

Table 1. Biochemical analysis of mutant mice

	Tyrosine hydroxylase	Tryptophan hydroxylase	Biopterin	Dopamine	Norepinephrine	Serotonin
	(pmol/min/mg protein)					
Newborn brain						
<i>Pts</i> ^{+/+}	4.12 ± 0.47	19.9 ± 1.7	6.20 ± 0.79	6.69 ± 0.66	6.65 ± 1.04	5.12 ± 1.29
<i>Pts</i> ^{-/-}	0.29 ± 0.08 ^a	21.0 ± 2.0	0.39 ± 0.04 ^a	0.98 ± 0.06 ^a	0.42 ± 0.07 ^a	0.40 ± 0.09 ^a
	(7)	(105)	(6.3)	(14.6)	(6.3)	(7.8)
Adult midbrain						
<i>Pts</i> ^{+/+}	15 ± 3.2	— ^c	10.6 ± 0.7	12 ± 2.3	33 ± 4.7	40 ± 2.2
<i>Pts</i> ^{-/-} -DPS	10 ± 3.7	— ^c	8.8 ± 1.2	6.2 ± 0.7 ^b	32 ± 5.7	19 ± 2.5 ^a
	(67)		(83)	(52)	(97)	(48)
Adult striatum						
<i>Pts</i> ^{+/+}	72 ± 6.6	— ^c	9.6 ± 1.3	618 ± 22	— ^c	15 ± 2.1
<i>Pts</i> ^{-/-} -DPS	11 ± 4.3 ^a	— ^c	2.0 ± 0.4 ^a	129 ± 29 ^b	— ^c	ND
	(15)		(21)	(21)		

Newborn brain: *Pts*^{+/+} (n = 5), *Pts*^{-/-} (n = 4). Adult midbrain and striatum, n = 5. Values in parentheses are the enzyme activity and content of biopterin and monoamines as a percentage of those in wild-type mice. ^a*P* < 0.01; ^b*P* < 0.05; ^cNot determined; ND, Not detected. Quoted from Refs. 12 and 14, with permission and modification.

blotting with an anti-TH antibody confirmed the reduction in the amount of TH protein in the whole brain, which was in dramatic contrast to the minor change in the amount of TH mRNA detected by northern blot analysis. Furthermore, immunohistochemistry revealed that dopaminergic cell bodies located in the substantia nigra and ventral tegmental areas of *Pts*^{-/-} mice were strongly immunoreactive to anti-TH antibody. Interestingly, nerve terminals projecting to the striatum were poorly stained (Fig. 2). Because the same regions were immunoreactive to anti-AADC antibody, it was suggested that nerve terminals still project to the striatum, but TH protein concentrations were selectively reduced. Next, we intraperitoneally injected 50 mg/kg of BH₄ into *Pts*^{-/-} mice and compared the amount of dopamine and serotonin in the brain with those of vehicle-injected mice after 1 h. Biopterin content in the brains of mice administered 50 mg/kg BH₄ was 6–7 times higher than that of vehicle-treated mice. Dopamine and serotonin content in the brains of mice administered 50 mg/kg BH₄ were 1.5- and 10-times greater than those of the vehicle-treated mice, respectively. We then rescued *Pts*^{-/-} mice by repetitive intraperitoneal injections of BH₄ (50 mg/kg) once a day for 7 days [postnatal day (P) 0–6]. On the following day (P7), TH activity in the brain homogenates of *Pts*^{-/-} mice administered 50 mg/kg BH₄ was 50% that of *Pts*^{+/+} mice under the same treatment. Western blotting and immunohistochemistry using an anti-TH antibody confirmed increases of TH protein in the whole brain.

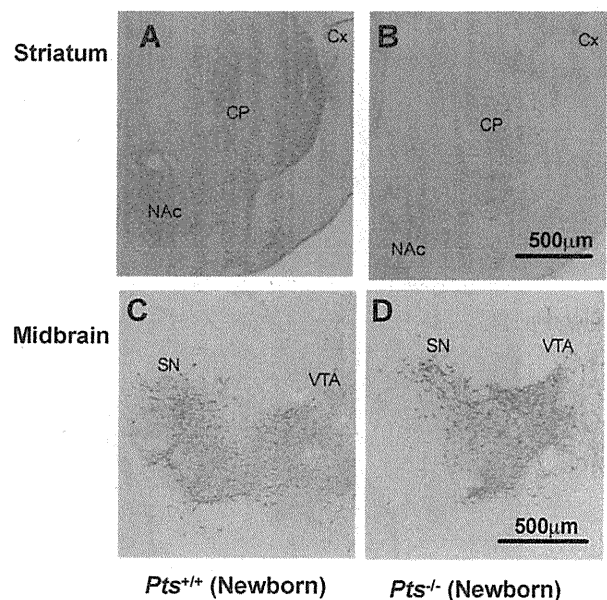


Fig. 2. Immunohistochemical staining of the striatum and midbrain of newborn *Pts*^{+/+} and *Pts*^{-/-} mice using anti-TH antibody. Upper panels are the striata of wild-type (A) and *Pts*^{-/-} (B) mice. Lower panels are the midbrains of wild-type (C) and *Pts*^{-/-} (D) mice. CP, caudate putamen; Cx, cortex; NAc, nucleus accumbens; SN, substantia nigra; VTA, ventral tegmental area. Scale bars (500 μm) are indicated in panels B and D. Quoted from Ref. 12, with permission and modification.

Although $Pts^{-/-}$ mice can be rescued by supplementation of BH_4 and neurotransmitter precursors (13), we tried to rescue $Pts^{-/-}$ mice by genetic introduction of human PTS cDNA under the control of the DBH promoter (DPS) (14). The cause of neonatal death in the $Pts^{-/-}$ mice was not precisely analyzed; however, dysfunction of the sympathetic nervous system could be involved. DBH is the enzyme that converts dopamine to norepinephrine, so the promoter of DBH works in noradrenergic neurons and adrenal glands (15, 16). We hypothesized that DPS rescued the lethal phenotype by promoting BH_4 production in the sympathetic nervous system and adrenal glands but not in the dopaminergic region. We then established DPS transgenic mice on a C57BL/6 background ($Pts^{+/+}$ -DPS), crossed them with heterozygous PTS knockout mice ($Pts^{+/-}$), and repeated crossing with $Pts^{+/-}$ to obtain rescued mice [DPS transgenic mice on Pts -null background ($Pts^{-/-}$ -DPS)]. PTS activity in the adrenal gland of $Pts^{-/-}$ -DPS mice was 2.7-times higher than that of $Pts^{+/+}$, and PTS activity in various brain regions was 5%–15% of those in $Pts^{+/+}$ mice. The DBH promoter does not work in hepatocytes, so rescued mice had a BH_4 deficiency in the liver that resulted in hyperphenylalaninemia, which was 37-times higher than that of $Pts^{+/+}$ mice. Immunohistochemistry using an anti-human PTS antibody confirmed the expression of human PTS in

noradrenergic regions, including the locus ceruleus and the adrenal medulla. PTS expression was also detected in parts of cells in the dopaminergic region, such as the substantia nigra and the ventral tegmental area. Immunohistochemistry using an anti-TH antibody revealed that neural cell bodies located in the substantia nigra and ventral tegmental areas of rescued mice were as strongly immunoreactive as those of $Pts^{+/+}$ mice. Immunoreactivity to the anti-TH antibody was retained in the medial striatum, including the nucleus accumbens; however, TH immunoreactivity was reduced in the lateral region of the caudate-putamen (Fig. 3). Biochemical analysis corroborated the above results. Biopterin content in the midbrains of $Pts^{-/-}$ -DPS mice, where dopaminergic cell bodies localize, was 83% of that in $Pts^{+/+}$ mice. In the striatum, where nerve terminals project, biopterin content was 21% of that in $Pts^{+/+}$ mice. Tyrosine hydroxylase activity in the midbrains and striata of $Pts^{-/-}$ -DPS mice was 67% and 15% of that in $Pts^{+/+}$ mice, respectively. Dopamine content in the midbrains and striata of $Pts^{-/-}$ -DPS mice was 52% and 21% of that in $Pts^{+/+}$ mice, respectively. Norepinephrine and serotonin content in the midbrains of $Pts^{-/-}$ -DPS mice were 97% and 48% of that in $Pts^{+/+}$ mice, respectively (Table 1).

3. $Pts^{-/-}$ -DPS mice turned out to be an interesting animal model for DRD

Recently, we reported that rescued mice showed impairments in motor coordination, and we performed a precise analysis of compartments in the striatum (17). At the adult stage, TH reduction in the striatum was more severe in the posterior than the anterior, and the $Pts^{-/-}$ -DPS mice showed motor impairment in the beam test.

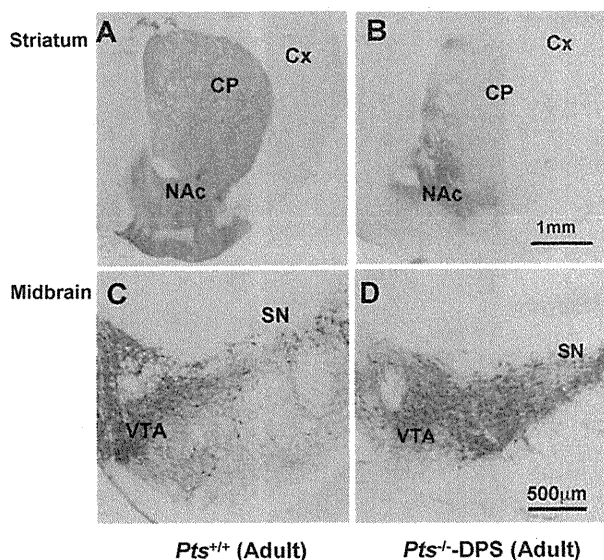


Fig. 3. Immunohistochemical staining of the striatum and midbrain of adult $Pts^{+/+}$ and $Pts^{-/-}$ -DPS mice using an anti-TH antibody. Upper panels are the striata of $Pts^{+/+}$ (A) and $Pts^{-/-}$ -DPS (B) mice. Lower panels are the midbrains of $Pts^{+/+}$ (C) and $Pts^{-/-}$ -DPS (D) mice. CP, caudate putamen; Cx, cortex; NAc, nucleus accumbens; SN, substantia nigra; VTA, ventral tegmental area. Scale bars are indicated in B (1 mm) and D (500 μ m). Quoted from Ref. 14, with permission and modification.

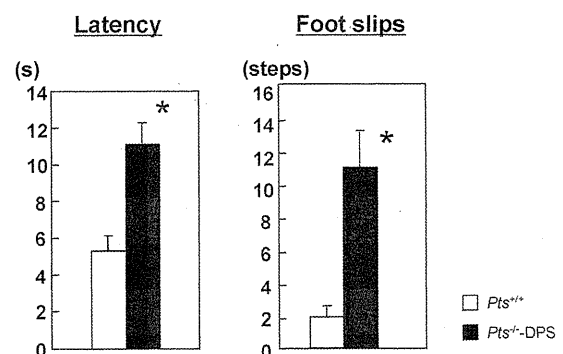


Fig. 4. Latency and foot slips on the beam walking test using adult male mice. Pre-trained mice were made to traverse 50-cm bars of 6-mm width at a height of 50 cm, and latency and foot slips were recorded. Open columns represent $Pts^{+/+}$ mice, and solid columns represent $Pts^{-/-}$ -DPS mice. * $P < 0.005$ ($n = 5$, Student's t test). Quoted from Ref. 17, with permission and modification.

The latency that rescued animals needed to traverse the testing bars was significantly longer than those of *Pts*^{+/+} mice, and the count of foot slips was also higher (Fig. 4). Furthermore, 83% of *Pts*^{-/-}-DPS mice showed the abnormal posture of self-clasping (18) when they were suspended by the tail at P14. The mean time for the appearance of abnormal posture was P11. Graybiel et al. found that the striatum contains two functionally different compartments (19). One is the striosome, which exists as a patch in the striatum where μ -opioid receptors are abundantly expressed, and the other is a matrix where calbindin is predominately expressed. The authors proposed that striosomal neurons project to the substantia nigra pars compacta, and this feedback network controls the activity of the striatum. An imbalance of activities between the striosome and matrix is a possible cause for movement disorders. We stained brain sections of adult *Pts*^{-/-}-DPS mice with anti-TH and anti- μ -opioid receptor antibodies, a molecular marker of striosomes, and compared the two results. This analysis revealed that a reduction of TH protein was more evident in the striosome. We have not succeeded in quantifying the improved result of the beam test by L-DOPA supplementation, but we observed that apomorphine-treated DPS mice exhibited hyperactivity in open field conditions. Furthermore, we injected apomorphine (5 mg/kg) intraperitoneally to

adult *Pts*^{-/-}-DPS mice and analyzed FosB induction in the striatum (20). Although there was low TH labeling, marked FosB induction was detected in the region of the striosomes, which suggests that these neurons are activated by D₁/D₂ agonists. Indeed, this region could be hypersensitive to dopaminergic stimuli by functional desensitization. Next, we immunohistochemically analyzed the striatum of *Pts*^{-/-}-DPS mice at P0, P7, P14, and P28 using anti-TH antibody and quantified the intensity of the staining by densitometer measurements. In the striatum of *Pts*^{+/+} mice, the density of TH labeling in the striosome reduced between P7 and P14. Tyrosine hydroxylase labeling in the matrix, however, increased gradually during each developmental day. Interestingly, there was a sharp decrease in TH labeling in the striosome in rescued mice in the same period, and TH labeling in the matrix failed to increase (Fig. 5).

4. Discussion: what did the BH₄-deficient mice tell us and what are the remaining questions?

The major findings of our study using *Pts*^{-/-} and *Pts*^{-/-}-DPS mice were that catecholaminergic, serotonergic, and NO systems are differentially affected by BH₄-insufficiency. The amount of TH protein in dopaminergic nerve terminals is strictly regulated by the intracellular concen-

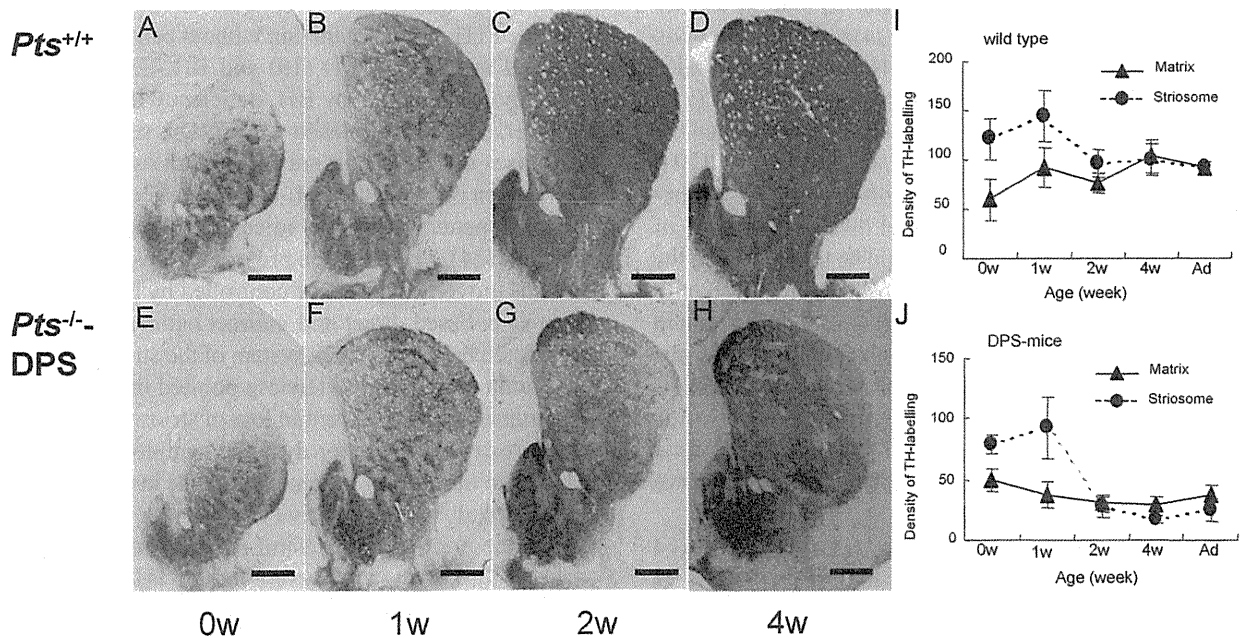


Fig. 5. Postnatal development of TH protein expression in the striatum of rescued mice compared with wild-type. Upper panels (A – D) are the striata of wild-type mice. Lower panels (E – H) are those of rescued mice. Ages are indicated at the bottom of each image. Optical density of the matrix (closed triangles) and striosomes (closed circles) of mice aged 0 weeks, 1 week, 2 weeks, 4 weeks, and adult stage are illustrated in panel I (wild-type, *Pts*^{+/+}) and panel J (rescued mice, *Pts*^{-/-}-DPS). Quoted from Ref. 17, with permission and modification.

tration of BH₄. TH protein in the striatum could be increased by BH₄ supplementation at an early date. In addition, TH was predominantly reduced in the striosome rather than the matrix. Dopaminergic hypersensitivity in TH-reduced regions was also confirmed. Tyrosine hydroxylase labeling in the striosome of *Pts*^{-/-}-DPS mice decreased sharply between P7 and P14 and failed to increase in the matrix. TH reduction was more severe in the posterior lateral striatum than the rostro-ventral striatum. At the adult stage, TH was markedly reduced in both compartments of the caudal striatum. Finally, the abnormal posture of self-clasping appeared in a high ratio of *Pts*^{-/-}-DPS mice, and the mean day of its appearance was P11. *Pts*^{-/-}-DPS mice also showed motor impairment in the beam test at adulthood.

Our study clearly showed that TH protein is reduced by BH₄ deficiency, and this could be caused by a molecular basis common to DYT5. Tyrosine hydroxylase and TPH need BH₄ as a cofactor; however, protein concentrations of TH were greatly reduced in the brain homogenates of BH₄-depleted mice while TPH was not significantly changed. Thus, BH₄ supplementation restored serotonin levels more quickly than dopamine levels.

The regulatory mechanism of TH protein in the nerve terminals by BH₄ is not fully understood. Tyrosine hydroxylase mRNA levels in the brains of BH₄-depleted mice did not show big differences when compared with wild-type mice. One possibility is that BH₄ acts as a chaperone for TH. Thöny et al. reported that the kinetic and thermal stability of TH is increased by BH₄ in vivo, and they succeeded in increasing TH activity in the brains of wild-type mice by oral supplementation of BH₄ (21). Tyrosine hydroxylase has also been reported to make a stable and inactive complex with catecholamine and BH₄ (22, 23). Tyrosine hydroxylase protein could be synthesized mainly in the cell body, and then the complex of TH with BH₄ and/or dopamine could be transferred to the nerve terminal by axonal flow. If a reduction of BH₄ and/or dopamine accelerated the instability of TH, TH protein levels would be more severely reduced in the nerve terminals than the cell bodies. Furthermore, phosphorylation of Ser40 decreases the K_m for BH₄ and reduces the affinity for catecholamines (24). Excitatory stimulation could phosphorylate tyrosine hydroxylase in the nerve terminal and shorten its half-life.

Nitric oxide synthase activity was significantly reduced in the brains of *Pts*^{-/-} mice but not to the same degree as TH activity. Ethylnitrosurea mutated *hph*-1 mice have defective GCH1 activity, and BH₄ content was 45% of the control at the age of 1 month. TH protein in the striatum reduced to 55–67% of control samples, and brain dopamine and serotonin reduced to 86% and 78% of wild-type levels, respectively (25). The amount of TPH

protein in the brains of *hph*-1 mice has not been documented, but NOS activity in brain homogenates of *hph*-1 mice was identical to that of wild-type (26). Sepiapterin reductase is the third enzyme of BH₄ biosynthesis, and TH immunoreactivity in the striata and protein levels in the brains of SPR knockout mice are reduced. Conversely, the expression pattern and intensity of TPH (27) and NOS protein level (28) in the brain were unchanged compared with wild-type. One explanation for this difference is that the affinity of BH₄ for NOS is much higher than it is for amino acid hydroxylases. The K_m values of BH₄ for NOS are reported to be between 0.02 and 0.3 μM (29), whereas those for TH and TPH are 300 and 90 μM, respectively (30). We have not done a precise analysis of the NO system in BH₄-deficient mice. However, NO production in vivo might be affected by a severe BH₄ deficiency because reductions of nitric oxide metabolites in the CSF of human BH₄-deficient patients were reported (31). We should consider that hyperphenylalaninemia is also causative for TH protein reduction because phenylalanine competes with the transport of tyrosine and tryptophan via the large neutral amino acid transporter 1 (LAT1) (32), which is an amino acid transporter that functions from the bloodstream to the nervous system. Impaired transport of tyrosine, a precursor to L-DOPA, may cause a reduction of dopamine and its stabilizing effect on TH. Furthermore, phenylalanine accumulation in the brain also inhibits TPH and reduces 5-HT synthesis (33).

Severe TH protein reduction without cell loss has been reported in human DRD (10) and BH₄-deficient mice. Thus, dystonia caused by BH₄ deficiency is a functional disorder, which is the reason why DRD is responsible for low doses of DOPA in contrast to Parkinson's disease. The pattern of TH in the BH₄-deficient mice is very similar to the pattern in weaver mice, which lack inward K⁺ channels (34). TH reduction progresses developmentally, and this movement could be controlled by the balance of the matrix-based direct and indirect pathways. It is also modulated by the feedback system of the striosome to the substantia nigra. Hornykiewicz pointed out the critical importance of the preferential loss of striosomal function in the rostral striatum for dystonic symptoms (35). According to our results, a reduction of TH in the striosome is more likely to be causative for dystonia than a reduction in the matrix of the rostral striatum at an immature stage. Additionally, very severe loss of TH in both compartments, especially in the caudal striatum at an adult stage, could be related to the observed reductions of movement or parkinsonism (36).

There was abnormal maturation of the dopaminergic system in the striatum of BH₄-deficient mice, which could be a cause for dystonia. However, it is difficult to

explain how regional differences in TH reduction occur. BH₄-deficient mice showed TH reduction in nerve terminals, in the posterior lateral striatum, and in the striosome, but not the matrix. Motor controlling systems of the nigrostriatal pathway include heterogeneous neurons, and the developmental order of these pathways could be related to cellular vulnerability (37). According to postnatal development, TH protein turnover becomes rapid in neurons with an increased firing rate (38); thus, those cells would not be able to maintain TH protein levels. BH₄ supplementation at this critical period would be important. The other possibility is that more noradrenergic terminals project to the nucleus accumbens, substantia nigra, and ventral tegmental area than the dorsal striatum, and BH₄ synthesized in these noradrenergic terminals could be taken up by dopaminergic neurons. Thus, it is possible that higher BH₄ levels are available in the regions where noradrenergic terminals densely project. However, we could not find any articles comparing noradrenergic innervation between the striosome and matrix.

5. Concluding remarks

In this review, we summarized our findings obtained from the study of BH₄-depleted mice. TH protein at nerve terminals was strictly regulated by intracellular BH₄. This is a novel regulatory mechanism of monoamine biosynthesis, and abnormal metabolism of BH₄ may relate to some movement and neuropsychiatric disorders. We also have evidence that dystonia mediated by BH₄ deficiency is closely linked with neural development and could be caused by a functional imbalance of the striosome and matrix in the striatum. We are studying the precise mechanisms of TH regulation and how to control the symptom of dystonia.

References

- Thöny B, Auerbach G, Blau N. Tetrahydrobiopterin biosynthesis, regeneration and functions. *Biochem J*. 2000;347:1–16.
- Kwon NS, Nathan CF, Stuehr DJ. Reduced biopterin as a cofactor in the generation of nitrogen oxides by murine macrophages. *J Biol Chem*. 1989;264:20496–20501.
- Garthwaite J, Charles SL, Chess-Williams R. Endothelium-derived relaxing factor release on activation of NMDA receptors suggests role as intercellular messenger in the brain. *Nature*. 1988;336:385–388.
- Bogdan C. Nitric oxide and the immune response. *Nat Immunol*. 2001;2:907–916.
- Förstermann U, Münzel T. Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: from marvel to menace. *Circulation*. 2006;113:1708–1714.
- Vásquez-Vivar J, Kalyanaraman B, Martásek P, Hogg N, Masters BSS, Karoui H, et al. Superoxide generation by endothelial nitric oxide synthase: The influence of cofactors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998; 95:9220–9225.
- Longo N. Disorders of biopterin metabolism. *J Inherit Metab Dis*. 2009;32:333–342.
- Segawa M, Hosaka A, Miyagawa F, Nomura Y, Imai H. Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. In: *Advances in neurology*. Eldridge R, Farn S, editors, Vol. 14, New York: Raven Press; 1976. p. 215–233.
- Ichinose H, Ohye T, Takahashi E, Seki N, Hori T, Segawa M, et al. Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation caused by mutations in the GTP cyclohydrolase I gene. *Nat Genet*. 1994;8:236–242.
- Furukawa Y, Nygaard TG, Gütlich M, Rajput AH, Pifl C, DiStefano L, et al. Striatal biopterin and tyrosine hydroxylase protein reduction in dopa-responsive dystonia. *Neurology*. 1999; 53:1032–1041.
- Blau N, Thöny B, Heizmann CW, Dhondt JL. Tetrahydrobiopterin deficiency: From phenotype to genotype. *Pteridines*. 1993; 4:1–10.
- Sumi-Ichinose C, Urano F, Kuroda R, Ohye T, Kojima M, Tazawa M, et al. Catecholamines and serotonin are differently regulated by tetrahydrobiopterin. A study from 6-pyruvoyltetrahydropterin synthase knockout mice. *J Biol Chem*. 2001;276:41150–41160.
- Elzaouk L, Leimbacher W, Turri M, Ledermann B, Burki K, Blau N, et al. Dwarfism and low insulin-like growth factor-1 due to dopamine depletion in Pts⁷ mice rescued by feeding neurotransmitter precursors and H4-biopterin. *J Biol Chem*. 2003;278: 28303–28311.
- Sumi-Ichinose C, Urano F, Shimomura A, Sato T, Ikemoto K, Shiraishi H, et al. Genetically rescued tetrahydrobiopterin-depleted mice survive with hyperphenylalaninemia and region-specific monoaminergic abnormalities. *J Neurochem*. 2005;95: 703–714.
- Mercer EH, Hoyle GW, Kapur RP, Brinster RL, Palmiter RD. The dopamine beta-hydroxylase gene promoter directs expression of *E. coli lacZ* to sympathetic and other neurons in adult transgenic mice. *Neuron*. 1991;7:703–716.
- Kobayashi K, Morita S, Mizuguchi T, Sawada H, Yamada K, Nagatsu I, et al. Functional and high level expression of human dopamine beta-hydroxylase in transgenic mice. *J Biol Chem*. 1994; 269:29725–29731.
- Sato K, Sumi-Ichinose C, Kaji R, Ikemoto K, Nomura T, Nagatsu I, et al. Differential involvement of striosome and matrix dopamine systems in a transgenic model of dopa-responsive dystonia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105:12551–12556.
- Shashidharan P, Sandu D, Potla U, Armata IA, Walker RH, McNaught KS, et al. Transgenic mouse model of early-onset DYT1 dystonia. *Hum Mol Genet*. 2005;14:125–133.
- Graybiel AM, Canales JJ, Capper-Loup C. Levodopa-induced dyskinesias and dopamine-dependent stereotypies: a new hypothesis. *Trends Neurosci*. 2000;23:S71–S77.
- Canales JJ, Graybiel AM. A measure of striatal function predicts motor stereotypy. *Nat Neurosci*. 2000;3:377–383.
- Thöny B, Calvo AC, Scherer T, Svebak RM, Haavik J, Blau N, et al. Tetrahydrobiopterin shows chaperone activity for tyrosine hydroxylase. *J Neurochem*. 2008;106:672–681.
- Okuno S, Fujisawa H. Conversion of tyrosine hydroxylase to stable and inactive form by the end products. *J Neurochem*. 1991; 57:53–60.
- Urano F, Hayashi N, Arisaka F, Kurita H, Murata S, Ichinose H.

- Molecular mechanism for pterin-mediated inactivation of tyrosine hydroxylase: formation of insoluble aggregates of tyrosine hydroxylase. *J Biochem.* 2006;139:625–635.
- 24 Haavik J, Mmartinez A, Flatmark T. pH-dependent release of catecholamines from tyrosine hydroxylase and the effect of phosphorylation of Ser40. *FEBS Lett.* 1990;262:363–365.
- 25 Hyland K, Gunasekera RS, Engle T, Arnold LA. Tetrahydrobiopterin and biogenic amine metabolism in the hph-1 mouse. *J Neurochem.* 1996;67:752–759.
- 26 Brand MP, Heales SJR, Land JM, Clark JB. Tetrahydrobiopterin deficiency and brain nitric oxide synthase in the hph1 mouse. *J Inher Metab Dis.* 1995;18:33–39.
- 27 Yang S, Lee YJ, Kim JM, Park S, Peris J, Laipis P, et al. A murine model for human sepiapterin-reductase deficiency. *Am J Hum Genet.* 2006;78:575–587.
- 28 Takazawa C, Fujimoto K, Homma D, Sumi-Ichinose C, Nomura T, Ichinose H, et al. A brain-specific decrease of the tyrosine hydroxylase protein in sepiapterin reductase-null mice – as a mouse model for Parkinson's disease. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008;367:787–792.
- 29 Pastor CM, Williams D, Yoneyama T, Hatakeyama K, Singleton S, Naylor E, et al. Competition for tetrahydrobiopterin between phenylalanine hydroxylase and nitric oxide synthase in rat liver. *J Biol Chem.* 1996;271:24534–24538.
- 30 Davis MD, Ribeiro P, Tipper J, Kaufman S. “7-Tetrahydrobiopterin,” a naturally occurring analogue of tetrahydrobiopterin, is a cofactor for and a potential inhibitor of the aromatic amino acid hydroxylases. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1992;89:10109–10113.
- 31 Zorzi G, Thöny B, Blau N. Reduced nitric oxide metabolites in CSF of patients with tetrahydrobiopterin deficiency. *J Neurochem.* 2002;80:326–364.
- 32 Hawkins RA, O'Kane RL, Simpson IA, Viña JR. Structure of the blood-brain barrier and its role in the transport of amino acids. *J Nutr.* 2006;136:218S–226S.
- 33 Ogawa S, Ichinose H. Effect of metals and phenylalanine on the activity of human tryptophan hydroxylase-2: Comparison with that on tyrosine hydroxylase activity. *Neurosci Lett.* 2005;401:261–265.
- 34 Graybiel AM, Ohta K, Roffler-Tarlov S. Patterns of cell and fiber vulnerability in the mesostriatal system of the mutant mouse weaver. I. Gradients and compartments. *J Neurosci.* 1990;10:720–733.
- 35 Hornykiewicz O. Striatal dopamine in dopa-responsive dystonia: comparison with idiopathic Parkinson's disease and other dopamine-dependent disorders. In: Segawa M, Nomura Y, editors. *Monogr neural science.* Basel: Karger; 1995. p. 101–108.
- 36 Kish SJ, Shannak K, Hornykiewicz O. Uneven pattern of dopamine loss in the striatum of patients with idiopathic Parkinson's disease. Pathophysiologic and clinical implications. *N Engl J Med.* 1988;318:876–880.
- 37 Hamasaki T, Goto S, Nishikawa S, Ushio Y. Neuronal cell migration for the developmental formation of the mammalian striatum. *Brain Res Brain Res Rev.* 2003;41:1–12.
- 38 Kim DS, Froelick GJ, Palmiter RD. Dopamine-dependent desensitization of dopaminergic signaling in the developing mouse striatum. *J Neurosci.* 2002;22:9841–9849.

臨床に役立つ大脳基底核の解剖と生理

南部 篤

神経治療学 第28巻 第1号 別刷

平成23年2月25日発行

Reprinted from Neurological Therapeutics, Vol. 28, No. 1, p. 19-23, February 2011

臨床に役立つ大脳基底核の解剖と生理*

南部 篤**

Key Words : Cortico-basal ganglia loop, Direct pathway, Indirect pathway, Hyperdirect pathway, Movement disorders

はじめに

大脳基底核 (basal ganglia) は、小脳とともに視床を介して大脳皮質と相互に連絡し、随意運動やその他の高次脳機能をコントロールしている。大脳基底核に障害が生じると、Parkinson 病 (Parkinson's disease)、ジストニア (dystonia) などに見られるように、随意運動の遂行が困難になる。一方、大脳基底核疾患において、大脳基底核の一部を小さく壊したり高頻度連続刺激を加えたりすると (定位脳手術: stereotaxic surgery)、諸症状が改善される。このような大脳基底核疾患の病態や、定位脳手術のメカニズムを理解するためには、大脳基底核の解剖と生理に関する知識が必要不可欠である。

I. 大脳基底核の神経回路

大脳基底核は、以下の4つの神経核から構成されている (Fig. 1)。

1) 線条体 (striatum)、尾状核 (caudate nucleus)、被殻 (putamen)、腹側線条体 (ventral striatum) から成り立っている。腹側線条体は側座核 (nucleus accumbens) を含む。

2) 淡蒼球 (globus pallidus)、淡蒼球外節 (external segment of the globus pallidus: GPe) と淡蒼球内節 (internal segment of the globus pallidus: GPi) に分けられる。

3) 視床下核 (subthalamic nucleus: STN)。

4) 黒質 (substantia nigra)、黒質網様部 (substantia nigra pars reticulata: SNr) と黒質緻密部 (substantia nigra pars compacta: SNc) に分けられる。

このうち線条体と視床下核が大脳基底核の入力部であり、大脳皮質の広い領域から興奮性入力を受けている。以下の3経路によって、入力部の情報は、出力部である淡蒼球内節・

黒質網様部に送られる (Fig. 2)^{1,2)}。

1) 直接路 (direct pathway): 線条体の投射ニューロンのうち、ドーパミン D1 受容体、γアミノ酪酸 (γ-aminobutyric acid: GABA)、P物質 (substance P) を持っているニューロンが、直接、淡蒼球内節・黒質網様部に投射している経路。

2) 間接路 (indirect pathway): 線条体の投射ニューロンのうち、ドーパミン D2 受容体、GABA、エンケファリン (enkephalin) を持っているニューロンが、淡蒼球外節に投射し、視床下核を経由して、多シナプス性に淡蒼球内節・黒質網様部に至る経路。

3) ハイパー直接路 (hyperdirect pathway): 大脳皮質から入力を受けた視床下核ニューロンが、淡蒼球内節・黒質網様部に投射している経路。ハイパー直接路は、大脳皮質からの興奮性入力を直接路、間接路よりも速く、淡蒼球内節・黒質網様部に伝えている。

大脳基底核で処理された情報は、一部は脳幹に下行するものの、大部分は視床 (thalamus) を介して前頭葉を中心に大脳皮質に戻る。したがって、大脳皮質とくに前頭葉と大脳基底核はループ回路を成している (大脳皮質-大脳基底核ループ: cortico-basal ganglia loop) (Fig. 1, 2)¹⁾。このような大脳皮質-大脳基底核ループは、四肢や体幹の運動をコントロールしている運動ループ (motor loop) 以外に、眼球運動ループ (oculomotor loop)、前頭前野ループ (prefrontal loop)、辺縁系ループ (limbic loop) など、それぞれ対応する大脳皮質領域と、大脳基底核、視床亜核からなるループが存在している^{3,4)}。このようなループを通して、大脳基底核は四肢の運動ばかりでなく、眼球運動や高次脳機能、情動などもコントロールしている。

一方、黒質緻密部はドーパミン作動性ニューロンにより構

* Physiological Circuits of the Basal Ganglia: To Understand Pathophysiology of Movement Disorders.

** 自然科学研究機構生理学研究所生体システム研究部門 Atsushi NAMBU: Division of System Neurophysiology, National Institute for Physiological Sciences

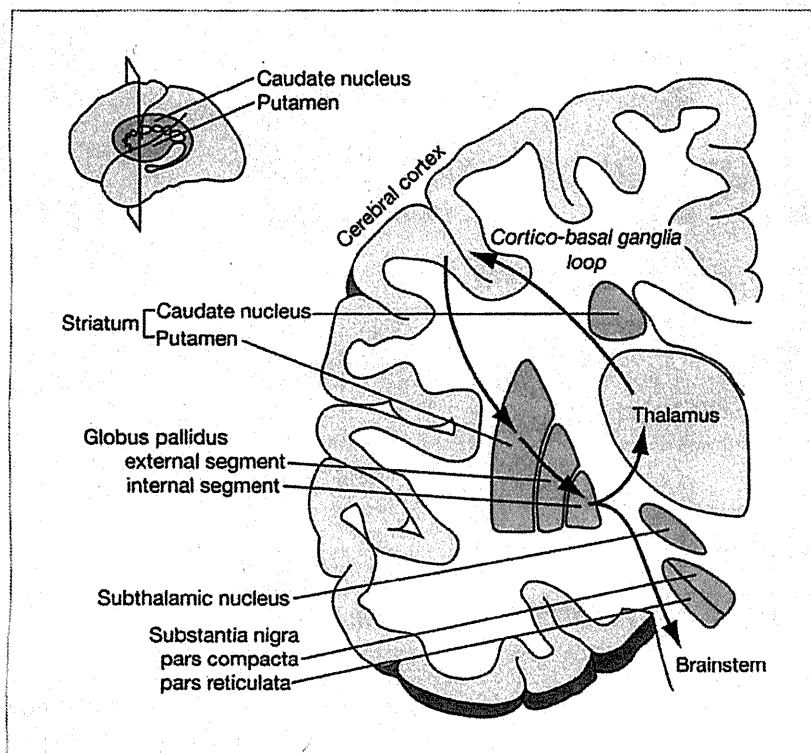


Fig. 1 Human basal ganglia shown in a coronal section and in a lateral view (inset). The basal ganglia receive cortical inputs, and return processed information to the cerebral cortex through the thalamus (cortico-basal ganglia loop) and to the brainstem.

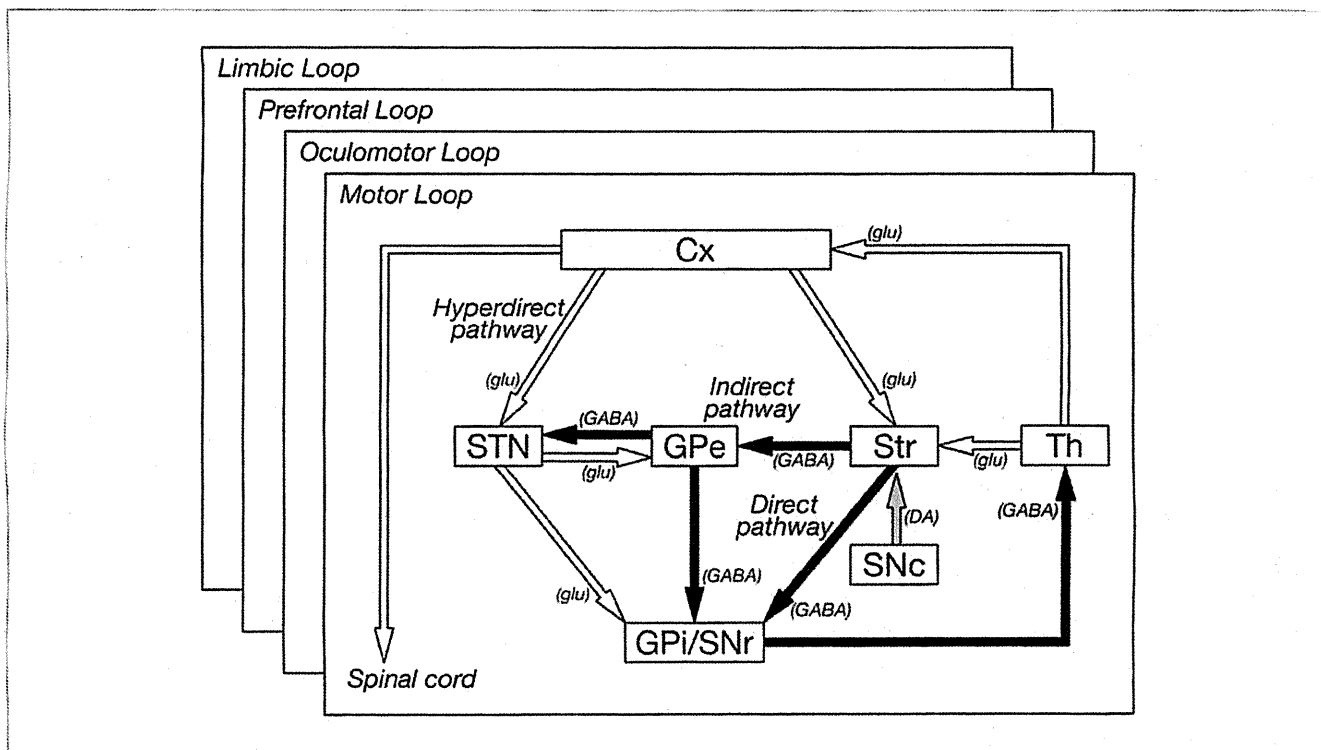


Fig. 2 Basic circuitry of the basal ganglia, including the Cx-STN-GPi/SNr *hyperdirect*, Cx-Str-GPi/SNr *direct* and Cx-Str-GPe-STN-GPi/SNr *indirect* pathways. Open and filled arrows represent excitatory glutamatergic (glu) and inhibitory GABAergic (GABA) projections, respectively. The gray arrow represents dopaminergic (DA) projections. Cx, cerebral cortex ; GPe, external segment of the globus pallidus ; GPi, internal segment of the globus pallidus ; SNc, substantia nigra pars compacta ; SNr, substantia nigra pars reticulata ; STN, subthalamic nucleus ; Str, striatum ; Th, thalamus. (Modified from Nambu et al²⁾)

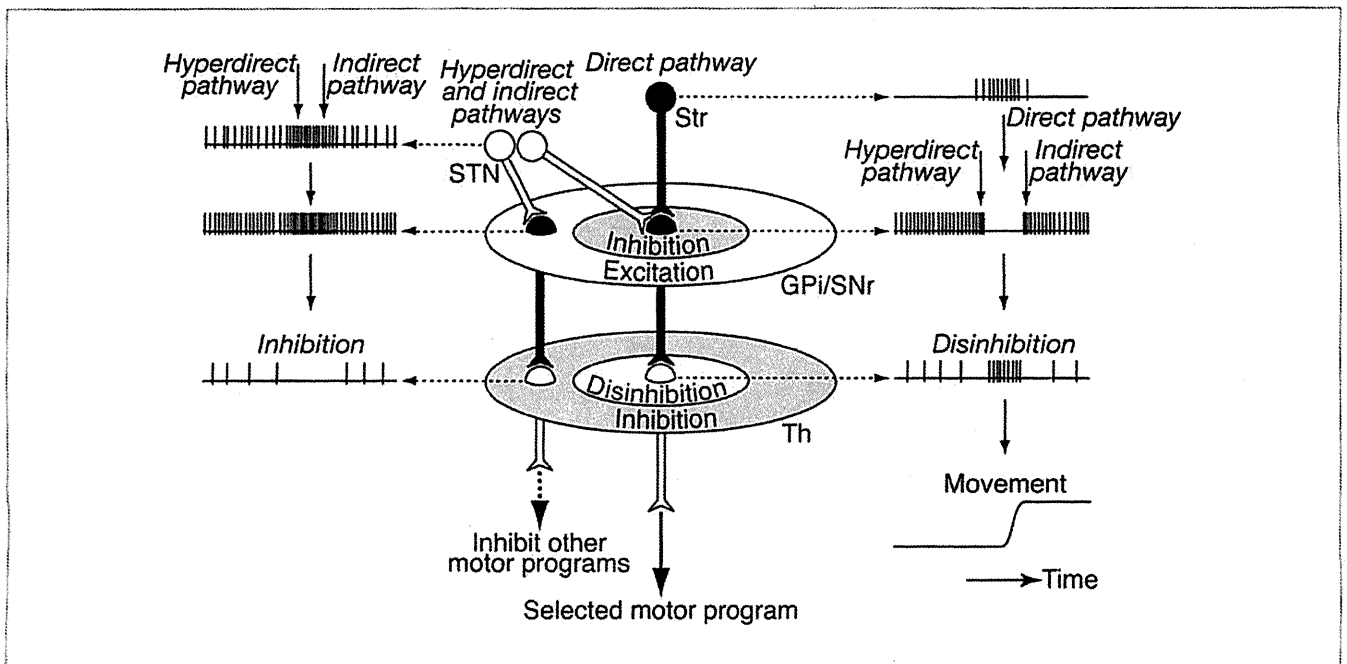


Fig. 3 Spatial and temporal distribution of basal ganglia activity during voluntary movements. Signals through the *direct* pathway inhibit GPi/SNr neurons in the center area, activate thalamic neurons by disinhibition, and finally release the selected motor program. On the other hand, signals through the *hyperdirect* and *indirect* pathways have broad excitatory effects on GPi/SNr neurons in temporal and spatial domains, making clear initiation and termination of the selected motor program and inhibiting other irrelevant motor programs. Open and filled neurons represent excitatory glutamatergic and inhibitory GABAergic neurons, respectively. (Modified from Nambu⁶⁾)

成されており、線条体に投射している (Fig. 2)。ドーパミンは、線条体の直接路ニューロンに対してはドーパミンD1受容体を介して興奮性に、間接路ニューロンに対してはD2受容体を介して抑制性に働く⁴⁾。

II. 大脳基底核の機能

大脳基底核の出力部である淡蒼球内節・黒質網様部は、GABA作動性の抑制性ニューロンで成り立っており、高頻度 (数十Hz) で持続的に発射しているので、投射先である視床や脳幹のニューロンは、常に抑制された状態にある (Fig. 3)。大脳皮質からの入力によって、線条体ニューロンが活動すると、直接路の線条体-淡蒼球内節・黒質網様部投射は抑制性なので、淡蒼球内節・黒質網様部ニューロンは一時的に抑制される。その結果、出力部からの連続した抑制が一時的に除かれ (脱抑制: disinhibition)、投射先である視床ニューロンや、その先にある大脳皮質が興奮する。その結果、必要な運動が引き起こされる⁶⁾。

一方、ハイパー直接路や間接路は、淡蒼球内節・黒質網様部に興奮性の作用をもたらし、視床ニューロンに対する抑制を強めるように働く。各経路を介する伝達速度を考えると、まず、ハイパー直接路を介したシグナルが視床の活動を抑制し、次に直接路を介したシグナルが脱抑制し、最後に間接路を介したシグナルが抑制することになる。したがって、ハイパー直接路と間接路は、直接路によって引き起こされる運動

の開始と終止を明確にしていると考えられる (Fig. 3)^{2,6)}。

ハイパー直接路、直接路、間接路は、このように時間的に働くばかりでなく、空間的にも働いている。直接路は視床の限られた領域を脱抑制するのに対し、ハイパー直接路や間接路のように視床下核を経由する経路は、淡蒼球内節・黒質網様部の広い領域を興奮させ、したがって視床の広い領域を抑制することになる。すなわち、ハイパー直接路や間接路を介するシグナルは、引き起こされる運動とは関与しない視床の周辺領域を抑制し、不必要な運動を抑制している (Fig. 3)^{2,6,7)}。

このように、ハイパー直接路、直接路、間接路を介するシグナルは、空間的、時間的に視床・大脳皮質の活動に影響を与え、必要な運動を適切なタイミングで引き起こし、逆に不必要な運動を抑制するのに役立っている。すなわち運動の選択を行っていると考えられる。このような機能は、運動ループだけでなく、眼球運動、前頭前野、辺縁系ループにも存在し、同様なメカニズムで、それぞれの大脳皮質の活動を制御している。

III. 大脳基底核疾患の病態

大脳基底核が障害されると、Parkinson病のように運動開始や遂行が困難になる場合と、ヘミバリスム (hemiballism)、Huntington病 (Huntington's disease)、ジストニアなどのように不随意運動を伴う場合がある。また、筋緊張も正常と比べて、亢進あるいは低下している。大脳基底核疾患の病態

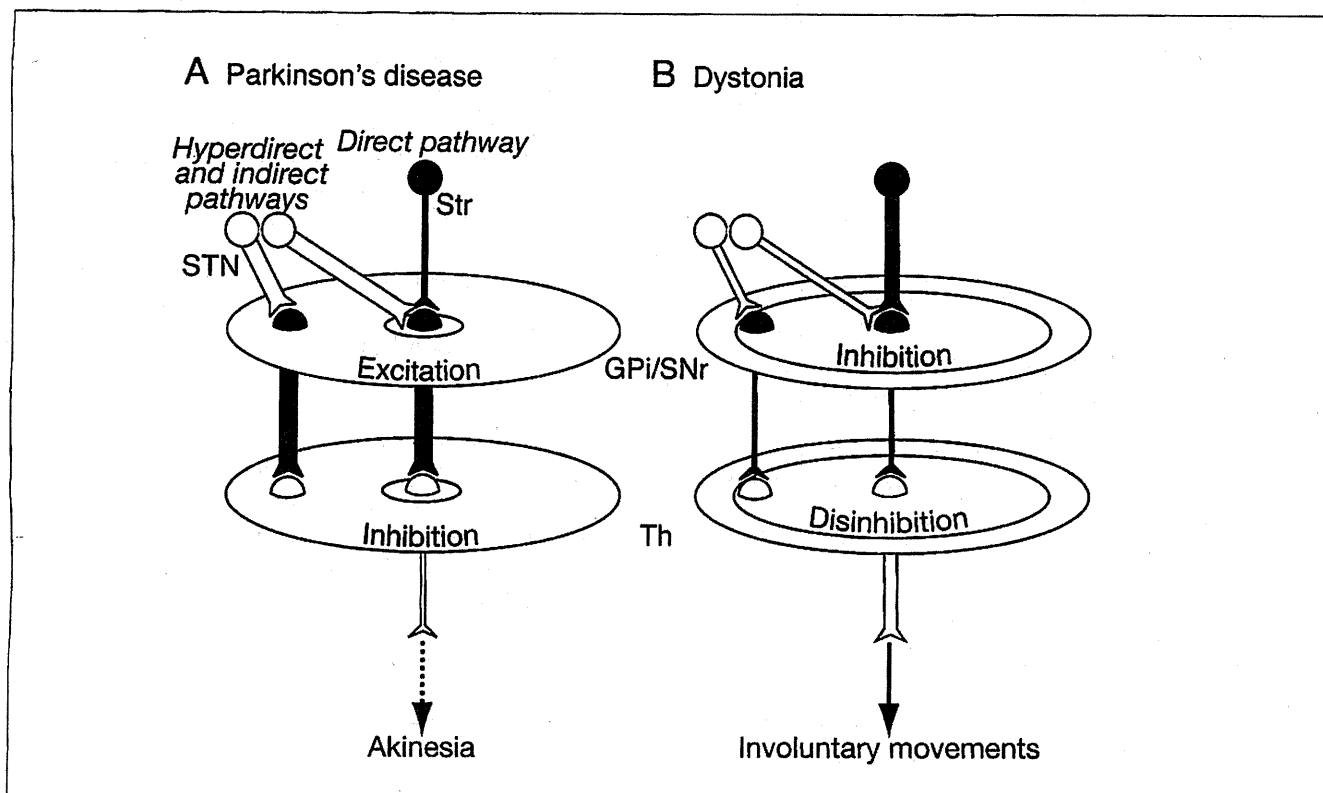


Fig. 4 Pathophysiology of movement disorders. A, In Parkinson's disease, decreased activity along the *direct* pathway and increased activity along the *hyperdirect* and *indirect* pathways induce decreased inhibition in the GPI/SNr, and subsequently reduction of disinhibition in the Th, resulting in akinesia. B, In dystonia, increased activity along the *direct* pathway induces increased inhibition in the GPI/SNr, and subsequently increased disinhibition in the Th, resulting in involuntary movements.

は、ハイパー直接路、直接路、間接路の活動性のバランスが崩れ大脳基底核の出力部の発射頻度が変化することにより、説明することができる⁹⁾。

Parkinson病の場合、黒質緻密部のドーパミン作動性ニューロンが変性・脱落し、ドーパミンによる線条体の直接路ニューロンへの興奮性入力と、間接路ニューロンへの抑制性入力が低下する⁹⁾。その結果、運動遂行時に大脳皮質から線条体に入力が入っても、直接路ニューロンが十分、興奮しなくなる。一方、間接路ニューロンが大きく興奮ようになる。このような変化によって、淡蒼球内節の抑制が減少し、また周辺の興奮が増大し、その結果、視床を十分、脱抑制できなくなり、無動や寡動が出現する (Fig. 4A)⁹⁾。

ヘミパリスム (視床下核の破壊)、Huntington病 (線条体の間接路ニューロンの脱落) の場合は、ハイパー直接路、間接路を介するシグナルが減少している。ジストニアの場合は、直接路を介するシグナルが増強している。何れの場合も、大脳皮質の小さな活動が淡蒼球内節に大きな抑制をもたらし、その結果、視床・大脳皮質が大きく脱抑制され、不必要な運動が不適当なタイミングで起こる、すなわち不随意運動が生じる (Fig. 4B)⁹⁾。

IV. 定位脳手術の治療メカニズム

Parkinson病に対して淡蒼球内節や視床下核をターゲットとした脳深部刺激療法 (deep brain stimulation : DBS) が広く行われるようになってきた。Parkinson病モデルサルの視床下核を破壊すると、症状が改善することがわかり、定位脳手術が再評価されるきっかけのひとつとなった。Parkinson病では運動時の視床下核・淡蒼球内節の活動性が增强しているため、視床下核を破壊することにより、症状が改善されると考えられる。

しかし、DBSの作用メカニズムは良くわかっていない。DBSには、持続時間の短い (数十 μ s) 高頻度 (100Hz以上) 刺激が用いられるが、このような高頻度連続刺激が、局所のニューロン活動を抑制することによって症状を改善させるという考えと、興奮させることによって症状を改善させるという考えがある¹⁰⁾。Parkinson病では運動時の視床下核・淡蒼球内節の活動性が亢進しているが、DBSを加えることにより、そのような亢進した活動が次の核に伝達されるのをブロックすると解釈した方が良いかもしれない。

一方、全身性ジストニアとくにDYT1ジストニアに対して、淡蒼球内節をターゲットとしたDBSが著効を示すことがわ

かり、治療の第一選択となりつつある。ジストニアの場合、淡蒼球内節の活動性が低下しているため、高頻度刺激により活動性を上げることにより治療効果があると、単純に考えてよいか不明である。ジストニアの症状が改善するには、数週から数ヵ月かかることから、何らかの可塑的な変化を伴っているのかもしれない。

おわりに

大脳基底核がどのような機能を果たしているのか、以前はよくわからない点が多かった。しかし、この20年間で、大脳基底核に関する研究が飛躍的に進展してきた。これらの成果をもとに、大脳基底核の機能、および大脳基底核の病態・治療法などに関して、統一的に説明しようと試みた。しかし、線維連絡を単純化しすぎていたり、説明のつかない現象が多いことも事実である¹¹⁾。

文 献

- 1) Alexander GE, Crutcher MD : Functional architecture of basal ganglia circuits : neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci* 13 : 266-271, 1990
- 2) Nambu A, Tokuno H, Takada M : Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal 'hyperdirect' pathway. *Neurosci*

Res 43 : 111-117, 2002

- 3) Alexander GE, DeLong MR, Strick PL : Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci* 9 : 357-381, 1986
- 4) DeLong MR : Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci* 13 : 281-285, 1990
- 5) Hikosaka O, Takikawa Y, Kawagoe R : Role of the basal ganglia in the control of purposive saccadic eye movements. *Physiol Rev* 80 : 953-978, 2000
- 6) Nambu A : Globus pallidus internal segment. *Prog Brain Res* 160 : 135-150, 2007
- 7) Mink JW : The basal ganglia : focused selection and inhibition of competing motor programs. *Prog Neurobiol* 50 : 381-425, 1996
- 8) Nambu A : A new approach to understand the pathophysiology of Parkinson's disease. *J Neurol* 252 Suppl 4 : IV1-IV4, 2005
- 9) Chiken S, Shashidharan P, Nambu A : Cortically evoked long-lasting inhibition of pallidal neurons in a transgenic mouse model of dystonia. *J Neurosci* 28 : 13967-13977, 2008
- 10) Lozano AM, Dostrovsky J, Chen R et al : Deep brain stimulation for Parkinson's disease : disrupting the disruption. *Lancet Neurol* 1 : 225-231, 2002
- 11) Nambu A : Seven problems on the basal ganglia. *Curr Opin Neurobiol* 18 : 595-604, 2008

Physiological Circuits of the Basal Ganglia : To Understand Pathophysiology of Movement Disorders

Atsushi NAMBU

Division of System Neurophysiology, National Institute for Physiological Sciences

Information processing through the cortico-basal ganglia loop is essential to control voluntary limb movements. The subthalamic nucleus (STN) and the striatum, the input structures of the basal ganglia, receive direct excitatory cortical inputs and send projections to the output nuclei, the internal segment of the globus pallidus (GPi) and the substantia nigra pars reticulata (SNr), via the following three pathways : *hyperdirect* (cortico-STN-GPi/SNr), *direct* (cortico-striato-GPi/SNr), and *indirect* [cortico-striato-external pallidum (GPe)-STN-GPi/SNr] pathways.

Neurons in the GPi/SNr fire at high frequencies and continuously inhibit their target structures, the thalamus and cortex. A signal through the *direct* pathway inhibits a specific population of GPi/SNr neurons, resulting in disinhibition of the thalamus and cortex. On the other hand, signals through the *hyperdirect* and *indirect* pathways excite wide areas of GPi/SNr, resulting in further inhibition of the thalamus and cortex. In the time domain, signals through the *hyperdirect*, *direct* and *indirect* pathways sequentially

reach GPi/SNr and control their activity dynamically. Thus, only a selected motor program is released at a selected timing, while other competing motor programs are suppressed through information processing in the basal ganglia.

In a pathological state such as Parkinson's disease, a signal through the *indirect* pathways becomes stronger, and a signal through the *direct* pathway becomes weaker in both spatial and temporal domains. Thus, intended motor programs cannot be released, resulting in akinesia. On the other hand, in a pathological state such as dystonia, a signal through the *direct* pathway becomes stronger spatiotemporally. Thus, unintended movements are randomly released, resulting in involuntary movements.

Recent developments in stereotaxic surgery have shown that lesions or high frequency stimulation, i.e., deep brain stimulation (DBS), in the basal ganglia, ameliorates the motor disabilities of movement disorders. The mechanism of the effectiveness of DBS is still unclear : DBS may inhibit or excite local neuronal elements.

線条体における運動手続き記憶

南部 篤

はじめに 記憶には、知識や出来事の記憶のように言語で表現できる宣言的記憶(declarative memory)の他に、習慣や技術(habits and skills)に代表されるような身体で覚える運動手続き記憶(procedural memory)や運動手続き学習(procedural learning)がある^{*)}。宣言的記憶に海馬が関わっているのに対し、運動手続きの記憶と学習は脳基底核とくに線条体に担われているとの説があり、これを支持する実験結果や理論的裏付けが集まってきている。本稿では、これらの実験結果を紹介し、線条体による運動手続き記憶について考えてみたい。

線条体における運動手続き記憶

線条体における運動手続きの記憶と学習がどのように考えられているのか、概説しておこう。線条体は大脳基底核の入力部として、大脳皮質からグルタミン酸作動性の興奮性入力を受けている。これは運動情報をはじめ様々な情報を含んでいる(図1)。一方、黒質緻密部のドーパミン作動性ニューロンも線条体に投射しており、これは報酬情報、すなわちおこした運動がどれほど望ましい結果をもたらしたかの情報を表現している。このドーパミン作動性入力によって、大脳皮質から線条体投射ニューロンのシナプス効率が増加し、望ましい運動情報だけが強化される。線条体の神経情報は、さらに淡蒼球、視床下核などで処理され、最終的に視床を介して大脳皮質に投射し、望ましい運動が選択されるようになる。このようにして運動手続きが学習され、記憶として固定される。

線条体破壊による障害

線条体とくに背側線条体を破壊すると、運動手続き記憶が障害されることが、以下のような巧みな実験によって示された。

ラットに餌を報酬とした放射状(8方向)迷路課題を行わせる。次のような工夫を加え、迷路課題を宣言的記憶あるいは運動手続き記憶を用いて解かせるようにする¹⁾。宣言的記憶課題では、8つのアーム全ての先端に餌を置いておく。ラットは一度入ったアームを憶えておき、餌を食べたアームを避け、餌が残っているアームに入る必要がある。運動手続き記憶課題では、8つのアームのうちランダムに選んだ4つのアームに餌を入れておき、そのアームの入り口を光で照らすことによって餌のあるアームを知らせる。

ラットは光っているアームに行き、餌を食べる。1つのアームにつき2回まで餌を与えられるが、2回目を食べ終わると、そのアームの照明は消える。この課題においては、入ったアームを憶えている必要はなく、光がついているアームに素早く入るといった運動を学習する必要がある。あらかじめ線条体を破壊したラットは、運動手続き記憶課題を学習することができなかったが、宣言的記憶課題を学習することができた。海馬を破壊したラットでは、逆に宣言的記憶課題の学習が障害され、運動手続き記憶課題の学習が保たれた。このように記憶には、運動手続き記憶と宣言的記憶の2種類があり、それぞれ線条体と海馬という別の脳領域が担っていることが明らかとなった。

ラットに餌を報酬とした十字迷路課題(それぞれのアームを東西南北と便宜的に呼ぶ)を行わせることも、同様な結果を得ることができる(図2左)²⁾。東か西のアームを目的地として餌を置き、北か南のアームを出発点としてラットを放す。出発点と目的地を固定して(例えば南から出発して西に到達するなど)細線を繰り返すと、容易に目的地に到達するようになる。その際、ラットは餌の場所を憶えているのか(宣言的記憶)、それと十字の交差点を左に曲がるという運動として憶えているのか(運動手続き記憶)、どちらであろうか。これを区別するためには、出発地点を北に変えてやればよい(図2右)。出発地点を変えても、以前の目的地である西に到達すれば場所を憶えており、宣言的記憶を使っていることになる。逆に東に到達すれば十字中央で左に曲がるということ憶えており、運動手続き記憶を使っていることになる。このようにして、ラットがいずれの記憶を使っているのか調べたところ、7日間学習させた後では宣言的記憶を使っているが、さらに訓練を7日間続けると運動手続き記憶を使うようになることがわかった。運動学習初期(訓練8日目)、局所麻酔薬を線条体に注入

*例えば、慣れた道を自動車で走ることば運動手続き記憶・学習の典型的な例であろう。自動車の運転はそれなりに複雑で、免許を取りたての頃は、ハンドルを切る、アクセルあるいはブレーキを踏むなど、それぞれ意識して行う必要がある。しかし運転に慣れてくると、周りの状況に合わせて、意識することなく一連の適切な行動を行うことができる。また、初めて通る道では、道路標識に注意を払いつながら慎重に運転する必要がある。しかし、慣れた道では、意識することなく適切な交差点を曲がり、目的地に着くことができる。逆に、慣れた道からはずれ寄り道をするには、意識していないと目的地を通り越してしまう。このように一連の動作が運動手続きとして記憶・学習されると、半ば自動的に実行されるようになる。

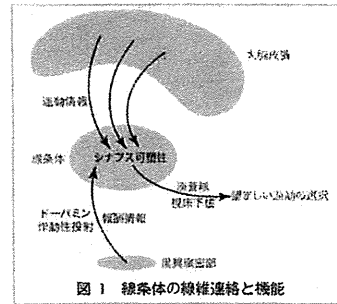


図1 線条体の線維連絡と機能

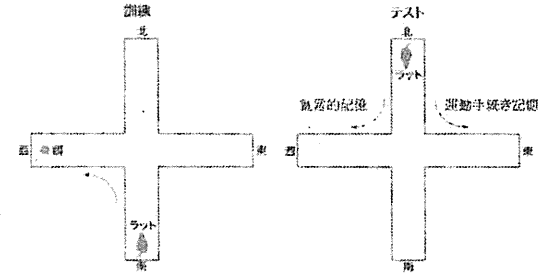


図2 十字迷路課題

しブロックしても、コントロールと同じように宣言的記憶を使って目的地に到達した。しかし、運動学習後期(訓練16日目)、運動手続き記憶を使うようになったラットの線条体をブロックすると、宣言的記憶を使って目的地に到達するようになった。線条体は運動手続き記憶を担っており、それをブロックすることにより再び宣言的記憶を使うようになったと解釈できる。

また、報酬に対する記憶・学習だけではなく、嫌悪刺激に対する記憶・学習も線条体が担っている。ラットが氷を嫌いに上らるようになる性質を利用した水迷路課題を行わせる³⁾。水から上がって休めるような十分な広さを持つプラットホームと、水から上がれないような小さなプラットホーム(棒)を水プール内に置き、それぞれ模様が違うボールで印をつける。正解のプラットホームを同じ場所に置き、ボールの模様を毎回変えて訓練すると、ラットはプラットホームの場所を憶え、その場所に向かって泳ぐようになる(宣言的記憶)。これに対し、同じ模様のボールのまま、プラットホームの場所を毎回変えると、ラットは正解のボールの模様を憶え、そのボールに向かって泳ぐようになる(運動手続き記憶)。線条体を破壊したラットを訓練すると、宣言的記憶を使った課題は学習できるが、運動手続き記憶を使った学習が障害されることがわかった。

このような線条体破壊の影響は、内外側で異なる⁴⁾。線条体外側部は大脳皮質の感覚運動野から入力を受けており、この領域の破壊では上記のような運動手続き記憶が障害された。これに対し、より高次の大脳皮質から入力を受けている線条体内側部の破壊では運動手続き記憶が障害されず、むしろ宣言的記憶が一時的に障害された。

さらに鳥の場合、鳴き声の学習に大脳基底核が関わっていることが知られている⁵⁾。鳥ではAFP(anterior fore-brain pathway)と呼ばれる領域が大脳基底核に相当する。鳴き声の学習にはAFPが必要であるが、歌の生成には必

要ではない。成鳥で耳を聞こえなくなるとフィードバックがなくなり、次第に歌が下手になる。しかし、さらにAFPも破壊すると下手にはならなかった、すなわち可塑性が失われていた。このように、AFPは運動学習に必須であることがわかった。

また、サルを使った破壊実験も多くはないが、線条体が運動手続き記憶を担っていること示している⁶⁾。

線条体への薬理学的操作

線条体が運動手続き記憶を担っていることは、線条体に様々な薬理学的操作を加えることでも示すことができる。黒質を破壊し線条体におけるドーパミンを枯渇させると、手続き運動学習が障害された⁷⁾。逆に、訓練後にドーパミンD1受容体(D1R)、D2受容体(D2R)の拮抗薬を線条体に注入すると、運動手続き学習が促進された⁸⁾。学習完成後にドーパミンを枯渇させたり、ドーパミン受容体の拮抗薬を投与しても、以前に学習した運動は障害されなかった。このような実験結果は、ドーパミン作動性投射が報酬情報を扱い、学習に関わっているという説と合致する。

一方、水迷路課題などで運動手続き学習の際、訓練後にグルタミン酸を線条体に注入すると学習が促進され、逆にNMDA型グルタミン酸受容体や代謝性グルタミン酸受容体の拮抗薬を注入すると、学習が阻害されるが⁹⁾、宣言的学習の場合は、このような薬物注入は効果がなかった。また、前節で述べたように、十字迷路課題では、訓練が進むと宣言的記憶から運動手続き記憶を使うように変わっていくが、訓練後にグルタミン酸を線条体に注入すると、学習初期でも後期でも運動手続き記憶を使うことがわかった

南部 篤 1) 自然科学研究費助成事業(科学研究費助成システム)研究部門助成/林健史郎

た¹⁰⁾。すなわち、宣言的記憶から運動手続き記憶へ変化が促進されたと解釈できる。逆に、訓練後グルタミン酸を海馬に注入すると、学習初期でも後期でも宣言的記憶を使うことがわかった。これは、グルタミン酸注入によって海馬の宣言的記憶が強化され、線条体の運動手続き記憶への移行が阻害されたと解釈できる。

また、アセチルコリン関連の薬剤も学習を左右する。訓練後に、コリン作動薬を線条体に注入すると運動手続き学習が促進され、拮抗薬を注入すると逆に阻害された^{11,12)}。マイクログライアリスを用いて線条体におけるアセチルコリン濃度を計ったところ、十字迷路学習の際、宣言的記憶から運動手続き記憶に移行するに従って、線条体でのアセチルコリン濃度が徐々に上昇したの一致する¹³⁾。

さらに遺伝子改変マウスを使った実験では、線条体のCREB(cAMP 応答配列結合タンパク)が運動手続き記憶に関わっていることが報告されている¹⁴⁾。ドミナントネガティブ型CREBを線条体で発現させたマウスでは、課題訓練を続けても運動手続き記憶に移行せず宣言的記憶を使う。すなわち運動手続き記憶が障害されていた。また、このマウスでは大脳皮質-線条体ニューロンのシナプス可塑性も失われていた。

大脳基底核の神経活動

線条体から神経活動を記録してみると、運動手続き記憶や学習に対応するような活動を見つけることができる。ラットにT字迷路課題を学習させつつ、テトロード電極を使って線条体投射ニューロンの活動を複数同時に長時間にわたって調べた¹⁵⁾。このT字迷路課題では、ラットが走り始めると、餌が左あるいは右のゲームのどちらにあるかを示す音が鳴るので、その音に従って左あるいは右に曲がると餌に到達できる。学習初期においては、線条体投射ニューロンは、走行開始、音刺激、左折あるいは右折、餌に到達など各イベントに活動するものが多く見つかり、全体としては迷路走行中全般に渡って活動がみられた。しかし、学習が進み運動手続き記憶を使うようになると、走行開始と餌到達時に活動するように変わり、迷路の途中では活動を示さなくなった。これは、迷路を走るという運動が一貫(chunking)になって学習された結果、線条体が迷路の途中で働く必要がなくなり、初めと終わりだけ働くようになったと解釈できる。また、このような活動変化は線条体の外側部で多くみられ、内側部では観察されなかった¹⁶⁾。

サルも線条体投射ニューロンも、運動課題の各イベントに関して活動を示す。しかし、その反応は報酬の大きさによって反応の強度が変化するなど、状況依存性である。例えば、手がかり刺激によって左右どちらかにサッカーボール運動(速達運動)するようにサルを訓練する。その際、左右のうち一方の報酬を大きく、もう一方の報酬を小さくしておく。サ

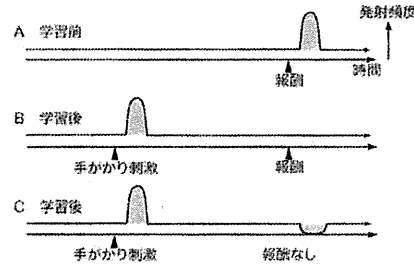


図3 黒質緻密部ドーパミン作動性ニューロンの活動 (Schultzら²⁰⁾より改変)

サルが光に応じてレバーに触ると課題を学習している際のドーパミン作動性ニューロンの活動を模式的に示す。

A) 学習前、報酬がいつ与えられるかわからない状態で報酬を与えると、ドーパミン作動性ニューロンは報酬そのものに発射活動を示した。

B) 光に応じて素早くレバーに触れるように学習が成立し、光によって報酬が予測できるようになると、ドーパミン作動性ニューロンは光に反応するようになると同時に、報酬への反応は「見なくなったように見える。

C) 学習成立後、課題が成功しても報酬を与えないようにすると、報酬が得られるはずの時間に一致して活動が抑制された。

ルの尾状核から神経活動を記録すると、大きな報酬を予告する手がかり刺激に対しては反応が大きくなり、逆に小さな報酬を予告する手がかり刺激に対しては反応が小さくなった¹⁷⁾。また、このような反応の大小には、黒質緻密部からのドーパミン作動性投射が関わっていた。一方、線条体の介在ニューロン、とくに10Hz前後で自発発射を示すことからTAN(tonically active neuron)と呼ばれるコリン作動性介在ニューロンも、学習に応じて応答を変化させる¹⁸⁾。TANは、報酬に対して一過性に抑制あるいは抑制に続く興奮で応答する。サルに手がかり刺激に応じて報酬を与えるような条件付けを行うと、TANは初め手がかり刺激に応じないが、次第に条件付けができると感じるようになった¹⁹⁾。さらに、黒質緻密部からのドーパミン作動性投射を破壊すると、このようなTANの手がかり刺激に対する反応が消失した¹⁹⁾。このように、学習によるTANの活動変化にはドーパミン作動性入力が必要である。

次に、線条体にドーパミン作動性投射を送る黒質緻密部の神経活動をみてみると、このニューロンも報酬に対して一過性に発射活動を増加させた(図3A)²⁰⁾。さらに、サルを光に応じて素早くレバーに触れるように訓練し、光によって報酬が予測できるようになると、ドーパミン作動性ニューロンは光に反応するようになると同時に、報酬への反応は消失した(図3B)。学習成立後、課題が成功しても

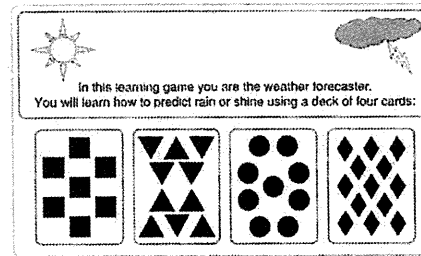


図4 天気予報課題(Knowltonら²²⁾より)

4枚のカードがあり、それぞれが確率的に「晴」か「雨」に結びついている。コンピュータスクリーン上にカードが1~3枚表示され、それに基づいて晴れか雨かの予測を行い対応するキーを押す。正解か不正解かの結果はすぐに被験者に知らされる。

報酬を与えないようにすると、報酬が得られるはずの時間に一致して活動が抑制された(図3C)。これは、予測に反して報酬が得られた場合にはドーパミン作動性ニューロンが興奮し、報酬が得られなかった場合には抑制されることを示しており、ドーパミン作動性ニューロンが実際の報酬と予測した報酬の差をコードしていると考えられる。さらに、手がかり刺激が報酬を得られる確率を示すような課題にすると、高い確率で報酬を期待できる手がかり刺激に対して、ドーパミン作動性ニューロンは大きな活動を示した。この実験からも、ドーパミン作動性ニューロンは予測した報酬をコードしていると考えられる。このような報酬に関する情報が線条体に送られ、大脳皮質-線条体シナプスの可塑性を引き起こしていると考えられる。ところで、学習理論のうち報酬予測誤差(正確には報酬予測の時間差分と報酬の和であるTD誤差)を使って学習する強化学習があるが、ドーパミン作動性ニューロンがTD誤差をコードしていると考えられると多くの実験結果を説明できることから、線条体による運動学習は数値モデルからも支持されている²¹⁾。

ヒト線条体の場合

ヒトのパーキンソン病とハンチントン病は、いずれも線条体に異常を来す。パーキンソン病では黒質緻密部から線条体へのドーパミン作動性投射が消失し、ハンチントン病では線条体の投射ニューロン(初期では淡蒼球外側に投射する間接路ニューロン)が変性、脱落する。これらの疾患においては、宣言的記憶は比較的保たれ、また、運動手続き記憶も全てが失われるのではない。しかし、運動手続き記憶に基づいた以下のような「天気予報課題」が障害されること知られている(図4)²²⁾。4枚のカードがあり、それぞれが確率的に「晴」か「雨」に結びついている。コンピュータ

スクリーン上にカードが1~3枚表示され、それに基づいて「晴」か「雨」かの予測を行い対応するキーを押す。被験者はカードと天気との関係やその確率は知らないが、正解か不正解かがすぐ知られるので、これに基づいて学習していく。健康人や側頭葉障害で健忘症となった患者は、この課題を学習することができたが、パーキンソン病やハンチントン病の患者では、ある一定以上、正答率が上がらなかった。一方、パーキンソン病患者では、学習が進まないにも拘らず、どのようなカードが出たかという宣言的記憶は保たれていた。

また、ヒトの線条体の活動をMRIで見ると、運動学習に伴って活動が変化するものが示された。例えば、手がかり刺激が連続して与えられ、それによって対応したキーを押すという連続反応時間課題の際、線条体の活動を観察すると、手がかり刺激が出現する順序が一定の場合の方がランダムな場合に比べてより多く活動した²³⁾。また、パーチャルリアリティを使ってヒトに放射状迷路課題を学習させた報告もある²⁴⁾。ラットと同じように、宣言的記憶あるいは運動手続き記憶を使って学習していくわけであるが、宣言的記憶を使った被験者は海馬の活動が、運動手続き記憶を使った被験者は尾状核の活動が上昇していた。また、ラットと同じように学習が進行すると運動手続き記憶を使うようになるが、その際は尾状核の活動が上昇した。

線条体におけるシナプス可塑性

線条体における記憶や学習の基礎となっている線条体内の構造やシナプス可塑性についてふれておこう。線条体ニューロンの多く(80~95%)は、スパインを樹状突起上に豊富に持つ中型のGABA作動性の投射ニューロンであり、D1RとD2Rを持っており、D2Rとエンケファリンを持っているものと二分される²⁵⁾。前者は、大脳基底核の出力部である淡蒼球外側・黒質網様部に投射し直接路を構成しているのに対し、後者は淡蒼球外側に投射し間接路を構成している。大脳皮質からの終末は樹状突起上のスパインの頭部に終わるのに対し、視床からの終末はスパインと樹状突起柄部に終わる。1個の線条体投射ニューロンは、数百から数千の大脳皮質ニューロンから収束性入力を受けている。このように、線条体は多くの皮質から複数の情報を集めるのに適した構造である。また、線条体は黒質緻密部からドーパミン作動性入力を受けており、その終末は投射ニューロンのスパインの頸部に終わる。これもドーパミン作動性投射が大脳皮質から線条体投射ニューロンへのシナプス効率を変化させるのに適切な構造であろう。

大脳皮質から線条体投射ニューロンへのグルタミン酸作動性入力は、シナプス可塑性を示す²⁶⁾。入力線維を高頻度刺激すると誘発されるEPSPがD2R依存性に減弱し、長明期(LTD)が観察された。高頻度刺激によりシナプス後

海馬

池谷 裕二

海馬は哺乳類の中脳神経系のなかでもっとも生理学的に詳しく研究されている脳領域の一つである。これには2つの理由がある。一つ目の理由は、解剖学的にも組織学的にも、ひと目でそれと分かる明確な構造をもっていることである。二つ目の理由は、記憶の基礎過程と考えられるシナプス可塑性の観察が比較的容易であることである。本稿では、まず海馬体の基本的な解剖学的特徴について概説し、ついでシナプス可塑性を解説する。

海馬体の構造

ヒトの海馬(hippocampus)は小指よりも一回り小さいサイズである。ルネサンス後期にイタリアで活躍したボローニャ大学の解剖学者アランティオ(Arantio)が、1587年にこの脳部位を「海馬(Hippocampus)」と名付けた(ギリシャ語でHippoは「馬」を、Kampusは「海獣」を意味している)。彼がこう名付けた由来は定かではないが、ギリシャ神話に登場する海神ポセイドンがまたがる海馬(4頭立ての馬車を引く架空の動物)の尾に形状が似ているからだという推測もある。なお、海馬は雄羊の角に似ていることから「アンモン角(Ammon's horn)」とよばれることもある(エジプト神アンモンは羊の角を持っている)。しかしながら、海馬を神経解剖者により魅力あるものにしてあげたのは、こうした洒落た名前ではなく、特徴的な構造を形成している点にある。つまり、神経細胞の細胞体と、その神経網の領域が層状に並んでいる。

海馬は「海馬体(hippocampal formation)」とよばれる大脳辺縁系の一部である。海馬体は、歯状回(dentate gyrus)、海馬、海馬支脚(subiculum)、前海馬支脚(presubiculum)、傍海馬支脚(parasubiculum)、嗅内皮質(entorhinal cortex)に分けられる。このうち、歯状回、海馬は単層構造をしており、その上下を低細胞密度の層(あるいは無細胞層)

が挟んでいる。ほかの部位は複数の層からなっている。歯状回と海馬にみられるとりわけ単純な層構造は、大脳皮質システムの貴重な実験モデルである。実際、大脳皮質も近年よく研究されるようになってきているが、過去に得られた中脳神経系のシナプス伝達に関する知見の多くは海馬体の研究に基づいたものである。海馬体に関する過去の知見の大多数は、歯状回が海馬を標本としている、そこで以下では海馬(それもラットの海馬)と歯状回について焦点を当ててみる。

海馬体に存在する各領域と層を図1に示した。歯状回は3層からなる。中心をなす層として「果粒細胞層(granule

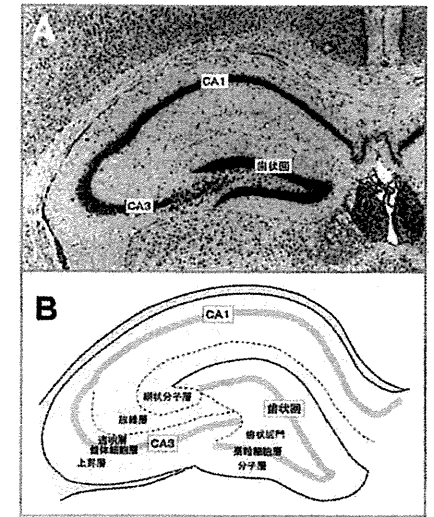


図1 海馬体の構造

A) 海馬体を含むラット脳切片の Nissl 染色像
B) 海馬の脳領域の名称

いけがや ゆうじ 東京大学大学院准教授/薬学系研究科薬品作用学専攻

0289-0285/11/5500/論文/100P

膜から肉因性カンナビノイドが放出され、シナプス前膜からのグルタミン酸の放出が抑制されることによるらしい。一方、外液の Mg²⁺ を除去し NMDA 受容体を活性化させると、長期増強(LTP)に転じた。また、シナプス可塑性がスパイクタイミング依存性であることもわかってきた。すなわち、間接ニューロンでは、シナプス前刺激がシナプス後ニューロンの発火より先行すると LTP が、遅れると LTD が、直接ニューロンでは、先行すると LTP が、遅れると何もおこらないことが明らかになってきた。LTD、LTP おこる条件やメカニズムが全てわかっているわけではないが、ドーパミン依存的にシナプス可塑性がおこることは確かである。

薬物依存との関係

薬物依存は腹側線条体が関与する。背側線条体が運動手続き記憶を担ったように、薬物依存は、衝動的な動機に基づく習慣づけが腹側線条体に強固に固定された結果と考えられる²⁰⁾。コカインはドーパミントランスポーターに結合し、ドーパミンの再取り込みを阻害し、アンフェタミンは小脳モノアミントランスポーターに働き、ドーパミンの放出を促進する。薬物依存を引きおこす薬物は、このように線条体のドーパミン濃度を上昇させるように働く。その結果、薬物摂取という行動が運動手続き記憶として残り、それを常に繰り返すようになると考えられる。

おわりに

以上、述べてきたように、線条体が運動手続きの記憶と学習を担っているという説を支持する証拠は集まってきているが、最後に批判的な意見を述べておこう。

状況証拠は集まっているが、それらが一本の線をつなげているわけではない。例えば、サルで黒質緻密部からの情報によって線条体ニューロンの発火が変化し、その結果、望ましい運動が選択されるようになったという直接的証拠はない。また、パーキンソン病の患者あるいはサルパーキンソン病モデルにおいては、運動手続き記憶・学習が障害されているのかもしれないが、運動症状が主であり、この運動障害は運動手続き記憶・学習説では説明できない。さらに、黒質緻密部からのドーパミン作動性投射が、大脳皮質-線条体シナプスの効率を変化させるためには、大脳皮質からの入力と黒質緻密部からの入力が増加的に、ある程度一致する必要がある。果たして、このようなことが生体内でおこっているのでしょうか。

これまで線条体における運動手続き記憶・学習に関する研究の多くは、ラットを用いて行われてきた。しかし、ここで批判的に述べたように、ヒトやサルなどの霊長類にも適応できるのであろうか。これについては、特にサルを用いた実験で確かめるべきであろう。

レストレスレッグス症候群 (RLS)

No.4 座談会

レストレスレッグス症候群（むずむず脚症候群）の鑑別診断と治療
Restless Legs Syndrome: Differential Diagnosis and Treatment

司会：平田 幸一

獨協医科大学内科学（神経）教授
Koichi Hirata: Department of Neurology,
Dokkyo Medical University

出席者（発言順）：

長谷川 一子

独立行政法人国立病院機構相模原病院神経内科医長
Kazuko Hasegawa: Department of Neurology, NHO Sagami National Hospital渡邊 雅彦 筑波大学大学院人間総合科学研究科疾患制御医学専攻神経内科准教授
Masahiko Watanabe: Department of Neurology, Tsukuba University

Claudia Trenkwalder

Department of Neurology, University of Goettingen,
the Paracelsus-Elena Klinik, Center of Parkinsonism and Movement Disorders, Kassel, Germany

平田 幸一氏

長谷川 一子氏

渡邊 雅彦氏

Claudia Trenkwalder氏

レストレスレッグス症候群 (restless legs syndrome ; RLS) は、脚を強く動かしたいという強い欲求が、不快な下肢の異常感覚に伴って生じる神経疾患で、特に夕方～夜間に症状が増悪する症候群である。RLS自体の診断は本来は比較的容易と思われているが、とくに併存疾患がある場合や、他の疾患に伴い二次的にRLSが生じている場合、鑑別診断は困難となることが多い。海外ではレボドパやドパミンアゴニスト (dopamine agonist ; DA) などによる治療が行われており、本邦でも期待が高まっている。

ここでは、RLSの鑑別診断と治療について、内外のRLS専門の先生方にご討論いただいた。

腎不全・喘息において、
高頻度に認められた二次性RLS

平田 RLSの本態は、下肢の不快な異常感覚により脚を動かしたくなる欲求であり、特に安静にして座った状態、横になった状態で増強されます。RLS患者の多くは睡眠障害を訴え、症状をさまざまに表現しますが、患者のみならず医師においても疾患認知が低いため、適切な治療がなされていないのが現実です。わが国におけるRLSの有病率は1～10%といわれ、性別では女性に多く、加齢に伴い増加すると考えられています。

続いて二次性RLSの疫学、他疾患との合併率について解説していただけますか。

長谷川 私たちは、血液透析を受けている腎不全患者、関節リウマチ患者、喘息患者における二次性RLSの有病率を検討しました。

その結果、腎不全患者におけるRLSの頻度は、女性では38%、男性では22%で、年齢としては40歳未満で最も多くみられました。関節リウマチ患

者においては、RLSは男性では12%、女性では8%で、RLSの有病率と罹病期間との相関はみられず、年齢としては60歳以上で最も多くみられました。喘息患者においては、男性では16%、女性では25%、合計で22%でした。喘息患者においても、若い年齢層にRLSがみられました。

ドパミン機能不全や鉄欠乏症がRLSに関与

平田 次に、RLSの病態生理について解説していただけますか。

渡邊 まず二次性RLSの原因疾患として多いのは腎不全で、どの国でも腎不全患者におけるRLS頻度は高いことが報告されています。腎不全患者のRLS重症度は、特発性RLSの重症度より高いことが問題となっています。

RLS患者には鉄欠乏症が高頻度にみられ、鉄欠乏症がRLSを引き起こす可能性が示唆されています。鉄は、ドパミン合成の律速酵素であるチロシンヒドロキシラーゼの補助因子であり、またD2受容体

の構成因子でもあります。最近の報告では、低フェリチン値とRLSとの関連も指摘されています。

妊娠時には、RLSが発現、増悪することが知られており、妊婦約500例を検討したEkbomの成績¹⁾では、11%にRLSが報告されています。脊髄の外傷性病変、腫瘍性病変、脱髄病変、脊髄空洞症などの脊髄病変も、RLSを生じると考えられています。また、ニューロパチーもRLSと関連しております。

次にドパミンニューロンとの関連ですが、Clemensらは、A11投射によりRLS症状を説明しており²⁾、A11細胞群の作用は、基本的に抑制的と考えられています。A11細胞群は、新皮質、セロトニン作動性の背側縫線核、脊髄、感覚性後角、中間外側核に投射しています(図1)。抑制的調節の異常は、交感神経の活性化、カテコールアミンの増加などをもたらし、RLS症状発現に関与すると考えられています。近年、Johns Hopkins大学の研究グループにより、A11には細胞脱落や炎症性変化が認められなかったことが報告³⁾されており、A11病変は、変性的というより機能的障害と考えられています。

多発ニューロパチーとの鑑別が重要

平田 RLSには、脚を動かしたいという強い欲求、安静時の発現・増悪、運動による改善、夕方・夜間の増強の4つの診断基準が定められており(表1)⁴⁾、診断は比較的容易と考えられていますが、難しい面もあるとされる鑑別診断について解説していただけますか。

Trenkwalder 鑑別診断において、最も重要なのは多発ニューロパチーです。また、神経根障害、脊髄障害、多発性硬化症、脊髄小脳失調症などでも、RLSと類似の症状がみられることがあります。血液-脳関門を通過するドパミン拮抗薬のメトクロプラミドなどにより、薬剤誘発性RLSが生じる場合もあります。

特発性RLS、二次性RLS、多発ニュー

ロパチー、その他の運動障害が類似していることは、鑑別診断を難しくしています。最も重要なのは動かしたいという欲求で、それがなければ、RLSではなく多発ニューロパチーの可能性が高くなります。

鉄欠乏を調べることも重要です。Johns Hopkins大学の研究では、対照と比べて、RLS患者の脳脊髄液内で、鉄が低下していたことが報告⁵⁾されています。注意欠陥多動障害(attention deficit/hyperactivity disorder; ADHD)患者も、非ADHD

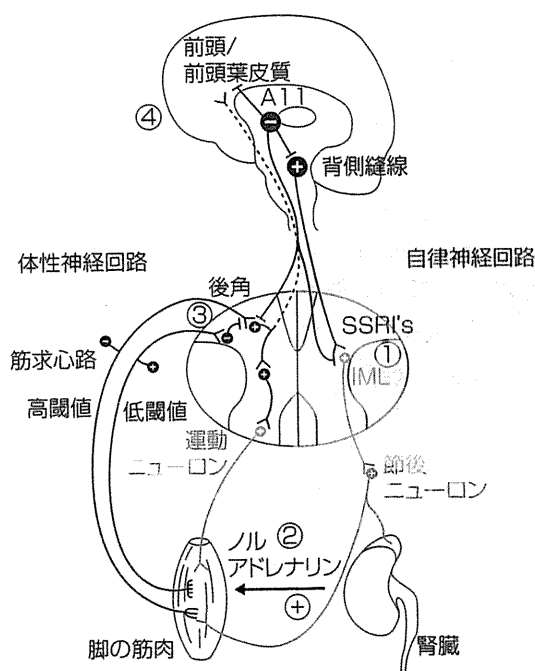


図1 ドパミンによるRLSを引き起こす脊髄のフィードバック (Clemens S, et al: *Neurology* 2006; 67: 125-130より引用改変)

表1 レストレスレッグス症候群の4つの診断基準

1. 脚を動かしたいという強い欲求が不快な下肢の異常感覚に伴って、あるいは異常感覚が原因となって起こる
2. その異常感覚が、安静にして、静かに横になったり座ったりしている状態で始まる、あるいは増悪する
3. その異常感覚は運動によって改善する
4. その異常感覚が、日中より夕方・夜間に増強する

上記の4項目の基準がすべて満たされる患者さんは、レストレスレッグス症候群の可能性がります。

(IRLSSG/NIH workshop; *Sleep Med* 2003; 4: 101-119より一部引用改変)

患者と比べて鉄の減少が指摘されています。

疼痛性障害では、RLS発現率が高く、疼痛パラメータはRLS重症度に伴って増加します。RLSとうつ病との関連も報告⁶⁾されており、また、新しい抗うつ薬は、薬剤誘発性RLSを誘発・増悪する危険性が報告⁷⁾されています。

平田 より正確にRLSを診断するためのポイントをお聞かせいただけますか。

渡邊 RLSの4つの診断基準は、多発ニューロパチー、夜間筋痙攣、RLS様症候群などでも満たされる可能性があり、臨床的には、ドパミン作動性製剤による診断的治療が有用です。

Trenkwalder 私はレボドパ負荷検査のような客観的な検査を加えるべきと考えています。レボドパ負荷検査は簡便で、レボドパ服用後にRLS症状が改善すれば、RLSの可能性が高くなります。

長谷川 RLSにはレボドパ負荷検査の反応性が高く、RLS様症候群には反応しないことから、非常に有用と考えられますね。

渡邊 はい。レボドパ100mg1回経口投与による検査は、RLSを高感度かつ特異的に診断することができ、忍容性も良好です。ただ、国内ではレボドパはRLSに適応がありませんので、適応症のあるプラミペキソール低用量を検討すべきでしょう。

中等症～重症RLSには、 ドパミンアゴニスト (DA) が第一選択

平田 RLSの治療アルゴリズムについてお聞かせいただけますか。

Trenkwalder まずカフェインの回避など、睡眠衛生の指導が行われます。睡眠衛生で効果不十分な場合、ドパミン作動性治療薬の禁忌がなければ、ドパミン作動性治療薬が第一選択となります。軽

症から中等症の場合はレボドパ、中等症から重症の場合は、DAが推奨されています。レボドパでオーギュメンテーション(増悪)が生じた場合にはDAへの切り替え、DAでオーギュメンテーションが生じた場合にはオピオイドを考慮します。

長谷川 小児RLS患者の場合、どのような治療が考えられますか。

Trenkwalder レボドパの低用量、間欠投与が考えられます。ご両親には、必要な時だけ使用するようにとお話しします。

平田 非麦角系DAのプラミペキソールについて解説していただけますか。

Trenkwalder 米国、欧州などでは副作用を回避するために、RLSに対し、パーキンソン病に用いられる用量よりも低用量のプラミペキソールが投与されています。睡眠実験室で睡眠時周期性四肢運動(periodic limb movements during sleep; PLMS)の回数を検討したイタリアの研究では、プラミペキソール0.25mgの1回投与により、PLMSの回数が有意に減少したことが報告⁸⁾されています。プラセボと比較した試験では、6週後、RLS症状のみならず、気分障害、全般的な健康状態、QOLスケールなどがプラセボと比べて有意に改善したとされています。また、睡眠や疼痛についても、改善が認められています。

平田 日本人における成績を紹介します。井上ら⁹⁾は、日本人RLS患者にプラミペキソールまたはプラセボを投与し、6週間の二重盲検プラセボ対照、強制増量試験を実施しました(表2、プラミペキソールは就寝2～3時間前投与)。

その結果、プラセボ群と比べてプラミペキソール群では、有意な国際RLS評価スケール(international restless legs syndrome rating scale; IRLS)スコア

表2 試験方法(国内第Ⅱ相試験)

対象: 特発性(一次性)レストレスレッグス症候群患者41例
(プラセボ群:21例,プラミペキソール群:20例)

方法: 固定用量デザインに基づく6週間のランダム化二重盲検プラセボ対照比較試験
(1週間毎に0.125→0.25→0.5→0.75mg/日へ増量)

副作用: プラミペキソール群で認められた主な副作用は、胃不快感(15.0%)、悪心(15.0%)、傾眠(10.0%)、頭痛(10.0%)などであった。

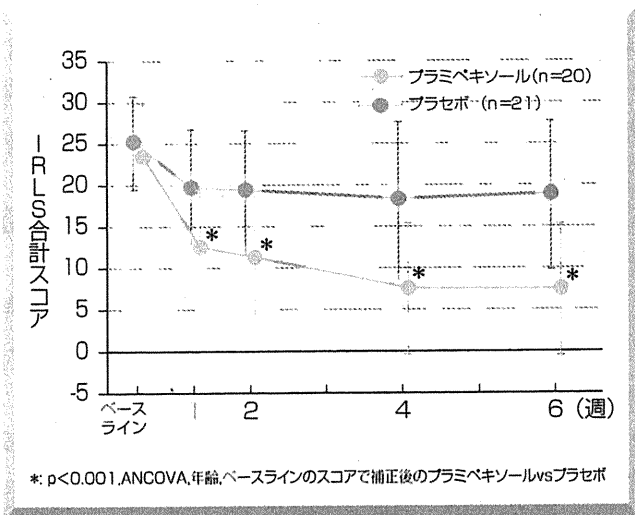
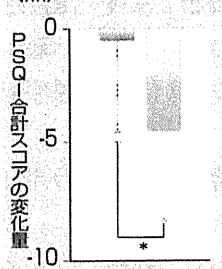


図2 IRLS合計スコアの変化

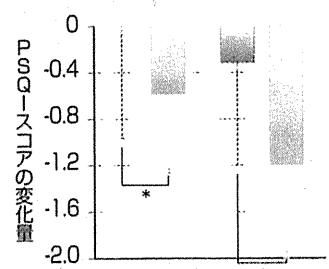
(Inoue Y, et al : Sleep Med 2010 ; 11 : 11-16より一部引用, 改変)

の低下が認められました(図2)。IRLSスコアは、投与1週後から有意な低下が認められ、6週後まで維持されました。臨床全般印象における中等度以上の改善率は、プラミペキソール群では80.0%、プラセボ群では52.3%で、両群間には有意差が認められました。ピッツバーグ睡眠質問票(Pittsburgh Sleep Quality Index; PSQI)を用いた検討でも、プラミペキソール群において、睡眠の質と時間に対して有意な改善が認められました(図3)。日本人RLS患者において、プラミペキソールが、RLS症状とともに睡眠障害も改善することが示されたことは、意義深いと思われれます。

(点) PSQI合計スコア



(点) 睡眠時間 睡眠の質



プラセボ (n=21)
プラミペキソール (n=20)

*: p<0.05; Wilcoxon (共分散分析)

図3 睡眠の質・睡眠時間の改善度(国内第II相試験)

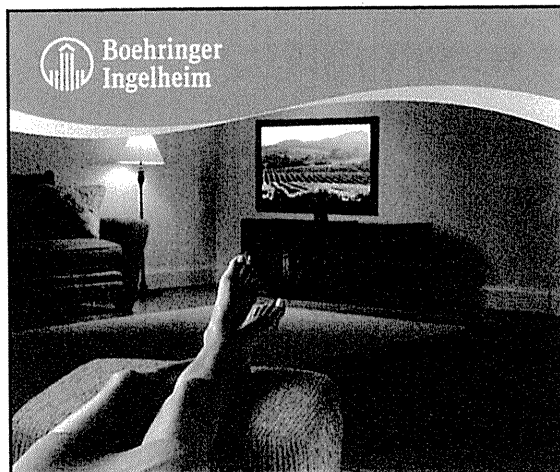
(Inoue Y, et al : Sleep Med 2010 ; 11 : 11-16より一部引用, 改変)

本日は、お忙しい中ご参加いただき、ありがとうございました。

【参考文献】

- 1) Ekblom KA : Neurology 1960; 10: 868-873.
- 2) Clemens S, et al : Neurology 2006; 67: 125-130.
- 3) Earley CJ, et al : Sleep Med 2009; 10: 1155-1157.
- 4) IRLSSG/NIH workshop, Sleep Med 2003; 4: 101-119.
- 5) Schmidauer C, et al : Ann Neurol 2005; 58: 630-634.
- 6) Nomura T, et al : Mov Disord 2008; 23: 2363-2369.
- 7) Rottach KG, et al : J Psychiatr Res 2008; 43: 70-75.
- 8) Manconi M, et al : Sleep Med 2007; 8: 491-497.
- 9) Inoue Y, et al : Sleep Med 2010 ; 11 : 11-16.

今回は2010年3月号の掲載となります。



ドパミン作動性パーキンソン病治療剤
レストレスレッグス症候群治療剤

ビ・シフロール錠 0.125mg
0.5mg

BI-Sifrol® Tablets 0.125mg・0.5mg (プラミペキソール塩酸塩水和物製剤)

劇薬、処方せん医薬品^注

注)注意—医師等の処方せんにより使用すること

薬価基準収載

※「効能・効果」、「用法・用量」、「警告・禁忌を含む使用上の注意」等につきましては、添付文書等をご参照ください。

医療従事者向け
レストレスレッグス症候群情報サイト
<http://rls-net.jp>

製造販売

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

〒141-6017 東京都品川区大崎2丁目1番1号

☎0120-189-779 (受付時間9:00-18:00 土・日・祝・弊社休業日を除く)

2010年1月作成

治療

パーキンソン病治療の動向

長谷川 一子*

要 旨

近代のパーキンソン病治療の端緒となった L-ドーパ治療の開始から最近の動向まで触れた。パーキンソン病の治療は徒弟制様の経験則に基づいた治療法であったが、米国で 2001 年、アルゴリズムが発表されてから、ある程度の普遍性を持った治療法に変換した。今後もエビデンスが更新されていき、そのエビデンスによってシステムレビューや治療ガイドラインが改訂され、それに沿った治療法が実践されていくものと思われる。

はじめに

パーキンソン病の疾患概念が単純な運動症状のみの疾患から非運動症状を含む症状群からなる疾患へと変換するとともに、その治療はさまざまな症候のさまざまな程度に対して的確に対応した個別的治療が求められるようになってきている。パーキンソン病の治療は、2001 年の Olanow ら¹⁾によるアルゴリズムの提出以前は個々の医師による試行錯誤の時代であった。1990 年代の急速に増大する情報に対して、これを正確に理解し、さまざまな疾患に的確な治療法を選定することが困難となりつつあったとき、効率良く正確な情報を得て患者のライフスタイルに即した医学を実践するという目的で、evidence based medicine (EBM) が提唱された。この潮流に合わせて、Olanow らのアルゴリズムや国際運

動障害学会、日本神経学会、ヨーロッパ神経学会、英国神経学会などでパーキンソン病治療のシステムレビューやガイドラインが策定されるに至っている。ここでは、Olanow らのアルゴリズム前、その後から最近に至るパーキンソン病治療の動向について触れてみたい。なお、筆者は学会の傍観者の立場であるため、若干の事実誤認もあると思える。この点についてはご容赦願いたい。

Olanow らのアルゴリズム以前

1960 年代にパーキンソン病に対する L-ドーパ治療が Cotzias ら²⁾により開始された。L-ドーパによる治療開始によりパーキンソン病の運動症状は劇的に改善したが、wearing-off 現象やジスキネジアをはじめとする長期 L-ドーパ投与症候群が見られるようになり、コントロールに苦慮する状況が新たに生じた。これらに対処するために開発されたのが、ドパミンアゴニスト、モノアミン酸化酵素 B (MAOB) 阻害薬、カテコール-O-メチル基

* 国立相模原病院 神経内科 医長

キーワード：パーキンソン病，治療，ガイドライン，システムレビュー