

MDSJ *Letters*

Founded in 2001

会員数：786名（2013年8月末現在）

Controversy

高尿酸血症には神経保護作用があるか？

No

長谷川 一子

国立病院機構相模原病院 神経内科

1. はじめに

疫学調査の結果は誰が見ても当然のことと思える事象がある反面、「風が吹けば桶屋が儲かる」もどきに思えるものまで様々なものがある。高尿酸血症とパーキンソン病（PD）についてはいかがであろうか？ ここでは高尿酸血症はPDにおいて神経保護的であるとの説に「否」の立場から論じてみたい。

2. 尿酸とPDに関する歴史的事項：中枢神経での free radical scavenger (FRS) は何か？

古くから尿酸とPDとの関連が論じられており、調べ得た範囲で1968年から2012年までに96報ある。DATATOP (Deprenyl and tocopherol antioxidative therapy of parkinsonism) 以前はレボドパ治療による尿酸値の見かけ上の増加、治療中に痛風を発症した報告、レボドパと尿酸代謝に関する報告があった。これがDATATOP後は一転して尿酸は神経保護的であるとの論調に変化した。これはPDの発症に酸化ストレス、ミトコンドリア異常、ユビキチンプロテアソーム系の障害が注目されるようになり、DATATOPが抗酸化作用を重視した論文であったためと思われる。脳内での主たるFRSはCu-Zn superoxide dismutase (Cu-Zn SOD)、Mn-SOD、GSH peroxidase、catalase、glutathione、ascorbic acid、vitamin E、flavonoidである。体内のFRSとしてLönnrot¹⁾ によれば、髄液ではアスコルビン酸、血漿では尿酸と報告されており、髄液アスコルビン酸は血漿の4倍の濃度に達する。また、ラットでレボドパ投与を行うと、線条体で尿酸、アスコルビン酸双方ともに増加し、よりアスコルビン酸で著し

Yes

澤田 秀幸

国立病院機構宇多野病院 臨床研究部

血中の尿酸値とパーキンソン病（PD）の発症リスクについての最初の報告は、ホノルル心臓プログラムのデータ解析による⁶⁾。これは、ハワイ・オアフ島在住していた日本人男性（1900～1906年生まれ）を対象とした大規模コホート研究をもとにしており、観察開始（1965～1968年）時の尿酸値とその後30年間のPD発症リスクとを検討した。7,968名を追跡し、92名がPDと診断された。観察開始時の尿酸値が中央値より高かったものは低かったものと比べ、PD発症の相対的リスクは、年齢、喫煙の有無を補正しても0.6倍（95%信頼区間0.4-1.0）と低いことが示された。同様に、尿酸値が高いものではPD発症リスクが低くなることは、Health Professional 追跡研究でも示されている¹²⁾。この研究は、観察期間が5-7年と短いものの、18,000名の男性医療従事者を対象とした大規模なコホート研究で、観察期間中にPDを発症した84名をケースとし、生年、人種、採血タイミングをマッチさせたコントロールと比較した。尿酸値で4分割し、最も低いものを基準とした場合、PDの発症リスクは尿酸値が高いもののほど低いことが示された（図2）。さらに、痛風治療薬の影響や、高尿酸血症と合併しやすい糖尿病や高血圧の影響を排除しても同様であることが示された¹³⁾。

これらの研究からは、男性については、尿酸値が高いもののほど、その後のPDの発症リスクが低いと考えられるが、この関係が、未知の交絡のためである可能性が排除できない。そこで、尿酸値を上昇させる食事がPD発症

い^{2,3)}。よって中枢神経系ではFRSとしてアスコルビン酸、次いで尿酸がFRSとして機能しているといえる。

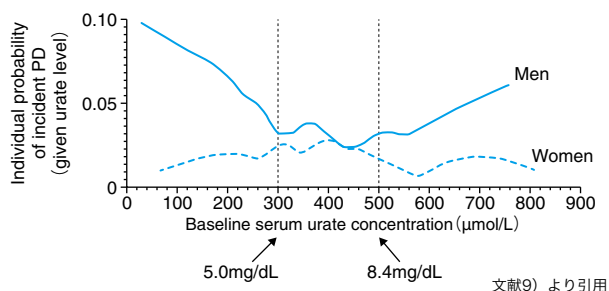
3. 疾患と尿酸、食品との関連

高尿酸血症と関連するのは痛風、腎疾患、高血圧、心血管障害が、低尿酸血症と関連する疾患は多発性硬化症、PD、アルツハイマー病、癌とされている⁴⁾。低尿酸血症を来す疾患はいずれも、経口摂取量が減少あるいは高尿酸の食物摂取量が減少すると見なされる疾患群である。尿酸の原料であるプリン体含量が多い食品(>70mg/g)には穀類、野菜、豆類、肉類、魚類、貝、軟体動物、節足動物、魚卵、白子、さも類、ビール酵母、クロレラ、ローヤルゼリーなどがある。PD発症の関連する因子として食品に限って列挙すると、厚生省特定疾患調査研究班「豊倉班」(当時)によればPD患者は野菜、海草の摂取が少なく、タバコや酒をたしなまない傾向がある事が示されている。また、Tanner⁵⁾によれば肥満、高コレステロール血症、タバコ、カフェイン摂取はPDのリスクを下げる因子とされる。すなわち、プリン体を多く含む食品摂取がPDでは少ないことが推定でき、結果としてPDの尿酸値は低下する傾向にあるといえる。

4. PDと尿酸、性差

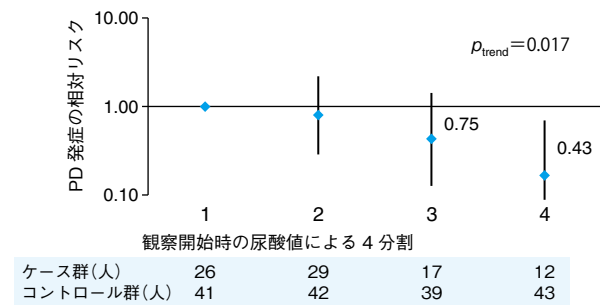
ホノルル調査ではPD発症者と非発症者の尿酸値は極めて近似しており、有意差は無い⁶⁾。ここで、尿酸値を論じるには性差を考慮する必要がある。性差の観点から論じてみると、尿酸値と軽症PDでのSWEDD (syndrome without evidence dopamine deficiency) の頻度は、尿酸値が最も高値の男性群でのみ有意に少ないとの報告がある^{7,8)}。性別、尿酸値別のPD発症リスクに関する検討もあり、図1に示す⁹⁾。これによると男性では尿酸値が高値と低値双方がリスクであり、女性では正常上限から高値がPD発症のリスクが若干高いことが示されている。さらに男性で尿酸値が高値群では喫煙者の頻度が高く、ややカフェインをとる量が多い傾向、肥満傾向、クレアチニン値が高値であり、高

図1 尿酸値とPD発症リスク



文献9) より引用

図2 Health Professionals追跡研究をもとにしたPD発症の相対リスクと尿酸値との関係



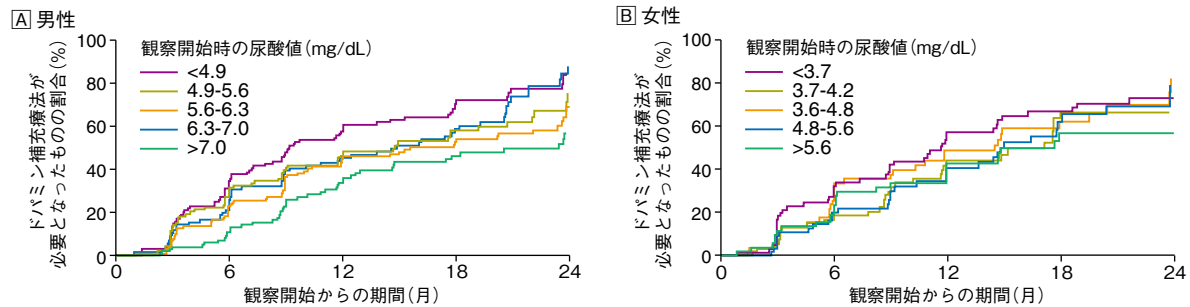
文献12) より引用

男性医療従事者18,000名を5-7年追跡し、この間にPDと診断された84名をケースとし、生年、人種、採血タイミングをマッチさせた非発症者をコントロールと行ったケース・コントロール研究で、PD発症の相対リスクを推定した。推定には、年齢、喫煙、カフェイン摂取量(4段階)を補正している。観察開始時の尿酸値で4分割し、最も低いものを1とした場合の相対リスクを示した。尿酸値が高くなるにつれリスクは低下し、最も高いものでは、有意に低いことが示された。

のリスクを低下させるかを検討した研究が行われた¹⁴⁾。これは、前述のHealth Professionals追跡研究の登録男性47,406名が解析対象となった。まず、尿酸を含む食品摂取量と尿酸値との関係について、1,387名のデータをもとに回帰式を求め、食品の尿酸指数を決定した。14年間の観察期間中に248名にPDが発症した。食品の尿酸指数により5分割し、もっとも指数の低いものを1とした場合、指数の最も高いものにおけるPD発症リスクを推定した。その結果、年齢、喫煙、BMI、カフェイン摂取量により2群に層別して解析を行っても、いずれの場合も有意にPD発症リスクは低いことが示された。このことから、尿酸値を増大させる食事をとることもPD発症リスクを低下させることが示された。

仮に、尿酸低値がドパミン神経変性に関与しているとするれば、尿酸低値群では、PD発症後も進行が速い可能性が考えられる。そこで、過去に実施されたPRECEPT (Parkinson Research Examination of CEP-1347 trial) 研究とDATATOP (Deprenyl and tocopherol antioxidative therapy of parkinsonism) 研究の2件について、尿酸値に注目し、データが再解析された。2つの研究は、初期のPD患者の進行を治療薬が抑制するかどうかをランダム化比較試験により検討したもので、ともに初期PD患者を追跡し、ドパミン補充療法が必要となるまでの期間を生存分析により解析している。再解析では、観察開始時の尿酸値より5群に分け、ドパミン補充療法が必要となるまでの期間を男女別に検討しているが、図3に示すよ

図3 PRECEPT研究のデータを観察開始時の尿酸値で5分割し、尿酸値とドパミン補充療法が必要となるまでの期間との関係



文献15)より引用

尿酸値は男女で異なるため、男女別で示されている。男女ともに観察開始時の尿酸値が低いものに比べ、高いものではドパミン補充療法が必要となるまでの期間が長い傾向があり、男性では統計的に有意な差異が見られた。

血圧、心電図異常が尿酸値正常および低値群に比較して有意に多かった。女性では尿酸値とこれらの間に有意差が得られたのは肥満、糖尿病、高血圧、心電図異常であった。さらに、女性では血漿尿酸値とPDの有病率との間に有意差は無いとの報告もある¹⁰⁾。ここでPDの発症率の性差について俯瞰してみる。Wootenらによれば¹¹⁾、PDの発症率はイタリア以外では男性の発症率の方が高く、有意水準 ($p < 0.0312$) で男性/女性 1.49 (95%CL 1.24, 1.95) とされ、かつ、加齢に従って有病率は増加するとされる。すなわち、高尿酸値とPD発症リスクは直接の関連ではなく、PD症例の生活習慣が高尿酸血症を来す要因が少ないといえる。

5. おわりに

PDの発症リスク低下要因としての高尿酸血症は、PD罹患者の生活習慣が尿酸値を上昇させない状態にあることによるといえる。尿酸は核酸代謝の最終産物であるため、性差や食生活、生活習慣による変動が大きいことがよく知られている。疫学調査を拝読する上で、直接関連する事象であるか、かなり間接的な要因であるかを吟味して理解する必要があるといえる。

文献

- 1) Lönnrot K, Metsä-Ketelä T, Molnár G et al. The effect of ascorbate and ubiquinone on plasma and CSF total antioxidant capacity. *Free radic biol Med* 1996 ; 21(2) : 211-217.
- 2) Serra PA, Esposito G, Emrico P, et al. Manganese increase L-DOPA auto-oxidation in the striatum of the freely moving rat : potential implications to L-DOPA long term therapy of Parkinson's disease. *Br J Pharmacol* 2000 ; 130(4) : 937-945.
- 3) Church WH, Ward VL. Uric acid is reduced in the substantia nigra in Parkinson's disease : effect on dopamine oxidation. *Brain Res Bull* 1994 ; 33(4) : 419-425.
- 4) Melinda KK, Bonnie LF. Altered Uric Acid Levels and Disease States. *J Pharm Exp Ther* 2008 ; 324(1) : 1-7.
- 5) Tanner CM. Advances in environmental epidemiology. *Mov Disord* 2010 ; 25 Suppl 1 : S58-62.
- 6) Davis JW, Grandinetti A, Waslien CI, et al. Observations on serum uric acid levels and the risk of idiopathic Parkinson's disease. *Am J Epidemiol* 1996 ; 144(5) : 480-484.
- 7) Shlesinger I, Shlesinger N. Uric acid in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008 ; 23(12) : 1653-1657.
- 8) Schwarzschild MA, Marek K, Eberly S, et al. Serum urate and probability of dopaminergic deficit in early "Parkinson's disease". *Mov Disord* 2011 ; 26(10) : 1864-1868.
- 9) Jain S, Ton TG, Boudreau RM, et al. The risk of Parkinson disease associated with urate in a community-based cohort of older adults. *Neuroepidemiology* 2011 ; 36(4) : 223-229.
- 10) O'Reilly EJ, Gao X, Weisskopf MG, et al. Plasma urate and Parkinson's disease in women. *Am J Epidemiol* 2010 ; 172(6) : 666-670.
- 11) Wooten GF, Currie LJ, Bovbjerg VE, et al. Are men at greater risk for Parkinson's disease than women?. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004 ; 75(4) : 637-639.
- 12) Weisskopf MG, O'Reilly E, Chen H, et al. Plasma urate and risk of Parkinson's disease. *Am J Epidemiol* 2007 ; 166(5) : 561-567.
- 13) De Vera M, Rahman MM, Rankin J, et al. Gout and the risk of Parkinson's disease : a cohort study. *Arthritis Rheum* 2008 ; 59(11) : 1549-1554.
- 14) Gao X, Chen H, Choi HK, et al. Diet, urate, and Parkinson's disease risk in men. *Am J Epidemiol* 2008 ; 167(7) : 831-838.
- 15) Schwarzschild MA, Schwid SR, Marek K, et al. Serum urate as a predictor of clinical and radiographic progression in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2008 ; 65(6) : 716-723.
- 16) Ascherio A, LeWitt PA, Xu K, et al. Urate as a predictor of the rate of clinical decline in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2009 ; 66(12) : 1460-1468.

大脳基底核の直接路と間接路の機能分離

足田 貴俊

京都大学大学院医学研究科 メディカルイノベーションセンター

Keywords : basal ganglia, direct pathway, indirect pathway, drug addiction, reversible neurotransmission blocking, decision-making

はじめに

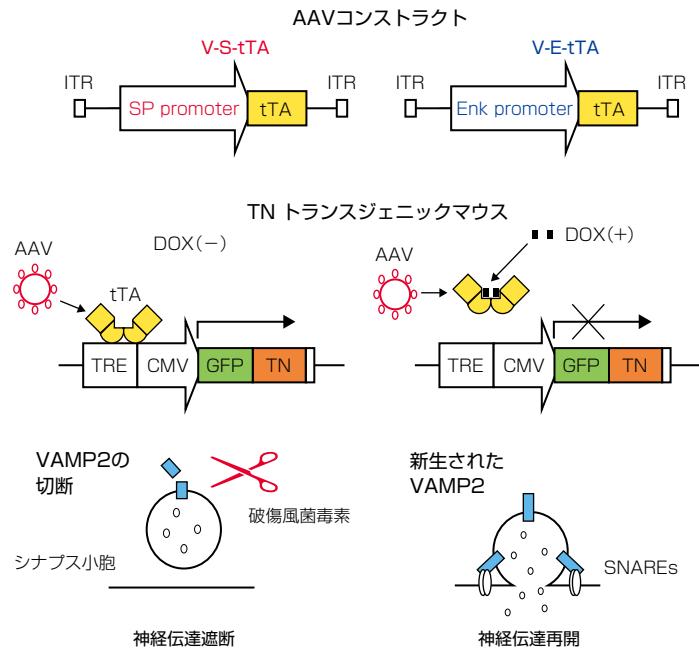
大脳基底核は運動機能のみならず、欲動、認知、社会・精神活動などの高次機能を司る^{1,2)}。したがって大脳基底核は、ハンチントン病、パーキンソン病といった運動障害を引き起こす神経難病に加えて、薬物依存症、うつ病、統合失調症などの精神疾患や認知障害に深く関与している^{3,6)}。大脳基底核の神経回路網は大脳皮質－線条体（線条体前部の側坐核）－黒質網様部－視床の神経経路で形成され、さらに海馬体や扁桃体から記憶や情動の情報入力を受ける¹⁾。大脳基底核は黒質緻密部および腹側被蓋野からのドーパミンによって制御を受け、パーキンソン病はドーパミンの枯渇によって、また薬物依存症はドーパミンの異常亢進によって誘発され、精神神経疾患を理解する上で重要な脳部位である^{3,4)}。大脳基底核内の主要な神経回路は線条体から黒質網様部につながる直接路（direct pathway）と、線条体から淡蒼球や視床下核を介して黒質網様部に至る間接路（indirect pathway）に大きく二分される^{1,7)}。大脳基底核から視床への出力核である黒質網様部に対して、直接路が1つの抑制回路であるが、間接路は2つの抑制回路を介する脱抑制となるため、黒質網様部に対して直接路と間接路の2つの回路が拮抗しており、大脳基底核の出力を調整すると考えられている¹⁾。

線条体、側坐核の出力を担当する中型有棘細胞には、黒質緻密部、腹側被蓋野からのドーパミン、大脳皮質からのグルタミン酸、インターニューロンからのアセチルコリンやGABAが神経伝達物質として入力し、大脳基底核内の神経回路を調節している^{1,7)}。直接路を構成する中型有棘細胞（直接路細胞）と間接路を構成する中型有棘細胞（間接路細胞）では、いくつかの神経伝達物質受容体やペプチドが分離して発現している。例えば、直接路細胞にはD1ドーパミン受容体やサブスタンスP（SP）が、間接路細胞ではD2ドーパミン受容体、エンケファリン（Enk）をそれぞれ選択的に発現している^{7,8)}。以前は、中型有棘細胞は可塑性変化として長期抑制のみを起こすと考えられてきたが、最近の研究によって直接路細胞と間接路細胞では入力に応じて異なる可塑性変化が生じる事が明らかにされている^{9,10)}。直接路細胞ではドーパミン入力があると、皮質からのグルタミン酸入力に対して長期増強が引き起こされるが、ドーパミン入力がないと長期抑圧となる。それに対して、間接路細胞ではドーパミン入力の欠如により長期増強が起こり、ドーパミン入力とグルタミン酸入力の同期により長期抑圧が惹起される。このように直接路細胞と間接路細胞の性質の違いが徐々に明らかにされているが、生体での機能分離については、直接路細胞と間接路細胞が混在していることから、解析が遅れていた。

可逆的神経伝達阻止法

そこでわれわれは大脳基底核神経回路の直接路と間接路のそれぞれに特異的な可逆的神経伝達阻止法（reversible neurotransmission blocking ; RNB）を開発した（**図1**）¹¹⁾。直接路細胞にはSPが、間接路細胞にはEnkが、それぞれ選択的に発現していることを利用して、それぞれのプロモーター下にテトラサイクリン依存性転写因子（tTA）を発現するアデノ随伴ウイルス（AAV）を作製した（**図1上**）。これらのAAVを、テトラサイクリン応答配列（TRE）の下流にCMVプロモーターと緑色蛍光蛋白（GFP）-破傷風菌毒素（TN）の融合遺伝子を配したTNトランスジェニックマウスの線条体に注入した。AAVは線条体神経細胞に感染し、プロ

図1 直接路と間接路に特異的な可逆的神経伝達阻止法



Hikida T, et al. Neuron 2010 ; 66(6) : 896-907 を改変

モーターに従い直接路細胞あるいは間接路細胞に特異的に破傷風菌毒素を発現させる。破傷風菌毒素は神経伝達に必須なシナプス小胞蛋白VAMP2を切断し、神経細胞死を誘導することなく神経伝達を遮断する。ここでテトラサイクリン誘導体であるドキシサイクリン（DOX）を投与すると、tTAは不活化され、破傷風菌毒素の発現がなくなり、やがて新生したVAMP2により神経伝達は回復する。DOX投与の有無によって可逆的に神経伝達を遮断/再開できる。

報酬・忌避行動における直接路と間接路の役割

可逆的神経伝達阻止法によって、直接路あるいは間接路の神経伝達を特異的に遮断したマウスの報酬・忌避行動を調べた¹¹⁾。報酬行動は場所嗜好性実験により解析した¹²⁾。チョコレートと通常の餌を用いたそれぞれ異なる部屋への場所条件付けを3日間行った翌日に、チョコレートや餌がない状態で部屋間を自由に行き来させ、各部屋の滞在時間を測定したところ、野生型マウスはチョコレートと関連づけした部屋に長く滞在し、強い場所嗜好性を示した。それに対して、直接路遮断マウスではチョコレート部屋への場所嗜好性が有意に減少した。一方、間接路遮断マウスは野生型マウスと同様の場所嗜好性を示した。これらの結果は、直接路が報酬行動に必須であることを示している。次に忌避行動解析のために、電気ショックを用いた回避試験を行った。野生型マウスと直接路遮断マウスは共に、電気ショックを前日に受けた暗い部屋への入室時間が延長した。それに対して、間接路遮断マウスは電気ショックを受けたにもかかわらず、翌日には暗い部屋に速やかに入室した。これらの結果から、直接路は報酬行動を、間接路は忌避行動を、それぞれ選択的に司る機能分離が明確に示された。

この結果はチャネルロドプシンを用いた各経路の活性化においても追認されている¹³⁻¹⁵⁾。直接路細胞にチャネルロドプシンを導入したマウスは、青色光の照射による直接路の活性化を行った時間にも、報酬行動を示した¹³⁾。一方、間接路細胞にチャネルロドプシンを導入したマウスでは、青色光照射による間接路細胞の神経活動の活性化を行った時間のみ、忌避行動を示した¹³⁾。報酬行動と忌避行動を異なる経路で処理することで、高度な認知行動や意思決定行動を行っていると考えられる。

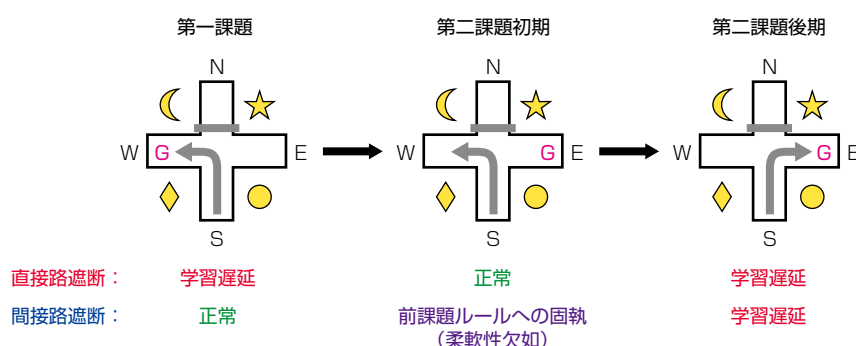
薬物依存症における直接路と間接路の役割

コカインや覚せい剤などの依存性薬物は、腹側被蓋野のドパミン神経終末からの側坐核へのドパミン放出量を増大させ、連続摂取により薬物依存症を発症させる¹⁶⁾。しかしながら、薬物依存症病態における直接路と間接路の役割は不明であった。われわれは可逆的神経伝達阻止法を用いた直接路遮断マウスと間接路遮断マウスに対して依存性薬物を投与することによって、薬物依存症における直接路と間接路の機能を解析した¹¹⁾。野生型マウスはコカイン連日投与によって行動量が増大する感受性増強と条件付け場所嗜好性の獲得が観察され、薬物依存形成の指標となっている^{17,18)}。直接路遮断マウスで特異的にコカイン連日投与による行動量変化と条件付け場所嗜好性が抑制されたのに対して、間接路遮断マウスではコカイン投与初期の行動量は抑制されるが、連日投与により野生型マウスと同等の賦活行動量と条件付け場所嗜好性を示した¹¹⁾。この結果は直接路が薬物依存症形成に特に関与していることを示している。一方Loboらは、チャンネルロドプシンによる直接路細胞の刺激はコカインによる条件付け場所嗜好性の増強をし、逆に間接路細胞の刺激はコカイン場所嗜好性を抑制することを示しており¹⁹⁾、薬物依存症形成においても直接路と間接路が異なる機能を有していることが示唆される²⁰⁾。われわれは、直接路と間接路が統合される神経核である黒質網様部でのコカイン投与による分子変化を調べた²¹⁾。可逆的神経伝達阻止法による直接路遮断マウスでのみ、コカイン投与時に黒質網様部でのephrin-Eph分子群(ephrinA5, EphA4, EphA5)の発現上昇とephrinA5下流シグナルであるErk1/2のリン酸化の亢進が見られたことから、直接路依存的に薬物依存症形成に拮抗する分子機構が働いていることが示唆された。神経回路制御機構の研究から、薬物依存症病態解明と治療薬開発につながることを期待される。

十字迷路課題における直接路と間接路の役割

われわれは、次に十字迷路を用いて、報酬学習とその柔軟性における大脳基底核神経回路機構を調べた²²⁾。図2で示すように、十字迷路の特定のアームの先端に報酬を置いたゴールを設定した。マウスはNあるいはSのアームからスタートし、WあるいはEのアームに達する。第一課題ではWのアームの先端に報酬が置かれており、マウスは迷路外の道標をもとに報酬の位置を学習する。間接路遮断マウスは野生型マウスと同様に学習したが、直接路遮断は学習遅延を引き起こした。第一課題で報酬学習が成立した後に、第二課題として逆転学習課題を行った。報酬の位置をWから反対側のEに変更すると、野生型マウスと直接路遮断マウスは第一課題でのゴールに報酬が置かれていないため、数回で反対側のアームへ進入を試みる柔軟性が見られたが、間接路遮断は前課題のゴールへの固執が見られ、無報酬にも関わらずWのアームに有意に多数回連続して到達し、結果として第二課題での学習遅延が観察された。以上の結果から、報酬行動には直接路が、行動の柔軟性には間接路がそれぞれ関与していることが示された。

図2 報酬学習とその柔軟性における大脳基底核神経回路機構



Yawata S, et al. Proc Natl Acad Sci USA 2012 ; 109(31) : 12764-12769 を改変

ドパミンによる直接路と間接路の制御機構

報酬・忌避行動とその柔軟性における直接路と間接路のスイッチング機構を可逆的神経伝達阻止法と薬理学的処置の組み合わせにより解析した^{22,23)}。側坐核は両側神経回路が障害されてはじめて機能を失う。そこで一側の側坐核は可逆的神経伝達阻止法により直接路あるいは間接路を遮断し、他側の側坐核にはドパミン受容体アゴニストあるいはアンタゴニストを注入して、報酬行動・忌避行動を観察した。直接路遮断とD1アンタゴニストの組み合わせで特異的にチョコレートによる条件付け場所嗜好性獲得の障害と十字迷路課題の学習遅延が見られた。また、間接路遮断とD2アゴニストの組み合わせで特異的に忌避行動の障害と十字迷路逆転学習課題における柔軟性の低下を認めた。これらの結果は、報酬あるいは報酬予測による側坐核でのドパミン濃度の上昇が直接路細胞D1受容体を刺激し報酬学習を形成するのに対し、忌避刺激あるいは予想外の無報酬による側坐核でのドパミン濃度低下は、間接路細胞のD2受容体からドパミンを外す事によって抑制を解除し、間接路を活性化させ、忌避行動や行動柔軟性を担保していることを示す。

おわりに

最近に開発された可逆的神経伝達阻止法やチャンネルロドプシンを用いた光遺伝学的手法などによる様々な直接路と間接路のそれぞれの神経活動を制御したマウスの解析から、直接路と間接路が、運動・認知機能においては異なる機能を有していることが明らかになった。さらに、パーキンソン病や薬物依存症など大脳基底核関連疾患においても直接路と間接路の機能分離が示唆されており^{21,24)}、大脳基底核の機能や病態を解明するために、直接路と間接路の制御機構のさらなる解析が待たれる。

文献

- Graybiel, AM. The basal ganglia. *Curr Biol* 2000 ; 10(14) : R509-511.
- Wickens JR, Reynolds JNJ, Hyland BI. Neural mechanisms of reward-related motor learning. *Curr Opin Neurobiol* 2003 ; 13(6) : 685-690.
- Redgrave P, Rodriguez M, Smith Y, et al. Goal-directed and habitual control in the basal ganglia: Implications for Parkinson's disease. *Nat Rev Neurosci* 2010 ; 11(11) : 760-772.
- Hyman SE, Malenka RC, Nestler EJ. Neural mechanisms of addiction: The role of reward-related learning and memory. *Annu Rev Neurosci* 2006 ; 29 : 565-598.
- Krishnan V, Nestler EJ. Linking molecules to mood: New insight into the biology of depression. *Am J Psychiatry* 2010 ; 167(11) : 1305-1320.
- Simpson EH, Kellendonk C, Kandel E. A possible role for the striatum in the pathogenesis of the cognitive symptoms of schizophrenia. *Neuron* 2010 ; 65(5) : 585-596.
- Kaneko S, Hikida T, Watanabe D, et al. Synaptic integration mediated by striatal cholinergic interneurons in basal ganglia function. *Science* 2000 ; 289(5479) : 633-637.
- Heiman M, Schaefer A, Gong S, et al. A translational profiling approach for the molecular characterization of CNS cell types. *Cell* 2008 ; 135(4) : 738-748.
- Shen W, Flajolet M, Greengard P, et al. Dichotomous dopaminergic control of striatal synaptic plasticity. *Science* 2008 ; 321(5890) : 848-851.
- Gerfen CR, Surmeier DJ. Modulation of striatal projection systems by dopamine. *Annu Rev Neurosci* 2011 ; 34 : 441-466.
- Hikida T, Kimura K, Wada N, et al. Distinct roles of synaptic transmission in direct and indirect striatal pathways to reward and aversive behavior. *Neuron* 2010 ; 66(6) : 896-907.
- Tzschentke TM. Measuring reward with the conditioned place preference (CPP) paradigm: update of the last decade. *Addict Biol* 2007 ; 12(3-4) : 227-462.
- Kravitz AV, Tye LD, Kreitzer AC. Distinct roles for direct and indirect pathway striatal neurons in reinforcement. *Nat Neurosci* 2012 ; 15(6) : 816-818.
- Paton JJ, Louie K. Reward and punishment illuminated. *Nat Neurosci* 2012 ; 15(6) : 807-809.
- Stuber GD, Britt JP, Bonci A. Optogenetic modulation of neural circuits that underlie reward seeking. *Biol Psychiatry* 2012 ; 71(12) : 1061-1067.
- Di Chiara G, Imperato A. Drugs abused by humans preferentially increases synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988 ; 85(14) : 5274-5278.
- Hikida T, Kaneko S, Isobe T, et al. Increased sensitivity to cocaine by cholinergic cell ablation in nucleus accumbens. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001 ; 98(23) : 13351-13354.
- Hikida T, Kitabatake Y, Pastan I, et al. Acetylcholine enhancement in the nucleus accumbens prevents addictive behaviors of cocaine and morphine. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003 ; 100(10) : 6169-6173.
- Lobo MK, Covington III HE, Chaudhury D, et al. Cell type-specific loss of BDNF signaling mimics optogenetic control of cocaine reward. *Science* 2010 ; 330(6002) : 385-390.
- Lobo MK, Nestler EJ. The striatal balancing act in drug addiction: distinct roles of direct and indirect pathway medium spiny neurons. *Front Neuroanat* 2011 ; 5 : 41.
- Kimura K, Hikida T, Yawata S, et al. Pathway-specific engagement of ephrinA5-EphA4/EphA5 system of the substantia nigra pars reticulata in cocaine-induced responses. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011 ; 108(24) : 9981-9986.
- Yawata S, Yamaguchi T, Danjo T, et al. Pathway-specific control of reward learning and its flexibility via selective dopamine receptors in the nucleus accumbens. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012 ; 109(31) : 12764-12769.
- Hikida T, Yawata S, Yamaguchi T, et al. Pathway-specific modulation of nucleus accumbens in reward and aversive behavior via selective transmitter receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013 ; 110(1) : 342-347.
- Kravitz AV, Freeze BS, Parker PR, 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

2013年3月17日、仙台において武田 篤先生を会長として第2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ました。参加は医師、その他の医療従事者など含め、計276人でした。

第3回教育研修会は2014年3月9日、福岡（会場：電気ビルみらいホール）において坪井義夫先生を会長として開催予定です。

2. 第17回国際MDSコンgres

2013年6月16-20日にオーストラリアのシドニーで第17回国際MDSコンgresが開催されました。日本からも多くの参加者があり、優秀演題に送られるブルーリボン賞も他国に優って多く選出されました。次回は2014年6月8-12日、スウェーデンのストックホルムで開催予定です。

3. 第7回MDSJ年次集会

第7回パーキンソン病・運動障害疾患コンgresは2013年10月10-12日、吉井文均先生を会長に東京、京王プラザホテルにて開催されます。7月24日に演題登録が締め切られたところです。

4. 会員名簿改訂について

2年に一度の会員名簿の改訂作業中です。今回はホームページを利用して会員情報の確認、更新を行っ

ています。登録情報はMDSJホームページの「登録情報変更フォーム」にアクセスし、確認できます。

5. 次期MDSJ役員ならびに実行委員の選出

MDSJ 次期役員ならびに実行委員の選出作業が行われています。次期役員候補、実行委員候補者各3名が推薦されています。信任、選出のための選挙は8月7日から20日の間に、電子投票により行われる予定です。

6. MDS-UPDRS日本語版

新しいUPDRS (MDS-UPDRS) の日本語版が7月、Movement Disorder Society (MDS) より承認されました。そのPDFはMDSホームページのRating Scale サイト (http://www.movementdisorders.org/publications/rating_scales/) に掲載されています。

7. Unified Dyskinesia Rating Scale (UDysRS) 日本語版作成について

MDSが作成したパーキンソン病患者のジスキネジア評価スケールUDysRSの日本語版を作成中です。現在、暫定翻訳が終了し、(訳語の語感や理解度を試す) コグニティブテスト作業を行っています。

8. 事務局の変更

4月よりMDSJ事務局が一般社団法人学会支援機構から、(株) コンベンションリンケージ内に移動しました。連絡先は〒102-0075 東京都千代田区三番町2 三番町KSビル、Tel: 03-3263-8697、Fax: 03-3263-8693、mail: mdsj@secretariat.ne.jpです。

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>

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-ingelheim.co.jp/>






世界で**10**[※]万人以上の患者様が脳深部刺激療法を受けられています。
※累計の人数です

Medtronic DBS Therapy
脳深部刺激療法を通して、多くの患者様をサポートしていきたい。
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 <http://www.medtronic.co.jp>




GlaxoSmithKline

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



患者さんのために
信頼と愛がいっぱいつまった

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



NOVARTIS

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/>

からだ・くらし・すこやかに



大日本住友製薬

www.ds-pharma.co.jp

会告

第7回パーキンソン病・運動障害疾患コンgresプログラム

2013年10月10日（木）	
8:30～ 9:30	オープニングセミナー1 よくわかる遺伝性パーキンソン病研究 ―最近の進歩― Chair：植木 彰（希望病院のぞみ高次脳機能研究所）／坪井義夫（福岡大学） 1) 新たに見つかった遺伝性パーキンソン病の臨床像 富山弘幸（順天堂大学） 2) 遺伝性パーキンソン病から迫るパーキンソン病の発症メカニズム 望月秀樹（大阪大学） 共催：アルフレッサ ファーマ（株）
9:30～10:30	オープニングセミナー2 レボドパ誘発ジスキネジアの基礎と臨床 Chair：宇川義一（福島県立医科大学）／横地正之（国際医療福祉大学） 1) ジスキネジアの発症機序 富山誠彦（青森県立中央病院） 2) ジスキネジアと脱抑制性の行動異常 前田哲也（秋田県立脳血管研究センター） 共催：日本ベーリンガーインゲルハイム（株）
10:45～11:45	オープニングセミナー3 てんかんとMovement Disorder Chair：梶 龍児（徳島大学）／瀬川昌也（瀬川小児神経学クリニック） 1) くすぶり型辺縁系脳炎とFaciobrachial dystonic seizure 松本理器（京都大学） 2) 振戦を伴う家族性てんかん（良性成人型ミオクロヌステんかん（BAFME）） 大沼悌一（むさしの国分寺クリニック） 共催：大塚製薬（株）
12:00～13:00	ランチョンセミナー1 脳深部刺激療法の長期効果 Chair：山本光利（高松神経内科クリニック）／片山容一（日本大学） 1) パーキンソン病に対する視床下核DBSの長期効果 梅村 淳（順天堂大学） 2) ジストニアに対する脳深部刺激の長期効果 平 孝臣（東京女子医科大学） 共催：日本メドトロニック（株）
13:15～14:15	オープニングセミナー4 血管障害とパーキンソニズム Chair：鈴木則宏（慶應義塾大学）／阿部康二（岡山大学） 1) 脳血管性パーキンソニズム 北川一夫（大阪大学） 2) 脳血管性進行性核上性麻痺 藤村晴俊（刀根山病院） 共催：ノバルティス ファーマ（株）
14:15～15:15	オープニングセミナー5 パーキンソン病の新しい診断法 Chair：織茂智之（関東中央病院）／柴崎 浩（京都大学） 1) MR parkinsonism index 山脇健盛（広島市民病院） 2) パーキンソン病診断に有用な表面筋電図検査 横地房子（東京都立神経病院） 共催：エフピー（株）
15:15～16:15	オープニングセミナー6 小脳機能の評価法 Chair：西澤正豊（新潟大学脳研究所）／清水夏繪（帝京大学） 1) 小脳症状の定量的評価法 笥 慎治（東京都医学総合研究所） 2) 臨床評価スケールの現状と問題点 小野寺 理（新潟大学脳研究所）
16:45～17:45	オープニングセミナー7 レビー小体型認知症をめぐる最近の話題 Chair：小阪憲司（メディカルケアコートクリニック）／森 秀生（順天堂越谷病院） 1) 病理から見た病態について 村山繁雄（東京都健康長寿医療センター研究所） 2) 臨床症状の特徴と治療の可能性 森 悦朗（東北大学）
17:45～18:45	オープニングセミナー8 MDS-UPDRS日本語版 Chair：菊地誠志（北海道医療センター）／吉井文均（東海大学） 1) 作成の経緯と諸外国版認定の現状 柏原健一（岡山旭東病院） 2) 実際の評価法およびUPDRS との相違点 長谷川一子（相模原病院） 共催：大日本住友製薬（株）
19:00～21:00	レセプション

2013年10月11日 (金)

8:00~ 9:00	教育講演1 Chair: 田代邦雄 (北祐会神経内科病院) / 黒岩義之 (帝京大学医学部附属溝口病院) 1) ^{123}I -FP-CIT の基礎と臨床 福山秀直 (京都大学) 2) MRIによるパーキンソニズムの鑑別診断 佐々木真理 (岩手医科大学医歯薬総合研究所)
9:00~11:00	シンポジウム1 パーキンソン病治療における問題症状 Chair: 近藤智善 (リハビリテーション花の舎病院) / 大熊泰之 (順天堂大学医学部附属静岡病院) 1) 姿勢異常 村田美穂 (国立精神・神経医療研究センター病院) 2) 衝動制御障害および関連障害の病態と治療 三輪英人 (順天堂大学医学部附属練馬病院) 3) 日中の眠気と睡眠発作 森 秀生 (順天堂越谷病院)
11:00~12:00	ポスターセッション
12:00~13:00	ランチョンセミナー2 パーキンソン病における中枢アデノシン受容体の役割 Chair: 伊東秀文 (和歌山県立医科大学) / 村松慎一 (自治医科大学) 1) パーキンソン病における中枢神経系のアデノシン受容体の役割~基礎研究の紹介~ 野元正弘 (愛媛大学) 2) 臨床の立場から 近藤智善 (リハビリテーション花の舎病院) 共催: 協和発酵キリン (株)
13:30~15:30	シンポジウム2 運動症状出現以前のパーキンソン病の診断は可能か? Chair: 水野美邦 (順天堂大学) / 中島健二 (鳥取大学) 1) 非運動症状の組み合わせでパーキンソン病の発症は予測できるか? 高橋一司 (東京都立神経病院) 2) ^{123}I -FP-CIT, MIBG scan でパーキンソン病の発症は予測できるか? 石井賢二 (東京都健康長寿医療センター研究所) 3) 髄液, 血清の α -synucleinの定量などでパーキンソン病の発症は予測できるか? 徳田隆彦 (京都府立医科大学)
15:30~17:00	ビデオセッション Chair: 柳澤信夫 (東京工科大学) / 中野今治 (東京都立神経病院) 1) なぜ動く? 発現機序から考える随意運動と不随意運動 藤本健一 (自治医科大学) 2) てんかん発作か不随意運動か 廣瀬源二郎 (浅ノ川総合病院脳神経センター)
17:00~17:30	総会
18:00~21:30	イブニングビデオセッション Chair: 宇川義一 (福島県立医科大学) / 吉井文均 (東海大学) Commentators: 水野美邦 (順天堂大学) / 柳澤信夫 (東京工科大学) 柴崎 浩 (京都大学) / 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 (東京都立神経病院) / 梶 龍児 (徳島大学)

2013年10月12日 (土)

8:00~ 9:00	教育講演2 Chair: 野村芳子 (瀬川小児神経学クリニック) / 横地房子 (東京都立神経病院) 1) 痙縮に対するバクロフェン髄腔内投与療法 貴島晴彦 (大阪大学) 2) パーキンソン病に対するDBSの管理調整の基本 深谷 親 (日本大学)
9:00~11:00	シンポジウム3 パーキンソン病の先進医療 iPS細胞をめぐって Chair: 久野貞子 (京都四条病院) / 辻 省次 (東京大学) 1) 神経疾患iPS 細胞の現状と展望 井上治久 (京都大学iPS 細胞研究所) 2) iPS細胞を用いた再生医学および疾患・創薬研究 岡野栄之 (慶應義塾大学) 3) パーキンソン病に対するiPS 細胞を用いた細胞移植治療 土井大輔 (京都大学iPS細胞研究所)
11:00~12:00	ポスターセッション
12:00~13:00	ランチョンセミナー3 ドパミンアゴニストの選択とDrug delivery system (DDS) Chair: 武田 篤 (東北大学) / 寺山靖夫 (岩手医科大学) 1) DDSの基礎と臨床への応用 栗崎玲一 (熊本南病院神経難病センター) 2) DDSを考慮したドパミンアゴニストの選択 大山彦光 (順天堂大学) 共催: グラクソ・スミスクライン (株)
13:30~15:00	Controversy Chair: 葛原茂樹 (鈴鹿医療科学大学) / 河村 満 (昭和大学) 1) パーキンソン病の動物モデルは有用か Yes 高橋良輔 (京都大学) / No 服部信孝 (順天堂大学) 2) Psychogenic movement disorderは心因性である Yes 福武敏夫 (亀田メディカルセンター) / No 山田和慶 (熊本大学医学部附属病院)



MDSJ
Movement Disorder Society of Japan (MDSJ)

基礎研究の
臨床応用を
めざして

**第7回
パーキンソン病・
運動障害疾患
コンgres**

●シンポジウム1
パーキンソン病治療における
問題症状

●シンポジウム2
運動症状出現以前の
パーキンソン病の診断は可能か?

●シンポジウム3
パーキンソン病の先進医療
iPS細胞をめぐる

2013年10月10日(金)～12日(日)
京王プラザホテル

大会長 吉井 文均 (東海大学医学部 神経内科)

www.c-linkage.co.jp/mdsj7/

日本パーキンソン病・運動障害疾患学会

■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ケージ内
TEL:03-3263-8698 FAX:03-3263-8693
E-mail:mdsj7@c-linkage.co.jp

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 2013年10月1日

発行者 MDSJ©

Contents

1. Controversy: 高尿酸血症は神経保護作用があるか
長谷川 一子/澤田 秀幸 1
2. Review: 大脳基底核の直接路と間接路の機能分離 疋田 貴俊 4
3. 会務報告: 柏原 健一 8
4. 会告: 第7回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres
プログラム 10