

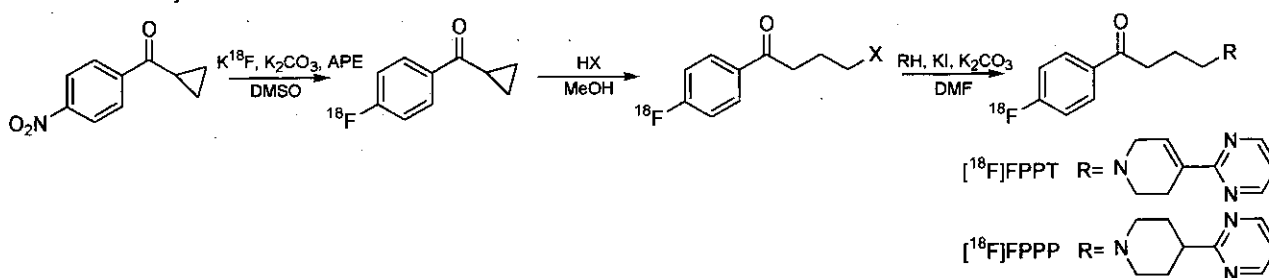
Table 2 Receptor Affinity of Butyrophenones

	IC ₅₀ (nM)		
	5-HT _{1A} ^{a)}	α ₁ ^{b)}	D ₂ ^{c)}
FPPT	45.8	6.79	94.7
FPPP	266	18.5	292

IC₅₀ value of a) [³H]8-OH-DPAT, b) [³H]prazosin or c) [³H]raclopride binding to rat brain preparation by 1-N-[3-(4-fluorobenzoyl)propyl]-4-(2-pyrimidinyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine (FPPT) and 1-N-[3-(4-fluorobenzoyl)propyl]-4-(2-pyrimidinyl)pyridine (FPPP). From *The Pharmaceutical Society of Japan 119th Annual Meeting (Tokushima, Japan, 1999)*

Figure 4 Synthetic Scheme

Indirect Pathway



Direct Pathway

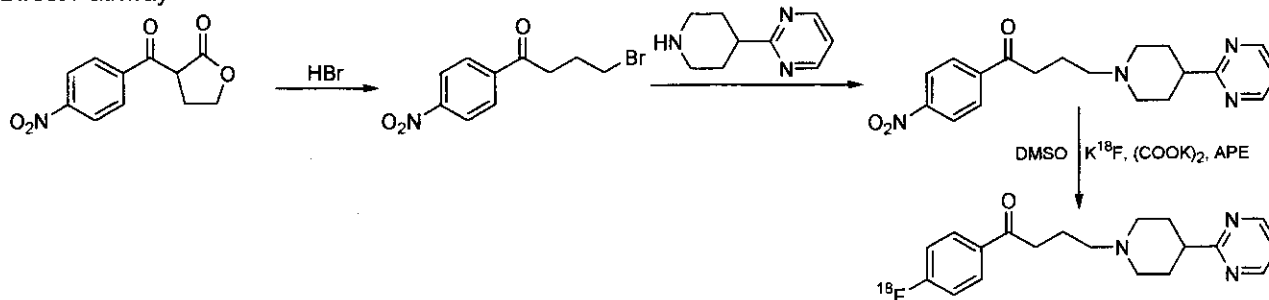
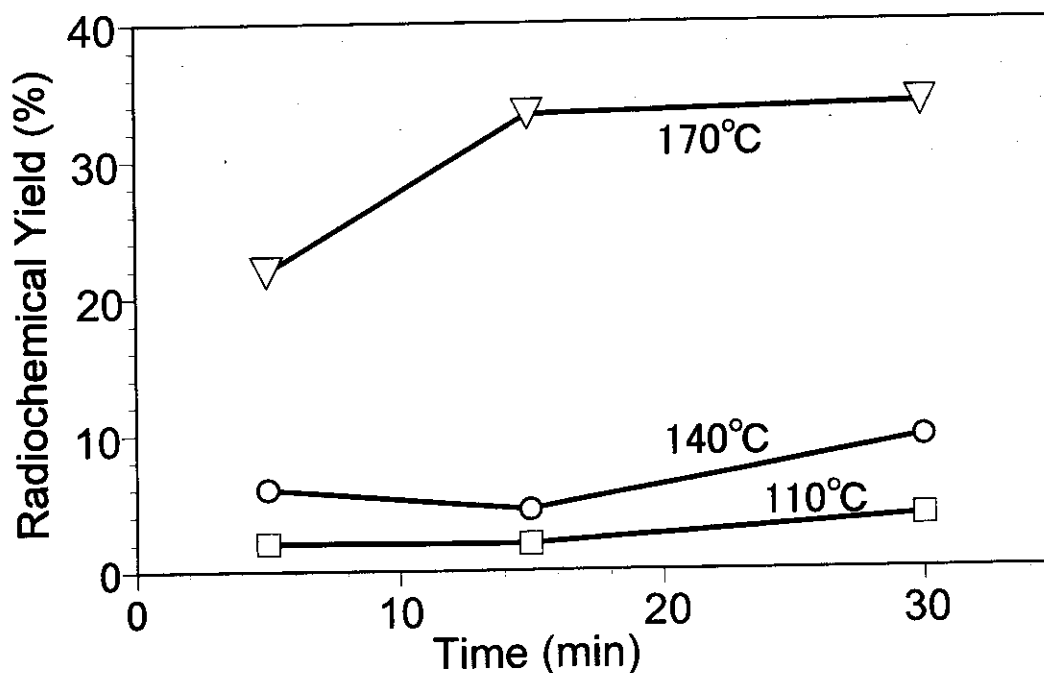


Table 3 Radiochemical Yield of $[^{18}\text{F}]$ Butyrophenones *via* Indirect Pathway

Product	$[^{18}\text{F}]$ FPPT		$[^{18}\text{F}]$ FPPP	
	Chloride	Bromide	Chloride	Bromide
Halide	Chloride	Bromide	Chloride	Bromide
Solvent	DMF DMSO	DMF DMSO	DMF DMSO	DMF DMSO
Radiochemical Yield (%)	17.3 5.2	26.1 0.5	2.4 3.3	Trace No Reaction

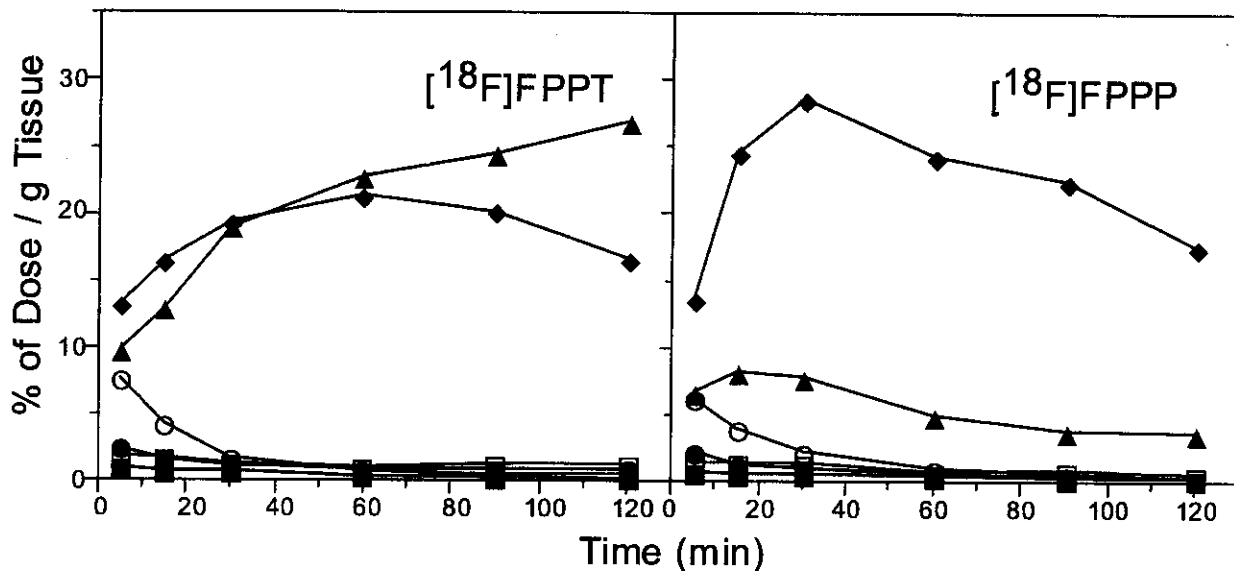
Radiochemical yield of the respective compound *via* indirect pathway based on total 4-halo-4'- $[^{18}\text{F}]$ fluorobutyrophenone was obtained by radio-HPLC analysis. Reaction was carried out in the presence of KI and K_2CO_3 .

Figure 5 Radiochemical Yield of $[^{18}\text{F}]$ FPPP *via* Direct Pathway



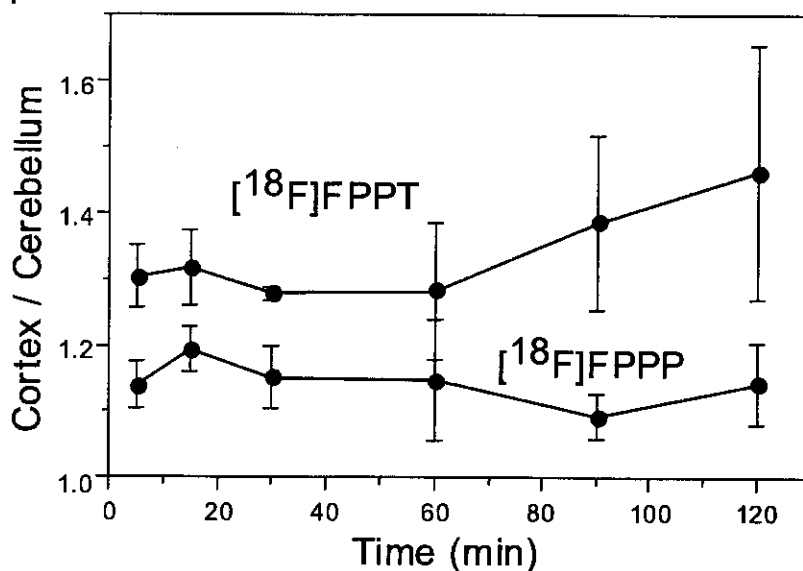
Radiochemical yield of $[^{18}\text{F}]$ FPPP *via* direct pathway based on total $[^{18}\text{F}]$ fluoride was obtained by radio-TLC analysis. Reaction was carried out in DMSO in the presence of a catalyst, aminopolyether (APE, Kryptofix 222 (Merck, Germany)), and $(\text{COOK})_2$.

Figure 6 Biodistribution of Fluorine-18 Labeled Butyrophenones in Mice



Organ distribution after i.v. injection of the respective ligand to ddy mice. Each point presents mean value of four animals. The relationship between symbols and represented organs are as follows;
 ▲-▲ liver, | - | pancreas, ○-○ brain, ●-● heart, □-□ bone, ■-■ blood.

Figure 7 Cortex to Cerebellum Ratio of Fluorine-18 Labeled Butyrophenones in Mouse Brain



Cortex to Cerebellum ratio after i.v. injection of the respective ligand to ddy mice. Data represents mean and S.E. of four animals.

脳内の各領域の取り込みを比較すると、受容体が少ない部位である小脳の分布が最も小さかった。皮質対小脳比をとり両化合物を比較すると親和性に勝る ^{18}F FPPT の比がより大きくしかも経時的に増大する傾向が認められた(図7)。これらの事実より ^{18}F FPPT が α_1 受容体リガンドとして有効であることが示唆された。

F. β アドレナリン測定剤 ^{11}C Carazolol の実用的合成法

^{11}C Carazolol(図8)は Berridge らの報告した心筋 β 受容体の測定剤である。我々はこの標識体の中枢 β 受容体測定への適用を考え、その実用的な製造法について検討した。合成法は図8に示すように炭素-11 標識アセトン合成中間体として用いる。この反応は無水条件を要求される有機金属試薬である CH_3Li のハンドリングと、合成複製物である ^{11}C t-ブタノールの生成を下げること、そして還元反応の際揮発性のアセトンをどうやってとじ込めておくかが注意しなくてはならない点である。

サイクロトロン(CYPRIS HM-18, 住友重機械工業)によって加速されたプロトンを高純度窒素に照射し ^{11}C CO₂を得た。ヨウ化メチル合成装置(CUPID, 住友重機械工業)を用いて、これを30mL/minの流速で0.1mLの1M CH_3Li 無水エーテル溶液に吹き込んだ。ついで desisopropyl carazolol (1.2mg), NaBH_3CN (0.5mg), 酢酸 (2.5 μL)のメタノール溶液 (0.25mL)を加え、密栓して100 $^\circ\text{C}$ にて10分間反応させた。冷却後反応液を液体クロマトグラフィーで分析した。

^{11}C アセトンを介する合成例はいくつか報告されているが、有機金属複合体に水を加え、生成するアセトンを蒸留して取り出す2ポット法を採用していた。最近 Elsinga らは、有機金属複合体に原料アミンと還元剤を加えるワンポット法により

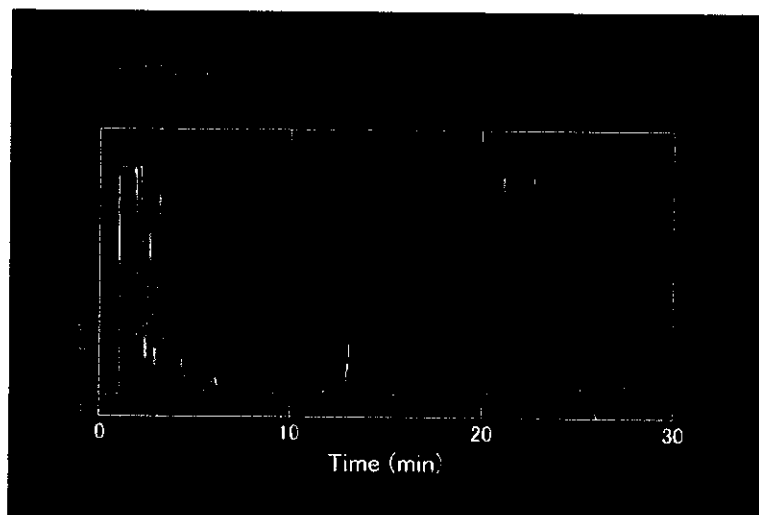
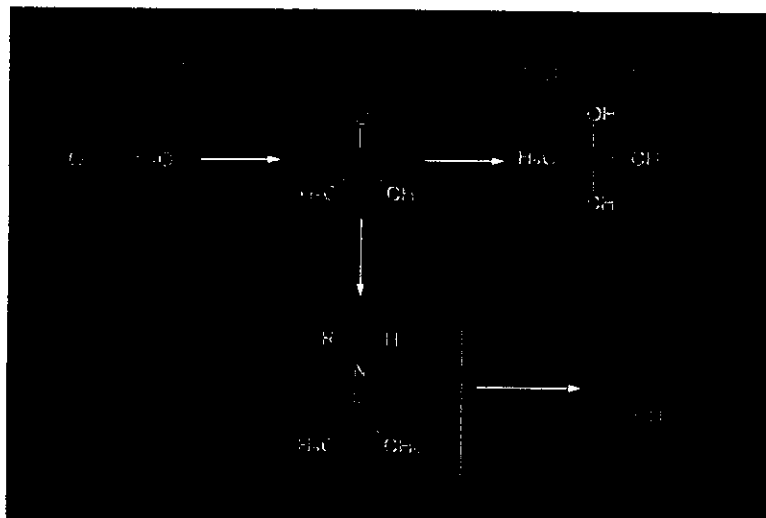
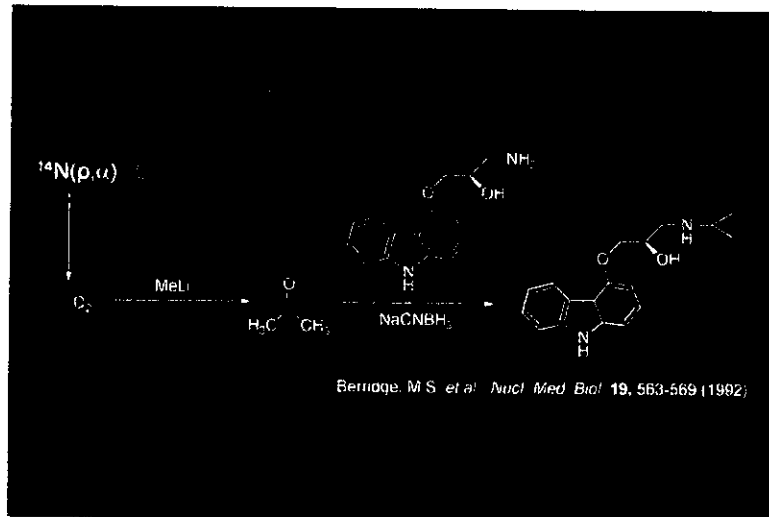
CGP12388 を合成した。本研究ではこの方法を ^{11}C carazolol 合成に適用した。クロマトグラムを図10に示す。36%の放射化学的収率で ^{11}C carazolol を合成することができた。比放射能は54GBq/ μmol 、放射科学低純度は98%と十分実用に耐えるものであった。

G. 結論

本研究ではドーパミン受容体リガンド、 β -アドレナリン受容体リガンドの合成を整備した。また、現在適当な測定剤の存在しない α_1 -ノルアドレナリン受容体測定剤の開発を行った。高い親和性、特異性を有するリガンド ^{18}F FPPT の標識合成に成功した。これを ddY マウスに尾静注したところ皮質-小脳比の経時的な向上が認められ、この薬剤の有用性が示唆された。さらに、薬剤を使った応用研究として動物PETを用いた脳ドーパミン受容体の加齢変化を検討した。PETと *in vitro* ARG の間で加齢変化の時間経過が異なっており、受容体蛋白結合能の低下を補償する *in vivo* メカニズムの存在を示唆していると考えられた。

H. Reference

- Berridge, MC, Cassidy, EH, Terris, AH and Vesselle, JM, Preparation and *in vivo* binding of ^{11}C carazolol, a radioligand for the beta-adrenergic receptor. Nucl. Med. Biol. 19: 563-569 (1992).
- Elsinga, PH, van Waade, A, Jaeggi, KA, Schreiber, G, Helldoorn, M and Vaalburg, W, Synthesis and evaluation of (S)-4-(3-(2- ^{11}C isopropylamino)-2-hydroxypropoxy)-2H-benzimidazol-2-one ((S)- ^{11}C CGP 12388) and (S)-4-(3-((1- ^{18}F fluoroisopropyl)amino)-2-hydroxypropoxy)-2H-benzimidazol-2-one



((S)-[¹⁸F]fluoro-CGP 12388) for visualization of β -adrenoceptors with positron emission tomography. *J. Med. Chem.* 40: 3829-3825 (1997).

Hamacher, K and Hamkens, W, Remote controlled one-step production of ¹⁸F labeled butyrphenone neuroleptics exemplified by the synthesis of n.c.a. [¹⁸F]N-methylspiperone. *Appl. Radiat. Isot.* 46: 911-916 (1995).

Lui, E, Chirakal, R and Firnau, G, Enzymatic synthesis of (-)-6-[¹⁸F]-fluoronorepinephrine from 6-[¹⁸F]-fluorodopamine by dopamine β -hydroxylase. *J. Labelled Compds. Radiopharm.* 31: 503-521 (1998).

Ryu, JH, Yanai, K and Watanebe, T, Marked increase in histamine H₃ receptors in the striatum and substantia nigra after 6-hydroxydopamine-induced denervation of dopaminergic neurons: and autoradiographic study. *Neurosci. Lett.* 178: 19-21 (1994).

Yurek, LT, Hipkens, SB, Herbert, MA, Gash, DM and Gerhardt, GA, Age-related decline in striatal dopamine release and motoric function in Brown Norway / Fisher344 hybrid rats. *Brain Res.* 791: 246-256 (1998).

I. 研究発表

1論文発表

Hatano, K, Suzuki, M, Kato, T, Sakiyama, Y, Kawasumi, Y and Ito, K, Quantification methods of dopamine receptors in rat brain by PET - A comparative study. *Neuroimage* 11: S63 (2000)
Suzuki, M, Hatano, K, Sakiyama, Y, Kawasumi, Y, Kato, T and Ito, K, Age-related changes of dopamine D1-like and D2-like receptor binding in the F344/N rat striatum revealed by positron

emission tomography and in vitro autoradiography. *Synapse* (submitted).

2学会発表

Hatano K, Assessments of neurodegenerative disorders by PET and radiolabeled biomarkers. 3rd Japan-Germany Workshop "Medical problems posed by an aging population", Dec. 16, 1998, Munich, Germany

鈴木 満, 篠野健太郎, 寄山陽二郎, 川角保広, 加藤隆司, 伊藤健吾「PET を用いた老化によるラット脳ドーパミン D2 受容体結合変化の検討」日本薬学会第 119 回年会, 1999.3.28-31, 徳島
Suzuki M, Hatano K, Sakiyama Y, Kawasumi Y, Kato T, Ito K Age-related decrease in striatal dopamine D1 and D2 receptor binding in Fischer 344 rats revealed by positron emission tomography. 13th International Symposium on Radiopharmaceutical Chemistry, St. Louis, June 27 - July 1, U.S.A.

鈴木 満, 篠野健太郎, 寄山陽二郎, 川角保広, 加藤隆司, 伊藤健吾「老化に伴うラット線条体ドーパミン D1, D2 受容体の結合変化の PET による検討(その1)」第 39 回日本核医学会総会;1999.10.5-7, 秋田

鈴木 満, 篠野健太郎, 寄山陽二郎, 川角保広, 加藤隆司, 伊藤健吾 PET 及び in vitro ARG 法によるドーパミン受容体結合の加齢変化の検討 第40回日本核医学会総会 平成12年11月1-3日 神戸

Hatano K, Suzuki M, Sakiyama Y, Kawasumi Y, Kato T and Ito K. "Age-dependent decline of striatal dopamine D1 and D2 receptor binding in F344/N rats revealed by PET and in vitro ARG" Fifth Japan-China Joint Seminar on Radiopharmaceutical Chemistry, September

25-27, 2000, Sendai, Japan.

Hatano K, Suzuki M, Kato T, Sakiyama Y, Kawasumi Y and Ito K. "Quantification methods of dopamine receptors in rat brain by PET - A comparative study" Neuroreceptor Mapping '00, 9-11 June 2000, New York city, USA.

篠野健太郎、鈴木 満、寄山陽二郎、川角保広、加藤隆司、伊藤健吾「PET 及び in vitro ARG 法による加齢に伴うラット線条体ドーパミン D1, D2 受容体結合変化の検討」第 23 回日本基礎老化学会大会 2000.6.28-30 大府

鈴木 満、篠野健太郎、寄山陽二郎、川角保広、加藤隆司、伊藤健吾 PET 及び in vitro ARG 法による加齢に伴うラット線条体ドーパミン D2 受容体結合変化の検討 日本薬学会第 120 年会, 2000.3.28-31, 岐阜

J. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

錐体外路系疾患診断および神経学的評価に関する研究
「パーキンソン病における黒質線条体ドパミン神経の障害と
大脳皮質局所脳血流量との関連について」

分担研究者 加知 輝彦（国立療養所中部病院神経内科医長）

パーキンソン病における黒質線条体ドパミン神経の障害と大脳皮質局所脳血流量との関連について検討した。対象はパーキンソン病 20 例（年齢 67.4±6.4 歳，罹病期間 1 年～22 年，重症度 Hoehn-Yahr scale I～IV 度）。¹⁸F-FDOPA PET と ¹²³I-IMP SPECT をほぼ同時期に施行し，尾状核，被殻の ¹⁸F-FDOPA 取込み率（Ki 値）と大脳皮質局所脳血流量を算出した。ステップワイズ回帰分析法を用いて検討したところ，尾状核 Ki 値は頭頂葉の脳血流量と，被殻 Ki 値は前頭葉の脳血流量とそれぞれ密接な関連のあることが示された。この結果は大脳基底核と大脳皮質間にまたがる 2 つの loop，すなわち motor loop（被殻と運動関連皮質である前頭葉），と complex loop（尾状核と認知機能関連皮質である頭頂連合野）の存在を裏付けていると考えられた。

A. 研究目的

我々の初年度の研究において，パーキンソン病患者では痴呆を伴わなくとも，両側後頭葉，とくに視覚連合野において脳血流が低下していることが判明し（図 1），さらに，右視覚連合野と右頭頂葉後部での血流低下がレーブン色彩マトリックステストの成績低下と強く相関していたことがわかった。これらの結果はパーキンソン病における視覚認知障害を反映している所見と考えた。

次年度では，黒質線条体ドパミン神経の障害を客観的，定量的に評価することのできる ¹⁸F-FDOPA PET を用い，パーキンソン病患者の線条体における ¹⁸F-FDOPA 取込み率と，運動機能障害度（UPDRS motor examination score），各種認知機能検査成績（Mini Mental State Examination，レーブン色彩マトリックステスト，コース立方体組合せテスト，Wechsler Adult Intelligence Scale - Revised）との関連性につき

検討した。その結果，線条体 ¹⁸F-FDOPA 取込み率の低下は運動機能のなかでも筋強剛，動作緩慢の重症度と強く関連しており，認知機能障害は線条体のなかでも尾状核の ¹⁸F-FDOPA 取込み率の低下とより強く関連していることがわかった（図 2）。さらに，¹²³I-IMP SPECT ARG 法により局所脳血流を測定し，その局所脳血流変化と密接に関連する因子について，重回帰分析とステップワイズ回帰分析を用い検討したところ，パーキンソン病では各脳部位によって局所血流変化に影響する要因が異なっており，前頭葉，前帯状回の血流低下は罹病期間と，側頭葉，頭頂葉，後頭葉，後帯状回の血流低下は認知機能障害の程度とそれぞれ密接な関連のあることが示された。

そこで，最終年度の今回は，¹⁸F-FDOPA PET と ¹²³I-IMP SPECT を用い，パーキンソン病における黒質線条体ドパミン神経の障害と大脳皮質局所脳血

流量との関連性を調べることを目的とした。

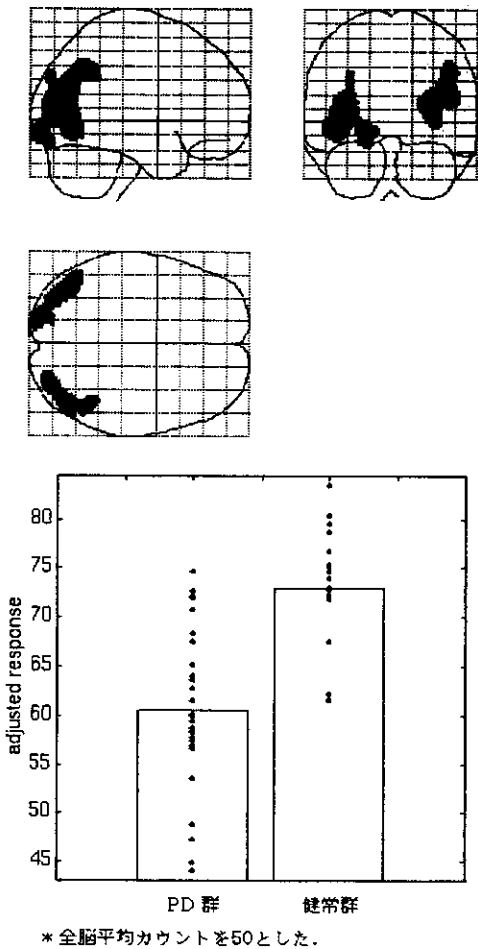


図1. パーキンソン病群で局所脳血流が低下している部位

B. 研究方法

¹⁸F-FDOPA PET

対象はパーキンソン病患者 20 例で、年齢は 67.4 ± 6.4 歳、罹病期間は 1 年～22 年で、重症度 Hoehn-Yahr scale は I～IV 度を含んでいる。

PET スキャンは ¹⁸F-FDOPA (80～180 MBq) を 30 秒間かけて静注し、その直後から 94 分間、撮像した。¹⁸F-FDOPA 静注後 25 分から 94 分までの撮像画像から、¹⁸F-FDOPA 取り込み率 (Ki 値) を Patlak and Blasberg のグラフ解析法をもちい算出した。

MR 画像との重ね合わせをおこない、両側尾状核、両側被殻に関心領域をそれぞれ設定した。

¹²³I-IMP SPECT

SPECT は ¹²³I-IMP 222 MBq を静注し、その 10 分後に動脈採血を行い、15 分後から 30 分間、安静仰臥位、閉眼の状態では撮像した。SPECT 装置は東芝製 GCA7200A を用い、128 × 128 マトリックスで撮影した。

得られた脳血流量画像上で前頭葉、側頭葉、頭頂葉、後頭葉に関心領域を設定し、各部位の局所脳血流量を算出した。

パーキンソン病における黒質線条体ドパミン神経の障害と大脳皮質局所脳血流量との関連性についてステップワイズ回帰分析法を用いて検討した。目的変数として線条体における FDOPA Ki 値を、説明変数として、上記関心領域における大脳皮質局所脳血流量を用いた。

C. 研究結果

ステップワイズ回帰分析の結果は、尾状核では頭頂葉のみを説明変数とすることにより、有意な相関を認めた (相関係数 0.647, R² 値 0.419, p 値 0.002)。一方、被殻では前頭葉のみを説明変数とすることにより、有意な相関を認めた (相関係数 0.537, R² 値 0.288, p 値 0.015)。

D. 考察

今回の結果より尾状核 ¹⁸F-FDOPA 取り込み率は頭頂葉の脳血流量と、被殻 ¹⁸F-FDOPA 取り込み率は前頭葉の脳血流量とそれぞれ密接な関連のあることが示された。

昨年度までの結果で、レーブン色彩マトリックステスト、Kohs 立方体テスト、Wechsler Adult Intelligence Scale - Revised のうちの動作性 IQ は尾状

核の ^{18}F -FDOPA 取込み率の低下とのみ相関関係を認めたこと、側頭葉、頭頂葉、後頭葉、後帯状回の局所脳血流低下は罹病期間、運動機能障害などよりもむしろ認知機能障害とより強い関連をもっていたこと、そして尾状核 ^{18}F -FDOPA 取込み率は頭頂葉の脳血流量と密接な関連があるという今回の結果を考え併せると、尾状核へ投射するドーパミン神経線維は運動機能だけでなく、認知機能とも密接な関連のあることが推測された。言い換えると、パーキンソン病の認知機能低下は尾状核へ投射するドーパミン神経線維の障害が影響している可能性が示唆された。

一方、被殻 ^{18}F -FDOPA 取込み率が前頭葉の脳血流量と密接な関連のあった結果から、被殻へ投射するドーパミン神経線維は尾状核へ向かう線維よりも、より強く運動機能に関連があることが示唆された。

E. 結論

これまで3年間における各種脳機能画像を用いたパーキンソン病の研究結果から、被殻へ投射している黒質線条体ドーパミン神経の障害は前頭葉皮質機能障害を伴いながら、主に運動機能低下を招き、一方、尾状核へ投射している黒質線条体ドーパミン神経の障害は主に頭頂葉皮質機能障害を併発し、認知機能障害を生ずるといった病態仮説を結論づけるに至った。

F. 共同研究者

国立療養所中部病院神経内科

阿部祐士，山田孝子，鷺見幸彦

国立療養所中部病院長寿医療研究センター生体機能研究部

新畑 豊，加藤隆司，斎藤敦子，旗野健太郎，

川角保広，伊藤健吾

図2. 各種臨床症候と線条体 ^{18}F -FDOPA Ki 値との相関関係

	尾状核	被殻	被殻(前部)	被殻(後部)
UPDRS motor score				
Total	0.618**	0.607**	0.582**	0.615**
Rigidity	0.512*	0.449*	0.476*	0.391*
Bradykinesia	0.474*	0.428*	0.447*	0.382*
Tremor	-	-	-	-
MMSE	0.631**	0.573**	0.615**	0.484**
RCPM	0.432*	-	-	-
Kohs	0.561*	-	-	-
WAIS-R(IQ)	-	-	-	-
WAIS-R(VIQ)	-	-	-	-
WAIS-R(PIQ)	0.618*	-	-	-

(数値は相関係数 * $p < 0.05$, ** $p < 0.005$)

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 伊藤健吾，永野敦子，新畑 豊，中村昭範，川角保広，加藤隆司，旗野健太郎，阿部裕士，堀部賢太郎，山田孝子，加知輝彦：脳の機能画像 — 正常老化および痴呆性疾患を対象として— 福井核医学研究会記録集 71-4, 2000.

2) 中村昭範，加知輝彦，堀部賢太郎，山田孝子，加藤隆司，伊藤健吾：アルツハイマー病の臨床検査と診断への応用—電気生理学的検査. 脳の科学 (2000年増刊号) : 199-203, 2000

3) 中村昭範，加藤隆司，山田孝子，堀部賢太郎，斎藤敦子，加知輝彦，伊藤健吾：脳磁図とPETを併用した高次脳機能解析. 脳の科学, 22:633-638, 2000

4) Nagano AS, Ito K, Kato T, Arahata Y, Kachi T, Hatano K, Kawasumi Y, Nakamura A, Yamada T, Abe Y, Ishigaki T : Extrastriatal Mean Regional Uptake of Fluorine-18-FDOPA in the Normal Aged Brain - An Approach Using MRI-Aided Spatial Normalization . NeuroImage 2000;11:760-766.

2. 学会発表

1) 新畑 豊, 平山正昭, 祖父江元, 加知輝彦, 阿部祐士, 山田孝子, 柳澤信夫, 加藤隆司, 伊藤健吾 : パーキンソン病におけるドーパミン神経系の障害と大脳皮質糖代謝の関連に関する検討 第41回日本神経学会総会 1999.5.24-26 松本

2) 加藤隆司, 中村昭範, 加知輝彦, 鷺見幸彦, 阿部祐士, 山田孝子, 堀部賢太郎, 伊藤健吾 : パーキンソン病の中脳におけるドーパミン神経系の変化の [F-18] FDOPA PET による検討 第41回日本神経学会総会 1999.5.24-26 松本

3) 中村昭範, 加藤隆司, 加知輝彦, 鷺見幸彦, 阿部祐士, 堀部賢太郎, 岩井克成, 山田孝子, 伊藤健吾 : ヒト運動視の加齢変化 第41回日本神経学会総会 1999.5.24-26 松本

4) 阿部祐士, 加知輝彦, 鷺見幸彦, 山田孝子, 堀部賢太郎, 岩井克成, 中村昭範, 加藤隆司, 伊藤健吾 : 痴呆を伴う ALS における線条体 F-18-DOPA 取り込みの検討 第41回日本神経学会総会 1999.5.24-26 松本

5) 堀部賢太郎, 中村昭範, 鷺見幸彦, 山田孝子, 阿部祐士, 岩井克成, 加藤隆司, 伊藤健吾, 加知輝彦 : 体性感覚誘発磁界 (SEF) の加齢変化 - habituation の視点から - 第41回日本神経学会総会 1999.5.24-26 松本

6) 山田孝子, 中村昭範, 堀部賢太郎, 阿部祐士, 加藤隆司, 岩井克成, 鷺見幸彦, 伊藤健吾, 加知輝彦 : パーキンソン病の聴覚認知機構 - 脳磁図による

検討 - 第41回日本神経学会総会 1999.5.24-26 松本

7) 中村昭範, 堀部賢太郎, 文堂昌彦, 山田孝子, 河津省司, 杉本 亨, 加知輝彦, 加藤隆司, 伊藤健吾, 金桶吉起, 柿木隆介 : 視覚認知の加齢変化 第15回日本生体磁気学会大会 2000.5.26-27 つくば市

8) 伊藤健吾, 新畑 豊, 齋藤敦子, 加藤隆司, 中村昭範, 篠野健太郎, 川角保広, 阿部祐士, 山田孝子, 加知輝彦 : パーキンソン病における脳機能障害の画像解析 - ドーパミン神経系機能と脳糖代謝の関連についての検討 - 日本核医学会第50回中部地方会 2000年6月17日 岐阜

9) Hatano K, Suzuki M, Sakiyama Y, Kawasumi Y, Kato T and Ito K. : "Age-dependent decline of striatal dopamine D1 and D2 receptor binding in F344/N rats revealed by PET and in vitro ARG" Fifth Japan-China Joint Seminar on Radiopharmaceutical Chemistry, September 25-27, 2000, Sendai, Japan.

10) 中村昭範, 河津省司, 右代谷昇, 濱崎淳洋, 山田孝子, 堀部賢太郎, 文堂昌彦, 加知輝彦, 加藤隆司, 伊藤健吾 : 脳機能解析統合ソフト開発の試み 第1回脳磁場ニューロイメージング 2000年11月29日~12月1日 岡崎

11) 堀部賢太郎, 祖父江元, 中村昭範, 山田孝子, 鷺見幸彦, 加知輝彦, 加藤隆司, 伊藤健吾, 柳澤信夫 : 仮現運動の Oddball 課題を用いた, 運動視の弁別課程の検討 第30回日本臨床神経生理学会学術大会 2000年12月13~15日 京都

12) 山田孝子, 中村昭範, 堀部賢太郎, 鷺見幸彦, 加知輝彦, 柳澤信夫 : 聴覚中間潜時誘 磁界の加齢変化 第30回日本臨床神経生理学会学術大会 2000年12月13~15日 京都

13) 加藤隆司, 新畑 豊, 齋藤敦子, 中村昭範, 篠

野健太郎, 伊藤健吾, 阿部祐士, 山田孝子, 堀部賢太郎, 鷺見幸彦, 加知輝彦, 河津省司: 中脳領域の PET 画像の統計学的 mapping に関する検討. 日本核医学会第 52 回中部地方会 2001 年 2 月 3 日 名古屋市

H. 知的所有権の取得状況

なし

パーキンソン病における外来性カテコラミン（レボドパおよびドパミンアゴニスト）のワーキングメモリーに与える影響

丸山哲弘 鹿教湯病院神経内科医長

研究要旨

パーキンソン病における外来性カテコラミン、特にドパミン（レボドパ薬）が認知機能に及ぼす影響を検討した。認知機能とは、パーキンソン病で障害されやすいワーキングメモリーを主とした遂行機能である。ドパミンの関与を明らかにするために、レボドパおよびドパミンアゴニストを投与している患者を対象に、レボドパ内服中（ON）とレボドパ内服中止後14時間（OFF）の2時点で評価を実施した。対象を発症後3年未満の早期群と3年以上の進行期群に分けて検討した。早期群ではONの状態の方が認知機能に有意な成績の向上が確認されたが、進行期群ではOFFと有意差なかった。さらに、早期群のみを対象にドパミンD1アゴニスト作用を有するペルゴリドを同様にONとOFFでワーキングメモリーを比較した。統計学的な有意差は得られなかったが、ONで成績が改善する傾向を認めた。以上より、早期群において外来性ドパミンが認知機能に有効的に作用していることが明らかとなった。

A. 目的

パーキンソン病において種々の認知機能障害が指摘されている。近年、パーキンソン病の認知機能についての研究が勢力的に進められてきている。まずパーキンソン病と関わりが最も深いドパミン神経の機能的解剖が明らかになり、本疾患では中脳-線条体ドパミン系以外に、中脳から前頭前野、前帯状回、扁桃核、中隔核などに投射する中脳-辺縁-大脳皮質ドパミン系の異常が明らかにされ、なかでも前頭前野の機能低下がパーキンソン病の認知機能障害と深く関わりをもつと考えられるようになり、前頭葉機能を中心とする神経心理学的研究の発端になっている。

以前から多くの研究者はヒトの基底核が認知機能へいかに関わっているかについて関心があったが、パーキンソン病の認知機能を研究することはある意味で謎であった基底核の認知機能への関与の解明に貢献できると考えられた。すなわち、パーキンソン病から認知心理学的に導き出された認知機能障害から理論的に少なくともヒトの基底核もつ精神機能障害を推測することができる。

最近、われわれはパーキンソン病の認知機能、特

に前頭葉機能や手続き学習について検討し、進行期パーキンソン病群でより顕著な機能低下を認めることを明らかにしてきた。そして、パーキンソン病における認知機能障害の本質はワーキングメモリーをはじめとする遂行機能の異常であることを指摘してきた。最近、ワーキングメモリーの中核はヒトの脳賦活画像による研究から前頭前野のBrodmann46野および9野（第2前頭回）にあることが推定されている。また、サルの動物実験から前頭前野のワーキングメモリー中核にはドパミンD1/5受容体が多いことが指摘されている。パーキンソン病の諸症状の成因が内因性ドパミンの欠乏に由来する線条体機能の障害であることは明らかであるが、同様に認知機能障害についても内因性ドパミン欠乏による前頭前野機能の障害であることが自ずと推測される。

以上のことから、パーキンソン病の認知機能障害におけるドパミンの働きを究明する一つの方法として、本疾患の治療としての外来性ドパミン（レボドパ薬）補充がワーキングメモリーにどのように影響するかを検討することが考えられる。そこで、われわれはレボドパおよびアゴニストを投与しているパーキンソン病患者におけるこれらの薬物の影響に

ついて検討した。

B. 方法

実験1

レボドパおよびアゴニストを投与しているパーキンソン病患者を早期パーキンソン病群と進行期パーキンソン病群に分けて、薬剤投与中と投与中止の2時点での種々のワーキングメモリー課題を施行し、その変化について検討した。本研究では、早期群とは発症後2年未満で、修正Hoeh & Yahr病期分類で0~2.5期、進行期群とは発症後2年以上で、修正Hoeh & Yahr病期分類で3期以上と定義した。

対象は、パーキンソン病患者群全16例と正常対照群7例で、パーキンソン病群はそれぞれ8例の早期群と進行期群の2群に分けた。早期パーキンソン病群は、年齢 68.5 ± 8.6 歳（平均 \pm 標準偏差、以下同じ）、教育年数 10.2 ± 3.5 年、進行期パーキンソン病群は年齢 69.9 ± 12.4 歳、教育年数 9.2 ± 4.0 年、正常対照群は年齢 68.5 ± 8.6 歳、教育年数 10.1 ± 2.6 年であった。両パーキンソン病群の対象基準としてDSM-IVの痴呆診断基準で痴呆と診断されない、抗コリン薬、アマンタジン、デプレニール、抗不安薬、抗うつ薬などのレボドパおよびドパミンアゴニストの投与を受けていないこととした。全例が右利きで、視力および聴力に異常を認めなかった。

投与中のレボドパとドパミンアゴニストの内訳は、早期群ではレボドパ合剤単独4例、レボドパ合剤とプロモクリプチン併用2例、レボドパ合剤とベルゴリドの併用2例、進行期群ではレボドパ合剤単独1例、レボドパ合剤とプロモクリプチン併用2例、レボドパ合剤とベルゴリドの併用4例、レボドパ合剤、プロモクリプチン、およびベルゴリドの併用1例であった。

実験1の手順は、ドパミン系薬剤を1カ月以上投与し、運動症状の変動がないことを確認し維持量とした。この実験では、薬剤投与中すなわちdrug-on状態は朝食後の内服から2~3時間の午前10時から12時までの時間帯、投与中止すなわちdrug-off状態は前日の夕食の内服を最終として検査当日の午前10時から12時までの時間帯、と定義した。この2時点において以下の神経心理学的検査を行った。また、検査試行順位の影響を除外する目的で、無作為に早期群及び進行期群ともに各4例をdrug-onからdrug-off、残り各4例をdrug-offから

drug-onと割り当てた。

実験1の課題としては、上記の3群に対して短期記憶スパンおよびワーキングメモリー課題を施行した。短期記憶スパンは、聴覚性短期記憶スパンとして数唱の順唱、視覚性短期記憶課題としてCorsiのブロックタッピング課題の順行性を行った。ワーキングメモリー課題としては、聴覚的に呈示された数字を小さい順に並べ換える課題であるdigit ordering task (Cooperら)、文章を音読しながら文章にでてきたターゲット語を同時に記憶させる課題であるreading span task (JustとCarpenter)、加算をしながらターゲット数字を記憶させる課題であるarithmetic span (Salthousら)、絵画とその配置を記憶させる課題であるself-ordered pointing task (PetridesとMilner)を施行した。これらのワーキングメモリーはすべて2つの心理的操作を同時に行わせるdual task paradigmの要素が含まれている。

実験2

ドパミンD1受容体刺激薬であるベルゴリドの単独治療を受けている早期パーキンソン病患者を対象に投与中と投与中止時の2時点におけるワーキングメモリーの比較を行った。

対象は、発症後3年以内かつHoehn & Yahr病期分類で2.5度以下の早期パーキンソン病患者群6例で、そのプロフィールは、年齢 68.9 ± 9.5 歳（平均 \pm 標準偏差、以下同じ）、罹病期間 23.5 ± 9.5 カ月、教育年数 10.2 ± 3.8 年、UPDRS運動スコア 11.6 ± 8.8 であった。全例がDSM-IVの痴呆診断基準で痴呆やうつ病と診断されなかった。また、全例が右利きで、視力および聴力に異常を認めなかった。

実験2の手順は、ベルゴリドを150_gから750_gまで漸増し、750_gを維持量とした。1カ月間維持量を投与した後に、750_gを投与中(PMX-on)の14時と、19時から翌日14時まで投与を中止(PMX-off)した14時、の2時点で以下の2種類のワーキングメモリー課題を施行した。

実験2の課題は、言語性ワーキングメモリー課題として数字並べ替え課題であるdigit ordering taskと視空間性ワーキングメモリー課題として7/24 taskである。7/24 taskには直後再生学習課題(Trial A)と遅延再生課題(Trial DR)がある。Trial Aは、24個のマトリックスが描かれた版の上

に7個のトークンディスクをランダムに配置したデザインAのパターンを10秒間視覚的に記憶させる。その後、記憶に従って7個のトークンディスクをマトリックス上に再生させ、これを連続5回施行させるものである。Trial DRは、干渉課題（別のデザインBパターンの直後再生学習1回）の30分後に、デザインAを遅延再生させるものである。

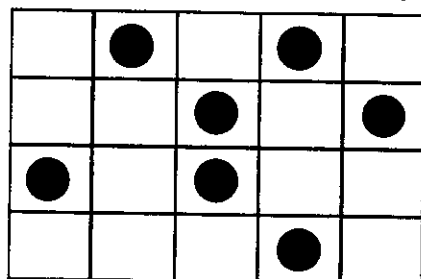


図 17/24task

この30秒間の間に digit ordering task を行った。本研究の施行にあたり検査の説明を行い、全被検者から口答でインフォームドコンセントを得た。

C. 結果

実験1の結果

3群間における諸検査の比較（表1）は、短期記憶スパンである digit span と visual span では3群間に有意な差を認めなかった（Kruskal-Wallis test; $p=0.45$ ）。ワーキングメモリー課題である digit ordering task, reading span, arithmetic span, self-ordered pointing task の総エラーと反則は3群間で有意差を認めた（Kruskal-Wallis test; $p=0.04$ ）。Mann-Whitney test を用いた Bonferroni 補正による下位検定では、digit ordering span では、正常対照群に比して進行期群は有意に低下していた ($p<0.01$)。Reading span test では正常対照群に比して早期群および進行期群は有意に低下していた（それぞれ $p<0.05$, $p<0.01$ ）。Arithmetic span では、正常対照群に比して進行期群は有意に低下していた ($p<0.01$)。self-ordered pointing task の総エラーと反則は、正常対照群にひして早期群および進行期群は有意に増加していた（それぞれ $p<0.05$, $p<0.01$ ）。

早期群および進行期群のドーパミン系薬剤の内服中（drug-on）と内服中止（drug-off）の比較（図2～5）については、digit ordering span では早期群においてのみ内服中のほうが有意に高かった（Wilcoxon signed-ranks test; $p<0.05$ ）。同様に、reading span や arithmetic span についても早期

	control	early PD	advanced PD
digit span	6.4 ± 1.5	6.5 ± 1.9	6.2 ± 2.3
visual span	6.0 ± 1.2	6.2 ± 1.5	5.8 ± 1.8
digit ordering span	4.2 ± 2.5	3.3 ± 2.6	2.9 ± 2.8 **
reading span	2.8 ± 1.6	2.4 ± 2.0 *	1.6 ± 2.5 **
arithmetic span	3.9 ± 1.2	3.1 ± 2.1	2.1 ± 2.8 **
SOPT-error	18.6 ± 6.5	25.5 ± 8.3 *	34.4 ± 13.2 **
SOPT-break	3.2 ± 1.1	4.8 ± 1.5 *	9.3 ± 2.3 **

表1 諸検査の結果

図 2

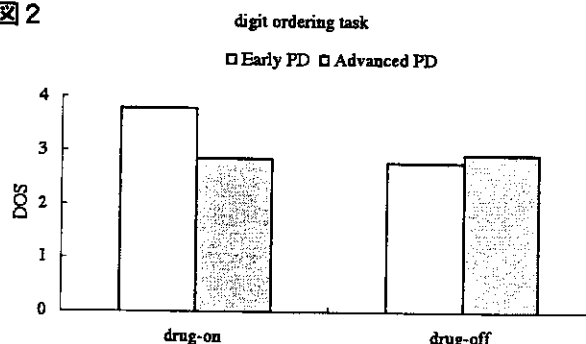


図 3

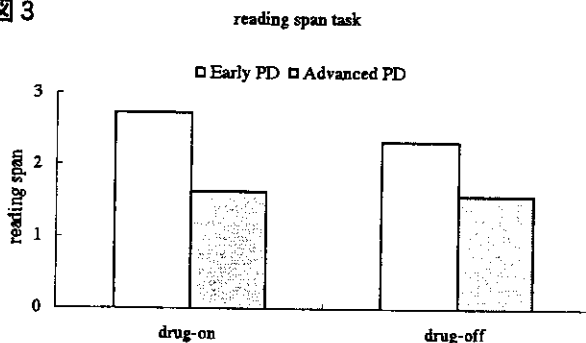


図 4

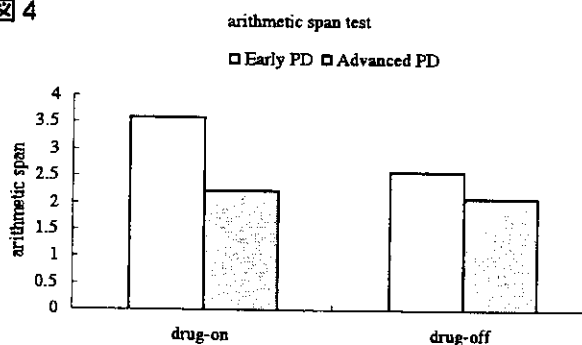


図 5

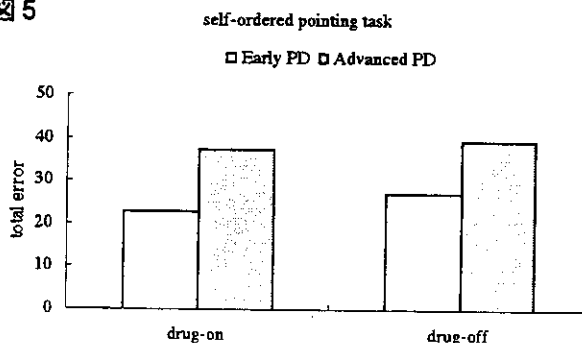


図6 総再生数

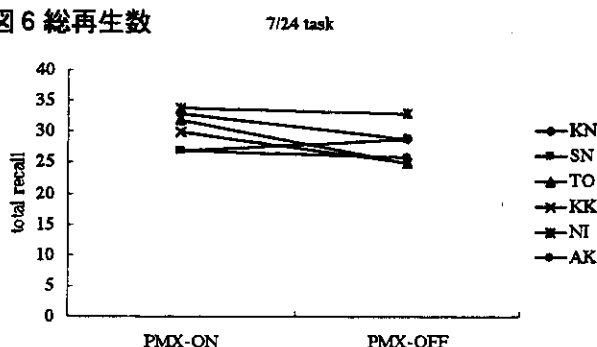


図7 遅延再生数

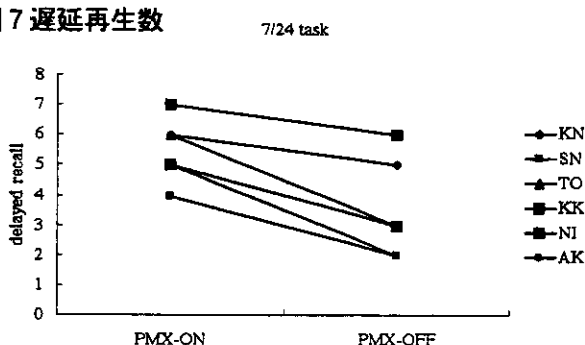
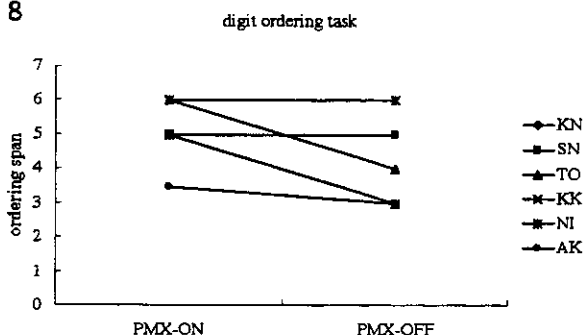


図8



群においてのみ内服中のほうが有意に高かった ($p < 0.05$)。Self-ordered pointing task については、早期群においてのみ内服中のほうが総エラー数や反則数は有意に低下していた ($p < 0.05$)。

実験2の結果

ペルゴリドの内服の有無によるワーキングメモリー課題の比較(図6~8)は、視覚性ワーキングメモリー課題の7/24 testでは、ペルゴリドを内服中のほうが総再生数および遅延再生数は有意に高かった(Wilcoxon signed-ranks test; $p < 0.05$)。一方、言語性ワーキングメモリーである digit ordering taskでも同様にペルゴリドを内服中のほうが digit ordering spanは有意に高かった ($p < 0.05$)。

D. 考察

近年パーキンソン病における認知機能障害のメカニズム対するアプローチとしては巧みな認知課題を负荷してリアルタイムで賦活される脳画像を観察するところまで発展してきている。しかし、賦活脳画像法ではニューロトランスミッターレベルでの病態に迫ることは難しい。パーキンソン病における病態の基盤は黒質緻密層および中脳被蓋部の神経脱落から招来される線条体および皮質のドパミン欠乏性機能障害である。運動症状のメカニズムについてはDeLongの運動回路に基づいた仮説で概ね解明されてきているが、認知機能障害に至っては複雑回路(認知回路)が提唱されているとはいえドパミン欠乏との関連性については不明な点が多い。本疾患の認知機能障害には種々の因子が関与しておりニューロトランスミッターに関しても単一なものではなく、進行にともないドパミン以外にもノルアドレナリン系、セロトニン系、アセチルコリン系の神経伝達が障害されることがわかっている。しかし、パーキンソン病ではまだ神経変性が黒質線条体ドパミン系に局限している発症早期からセット変換障害などの前頭葉性注意障害が指摘されていることから、黒質由来の内因性ドパミン欠乏が認知機能障害の何らかの原因になっていることは容易に考えられる。

また、認知機能にドパミン系が関与しているという傍証の一つとしてパーキンソニズムのon-off症状における認知機能レベルの相違が報告されている。例えば、Rafalらはレボドパ投与によってon状態になったときに単純反応時間が短縮すること報告している。

したがって、外因性ドパミンが与えられた場合に認知機能がどのように影響するかをみることは認知機能におけるドパミンの関与を知る手掛かりになると考えられる。しかも、ドパミン欠乏の認知機能への影響を考えるには発症早期と進行期で異なるか否かについて検討することが必要である。すなわち、本研究はパーキンソン病の認知機能障害に対する神経薬理的アプローチである。

本疾患における認知機能障害の原因が内因性ドパミン欠乏に由来するのであれば、外来性ドパミンすなわちその前駆物質であるレボドパを投与すれば運動症状のように改善するはずである。過去にレボドパによる認知機能への影響についての報告は多くある。これらの症例報告によると、治療初期に知的能力が改善する(Meire Mら, Bardsley & Puletti, Lorangerら)が、徐々に低下していく経

過を示す。しかしながら、レボドパによって知的能力が低下するという報告 (Halgin ら) や患者によっては精神病症状を呈することが報告されている (Ceseli & Wanamaker, Barbeau)。この医原性副作用はレボドパの中毒量に基づくものであり、特にともとも痴呆のある患者にみられやすい。このように、過去の報告例からレボドパの認知機能への影響について一定の結論付けをすることは困難である。

レボドパと認知機能の神経心理学的研究のなかで、Bowen らはレボドパの特異的な認知機能への影響について前頭葉機能検査であるウイスコンシンカード分類検査にみられる総エラー数の減少を強調している。彼らは、この検査の総エラーはドパミンの枯渇によって生じる前頭葉機能異常の結果あることから、レボドパ投与によって前頭葉機能への刺激効果と述べている。しかし、Marsh が指摘するようにレボドパのもつカテコラミン全般にみられる非特異的な覚醒効果によるものかもしれない。

今回われわれの検討において認知機能の焦点になったのは前頭前野機能としてのワーキングメモリーである。パーキンソン病においてワーキングメモリー障害を呈することは最近ではかなり認識されている。本疾患において前頭前野機能が低下すると Alexander らの提唱した複雑回路から想定される。すなわち尾状核や腹側線条体のドパミン低下によって最終的にこの回路の前頭前野、海馬、扁桃体の機能低下をもたらされる。またもう一つの仮説としては、中脳皮質ドパミン系の障害である。その根拠として痴呆のあるパーキンソン病患者では痴呆のない患者に比べて前頭前野や内側嗅皮質におけるドパミン含量の低下が指摘されている (Ruber & Agid)。また、Simon らの動物実験で、中脳被蓋部におけるドパミン神経の破壊により選択的に前頭前野や辺縁系の機能低下が生じることが証明されている。したがって内因性ドパミン欠乏が、仮に線条体であっても前頭前野皮質や辺縁系皮質であっても、パーキンソン病の認知機能障害の原因として内因性ドパミン欠乏が考えられる。

実験1の結果から早期群においてレボドパ投与がワーキングメモリー障害に対して効果的に作用した結果が得られた。われわれの結果を支持する過去の研究としては Cooper らの抗パーキンソン病薬未治療の新規患者に対してレボドパ、ドパミンアゴニスト、抗コリン薬を投与して複数の認知機能検査を施行した論文がある。ドパミン系薬剤はワーキングメ

モリや認知的順序性課題 (数字並べ課題など) のみで有効性が認められたとしている。彼らの研究では進行期患者は検討されていないため病期特異性については明らかではない。彼らは病期初期における前頭前野皮質でのドパミン神経の機能異常を原因として考察している。初期の未治療パーキンソン病患者からみられる前頭葉性機能異常は Owen らによって指摘されている。われわれの結果も発症初期の特異的な認知機能障害のワーキングメモリーに前頭葉性のドパミン神経系の機能異常が関与していることを裏付けるものと考えられる。しかしながら、進行期群においてドパミン系薬剤が認知機能障害に対して有効性を示さなかった点についていくつかの理由が考えられる。その最も考えられる一つとしては進行期群のように長期治療では運動機能の至適レベルに達する量は認知機能のそれを越えて過剰状態になり、むしろ抑制的に作用したためと考えられた。これに反して、早期群では運動機能と同様に認知機能に好影響をもたらしていると考えられた。別の理由としては、進行期群では脳内カテコラミン系の異常がドパミン系に限定しておらず、ノルアドレナリン系、セロトニン系、アセチルコリン系に及んでいる可能性が考えられる。したがって外来性ドパミンの補充だけでは有効性を示さなかった可能性がある。

実験1の結果を踏まえて、実験2では前頭前野のドパミンD1受容体レベルでの機能異常に焦点を当て、その刺激作用を有するベルゴリドによる認知機能への影響について検討した。サルを用いた動物実験や健常人を対象にしたベルゴリドによるワーキングメモリーの検討が報告されている。Arnsten らのカテコラミン枯渇サルを用いた遅延反応課題では部分的ドパミンD1受容体アゴニストによって反応時間に改善がみられている。また、Müller らは、健常群を対象に、ベルゴリドとドパミンD2受容体選択性アゴニストであるプロモクリプチンと比較した試験において遅延マッチング試験でベルゴリド投与群においてのみエラー率が改善したが、プロモクリプチン群では改善しなかったことを報告している。われわれの実験では対象症例数が少なく結論付けすることは難しいが、パーキンソン病における認知機能障害の成因として基底核および中脳被蓋部から投射されるドパミン神経のD1受容体への刺激の減弱が本疾患の初期にみられる特異的認知機能障害に関与していることが推察された。

E. 結論

1. 進行期群は視空間性スパンとワーキングメモリー検査において有意に成績が不良であった。
2. ドパミン系薬剤内服の有無による比較では、早期群はワーキングメモリー課題の digit ordering task および arithmetic span において内服時の成績が有意に高かったが、進行期群はすべて内服の有無による有意差はなかった。
3. 言語性ワーキングメモリーである digit ordering task では、digit ordering span は 2 例を除き pergolide-on のほうが pergolide-off に比べて成績が向上した。
4. 視空間性ワーキングメモリーである 7/24 task では、2 例を除き pergolide-on のほうが pergolide-off に比べて成績が向上した。Paired t test では $p = 0.084$ であり、統計学的有意差は得られなかった。
5. ドパミン系薬剤はパーキンソン病の認知機能に影響していることが明らかになった。早期群で有意に効果的であったのは、投与によって運動機能と認知機能が至適レベルに達するドパミン必要量が同じであるからと考えられた。一方、進行期群は運動機能の至適レベルに達する量が認知機能のそれをはるかに越えて過剰状態になるためむしろ悪影響になった可能性が考えられた。
6. ドパミン D1 受容体刺激薬（ペルゴリド）によるワーキングメモリーへの影響については症例数が少ないため結論することは困難であるが、統計学的に有意ではないが、ドパミン D1 受容体刺激薬のほうが成績が良い傾向にあった。このことからパーキンソン病における認知機能障害の成因として基底核および中脳被蓋部から投射されるドパミン神経の D1 受容体への刺激の減弱が推察された。

文献

1. Lezak MD: Memory functions. In Neuropsychological assessment, pp456-459, Oxford University Press, New York, 1983
2. Spreen O, Strauss E: Executive functions. In A compendium of neuropsychological tests, 2nd ed, pp208-213, Oxford University Press, New York, 1998
3. Just MA, Carpenter PA: A capacity theory of comprehension: individual differences in working memory. Psychological Review 99: 122-149, 1992
4. Cooper JA, Sagar HJ, Doherty SM et al: Different effects of dopaminergic and anticholinergic therapies on cognitive and motor function in Parkinson's disease. A follow-up study of untreated patients. Brain 115: 1701-1725, 1992
5. Arnsten AFT, Cai JX, Murphy BL et al: Dopamine D1 receptor mechanisms in the cognitive performance of young adult and aged monkeys. Psychopharmacology 116: 143-151, 1994
6. Müller U, von Cramon D, Pollmann S: D1-versus D2-receptor modulation of visuospatial working memory in humans. J Neurosci 18: 2720-2728, 1998
7. Rafal RD, Posner MI, Walker JA et al: Cognition and basal ganglia: separating mental and motor components on performance in Parkinson's disease. Brain 107: 1083-1094, 1984
8. Meire M, Martin W: Intellectual Changes associated with levodopa therapy. J Am Med Assoc 213: 465-466, 1970
9. Beardsley J, Puletti F: Personality (MMPI) and cognitive (WAIS) changes after L-DOPA treatment. Arch Neurol 25: 145-150, 1971
10. Loranger AW, Goodell H, Lees JE et al: Levodopa treatment of Parkinson's syndrome. Improved intellectual functioning. Arch Gen Psychiatry 26: 163-168, 1972
11. Botez MI, Barbeau A: Neuropsychological findings in Parkinson's disease: a comparison between various tests during long term L-DOPA therapy. Int J Neurol 10: 222-232, 1975
12. Riklan M, Whelihan W, Cullian T: Levodopa and psychometric test performance in Parkinsonism - five years later. Neurology 26: 173-179, 1976
13. Sweet RD, McDowell FH, Herve D: Mental symptoms in Parkinson's disease during chronic treatment with levodopa. Neurology 26: 305-310, 1976
14. Halgin R, Riklan M, Mishiak H: Levodopa,

- Parkinsonism and recent memory. *J Nerv Ment Dis* 164: 268-272, 1977
15. Celesia GG, Wanamaker WM: Psychiatric disturbances in Parkinson's disease. *Dis Nerv Syst* 33: 5777-583, 1987
16. Barbeau A: Dopamine and mental function. In Malitz S (ed), *L-DOPA and Behavior*. pp9-33, Raven Press, New York, 1982
17. Bowen FP, Kamienny RS, Burns MM et al: Parkinsonism: effects of levodopa on concept formation. *Neurology* 25: 701-704, 1975
18. Marsh GG, Markham CM, Ansel R: Levodopa's awakening effects on patients with Parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 34: 209-218, 1971
19. Ruber M, Agid Y: Dementia in Parkinson's disease. In Iversen L, Iversen SD, Snyder SH (ed), *Handbook of Psychopharmacology*, vol 20: *Psychopharmacology of Aging Nervous system*, pp 157-206, Plenum Press, new York, 1988
20. Simon H, Scatton B, Le Moal M: Dopamine A10 neurons are involved in cognitive functions. *Nature* 286: 150-151, 1980
21. Owen AM, James M, Leigh PN et al: Frontostriatal cognitive deficits at different stages of Parkinson's disease. *Brain* 115: 1701-1725, 1992

F. 研究論文

論文発表

1. 丸山哲弘：知的機能障害。パーキンソン病-診断と治療-。柳澤信夫編，pp35-44，金原出版，2000
2. 丸山哲弘：基底核疾患と運動学習障害-パーキンソン病における随意運動障害と運動学習障害を中心に-。脳科学 22：1103-1112，2000
3. 丸山哲弘：皮質下性痴呆-パーキンソン病を中心として-。日本老年医学会雑誌 37：777-779，2000
4. 丸山哲弘：認知機能。特集：Parkinson 病治療の進歩。日本臨床 58：2007-2015，2000
5. Ohara S, Tuyuzaki J, Iwahashi T, Nkajima T, Maruyama T, Tokuda T, Nonaka I: Motor neuron loss in a patient with spinocerebellar

ataxia type 6: chance co-occurrence or causally related? *J Neurol* 247: 386-388, 2000

学会発表

- ①丸山哲弘，片井 聡，橋本隆男，池田修一，進藤政臣，柳澤信夫：パーキンソン病における Sternberg paradigm の検討（第2報），第41回日本神経学会総会，松本，2000
- ②丸山哲弘，片井 聡，橋本隆男，進藤政臣，池田修一，柳澤信夫：パーキンソン病の淡蒼球破壊術（Gpi pallidotomy）における高次脳機能への影響，第24回日本神経心理学会総会，東京，2000
- ③丸山哲弘，片井 聡，進藤政臣，池田修一：パーキンソン病のワーキングメモリー障害に対するドパミンD1受容体刺激薬（ペルゴリド）の検討，第24回日本失語症学会総会，東京，2000
- ④丸山哲弘，片井 聡：パーキンソン病における作業記憶-ドパミンの影響について-。第14回日本老年精神医学会，横浜，2000
- ⑤丸山哲弘，片井 聡：パーキンソン病の遂行機能障害に対する認知リハビリテーションの試み，第37回日本リハビリテーション医学会学術集会，東京，2000
- ⑥Tetsuhiro Maruyama, Stoshi Katai: The effect of a dopaminergic D1 receptor agonist (pergolide) on working memory deficits in Parkinson's disease. The forth European Parkinson's Disease Association Conference, In Vienna, 2000

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし。
2. 実用新案登録
なし。
3. その他

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表