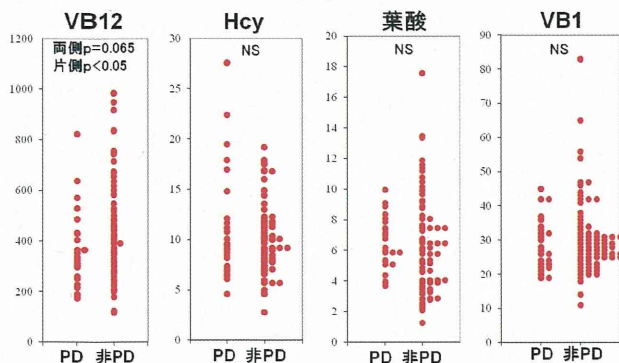
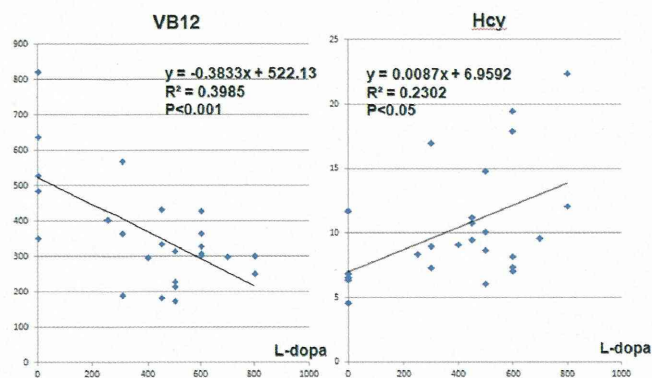


いた ( $R^2=0.2302$ ,  $p<0.05$ )。(図 1)  
(表 1) PD 群と非 PD 群との比較



(図 1) L-dopa 投与量 (mg) と血中 VB12 値、Hcy 値の相関



次に、血中 VB12 値が低下することで、臨床的な問題が無いかを検査するために、血中 VB12 値と Hb や MCV との関係も検討したが、有意な相関は認めなかった。また、筋力低下や腱反射低下など、ニューロパチーを疑わせる所見を認めた患者はおらず、さらに下肢の痺れなどを訴えていた何人かの患者には神経伝導検査を行っているが、異常を認めた例はなかった。

又、L-dopa 投与量と血中 VB1 値、葉酸値との間には有意な相関を認めなかった。

しかしながら、L-dopa、年齢、BMI、Alb、T-Chol、Cre を変数として、最小二乗法による重回帰分析を行うと、先の検討と同様に血中 VB12 値は L-dopa と負の相関を示し、Hcy は正の相関を示したが、VB1 は L-dopa や年齢と有意に負の相関を示した。

・ PD 群における他の背景因子との関係  
(重回帰分析 (最小二乗法))

PD群	L-dopa	年齢	BMI	Alb	T-Chol	Cre	R <sup>2</sup>
VB12	-0.426**	-2.284	-9.904	14.655	0.622	116.484	0.49*
Hcy	0.008**	0.153	0.352	5.203*	-0.029	5.744	0.68***
FA	0.001	0.035	-0.050	0.963	-0.003	0.880	0.14
VB1	-0.014**	-0.501**	0.223	-5.547	0.074*	2.726	0.55*

\* ;  $p<0.05$ , \*\* ;  $p<0.01$ , \*\*\* ;  $p=0.001$

③さらに、血中 VB12 値、Hcy 値、VB1 値、葉酸値の相互関係を検討した。変数として年齢と Cre を加えて、PD 群と非 PD 群とに分けて、最小二乗法による重回帰分析を行った。

一般に、Hcy と VB12 や葉酸は負の相関があるといわれているが、今回の検討では非 PD 群では同様の関係が認められたものの、PD 群では認められず、Cre のみと有意な相関を認めていた。VB1 は非 PD 群においては年齢、Cre、VB12、Hcy、葉酸と相関を認めなかったが、PD 群では先の検討と同様に年齢と負の相関が見られた。

・ VB12、Hcy、VB1、葉酸の相互関係  
(重回帰分析 (最小二乗法))

		年齢	Cre	VB12	Hcy	葉酸	VB1	R <sup>2</sup>
VB12	PD	2.131	98.954	—	-7.686	-1.523	8.487	0.19
	nPD	3.952***	197.309	—	-27.419***	2.461	0.850	0.38***
Hcy	PD	-0.074	9.005**	-0.004	—	0.2466	-0.134	0.46*
	nPD	0.024	6.887***	-0.007***	—	-0.411***	-0.027	0.54***
FA	PD	0.036	1.147	-0.000	0.055	—	0.075	0.12
	nPD	0.029	0.381	0.001	-0.480***	—	-0.002	0.33***
VB1	PD	-0.335*	-2.382	0.013	-0.360	0.900	—	0.42*
	nPD	0.030	12.245	0.004	-0.515	-0.030	—	0.07

\* ;  $p<0.05$ , \*\* ;  $p<0.01$ , \*\*\* ;  $p<0.001$

#### D. 考察

L-dopa 投与量と VB12 との関係については既報告があり、L-dopa 投与量に応じて血中 VB12 値が低下していくと言われている。また、PD 患者でニューロパチーの有病率が有意に高く、ニューロパチーを認める患者において、VB12 は L-dopa 投与量が多くなるにつれて低下していたという

報告も散見できる。今回の検討でも L-dopa 投与量と VB12 は負の相関が見られ、Hcy と L-dopa 投与量は正の相関がみられた。L-dopa が COMT によって 3-o メチルドーパに代謝される際に必要なメチル基はメチオニン代謝によって供給されている。SAH は Hcy へ代謝された後、VB12 を補酵素としてメチオニンへと変換される。

パーキンソン病では、L-dopa 投与が増えることで、メチオニン代謝が活発化し、VB12 が補酵素として消費されていくと考えられ、Hcy と VB12 は負の関係となるように思われた。しかしながら、今回の検討では、非 PD 群では負の相関がみられたが、PD 群では有意な関係が見られず、パーキンソン病の病態もしくは L-dopa 代謝に関連して、VB12 や Hcy へ影響を与える未知の因子があると考えられた。

また、PD 群において、L-dopa 投与量と VB1 に負の相関が見られましたが、VB1 は本来は TCA 回路に寄与するビタミンであり、その意義は不明である。

#### E. 結論

パーキンソン病患者における血中のビタミン類濃度について検討した。

PD 群では L-dopa 投与量に相関して、血中 VB1 値、VB12 値が低下し、Hcy 値は上昇していた。

PD 群で血中 VB12 値と Hcy 値に相関が見られなかったのは、PD の病態や L-dopa の投与との関連が推測された。

L-dopa 投与量の多い患者では、血中 VB12 値、VB1 値が低下するが、ニューロパチーは見られなかった。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

無し。

##### 2. 学会発表

無し。

#### H. 知的所有権の取得状況（予定を含む）

##### 1. 特許取得

##### 2. 実用新案登録

##### 3. その他

該当するもの無し

## パーキンソン病の姿勢異常の病態と治療に対する検討

研究分担者 村田 美穂<sup>1)</sup>

研究協力者 古澤 嘉彦<sup>1)</sup>, 藍原 由紀<sup>2)</sup>, 向井 洋平<sup>1)</sup>, 田港 朝也<sup>1)</sup>, 滝澤 歩武<sup>1)</sup>,  
三橋 佳奈<sup>1)</sup>川端 康尋<sup>3)</sup>, 小林 恵<sup>3)</sup>武井 智彦<sup>4)</sup>, 花川 隆<sup>5)</sup>, 坂本 崇<sup>1)</sup>

1) 国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科 2) 同院リハビリテーション科  
3) 同院パーキンソン病・運動障害疾患センター 4) 同センター 神経研究所 モデル動物開発研究部  
5) 同センター 脳病態統合イメージングセンター

### 研究要旨

パーキンソン病では腰曲がりや首下がりなどの姿勢異常を合併することがあり、ADLを著しく低下させる。その病態や治療法は確立していない。我々は外腹斜筋ヘリドカインを投与し、上腹部で体幹が前屈する腰曲がり(上腹部型腰曲がり)が改善すること、連続投与により改善効果が持続することを報告した。首下がりにおいても、斜角筋へのリドカイン投与で改善することを確認した。上腹部型腰曲がりでは tilt 台を用いた表面筋電図を、首下がりでは針筋電図を行い、共に責任筋が伸張されている状態において筋放電が出現することを確認した。以上の結果から、パーキンソン病の腰曲がりおよび首下がりの病態の一つに伸張反射が関与している可能性が示唆された。責任筋に対するリドカイン連続投与により多くの患者で姿勢が改善し、その効果が十分に持続しており、治療法として有効であることが示された。

### A. 研究目的

パーキンソン病では腰曲がりや体幹の側屈、首下がりなどの様々な姿勢異常を合併する。患者のADLを著しく低下させるが、その病態や治療法は確立していない。我々はパーキンソン病に合併する腰曲がりを変曲点で分類し、胸腰椎移行部で体幹が屈曲する上腹部型腰曲がりにおいて、外腹斜筋へのリドカイン投与が有効であることを示してきた。本研究では、パーキンソン病に合併する腰曲がり、首下がりの病態および治療法について検討する。

### B. 研究方法

上腹部型腰曲がりまたは首下がりを呈したパーキンソン病患者を対象とした。

1) 上腹部型腰曲がり：胸腰椎移行部で40度以上屈曲する体幹の前屈姿勢と定義した。脊椎可動性が

消失している患者、体幹の筋力低下を呈する患者は除外した。上腹部型腰曲がりに対する外腹斜筋へのリドカイン投与の有効性を確認するために、クロスオーバーを用いた二重盲検ランダム化比較試験を行った。電気生理学的検討として、通常の筋電図では評価困難であったために、起立台を用いて患者を臥位姿勢から立位姿勢へ変化させた際の筋電図を記録し、責任筋を明らかにした。同様の検査を股関節で体幹が屈曲する腰部型腰曲がりを有する患者および腰曲がりがない患者でも施行し、上腹部型腰曲がり患者での結果と比較した。上腹部型腰曲がり患者では責任筋に対しリドカイン連続投与を行い改善効果および効果持続期間を観察した。連続投与後は上腹部型腰曲がりではリハビリテーションを行った。

2) 首下がり：下位頸椎から上位胸椎に変曲点をもつ頸部の前屈姿勢と定義し、静止時と頸部伸展位

にて頸部伸筋群および屈筋群の針筋電図を記録し、責任筋を明らかにした。対象筋にリドカイン連続投与を行い改善効果および効果持続期間を観察した。なお、連続投与後はコルセットを併用した。

上腹部型腰曲がりに対する二重盲検ランダム化比較試験は当センター倫理委員会の承認を得た。また UMIN への事前登録を行ったうえで、対象患者に書面で同意を得て施行した。リドカインを用いた腰曲がりおよび首下がりの治療については、患者の同意のもと施行し、当センター倫理委員会の承認を得たうえで、後方視的にデータを取得し解析した。

### C. 研究結果

#### 1) 上腹型腰曲がり：

クロスオーバーを用いたランダム化比較試験では、上腹部型腰曲がりを呈したパーキンソン病患者 10 人(男性 5 人、女性 5 人、平均年齢 73.6±6.2 歳)が対象になった。腰曲がり角度は実薬(リドカイン)投与により 3.9±6.4 度の改善をみとめ、偽薬(生理食塩水)投与による改善(1.4±3.8 度)よりも大きかったが、介入 1 と介入 2 における腰曲がり変化量の差の群間比較では有意差なかった(p=0.427)。全員で RCT 後に連続投与を行い、内 9 人で統計学的優有意差を持って腰曲がり角度が改善し(p=0.007)、追跡できた 7 人の内 5 人で改善効果が持続した。

腰曲がりに対する電気生理学的検討では、上腹部型腰曲がりを呈するパーキンソン病患者 14 人(女性 7 人、男性 7 人、平均年齢 72.1±5.4 歳)を対象とした。起立台を用いた表面筋電図では、全員で立位姿勢となる前に腰曲がり姿勢を呈し、14 人中 13 人で腰曲がり姿勢出現前に両側または片側外腹斜筋に放電をみとめた。前屈が高度な患者は両側に、軽度の患者は側屈と対側の外腹斜筋に放電がみられる傾向があった。腰部型腰曲がり患者では 8 人中 2 人、腰曲がりがない患者では 10 人中 3 人で片側外腹斜筋に放電をみとめた。上腹部

型腰曲がり患者 14 人中同意が得られた 13 人で外腹斜筋(9 人で両側、3 人で片側)にリドカイン投与を行い、11 人で前屈が改善した(58.8±12.2→50.2±14.4 度)。3 か月追跡できた 6 人の内 5 人で効果が持続した。

2) 首下がり：対象は 7 人(女性 4 人、男性 3 人、平均年齢 67.0±5.5 歳)、針筋電図では安静座位で頸部伸筋群(頭板状筋、肩甲挙筋)に持続放電をみとめた。屈筋群(斜角筋、胸鎖乳突筋)では放電はみとめなかったが、他動的に頸部を伸展させると、斜角筋では全員で、胸鎖乳突筋では 4 人で持続放電をみとめた。7 人全員に両側斜角筋にリドカインを投与し、全例で改善をみとめ(29.4±17.8→9.0±15.0 度)、内 6 人で 3 か月間効果が持続した。改善が顕著であった一人で筋電図を 3 か月後に再検したところ、頸部伸筋群の持続放電および他動的伸展時の斜角筋の放電は消失していた。

### D. 考察

上腹部型腰曲がりでは外腹斜筋に、首下がりでは主に斜角筋に、体幹または頸部伸展時に筋電図で放電をみとめた。同部位へのリドカイン投与は姿勢の改善に有効であり、それぞれの病態に関与していることが示された。筋紡錘は伸張反射に関与しており、 $\gamma$  線維は筋紡錘の活動性を調整している( $\gamma$  ループ)。プロカイン(リドカインと同様の Na チャネル阻害薬)は  $\gamma$  線維を選択的に阻害するとされており、リドカインが  $\gamma$  線維を阻害し、筋トーンスを調整している  $\gamma$  ループの亢進状態を抑制したことが姿勢異常の改善をもたらした可能性が示唆された。

### E. 結論

パーキンソン病の姿勢異常である首下がり、腰曲がりについて、リドカイン投与の反応および電気生理検査の結果からその病態を検討した。パーキンソン病の姿勢異常の病態の一つに筋緊張の異常が関与している可能性が示唆された。上腹

部型腰曲がりおよび首下がりに対して、各責任筋へのリドカイン投与は治療法の一つになりえることが示された。

## F. 健康危険情報

本研究において特筆すべき有害事象はみとめなかった。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

①Furusawa Y, Mukai Y, Kobayashi Y, Sakamoto T, Murata M. Role of the external oblique muscle in upper camptocormia for patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012; 27:802-3.

②Furusawa Y, Mukai Y, Kawazoe T, Sano T, Nakamura H, Sakamoto C, Iwata Y, Wakita M, Nakata Y, Kamiya K, Kobayashi Y, Sakamoto T, Takiyama Y, Murata M. Long-term effect of repeated lidocaine injections into the external oblique for upper camptocormia in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders* 2012; 19: 350-354.

### 2. 学会発表

①古澤 嘉彦, 中村 治雅, 向井 洋平, 池田 謙輔

坂元 千佳子, 岩田 泰幸, 脇田 瑞木, 渡部 琢也, 小林 庸子, 坂本 崇, 村田 美穂. パーキンソン病に合併した上腹部の腰曲がりに対する治療的検討 第52回日本神経学会学術大会 名古屋 2011年5月18日~20日

②古澤 嘉彦, 向井 洋平, 川添 僚也, 佐野輝典, 中村 治雅, 坂元 千佳子, 岩田 泰幸, 脇田 瑞木, 小林 庸子, 坂本 崇, 村田 美穂. パーキンソン病の上腹部型腰曲がりに対する治療的検討 第5回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres

東京 2011年10月6日~8日

③Y. Furusawa, H. Nakamura, Y Mukai, K Ikeda, T. Sakamoto, Y. Iwata, M. Wakita, Y. Kobayashi, T. Sakamoto, M. Murata. External oblique muscle is responsible for upper type camptocormia in patients with Parkinson's disease.

15th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders Toronto June 5-9 2011

④Y. Furusawa, Y Mukai, T Kawazoe, T Sano, T. Sakamoto, Y. Iwata, M. Wakita, Y. Kobayashi, T. Sakamoto, M. Murata. Lidocaine injection into external oblique muscle improves upper type camptocormia in Parkinson's disease patients The XX World Congress of Neurology Marrakesh 12-17 November 2011

⑤Y. Furusawa, Y Mukai, T Kawazoe, T Sano, T. Sakamoto, Y. Iwata, M. Wakita, Y. Kobayashi, T. Sakamoto, M. Murata. Lidocaine injection into external oblique muscle improves upper type camptocormia in Parkinson disease patients. 16th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders Dublin June 17-21 2012

⑥古澤 嘉彦, 向井 洋平, 川添 僚也, 佐野輝典, 佐藤 宏匡, 坂元 千佳子, 岩田 泰幸, 脇田 瑞木, 小林 庸子, 坂本 崇, 村田 美穂. パーキンソン病の腰曲がり: 上腹部型腰曲がりに対する治療的検討 第53回日本神経学会学術大会 東京 2012年5月23日~25日

⑦古澤 嘉彦, 川添 僚也, 三橋 佳奈, 田港朝也, 西川 敦子, 向井 洋平, 坂本 崇, 村田 美穂. パーキンソン病の体幹側屈に対する傍脊柱筋の役割. 第6回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres 京都 2012年10月11日~13日

⑧古澤 嘉彦, 向井 洋平, 佐野 輝典, 三橋 佳奈, 西川 敦子, 田港 朝也, 坂本 崇, 村田 美穂. パーキンソン病の首下がりに対する治療的

検討. 第54回日本神経学会学術大会 東京 2013  
年5月29日～6月1日

⑨Y. Furusawa, Y Aihara, Y Iwata, T Taminato,  
Y Mukai, T Takei, T Hanakawa, T. Sakamoto, M.  
Murata. Abnormal external oblique muscle  
activity in camptocormic patients with  
Parkinson' s disease

ISPGR World Congress Akita June 22-26 2013

⑩古澤 嘉彦, 藍原 由紀, 田港 朝也, 滝澤  
歩武, 向井 洋平, 武井 智彦, 坂本 崇, 花川  
隆, 村田 美穂. パーキンソン病の腰曲がり評価  
における受動的立位試験の有用性. 第6回パーキ  
ンソン病・運動障害疾患コンgres 東京 2013  
年10月10日～12日

#### H. 知的所有権の取得状況 (予定を含む)

##### 1. 特許取得

本件については腰曲がり治療剤として 2011 年  
4月に特許申請 (特願 2011-097374) を行った。

##### 2. 実用新案登録

なし。

##### 3. その他

なし。

## パーキンソン病患者の幻覚、妄想に対するアリピプラゾールの効果

研究分担者 柏原健一<sup>1)</sup>、  
研究協力者 前田哲也<sup>2)</sup>、吉田一人<sup>3)</sup>、山本光利<sup>4)</sup>

1) 岡山旭東病院神経内科、2) 秋田県立脳血管研究センター神経内科、  
3) 旭川赤十字病院神経内科、4) 高松神経内科クリニック

### 研究要旨

パーキンソン病 (PD) 患者の幻覚、妄想に対するアリピプラゾールの治療効果を検討した。対象は班員、共同研究者の所属施設に通院し、治療を必要とする幻覚、妄想を有する PD 患者 24 例 (男 13、女 11、平均年齢 72.4 歳、平均罹病期間 9.4 年、ヤール重症度 2~5、MMSE15~30 点、FAB4~15 点) である。これら症例に同意を得た後、アリピプラゾール 1 日 3mg を連日眠前投与し、投与前、投与開始後 2, 4, 12 週後の認知機能、運動障害、精神症状の変化を MMSE、FAB、UPDRS、BPRS で評価した。症状が改善しない場合はアリピプラゾールを適宜増減した。結果であるが、24 例中 9 例が 12 週以内に投与を中断した。うち 8 例は PD 症状の悪化、1 例は精神症状の悪化が原因であった。継続 15 例では、BPRS スコア、CGI スコアが有意に改善した。運動症状 (UPDRS-III)、認知機能 (MMSE、FAB) には変化なかった。他の有害事象として不眠が 3 例、日中過眠 1 例、流涎増加 3 例、体重増加 2 例、過食 1 例、結膜乾燥 1 例、肺炎+S-状結腸捻転が 1 例に認められた。

### A. 研究目的

パーキンソン病 (PD) 患者はしばしば幻覚、妄想を生じ、患者、家族の QOL を障害する。改善のための第 1 の対処法は投与中の抗 PD 薬の減量や変更、第 2 はコリンエステラーゼ阻害薬など抗認知症薬の併用である。これらが奏功しない場合や抗 PD 薬減量によりパーキンソン症状が悪化する場合、抗精神病薬の使用を考慮する。この際用いる抗精神病薬として運動障害を悪化させにくいクロザピンの有効性が知られる。しかし、顆粒球減少症を生じるために厳密な血液検査によるフォローが要求され、臨床的には使いにくい。日本神経学会による PD 治療ガイドライン 2011 では、2 重盲検試験による検討の多いクエチアピンが推奨されているが、有効との報告には乏しい。実臨床では有効例もあるが、無効例や、過鎮静例も多く、また、糖尿病患者に禁忌でもある。本剤無効

ン等の使用が考慮されるが、いずれもパーキンソン症状を悪化させ易い。そこで、錐体外路副作用が比較的少なく、糖尿病患者でも使用可能なアリピプラゾールの効果を検討した。

### B. 研究方法

対象は班員、共同研究者の施設に通院中する PD 患者のうち、幻覚、妄想を呈し、抗 PD 薬の調整で改善しないか、調整が待てない患者である。これら症例に書面による同意を得た後、アリピプラゾール 1 日 3mg を眠前投与した。症状や副作用の経過により増減した。投与前、2, 4, 12 週後の精神症状、運動症状をそれぞれ Clinical Global Impression (CGI)-severity rating scale、Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)、Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) で評価した。

本研究の施行に先立ち、倫理委員会の承認を得た。また、本試験は UMIN 臨床試験登録システムに 2012 年 4 月 12 日に登録した（タイトル：パーキンソン病治療中の精神症状に対するアリピプラゾール追加投与の有効性・安全性の検討）。

### C. 研究成果

24 例が登録された。内訳は男 13、女 11、平均年齢 72.4 歳、平均罹病期間 9.4 年、ヤール重症度 2~5、MMSE15~30 点、FAB4~15 点であった。この 24 例中 9 例は投与 3 か月以内に運動症状（8 例）ないし精神症状（1 例）の悪化を生じ、試験を中断した。中断群と継続群間で年齢や重症度にまつわる臨床特性を表 1 に示した。継続群で年齢が高く、罹病期間が長く、ADL スコアが低い傾向があるが、それ以外には 2 群間に差異は見られない。

精神症状への有効性であるが、BPRS スコア、CGI-severity スコア (CGI-S) の変化を図 1, 2 に示

	継続群 (n=15)	中断群 (n=9)	有意差
年齢(歳)	71.4±5.7	74.0±8.5	ns*
男性%	53.3%	55.6%	ns**
罹病月数	102±55	129±61	ns*
MMSE	24.5±2.4	22.0±4.4	ns***
FAB	8.8±3.8	9.3±4.3	ns***
UPDRS II+III	42.8±21.8	48.3±21.1	ns***
H&Y 重症度	2.6 (2-4)	3.2 (2-5)	ns***
ADL <sup>1</sup>	78.7±19.6	64.4±20.1	ns***
BPRS	38.7±8.5	41.1±13.1	ns***
CGI-S	5.3±1.2	4.2±1.3	ns***

した。継続群ではいずれも 4 週までに有意な改善が認められた。幻覚、妄想消失以外の改善点として、3 例で意欲改善が認められた。運動症状の変化は表 2 に示した。継続群においては運動症状の悪化は見られなかった。有害事象として運動障害の悪化が 9 例（8 例はこのため投薬中断）、精神症

状の悪化が 1 例（このため投薬中断）、不眠が 3 例、日中過眠 1 例、流涎増加 3 例、体重増加 2 例、過食 1 例、結膜乾燥 1 例、肺炎+S-状結腸捻転が 1 例に認められた。

表 1. 中断群、完遂群間における臨床徴候の差異

<sup>1</sup> Schwab & England ADL score

\*:分散分析, \*\*;  $\chi^2$  テスト, \*\*\*; Mann-Whitney U-test

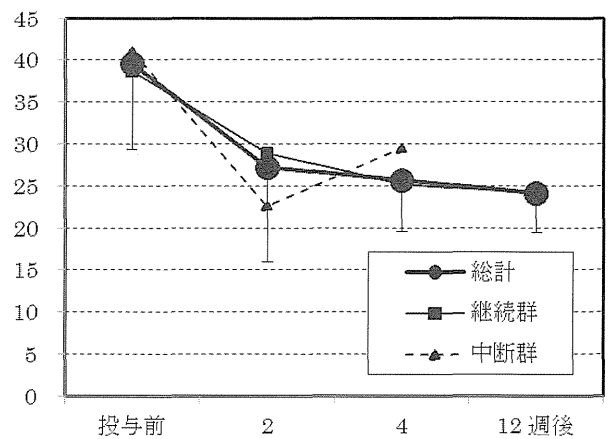


図 1. BPRS スコアの変化

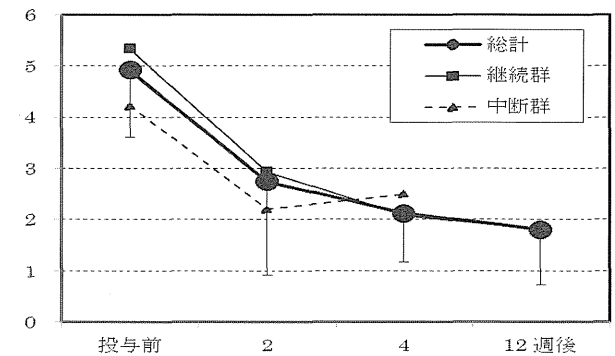


図 2. CGI-S スコアの変化

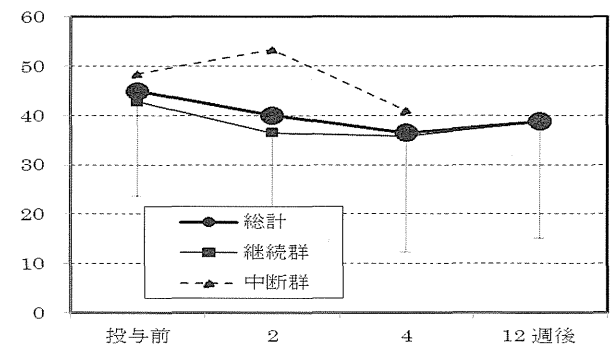


図 3. UPDRS II+III スコアの変化



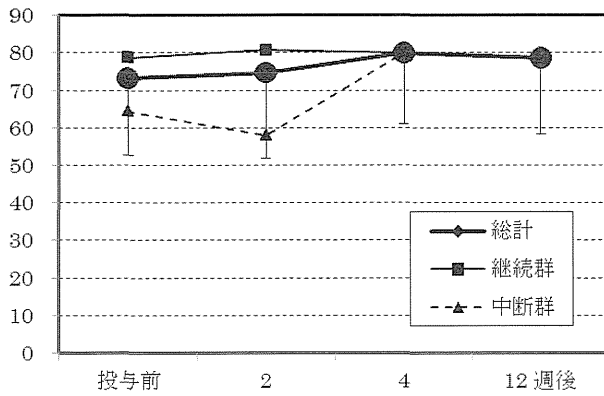


図 4. Schwab & Englund ADL スコアの変化  
本成果のまとめを以下に示す。

- 1 : PD 患者 24 例に施行。
- 2 : 9 例で 3 か月以内に PD 症状 (8 例) や精神症状 (1 例) の悪化を生じ、試験を中断した。
- 3 : 中断した 9 例と継続できた 15 例の間にアリピプラゾール投与前の臨床像に差異は無い。
- 4 : 継続できた群では投与開始 4 週後までに幻覚、妄想が改善した。
- 5 : PD 症状悪化以外の副作用には不眠、日中過眠、流涎、体重増加などがあり、いずれも軽微であった。

#### D. 考察

アリピプラゾールは約 2/3 の症例で PD 症状を悪化させることなく、幻覚、妄想を改善した。PD 症状を悪化させ易い臨床徴候は明らかでなく、予測は困難であったが、高齢、PD 重症化などが危険因子と考えられた。一方で、幻覚、妄想の改善効果は高いと考えられた。従って、先ず使用し、運動症状の悪化があればすぐ中止するような対処が実用的と考えられた。

PD 患者の幻覚、妄想に対するアリピプラゾールの効果を検討した報告は少なく、小規模なオープンスタディを認めるのみである (表 2)。Friedman ら (Mov Disord 2006) は 14 例に 1-5mg を投与し、4 例でパーキンソン症状の悪化なしに幻覚、妄想の改善を得た。Fernandez ら (Clin Neuropharmac 2004) は 8 例に投与し、2 例で有用と報告した。有用性の認められない原因として運動症状悪化

以外に、精神症状の悪化や無効が挙げられている。我々の検討では運動症状悪化例が 24 例中 9 例と多かったが、投与を継続できた群では精神症状が改善した。アリピプラゾールは幻覚、妄想を呈する PD 患者の症状を改善し得ると考えられた。

#### E. 結論

アリピプラゾールは約 1/3 の PD 患者で運動症状、精神症状の悪化を生じ、投薬継続が困難となる。投与継続可能症例では、幻覚、妄想の改善が期待できる。

#### F. 臨床現場等への研究成果の活用

幻覚、妄想に悩まされる PD 患者のうち、抗 PD 薬や抗認知症薬の調整で改善しない症例に対し、クエチアピンに次ぎ有用性が期待できる抗精神病薬となる可能性がある。クエチアピンと比べ、欠点はパーキンソン症状の悪化率が高いこと、利点は糖尿病合併患者でも使用できること、過眠発現作用が軽いことである。有効性の優劣は症例数が少ないために十分な解析が出来ないが、クエチアピンよりも改善率が良い可能性がある。

#### G. 健康危険情報

1/3 の症例で PD 運動症状ないし精神症状を悪化させた。

表 2. PD 精神病への Aipiprazole の効果に関する過去の報告

## H. 研究発表

### 1. 論文発表

Kashihara K, Imamura T. Frequency and clinical correlates of retrocollis in Parkinson's disease. J Neurol Sci 2013;324:106-108.

### 2. 著書

みんなで学ぶパーキンソン病. 南江堂, 東京, 2013.

### 3. 学会発表

Kashihara K, et al. Chronic abdominal pain in Parkinson's disease. 9th international congress on mental dysfunction and other non-motor dysfunctions in Parkinson's disease and related disorders. Seoul, Korea, 2013.

Kashihara K, et al. Effect of levodopa on depression in de novo patients with Parkinson's disease. 17th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. Sydney, Australia, 2013.

Kashihara K. Dropped head syndrome in Parkinson's disease. 3rd World Parkinson Congress. Montreal, Canada, 2013.

Kashihara K, et al. Effect of aripiprazole on hallucinations and delusions in patients with Parkinson's disease - results of an open-labeled multicenter study. XX World Congress on Parkinson's Disease and Related Disorders. Geneva, Swiss, 2013.

柏原健一. パーキンソン病の幻覚、妄想に対するアリピプラゾールの効果—多施設共同試験. . 第7回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres. 東京, 2013.

報告	n	投与量 (mg)	中断例	有用例
Schönfeldt - Lecuona et al, 2004	1	10	1	0
Fernandez et al, 2004	8	5-10	6	0
López-Meza et al, 2005	3	15	0	3
Friedman et al, 2006	14	1-5	8	6
本検討	24	3-6	9	15

## パーキンソン病の精神症状に対する抑肝散の有効性に関する検討

研究分担者 服部 信孝<sup>1)</sup>

研究協力者 波田野 琢<sup>1)</sup> 川鍋 伊晃<sup>2)</sup>, 鈴木 則宏<sup>3)</sup>, 寺山 靖夫<sup>4)</sup>,  
岩崎 泰雄<sup>5)</sup>, 藤岡 俊樹<sup>6)</sup>

- 1) 順天堂大学神経学講座 2) 北里大学東洋医学総合研究所 3) 慶応大学医学部 神経内科  
4) 岩手医科大学内科学講座 神経内科・老年科分野  
5) 東邦大学医療センター 大森病院 神経内科 6) 東邦大学医療センター 大橋病院 神経内科

### 研究要旨

パーキンソン病(PD)の精神症状は quality of life に多大な影響を与える。抑肝散は認知症を伴う Lewy 小体病の精神症状に対して有効な治療薬として報告されているが、認知症を伴わない PD の精神症状に対する有効性は不明である。そこで、今回我々は多施設共同、オープンラベルで、明らかな認知症を伴わない 25 症例を対象に 12 週間抑肝散を投与し有効性と安全性を検討した。精神症状に関して Neuropsychiatric Inventory (NPI), 運動症状に関しては unified PD rating scale (UPDRS) part III および Hoehn-Yahr を用いて評価した。抑肝散投与後 NPI の合計得点は有意に改善し、運動症状は変化を認めなかった。副作用として血清カリウムの低下を認めたが、ほとんどの症例は臨床的に問題なかった。抑肝散は運動症状に影響を与えず、安全に精神症状を改善すると考えられた。

### A. 研究目的

パーキンソン病(PD)は運動障害のみならず多彩な非運動症状を認める事が知られている。PD 患者にとって非運動症状は生活の質に影響を与える原因となるが、なかでも精神症状は患者のみならず介護者や家族にも影響を与える症状である。精神症状を軽減するためには抗 PD 薬の減量、抗精神病薬の追加などが試みられるが、運動機能の悪化や覚醒度の低下を引き起こし調整困難なことが多い。そのような中で最近、漢方薬である抑肝散は認知症を合併した PD やレビー小体型認知症の精神症状に対して有効で、かつ運動症状や覚醒度に大きな影響を与えない事が示された。しかしながら、認知症を伴っていない PD における幻覚や抑うつなどの精神症状に対してこの薬の有効性は確認されていない。そこで、今回我々は認知症を伴わない PD における精神症状に対して抑

ンラベル、前向き検討を行った。Mini mental scale examination (MMSE) 24 点以上あり DSM-IV で明らか

### B. 研究方法

参加 6 施設において PD と診断し、Mini-mental state な認知症がなく、Neuropsychiatric Inventory (NPI) で最低一つの項目について 4 点以上、血清カリウム値が正常範囲の症例を対象とした。抑肝散 7.5g/日を 12 週間投与し、投与前、投与 4 週後、8 週後、12 週後、投与終了 4 週後（開始から 16 週後）unified PD rating scale (UPDRS) Part III, Hoehn-Yahr 分類, NPI, 血清カリウム値を測定した。UPDRS part III, Hoehn-Yahr 分類の推移, NPI 各項目の推移, 因子分析で PD 患者の精神症状に関連があるとされている妄想-幻覚-易刺激性スコアの合計および不安-アパシースコ

アの合計の推移を評価検討した。統計は Wilcoxon signed rank-sum test により解析した。

### C. 研究結果

25 症例(男性:女性;14:11, 平均年齢 71.7±4.49) を登録し検討した。NPI の合計スコアの平均値は投与前 14.6 から 12 週後 8.9 と有意差をもって改善した(p=0.00003)。また投与終了 4 週後も平均 11.2 と有意差をもって改善したままであった(p=0.00073) (図 1)。サブスコアを解析したところ, 不安, 幻覚, アパシーの項目に改善を認めた(図 2)。NPI の中で妄想-幻覚-易刺激性スコアおよび, 不安-アパシースコアは PD の精神症状に関連のある項目である事が報告されている(Aarsland et al J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999)。妄想-幻覚-易刺激性スコア (p=0.02539) および不安-アパシースコア (p=0.00391) はともに有意差を持って改善した(図 3, 図 4)。投与期間中 UPDRS partIII および Hoen-Yahr 重症度は変化しなかった(図 5, 図 6)。副作用として血清カリウム値の低下を認めたがほとんどは正常範囲内であり, 低カリウム血症による脱落は 2 症例のみであった(図 7)。また, 2 症例は発疹, 1 症例は疲労感の副作用を認めたがいずれも軽微であった。

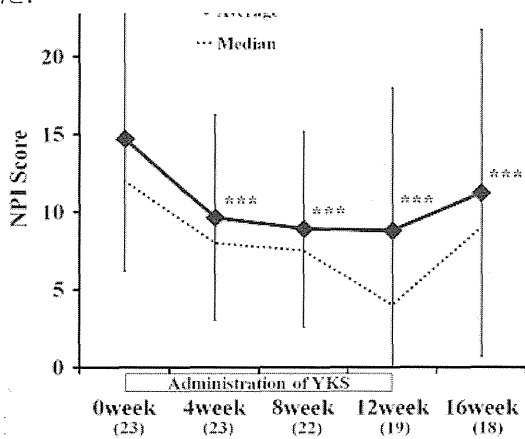


図 1 NPI 合計スコアは 4 週目より改善をみとめた。投与終了後 4 週後も改善した状態を維持していた。\*\*\*; p<0.005

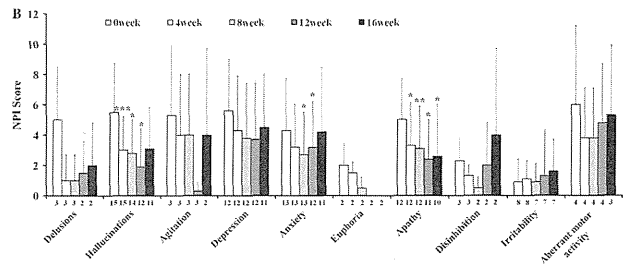


図 2 NPI スコアの中で幻覚, 不安, アパシーの項目が改善した。

\*\*\*; p<0.005, \*\*; p<0.01, \*; p<0.05

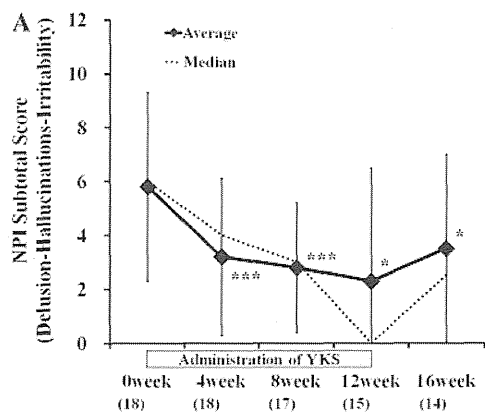


図 3 NPI における妄想-幻覚-易刺激性スコアは抑肝散投与後, 有意差をもって改善した

\*\*\*; p<0.005, \*; p<0.05

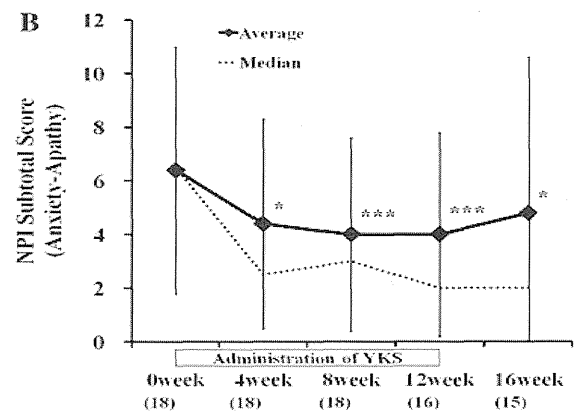


図 4 NPI における不安-アパシースコアは抑肝散投与後, 有意差をもって改善した

\*\*\*; p<0.005, \*; p<0.05

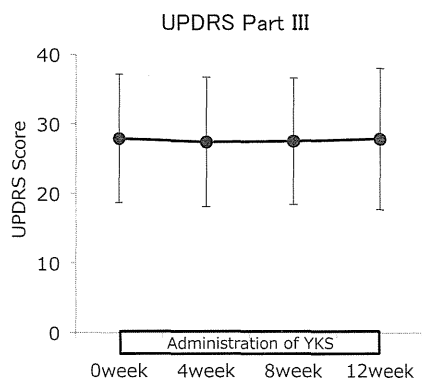


図5 UPDRS Part III は投与期間中，投与終了4週後において変化を認めなかった。

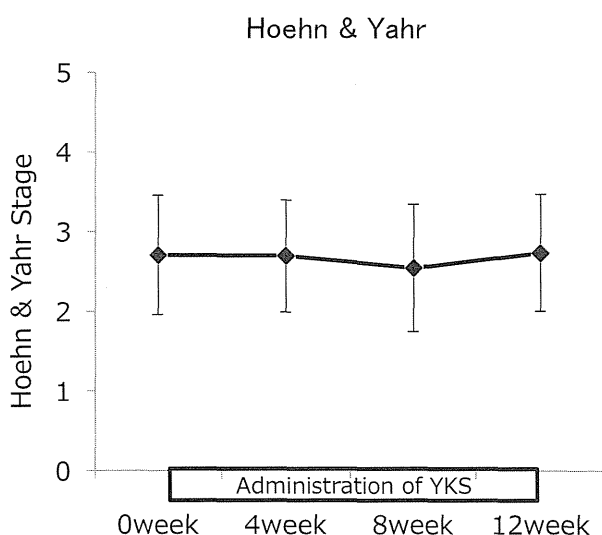


図6 Hoehn-Yahr スコアは投与期間中，投与終了4週後において変化を認めなかった。

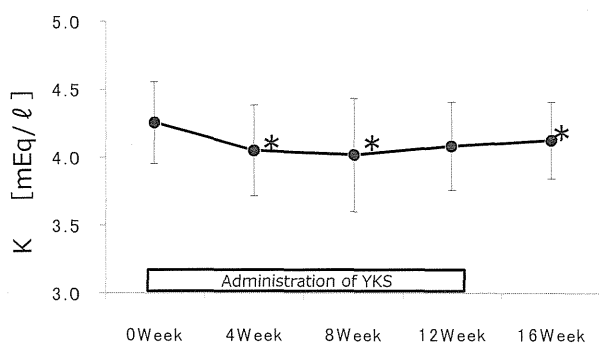


図7 血清カリウム値は低下したが，低カリウム血症を認めた症例は2症例のみであった。

\*;  $p < 0.05$

#### D. 考察

抑肝散は明らかな認知症を伴わないPDにおいて，運動症状に影響することなく精神症状に対して有効であると考えられた。過去の検討ではレビー小体型認知症に関する報告がほとんどである (Iwasaki et al. J Clin Psychiatry 2005, Mizukami et al. Int J Neuropsychopharm 2009, Iwasaki et al. Psychogeriatrics 2012)。これらの検討では認知機能障害に合併した精神症状に対する抑肝散の有効性を検討している。どの検討でもNPIは改善しており，特に妄想，幻覚や興奮性への効果を認めた。認知症を伴わないPDに関する精神症状への有効性に関する検討ではKawanabeらが7症例においてNPIの総合スコアを改善すると報告している。(Kawanabe et al. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2009)しかし，症例数が少なくサブスコアの詳細な検討が不十分であった。本研究ではサブスコアの検討から早期より問題となるアパシーや不安にも有効性を認めることが明らかになった。レビー小体型認知症や認知症を伴うPDについてはアパシーに対する有効性は認めていない。PDのアパシーはドパミンの障害，セロトニンの障害，コリンの障害などが疑われているが，病巣は未だに不明である (Papapetropoulos et al. J Neurol 2005)。認知機能障害が進行し，コリン系神経細胞の障害が進むと症状が重度になり，抑肝散の有効性が低下してくかもしれない。そのため早期のアパシーには抑肝散が有効であっても，認知症が進行することで抑肝散の有効性も低下する可能性が考えられた。

抑肝散は蒼朮(そうじゅつ)，茯苓(ぶくりょう)，川芎(せんきゅう)，当帰(とうき)，柴胡(さいこ)，甘草(かんぞう)，釣藤鈎(ちょうとうこう)で構成された配合漢方薬である。これらの成分のうち当帰はD2，5-HT1A，GABAへ，柴胡はGABA，5-HT1Aへ，釣藤鈎5-HT1Aへそれぞれ結合することが知られている (Liao et al Proc Natl Sci Counc Repub China B 1995, Mizoguchi et al J

Ethnopharmacol 2010). また、動物モデルや細胞モデルで抑肝散はグルタミンの毒性から防御する働きを持つ事も報告されている (Kawakami et al. Neuroscience 2009, Kawakami et al Eur J Pharmacol 2010, Kawakami et al Cell Mol Neurobiol 2011). PDの精神症状はドパミン、セロトニン、ノルアドレナリン、コリンなど様々な神経伝達物質が関与している事が推定されている。抑肝散は配合剤であり、それぞれの成分が異なる作用を持っていることで精神症状に有効性を認めることが示唆される。また、抑肝散はドパミン拮抗作用を持たず、むしろD2受容体への作用があるため (Kawakami et al Eur J Pharmacol 2010), 運動症状を悪化させないと考えられた。

抑肝散は血清カリウム値の低下をみとめるが軽微なことが多く、モニタリングを行えば安全に用いることが出来ると考えられる。多くの抗精神病薬はパーキンソニズムを悪化させ脱落症例が多いが、本検討における脱落は低カリウム血症2症例、発疹2症例、疲労感1症例でいずれも軽微であり、安全な治療薬であると考えられた。

オープン試験ではあるが、投与終了4週後においてもNPIの合計スコアは改善していたため、精神症状に対する積極的な治療介入は進行予防に重要であると考えられた。

#### E. 結論

抑肝散は運動症状の悪化や重篤な副作用がなく、PDにおける精神症状を改善させる。認知機能障害がないPDにおいても、幻覚、不安、アパシーに対して改善をみとめた。つまり、認知症に伴わない精神症状に対して治療薬の選択肢になり得る。

#### F. 健康危険情報

低カリウム血症で脱落した症例、投与後発疹を認めた症例、脱力や疲労感を訴えた症例を認めた。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Hatano T, Hattori N, Kawanabe T et al. An exploratory study of the efficacy and safety of yokukansan for neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease. J Neural Transm 2013 in press.

##### 2. 学会発表

特になし

#### H. 知的所有権の取得状況 (予定を含む)

##### 1. 特許取得

特になし

##### 2. 実用新案登録

特になし

##### 3. その他

特になし

## パーキンソン病におけるイノシン服用の安全性について

研究分担者 野元正弘<sup>1)</sup>

研究協力者 岩城寛尚<sup>1)</sup>、辻井智明<sup>1)</sup>、西川典子<sup>1)</sup>、永井将弘<sup>1)</sup>、管能麻梨子<sup>1)</sup>、久保円<sup>1)</sup>

1) 愛媛大学大学院医学系研究科 薬物療法・神経内科

### 研究趣旨

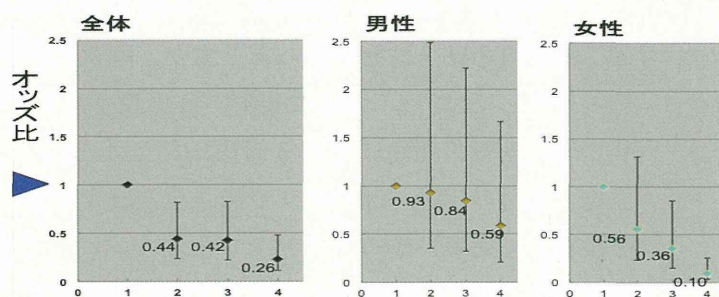
パーキンソン病では酸化ストレスがその病態に深く関わっており、血中で最大の抗酸化物質である尿酸はパーキンソン病に対して保護的に働く可能性がある。2011年に、当科外来患者でおこなった横断研究において、血清尿酸値とパーキンソン病オッズは負に相関することを確認した。尿酸とパーキンソン病の因果関係を明らかにするためには、パーキンソン病患者に対して血清尿酸値を上昇させる尿酸前駆体イノシンを投与する介入試験が必要だが、尿酸を高めることに対する安全性の懸念もあるため、まずは安全性確認試験を立案、実行した。

### A.研究目的

尿酸はアデノシンやグアノシンといった、プリン体の最終代謝産物で、主に肝臓や小腸で産生される。人体では、pHに依存して、尿酸とその共役塩基である尿酸塩として存在しており、髄液の濃度は血中の約10分の1程度である。

血清尿酸値の上昇は、痛風や尿路結石といった尿酸結晶が析出することが直接的に病態とかかわる疾患以外にも、高血圧、虚血性心疾患、腎機能低下といった疾患リスクの上昇と関連があることがわかっている。一方で近年、血清尿酸値の上昇が、多発性硬化症やNMO、アルツハイマー病などの神経疾患に対し、血清尿酸値の上昇が疾患リスクの低下と関連があることも報告されている。我々は、日本人集団における尿酸とパーキンソン病の関係を検討するため、愛媛大学神経内科外来を受診した353人の患者について横断的研究を行ったが、パーキンソン病患者の尿酸値は一般集団と比較して有意に低くなっており、性別、年齢、体重、腎機能(eGFR)の影響を補正してもなお、尿酸値とパーキンソン病オッズは負の相関を示した（下図）。

た（下図）。



### 尿酸値4分位におけるオッズ比の変化

男女全体における尿酸4分位（左）及び、女性（中央）、男性（右）それぞれにおける尿酸4分位について、最も血清尿酸値の低い群のPDオッズを1とした時の、各群のオッズ比を示した。中心の点がオッズ比であり、上下の線分の範囲で、95%信頼区間を表した。

尿酸は神経保護作用を示す可能性があるが、因果関係を調べるためには、尿酸値を上昇させるような介入試験を行うことが必要である。尿酸そのものを経口投与しても消化管で分解されてしまい、血清尿酸値は上昇しないが、3つの多発性硬化症を対象とした試験において、尿酸の前駆体である

イノシンが血清尿酸値を有意に上昇させ、かつ臨床的にも有効であったという報告されている。

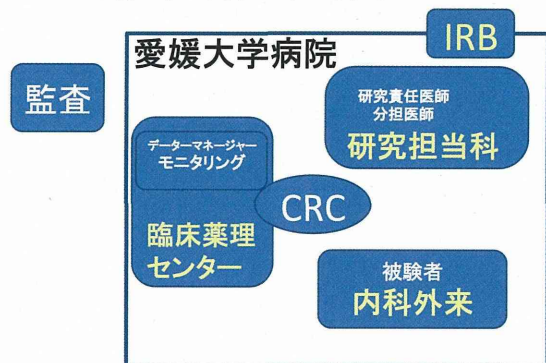
本研究ではパーキンソン病についてもイノシン投与の安全性を検討することを目的とした

## B.研究方法

本研究では、尿酸値がパーキンソン病患者における平均値（男性 5.5 mg/dL, 女性 4.2 mg/dL）以下の患者 20 名を対象とした。目標血清尿酸値は男女とも 6.0-8.0 mg/dL とし、目標域に留まるように、イノシンを 500-2000 mg/日の範囲で調整しながら 1 年間投与を行った。高尿酸血症に伴う合併症の評価も詳細に行うため、内服開始後当初は 2 週間毎に、その後は 1 ヶ月毎に再診し、各受信日に採血および尿検査を行った。また、期間中に心エコー・心電図を 4 回、腎エコーも 4 回施工することとした。投与期間中および 1 ヶ月の後観察期間中に生じた全ての有害事象および合併症についての情報を収集し、試験薬との関連性を判断し、試験薬の安全性を評価した。また、副次的評価項目としては、1) 血清尿酸値の目標域達成率、2) 試験前後の期間における UPDRS や Yahr の変化（当科の年齢、性別をマッチさせた既存対象被験者との比較）を行うこととした。

本研究は、2012 年 5 月の愛媛大学臨床研究倫理委員会において承認されたプロトコールに基づき、「臨床研究のための倫理指針」および「ICH-GCP」に準拠して行った。

## 臨床研究組織図



## C.研究結果

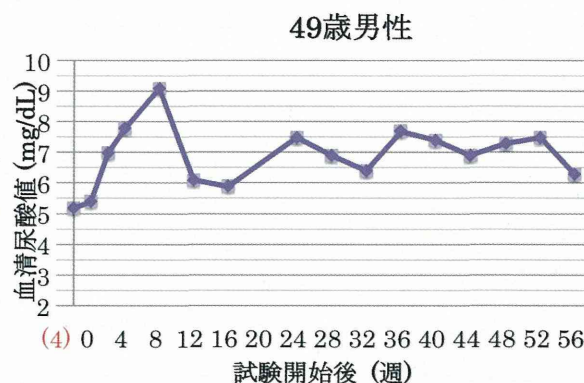
### 1. 安全性情報について

本臨床研究は現在も続行中であるが、これまでのところ、イノシン投与に伴って問題となるような合併症は生じていない。脈拍や血圧については投与期間中の変動は生理的変動の範囲内であり、血液検査においては、血算、電解質、肝機能、腎機能について、異常値は出現していない。尿検査については一部の症例でイノシン内服後に pH が 0.5 程度低下する傾向が見られている。尿の酸性化は尿路結石の危険因子であり、注意をしてフォローをしているが、pH 5.0 を下回る酸性尿は出現していない。また、尿蛋白や尿潜血、尿結石などの有害事象の発生も認めていない。心エコー・心電図や腎エコーについても異常所見の報告は出していない。

### 2. イノシンの目標域達成率について

10 ヶ月以上イノシン投与を継続している被験者 3 人について、血清尿酸値の推移を報告する

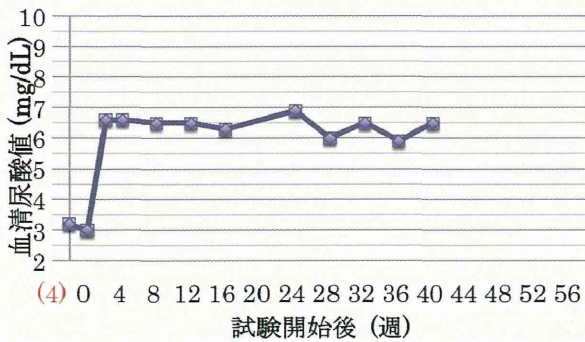
#### 症例 1



症例 1 は、1000mg/日から開始し、目標域を超えたために、500mg/日に減量した。その後は概ね目標域内で経過し、目標域達成率は 86%であった。



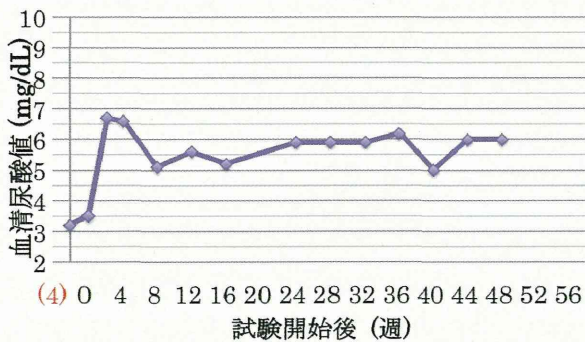
54歳男性



症例2は、1000mg/日から開始後、血清尿酸値は6.5mg/dL程度で安定し、目標域達成率は90%であった。

症例3

77歳女性



症例3は、1000mg/日から開始したが、上昇幅が大きく、500mg/日に減量した。血清尿酸値は6.0mgの上下で推移したため目標域達成率は33%であった。

3. UPDRS と Yahr の変化について

まだ少数例であり、解析はしていないが、臨床上問題となるような症状進行の報告はない。

D.考察

これまで、本研究の安全性に関して懸念すべき問題は生じておらず、イノシンは安全に使用できている。また、イノシン投与による尿酸値のコントロールについてであるが、3症例の血清尿酸値の推移で提示したように、イノシン投与によって血清尿酸値は速やかに上昇し、また継続投与中の尿

酸値は安定することがわかった。イノシン投与によって目標域に維持することは困難ではないと考えている。

E.結論

パーキンソン病患者に対して、イノシン投与を行い、血清尿酸値を6.0-8.0mg/dLにコントロールした際の安全性を評価する試験を立案した。試験は現在進行中であるが、これまでのところは問題となるような副作用・合併症は生じておらず、また尿酸値のコントロールも良好である。

F.健康危険情報

特記事項無し

G.研究発表

1.論文発表

1)岩城寛尚,辻井智明,西川典子,永井将弘,西宮達也,

野元正弘

当科外来患者におけるパーキンソン病オッズと血清尿酸値の相関

愛媛医学 31(3):134-136,2012.

2)岩城寛尚,辻井智明,西川典子,永井将弘,野元正弘

血清尿酸値と疾患への易罹患率—パーキンソン病患者におけるイノシンの安全性確認試験—

愛媛医学 32(4):227-233,2013.

2.学会発表

なし。

H.知的所有権の取得状況(予定を含む)

1.特許取得

2.実用新案登録

3.その他

該当なし。

## パーキンソン病遺伝子治療における AADC 遺伝子の長期発現

研究協力者 村松慎一<sup>1,2</sup>,

藤本健一<sup>1</sup>, 小野さやか<sup>1</sup>, 中村優子<sup>1</sup>, 池口邦彦<sup>1</sup>, 佐藤俊彦<sup>3</sup>, 福嶋敬宜<sup>4</sup>, 中野今治<sup>5</sup>

1)自治医科大学 神経内科学, 2)遺伝子治療, 3)宇都宮セントラルクリニック,  
4)自治医科大学 病理診断学 5)東京都立神経病院

### 研究要旨

パーキンソン病に対する芳香族アミノ酸脱炭酸酵素(AADC)遺伝子治療の臨床研究において、遺伝子導入5年後までの長期効果を評価した。認知機能が低下した1例を除く5例で運動症状は改善していた。FMT-PETでは5年後にも計測した3例でFMT集積の増加が持続していた。41か月後に亡くなった1例の剖検では、被殻にAADC抗体陽性となる神経細胞を認め、導入遺伝子が長期発現していると考えられた。

### A. 研究目的

パーキンソン病(PD)に対する遺伝子治療として、L-dopaをドパミンに変換する芳香族アミノ酸脱炭酸酵素(AADC)の遺伝子をアデノ随伴ウイルス(AAV)ベクターで両側の被殻に導入する臨床研究を2007年に開始した。5年間の長期成績を報告する。

### B. 研究方法

対象は特発性PD患者6人(A-1~A-6, 51-68歳, 男性4, 女性2)。AADC遺伝子を発現するアデノ随伴ウイルス(AAV)ベクターを総量 $3 \times 10^{10}$ vg/200 $\mu$ l, 両側の被殻へ注入した。臨床効果はUnified Parkinson Disease Rating Score (UPDRS), Mini-Mental State Examination (MMSE), 症状日誌などで評価した。被殻におけるAADC遺伝子の発現をAADCのトレーサー, 6-[<sup>18</sup>F]fluoro-*m*-tyrosine (FMT)を使用してPET計測により追跡した。遺伝子導入41か月後に亡くなった1人の脳組織を免疫染色と*in situ* hybridization (ISH)で解析した。

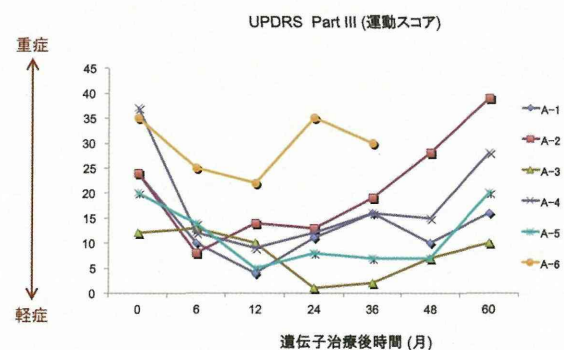
(倫理面への配慮)

遺伝子治療, FMT-PET, 動物実験の実施にあ

っては、施設内倫理委員会の承認を得た。被験者には、検査の目的・危険性などについて十分な説明を行い、時間をおいて文書による同意を得た。

### C. 研究結果

A-6を除く5人の遺伝子導入前と5年後のUPDRS Part IIIスコア(オフ時)は、各々A-1(前24, 後16), A-2(前24, 後39), A-3(前12, 後10), A-4(前37, 後28), A-5(前20, 後20)であり、2年後より認知機能障害が出現したA-2を除く4人で運動症状は悪化していなかった(図1)。



5年後にPET検査を実施した3人(A-1, A-2, A-4)では両側被殻でFMT集積の増加が持続してい

た. A-6 では遺伝子治療前より存在したドパミン調節障害が一時的に増悪したが薬剤の調整により改善した. 剖検脳組織で抗 AADC 抗体陽性の細胞が多数認められた. これらの陽性細胞はベクター配列をプローブとした ISH でも陽性となった(図 2). 明らかな炎症反応や組織障害はみられなかった.

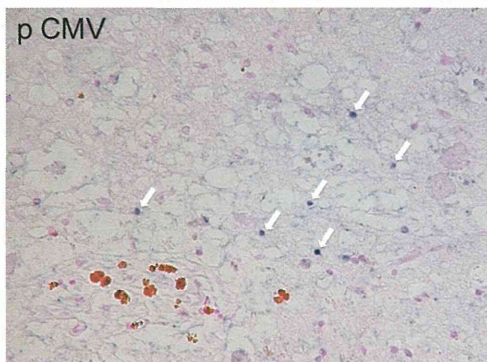


図 2 : 被殻の *in situ* hybridization

矢印 : ベクター配列 (pCMV) に反応する細胞を示す.

#### D. 考察

パーキンソン病に対する遺伝子治療として, AAV ベクターを使用して被殻の神経細胞に AADC 遺伝子を導入する臨床研究を実施した. 運動障害に対する改善効果は, 遺伝子導入後 5 年間持続しており, FMT-PET と剖検組織でも AADC 遺伝子の長期発現が確認できた. 線条体ドパミン機能の回復が継続していると考えられる. 認知機能の低下が認められた A-2 ではレビー小体病変の大脳皮質への進展や Alzheimer 病と同様の A $\beta$  病変の合併が推察される.

#### E. 結論

AADC 遺伝子治療は運動症状の改善が期待できる. 今後, さらに認知機能障害を含む非運動症状に対する対策が望まれる. 現在, 国産ベクターを使用した臨床研究を計画している.

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Yan Y, Miyamoto Y, Nitta A, Muramatsu S, Ozawa K, Yamada K and Nabeshima T: Intrastratial gene delivery of GDNF persistently attenuates methamphetamine self-administration and relapse in mice. *Int JNP*, 16:1559-1567, 2013.
2. Lee N-C, Shieh Y-D, Chien Y-H, Tzen K-Y, Yu I-S, Chen P-W, Hu M-H, Hu M-k, Muramatsu S, Ichinose H and Hwu W-L: Regulation of the dopaminergic system in a murine model of aromatic L-aminoacid decarboxylase deficiency. *Neurobiol Dis*, 52:177-190, 2013.
3. Iwata N, Sekiguchi M, Hattori Y, Takahashi A, Asai M, Ji B, Higuchi M, Staufenbiel M, Muramatsu S and Saido TC: Global brain delivery of neprilysin gene by intravascular administration of AAV vector in mice. *Sci Rep*, 3:1472, 2013.
4. Iida A, Takino N, Miyauchi H, Shimazaki K and Muramatsu S: Systemic delivery of tyrosine-mutant AAV vectors results in robust transduction of neurons in adult mice. *Bio Med Res Int*, 2013;974819, 2013.
5. Yamashita T, Chai HL, Teramoto S, Tsuji S, Shimazaki K, Muramatsu S and Kwak S: Rescue of amyotrophic lateral sclerosis phenotype in a mouse model by intravenous AAV9-ADAR2 delivery to motor neurons. *EMBO Mol Med*, 5:1-10, 2013.
6. Hwu WL, Lee NC, Chien YH, Muramatsu S and Ichinose H: AADC deficiency: occurring in humans, modeled in rodents. *Adv Pharmacol*, 68:273-84, 2013.
7. Kondo Y, Okuno T, Asari S and Muramatsu S: Cell therapy for Parkinson's disease. *Clinical implications of fetal transplantation in Medicine* (editors: Stubblefield P and Bhattacharya N), Springer-Verlag, London, 193-203, 2013.
8. 村松慎一: パーキンソン病の遺伝子治療・細胞移植, アクチュアル 脳・神経疾患の臨床 パーキンソン病と運動異常, 辻省次 壮編集, 高橋良輔 専門編集, 中山書店, 東京, 2013, pp384-391.

##### 2. 学会発表

1. Muramatsu S: Gene therapy clinical trial update for AADC. *Cell and Gene Therapies for Inherited Metabolic Disease*, April 17, 2013, London.
2. 村松慎一: パーキンソン病の AADC 遺伝子治療: 長期効果遺伝子発現の検証. 第 54 回日本神経学会学術大会, 2013 年 5 月 31 日, 東京. (プログラム p137)
3. Muramatsu S: Gene therapy for Parkinson's disease: Advances and challenges. The 36<sup>th</sup> Annual Meeting of Japan Neuroscience Society, June 21, 2013, Kyoto.

4. Miyamoto Y, Iegaki N, Sumi K, Ishikawa Y, Furuta T, Hibi Y, Muramatsu S, Nabeshima T, Uno K and Nitta A: Overexpression of shati/nat81 in the dorsal striatum affects emotional behaviors via dysfunction of serotonergic neuronal system in mice. The 36<sup>th</sup> Annual Meeting of Japan Neuroscience Society, June 21, 2013, Kyoto.
5. Iida A, Takino N, Miyauchi H, Shibata H, Ono F and Muramatsu S: Widespread transduction of neurons in the primate brain using intrathecal injection of AAV vectors. The 36<sup>th</sup> Annual Meeting of Japan Neuroscience Society, June 22, 2013, Kyoto.
6. Iwashita Y, Tokuoka H, Munezane H, Muramatsu S and Ichinose H: Distinct regulation mechanism of the dopamine content in the striatum from that in the midbrain. The 36<sup>th</sup> Annual Meeting of Japan Neuroscience Society, June 22, 2013, Kyoto.
7. Nitta A, Ishikawa Y, Iegaki Y, Sumi K, Hurukawa-Hibi Y, Muramatsu S, Nabeshima T, Uno K and Miyamoto Y: Different effects of shati/nat81-overexpression on the responses to methamphetamine between in mice nucleus accumbens and dorsal striatum. The 36<sup>th</sup> Annual Meeting of Japan Neuroscience Society, June 22, 2013, Kyoto.
8. Iida A, Takino N, Miyauchi H, Shibata H, Ono F and Muramatsu S: Widespread neuronal transduction in the primate brain via intrathecal administration of adeno-associated virus vectors. The 19<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japan Society of Gene Therapy, Jul 4, 2013, Okayama. (abstract p125)
9. Iwata N, Sekiguchi M, Hattori Y, Takahashi A, Asai M, Ji B, Higuchi M, Muramatsu S and Saido TC: Global and effective gene delivery of neprilysin to the brain via intravascular administration of AAV vector in alzheimer's disease mice. The 19<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japan Society of Gene Therapy, Jul 5, 2013, Okayama. (abstract p179)
10. 小野さやか, 藤本健一, 池口邦彦, 村松慎一, 中野今治: 多系統萎縮症(NSA-P)の FMT-PET 解析. Movement Disorder Society Japan 第7回学術集会, 2013年10月11日, 東京. (抄録集 p59)

#### H. 知的所有権の取得状況

該当なし