルを用いて行ってきた大脳基底核神経細胞の細胞外電位を記録する実験の結果から、現在よく知られている大脳皮質基底核のループ仮説が提唱された<sup>1)</sup>。このループは、Motor、Oculomotor、Prefrontal、Limbic に分類され、それぞれは皮質からの入力を線条体で受け止め、淡蒼球・黒質網様部から視床を介して再び皮質に戻るといった回路を形成している。このループの中には、淡蒼球内節 (Gpi)、視床下核 (STN) も含まれ、有名な直接路、間接路を形成する。中脳黒質のドーパミンニューロンは線条体に投射して皮質からの入力を調節しているとされる。この回路は、パーキンソン病 (PD) の病態生理を考える上では上手く説明できる部分があり、またその他の大脳基底核疾患も基本的には不随意運動を主な症状とすることもあり、これ以降の皮質-基底核ループの研究は主に運動障害疾患に対する病態生理の解明のために行われてきた。

一方、中脳黒質からのドーパミンニューロンの役割は、1980年代以降、主に報酬や学習に関与しているということが細胞外電位記録という手法で証明されて以来<sup>2)</sup>、また、四肢の運動との関連が見出されなかったため、この方面の研究は報酬情報に対するドーパミンの反応という点に主眼を置かれて行われてきた。

このように、解剖学的側面からはドーパミンとmotor loopの皮質基底核回路は分離ができないにも関わらず、機能的な研究ではおのおのが一見分離した方向で行われてきたように思われる。今回のreviewではこれまでの研究で行われてきた内容を確認し、一見分離しているように見える2つの研究系統を結び付けるものがないかどうかを検討してみたい。

### PDの病態を考える上での皮質基底核回路

前述のように、電気生理学的実験の結果からこの回路が提案された。ドーパミン欠乏の結果、出力部 (Gpi / SNr) のGABA作動性ニューロンが過剰興奮することにより、視床-皮質経路が抑制された結果、無動症状が生じるという仮説は、PDの運動症状の一面はよく説明できる。

DeLongらは、これらの仮説をもとにパーキンソンモデルサル STN神経細胞の発火頻度を調べ、上昇していると報告した。同時に、STNのニューロンは周期的に発振 (oscillation) していて、その周期は振戦に一致していることも報告している<sup>3)</sup>。STNの発火頻度の上昇は、PD発症前に既に認められており、後年Obesoらにより、視床下核の過剰興奮が、PD症状発現させないための代償機構であることが仮定された<sup>4,5)</sup>。

近年の我々の研究では、STNの活動を抑制、もしくはSTNを破壊することにより線条体のドーパミン濃度は減少することを示しており<sup>6)</sup>、この仮説を支持するものである。症状発現後のSTNの過剰な活動が、Gpi / SNrの過活動を引き起こすためにパーキンソニズムが生じるという仮説は、STNを破壊するとパーキンソンモデルサルの症状が改善するという結果で決定的となり<sup>7)</sup>、現在隆盛を極めている視床下核脳深部刺激療法のPD患者への応用につながっている。

さらに2011年にはAdeno Associated Virus (AAV) を用いた遺伝子治療により、STNのグルタミン酸性細

胞をグルタミン酸脱炭酸酵素を導入することによってGABA性細胞に変化させてPDに対する治療とする研究が人で行われて良好な成績を収めている<sup>8)</sup>。後述するが、パーキンソニズムの発現に関し、異常な発振現象が原因か発火頻度の上昇が原因かでdiscussionされていた時期もあるが、現在は前者の方に原因を求めることが多い。しかし、仮にSTNが発振することによってパーキンソニズムが生じているのであれば、STNの神経細胞をグルタミン酸性からGABA性に変化させてもその現象自体は減らないので、パーキンソニズムの改善には役立たないはずである。そのため、発火頻度が上昇するためにパーキンソニズムが起こるといふ説もまだ支持されうることになる。

## ドパミンニューロン活動の生理学的な研究

1980年代にSchultzらがサルの中脳黒質ドパミンニューロンが報酬を示唆する刺激に対して一過性 (phasic) に興奮すること、またその興奮はその刺激が報酬と結びつくものとサルが学習してしまうと消失してしまうことを示した。これ以降、ドパミンニューロン活動の研究は、報酬 (ポジティブなもの、ネガティブなもの両方を含めて) - 学習関連に関するものがほとんどであり、その結果、その下流にある線条体、淡蒼球、視床下核、黒質網様部の神経細胞活動も報酬関連の活動が広範に調べられてきた。

彦坂らのグループは記憶誘導性サッカド課題を用いて巧みにサルに与えられる報酬情報を操作して、大脳基底核のおおのこの部位の役割を詳細に解析している<sup>9,11)</sup>。さらに、中脳黒質の部位によって担っている報酬情報の種類が異なり、より外側にいくほど報酬のsalience性に関する情報を主に運んでいて、内側 (腹側被蓋野) は報酬の価値に関する情報を運んでいるということを示した<sup>12)</sup>。ここで言われる背外側 (dorso-lateral)、腹内側 (ventro-medial) の表記は、Haberらの言うventral tier, dorsal tierとは異なる<sup>13)</sup>。彦坂らは、脳のcoronal sliceをもとに分類しており、Haberらは人間のaxial sliceをもとに分類している。Haberらの提唱する、PDの進行に伴い、ドパミンニューロンの変性がventral tierからdorsal tierに向かって進んでいくという仮説があるが、機能的な分類とは少し異なる。

## ドパミンニューロン活動とPDを結びつけるもの

このように報酬-学習に関連したドパミンニューロン活動の研究と運動障害に関する研究を中心にした大脳皮質基底核ループの研究は、一見結びつきが薄いように見えるが、ドパミンニューロンの活動パターンに注目するとやや状況が好転する。ドパミンニューロンは、報酬や学習に関与するphasicな発火パターンを呈する一方、普段は (サルの場合) 8Hz前後でtonicに発火している。Phasicな発火の結果放出されているであろうドパミンの役割というものは前述のようにかなり調べられてきた。

一方、tonicな発火の役割についてはこれまではあまり注目されていなかったが、近年はさまざまな知見が発表されている。また、phasicな発火の役割に関してもPDの病態における役割が示唆される所見が得られている。すなわち、ドパミンニューロンの活動はその発火パターンが変化することにより運動障害疾患において異なる役割をなしている可能性がある。

前述の大脳皮質基底核ループの回路図では、線条体から直接GPi/ SNrに投射する経路 (直接路) と、淡蒼球外節 (GPe)、STNを経てGPi/SNrに投射する経路 (間接路) に分かれている。それぞれの経路における線条体の投射ニューロンにはD1受容体 (直接路)、またはD2受容体 (間接路) が発現しており、おのおのドパミンは興奮性、抑制性にその受容体を介して作用する。近年の研究で、この受容体に対するドパミンの親和性は異なっており、D2受容体の方がD1受容体より親和性が高い。また、phasicに放出されたドパミンはD1受容体により結合しやすいことが示された<sup>14)</sup>。すなわち、ある状況におかれぬ限り、ドパミンニューロンは

tonicに発火しているのでD2受容体に結合しやすく、間接経路の活動が重要になってくることになる。

パーキンソンモデルマウスでは、D2受容体陽性細胞の樹状突起（spine）の数が減っており、D1受容体陽性細胞のspineには異常を認めなかった<sup>15)</sup>。また、PETを用いた実験でも、早期のPDではD2受容体のsupersensitivityを認め<sup>16)</sup>、Park2の患者ではD2受容体のup regulationを認めている。これらの結果はやや相反する結果ではあるが、いずれにしろPDではD2受容体の変化が起きていることを示唆する。すなわち、tonicなドパミン放出-D2受容体の障害の方が病態に関与していることを示唆する。

## ドパミン欠乏による大脳基底核の異常活動

Tonicなドパミンの放出障害によって、投射先の線条体より下流の淡蒼球、STNは異常な発火パターンを生じる。現在頻繁に観察されている現象は大脳基底核内の発振現象である。この発振現象は、ドパミン投与や、視床下核脳深部刺激術（STN DBS）で消失する。臨床的にも、DBSの効果はドパミン投与による効果と類似していることを考慮すると矛盾しない。これらの知見から、Jenkinsonらは、ドパミン産生細胞の変性脱落后のtonicなドパミン放出の減少の結果oscillationが生じ、そこにレボドパもしくはドパミンアゴニストの投与を行うことによって、線条体のドパミン濃度もしくはD2受容体の刺激を底上げすることにより、oscillationを消失させていると仮定している<sup>17)</sup>。

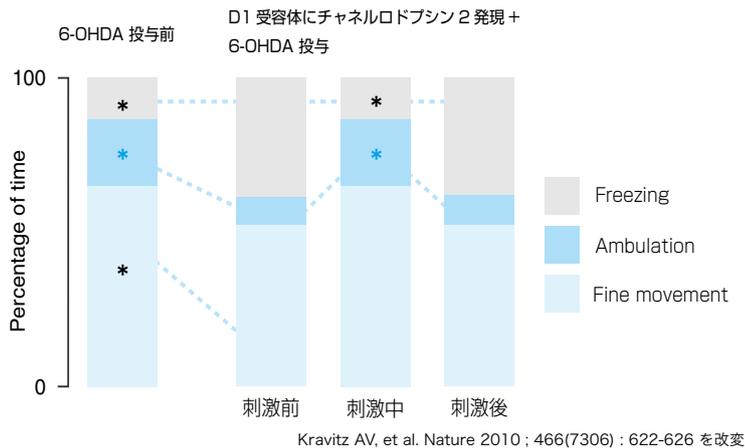
一方、これまでの基礎実験の結果からは、神経伝達物質の濃度はその投射先でburst状に発火をした結果放出される方が濃度を高く保つことができることが示されている。よって、ドパミン濃度の維持という点ではphasicな発火も重要であることが想像される。近年はoscillationが発現した時のみ、DBSの刺激を発生させるon demandタイプの刺激装置が動物実験モデルで開発されつつあり、今後の臨床応用に期待されている<sup>18)</sup>。

## PDにおけるD1受容体/ Phasic activity の役割

では、ドパミンニューロンのphasic activityのPDにおける役割は何であろうか？ 以前より、phasic activityの研究ではPDというkey wordは登場してこないことが多かったが、近年は少しずつではあるが、その役割を検討した研究が報告されており、いくつかを紹介する。一つはパーキンソックアウト（PKO）マウスを用いた研究においてphasicな放出が障害されており<sup>19)</sup>、改良したロタロッドを用いた運動学習獲得をみる行動実験では、PKOマウスで運動学習能力の低下が認められているとする報告である<sup>20)</sup>。また、ジスキネジアモデルのラットを使ったsliceの研究では、ジスキネジアモデルラットと、D1 agonist を作用させたcontrol群のラットのsliceでは、どちらも低頻度指摘によるde-potentialが消失するという結果であった。すなわち、levodopa induced dyskinesias（LIDs）の発現には、D1受容体の過剰な刺激が一因となっている可能性が示唆される<sup>21)</sup>。

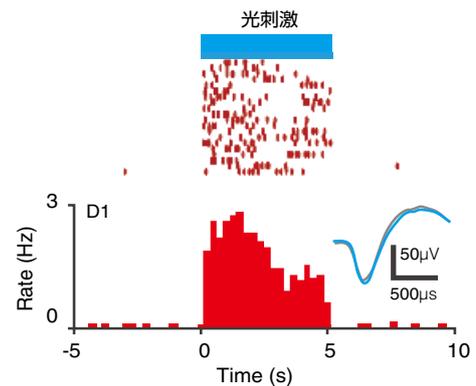
一方、近年開発された光刺激を用いたoptogeneticsの手法によって、神経細胞を特異的に刺激する方法では、D1受容体陽性細胞を特異的に興奮させるとパーキンソンモデルマウスにおいてakinesiaが改善するということが示された（**図1**）<sup>22)</sup>。しかし、この刺激はかなりの過剰な興奮であり、ドパミンが線条体において常にphasicに放出され続けなければならないほどの興奮作用である（**図2**）。すなわち、D1受容体を興奮させることによる運動障害の改善というのは現実的には難しいかもしれない。また長期間にわたる強いD1受容体刺激は前述の様なLIDsを引き起こす可能性があるためにあまり勧められない。よって、近年のcontinuous dopaminergic stimulationの概念においては比較的低濃度のドパミンによるD2受容体刺激が重要になってくる。しかし、phasicな放出が欠如したままでは、学習能力が低下することはPDでも起こり、さらに遺伝性PDの病態解明には重要な役割をなしている可能性はある。

図1 D1受容体刺激によるパーキンソニズムの改善



Kravitz AV, et al. Nature 2010 ; 466(7306) : 622-626 を改変

図2 D1受容体陽性線条体投射ニューロンの光刺激による興奮



Kravitz AV, et al. Nature 2010 ; 466(7306) : 622-626 を改変

## おわりに

現時点では大脳基底核疾患に対する内科的治療は、変性脱落する神経細胞がもっている脳内伝達物質を補うという方法のみであり、失われた神経細胞の機能の代替方法であるとか、その機能をもとに戻すという治療方法はいまだに開発されていない。機能的な外科治療は、ある面、失われた機能の代替をしている側面もあるが、それでも生理的な正常機能への回復からは程遠い感がある。今後の生理学的実験の発展によって、PDの病態生理がより明らかになることにより、飛躍的な概念での新規治療法が開発されることが期待される。

## 文献

- DeLong MR. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci* 1990 ; 13(7) : 281-285.
- Schultz W. Predictive reward signal of dopamine neurons. *Journal of Neurophysiology* 1998 ; 80(1) : 1-27.
- Bergman H, Wichmann T, Karmon B, et al. The primate subthalamic nucleus. II. Neuronal activity in the MPTP model of parkinsonism. *J Neurophysiol* 1994 ; 72(2) : 507-520.
- Bezard E, Gross CE, Brotchie JM. Presymptomatic compensation in Parkinson's disease is not dopamine-mediated. *Trends in Neurosciences* 2003 ; 26(4) : 215-221.
- Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Lanciego JL, et al. How does Parkinson's disease begin? The role of compensatory mechanisms. *Trends Neurosci* 2004 ; 27(3) : 125-127.
- Shimo Y, Wichmann T. Neuronal activity in the subthalamic nucleus modulates the release of dopamine in the monkey striatum. *Eur J Neurosci* 2009 ; 29(1) : 104-113.
- Bergman H, Wichmann T, DeLong MR. Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science* 1990 ; 249(4975) : 1436-1438.
- LeWitt PA, Rezai AR, Leehey MA, et al. AAV2-GAD gene therapy for advanced Parkinson's disease: a double-blind, sham-surgery controlled, randomised trial. *Lancet Neurol* 2011 ; 10(4) : 309-319.
- Kawagoe R, Takikawa Y, Hikosaka O. Expectation of reward modulates cognitive signals in the basal ganglia. *Nat Neurosci* 1998 ; 1(5) : 411-416.
- Shimo Y, Hikosaka O. Role of tonically active neurons in primate caudate in reward-oriented saccadic eye movement. *J Neurosci* 2001 ; 21(19) : 7804-7814.
- Sato M, Hikosaka O. Role of primate substantia nigra pars reticulata in reward-oriented saccadic eye movement. *J Neurosci* 2002 ; 22(6) : 2363-2373.
- Bromberg-Martin ES, Matsumoto M, Hikosaka O. Dopamine in motivational control: rewarding, aversive, and alerting. *Neuron* 2010 ; 68(5) : 815-834.
- Haber SN, Knutson B. The reward circuit : linking primate anatomy and human imaging. *Neuropsychopharmacology* 2010 ; 35(1) : 4-26.
- Dreyer JK, Herrik KF, Berg RW, et al. Influence of phasic and tonic dopamine release on receptor activation. *J Neurosci* 2010 ; 30(42) : 14273-14283.
- Day M, Wang Z, Ding J, et al. Selective elimination of glutamatergic synapses on striatopallidal neurons in Parkinson disease models. *Nat Neurosci* 2006 ; 9(2) : 251-259.
- Rinne UK, Laihin A, Rinne JO, et al. Positron emission tomography demonstrates dopamine D2 receptor supersensitivity in the striatum of patients with early Parkinson's disease. *Mov Disord* 1990 ; 5(1) : 55-59.
- Jenkinson N, Brown P. New insights into the relationship between dopamine, beta oscillations and motor function. *Trends in Neurosciences* 2011 ; 34(12) : 611-618.
- Rosin B, Slovik M, Mitelman R, et al. Closed-Loop Deep Brain Stimulation Is Superior in Ameliorating Parkinsonism. *Neuron* 2011 ; 72(2) : 370-384.
- Oyama G, Yoshimi K, Natori S, et al. Impaired in vivo dopamine release in parkin knockout mice. *Brain Research* 2010 ; 1352 : 214-222.
- Shiotsuki H, Yoshimi K, Shimo Y, et al. A rotarod test for evaluation of motor skill learning. *J Neurosci Methods* 2010 ; 189(2) : 180-185.
- Picconi B, Centonze D, Hakansson K, et al. Loss of bidirectional striatal synaptic plasticity in L-DOPA-induced dyskinesia. *Nat Neurosci* 2003 ; 6(5) : 501-506.
- Kravitz AV, Freeze BS, Parker PRL, et al. Regulation of parkinsonian motor behaviours by optogenetic control of basal ganglia circuitry. *Nature* 2010 ; 466(7306) : 622-626.

## 会務報告

柏原 健一 Secretary

前回のMDSJ レターから現在までの学会の事務報告を致します。

### 1. MDSJ教育研修会

2012年1月7日、東京において横地房子先生を会長として第1回日本パーキンソン病・運動障害疾患学会 教育研修会が開催された。参加は医師、その他の医療従事者など含め、計227人であった。

第2回教育研修会は2013年3月17日、仙台（会場：フォレスト仙台）において武田 篤先生を会長として開催予定である。

### 2. 第16回国際MDSコンGRESS

2012年6月17-21日にアイルランドのダブリンで第16回国際MDSコンGRESSが開催された。日本からも多くの参加者があった。Video Olympicsでは、MDSJから推薦した都立神経病院の漆葉章典先生の症例が提示された。次回は2013年6月12-20日、オーストラリアのシドニーで開催予定である。

### 3. 第6回MDSJ年次集会

第6回パーキンソン病・運動障害疾患コンGRESSは2011年10月11-13日、宇川義一先生を会長に京都、ホテルオークラにて開催される。

### 4. 会則改定委員会

MDSJの方針決定に関わるルール作り、実効的な役員改選規定の明文化、会計制度、各種委員会の位置付けなどを中心として、現在会則改定作業を進めている。合わせて、MDSJ役員の選挙制度も改定中である。また、財務委員会活動への助言、監督を目的に税理士を導入することとなり、委託契約した。なお、MDSJの英語名称であるが、諸外国における該当学会の呼称に合わせ、「Movement Disorder Society, Japan」から「Movement Disorder Society of Japan」に改訂した。

### 5. MDS-UPDRS日本語版作成の進行状況

新しいUPDRS (MDS-UPDRS)の日本語版作成については、日本語改訂作業が終了した。現在、その語感をチェックするコグニティブテストの作業中である。これが終了すれば、最終段階であるバリデーション作業に取り掛かる。9月までには開始できるよう、倫理委員会での承認など、準備を並行して進めている。

### 6. MDSJのロゴ

広く会の活動をアピールする一貫として、MDSJのロゴを公募した。専門家への依頼も含め、親しみやすいものを目指して検討中である。



患者さんのために  
信頼と愛がいっぱいあった

藤本製薬グループ

**エフピー** 株式会社

【お問い合わせ先】 〒580-0011 大阪府松原市西大塚1丁目3番40号  
TEL:0120-545-427 FAX:0120-728-093  
URL:<http://www.fp-pharm.co.jp/>

平成23年5月作成



Otsuka-people creating new products  
for better health worldwide

 Otsuka 大塚製薬株式会社

Value through Innovation



健やかな関係、ずっとあなたと。

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社  
<http://www.boehringer-ingenheim.co.jp/>



輝くいのちのために

ノバルティス ファーマ株式会社

〒106-8618 東京都港区西麻布4丁目17番30号 URL: <http://www.novartis.co.jp/>



GlaxoSmithKline

生きる喜びを、もっと  
 Do more, feel better, live longer



明日の笑顔を

脳深部への電気刺激により、  
 パーキンソン病又は本態性振戦に伴う振戦等の症状を軽減し、  
 「明日の笑顔」を取り戻していただきたい。  
 それが私たちメドトロニックの願いです。

日本メドトロニック株式会社

〒105-0021 東京都港区東新橋2-14-1 コモディオ沙留  
<http://www.medtronic.co.jp>

視線は、いのちへ。

グローバル・スペシャリティファーマ。  
 抗体医薬をリードする、協和発酵キリンです。

**KYOWA KIRIN**



協和発酵キリン株式会社  
<http://www.kyowa-kirin.co.jp>

からだ・くらし・すこやかに



大日本住友製薬

[www.ds-pharma.co.jp](http://www.ds-pharma.co.jp)

## 第6回パーキンソン病・運動障害疾患コンgresプログラム

2012年10月11日 (木)	
9:00~10:00	<b>オープニングセミナー1 アストロサイトとパーキンソン病</b> Chair: 鈴木則宏 (慶應義塾大学) / 阿部康二 (岡山大学) 1) アストロサイトとニューロンの代謝からみたパーキンソン病の病態 高橋慎一 (慶應義塾大学) 2) アストロサイトとパーキンソン病治療 浅沼幹人 (岡山大学) 共催: 協和発酵キリン (株)
10:00~11:00	<b>オープニングセミナー2 PPN刺激の可能性</b> Chair: 瀬川昌也 (瀬川小児神経学クリニック) / 深谷 親 (日本大学) 1) PPNの機能とParkinson病 高草木 薫 (旭川医科大学) 2) PPN-DBSの現状 / 外科の立場から 川崎 隆 (東京都立神経病院) 共催: 大日本住友製薬 (株)
11:00~12:00	<b>オープニングセミナー3 QSSPDとUPDRS</b> Chair: 吉井文均 (東海大学) / 平田幸一 (獨協医科大学) 1) QOLに基づくパーキンソン病の重症度評価スケールQSSPDの可能性 寺山靖夫 (岩手医科大学) 2) Parkinson病の症状評価—UPDRS、QOL尺度とQSSPD 近藤智善 (花の舎病院) 共催: グラクソ・スミスクライン (株)
12:00~13:00	<b>ランチオンセミナー1 PD治療における薬物血中濃度測定の意義と治療戦略</b> Chair: 葛原茂樹 (鈴鹿医療科学大学) / 田代邦雄 (北祐会神経内科病院) 1) PD 治療における薬物血中濃度測定の意義と治療戦略—L-dopa合剤100mg服用の意味 村田美穂 (国立精神・神経医療研究センター病院) 2) 血中濃度測定の意義と治療戦略—非経口薬、相互作用と有害事象への対応を中心に 西川典子 (愛媛大学病院) 共催: 大日本住友製薬 (株)
13:00~14:00	<b>オープニングセミナー4 パーキンソン病と小胞輸送</b> Chair: 中野今治 (自治医科大学) / 中川正法 (京都府立医科大学) 1) LRRK2による小胞輸送制御とその神経機能に及ぼす影響 今居 譲 (順天堂大学) 2) $\alpha$ -synuclein細胞間伝播に関与する細胞内小胞輸送系の解明 長谷川隆文 (東北大学) 共催: 大塚製薬 (株)
14:00~15:00	<b>オープニングセミナー5 磁気刺激治療の可能性</b> Chair: 寺尾安生 (東京大学) / 大熊泰之 (順天堂大学) 1) QPS (quadripulse stimulation) の基礎 榎本博之 (福島県立医科大学) 2) パーキンソン病に対する反復経頭蓋磁気刺激治療 代田悠一郎 (東京大学) 共催: (株) ミユキ技研
15:00~16:00	<b>オープニングセミナー6 CDD</b> Chair: 織茂智之 (関東中央病院) / 伊藤和則 (いわみざわ神経内科・内科CLINIC) 1) Continuous drug delivery (CDD)の薬理 永井将弘 (愛媛大学) 2) CDDの実際 服部信孝 (順天堂大学) 共催: 日本ベーリンガーインゲルハイム (株)
16:30~17:30	<b>オープニングセミナー7 運動失調の臨床再考</b> Chair: 藤本健一 (自治医科大学) / 祖父江 元 (名古屋大学) 1) プリズム適応の応用によるヒト小脳入力系機能障害の検出 花鳥律子 (東京大学) 2) 脊髄小脳変性症のリハビリテーションおよび考え方 中馬孝容 (滋賀県立成人病センター) 共催: 田辺三菱製薬 (株)
17:30~18:30	<b>オープニングセミナー8 パーキンソン病非薬物療法</b> Chair: 林 良一 (市立岡谷病院) / 出江紳一 (東北大学) 1) パーキンソン病のリハビリテーション 小林庸子 (国立精神・神経医療研究センター病院) 2) 認知行動療法—パーキンソン病患者のうつ・不安への対処法 小畔美弥子 (兵庫医科大学) / 立花久大 (兵庫医科大学) 共催: エフピー (株)
18:30~21:00	懇親会

## 2012年10月12日 (金)

8:00~ 9:00	<b>教育講演1</b> Chair: 横地正之 (荏原病院) / 望月秀樹 (大阪大学) 1) Phenomenology of movement disorders 宇川義一 (福島県立医科大学) 2) Immune-mediated movement disorders 飯塚高浩 (北里大学)
9:00~11:00	<b>シンポジウム1 前頭側頭型認知症とパーキンソニズム</b> Chair: 水野美邦 (北里大学) / 村松慎一 (自治医科大学) 1) TDP-43陽性神経細胞内封入体を伴う前頭側頭葉変性症とパーキンソニズム 横田 修 (きのこエスポアル病院) 2) 前頭側頭型認知症 (広義Pick病) とパーキンソン症状 村山繁雄 (東京都健康長寿医療センター) 3) FTDP-17 (MAPT)とFTDP-17 (PGRN) -臨床と病理- 坪井義夫 (福岡大学)
12:00~13:00	<b>ランチョンセミナー2 Current Treatment of Parkinson's disease 2012</b> Chair: 廣瀬源二郎 (浅ノ川総合病院) Angelo Antonini (Head of Department for Parkinson's disease IRCCS San Camillo, Venice, and Neurology Clinic University of Padua, Padua, Italy) 共催: 日本パーリンガーインゲルハイム (株)
13:30~15:30	<b>シンポジウム2 直接路・間接路理論再考</b> Chair: 斎木英資 (北野病院) / 谷口 真 (東京都立神経病院) 1) 直接路と間接路の機能分離 疋田貴俊 (京都大学) 2) 大脳基底核疾患の病態生理から直接路・間接路理論を再考する 南部 篤 (生理学研究所) 3) 薬物治療から見たD1、D2受容体作用の違い 久野貞子 (京都四条病院)
15:30~17:00	<b>ビデオセッション</b> Chair: 福武敏夫 (亀田メディカルセンター) / 玉岡 晃 (筑波大学) 1) 私の経験した不随意運動:「見た、撮った、考えた」 山本光利 (高松神経内科クリニック) 2) 大脳病変による高次運動障害 河村 満 (昭和大学)
17:00~17:30	<b>総会</b>
18:00~21:30	<b>イブニングビデオセッション</b> Chair: 宇川義一 (福島県立医科大学) Commentators: 水野美邦 (北里大学) / 柳澤信夫 (東京工科大学) 柴崎 浩 (京都大学医学部名誉教授) / 葛原茂樹 (鈴鹿医療科学大学) 久野貞子 (京都四条病院) / 中野今治 (自治医科大学) / 梶 龍児 (徳島大学)

## 2012年10月13日 (土)

8:00~ 9:00	<b>教育講演2</b> Chair: 萩野 裕 (箱根病院) / 菊地誠志 (北海道医療センター) 1) パーキンソン病における医療連携 西澤正豊 (新潟大学) 2) アルツハイマー型認知症におけるパーキンソニズム 井関栄三 (順天堂大学)
9:00~11:00	<b>シンポジウム3 パーキンソン病振戦の再評価</b> Chair: 中島健二 (鳥取大学) / 黒岩義之 (帝京大学) 1) 実験的振戦モデルの機序と意義 三輪英人 (和歌山県立医科大学) 2) 振戦の臨床生理 柴崎 浩 (京都大学医学部名誉教授) 3) パーキンソン病振戦の治療 前田哲也 (秋田県立脳血管研究センター)
12:00~13:00	<b>ランチョンセミナー3 PDと認知症</b> Chair: 柳澤信夫 (東京工科大学) / 東海林幹夫 (弘前大学) 1) PD と認知症 病態 武田 篤 (東北大学) 2) パーキンソン病認知症の治療 柏原健一 (岡山旭東病院) 共催: ノバルティス ファーマ (株)
13:30~15:45	<b>Controversy</b> 1) シヌクレインはプリオンか Chair: 山田正仁 (金沢大学) / 西山和利 (杏林大学) Yes 水澤英洋 (東京医科歯科大学) No 辻 省次 (東京大学) 2) fixed dystonia はジストニアか Chair: 野村芳子 (瀬川小児神経学クリニック) / 大澤美貴雄 (東京女子医科大学) Yes 横地房子 (都立神経病院) No 梶 龍児 (徳島大学) 3) 高尿酸血症は神経保護作用があるか Chair: 野元正弘 (愛媛大学) / 中川正法 (京都府立医科大学) Yes 澤田秀幸 (宇多野病院) No 長谷川一子 (相模原病院)



**会長** 宇川 義一  
 福島県立医科大学 医学部神経内科学講座

**会期** 2012年10月11日(木)~13日(土)

**会場** 京都ホテルオークラ

**運営事務局**  
 〒102-0075 東京都千代田区三番町2 三番町KSビル(株)コンベンションリンクージ内  
 TEL: 03-3263-8688 FAX: 03-3263-8693 E-mail: mdsj@c-linkage.co.jp

**事務局 学会支援機構**  
 〒112-0012 東京都文京区大塚5-3-13 小石川アーバン4F 学会支援機構内  
 TEL: 03-5981-6011 FAX: 03-5981-6012 E-mail: mdsj@asas.or.jp

<http://www.c-linkage.co.jp/mdsj6>

日本パーキンソン病・運動障害疾患学会

**MDSJ役員**

**(2011-2013) Officers**

吉井 文均 F. Yoshii  
 President

柏原 健一 K. Kashihara  
 Secretary

菊地 誠志 S. Kikuchi  
 Treasurer

野元 正弘 M. Nomoto  
 President-elect

武田 篤 A. Takeda  
 Secretary-elect

長谷川 一子 K. Hasegawa  
 Treasurer-elect

久野 貞子 S. Kuno  
 Past President

**Executive committee**

坪井 義夫 Y. Tsuboi (2009-2013)

森 秀生 H. Mori (2009-2013)

高橋 良輔 R. Takahashi  
 (2011-2015)

服部 信孝 N. Hattori (2011-2015)

村田 美穂 M. Murata (2011-2015)

望月 秀樹 H. Mochizuki  
 (2011-2015)

**Auditor (2011-2013)**

水野 美邦 Y. Mizuno

**Auditor-elect**

山本 光利 M. Yamamoto

**MDSJ広報委員会**

高橋 良輔 (委員長) R. Takahashi

高橋 一司 K. Takahashi

深谷 親 C. Fukaya

武田 篤 A. Takeda

服部 信孝 N. Hattori

**Web-editor**

野元 正弘 M. Nomoto

**Web-editor-elect**

村田 美穂 M. Murata

**MDS-AOSの役職**

**Officer**

宇川 義一 Y. Ugawa (2011-2015)  
 Treasurer-elect

**Education committee**

高橋 良輔 R. Takahashi Chair

**MDSJ Letters**

**Co-Editors** 宇川 義一 Y. Ugawa  
 武田 篤 A. Takeda

**発行** 2012年10月1日

**発行者** MDSJ©

**Contents**

1. Controversy : レボドパはドパミン不足の症状に対していつまでも有効である 藤本 健一 永井 将弘 .....	1
2. Review : 大脳基底核の生理学的研究 - 臨床に役立つ最近の知見 下 泰司 .....	4
3. 会務報告 : 柏原 健一 .....	8
4. 会告 : 第6回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres プログラム .....	10