

分担研究報告書

パーキンソン病での眼球運動障害

研究分担者：宇川義一¹⁾

研究協力者：榎本博之¹⁾、花島律子³⁾、寺尾安生²⁾

1) 福島県立医科大学・医学部・神経内科

2) 北里大学・医学部・神経内科

3) 東京大学大学院・医学系研究科・脳神経医学専攻・神経内科

研究要旨

パーキンソン病の病態生理・薬剤の病態に対する影響に関して、以下の二つの研究を行った。

一次運動野内在のリズムの解析: 3発刺激の条件刺激の後に一発の試験刺激を与える磁気刺激の実験方法により解析した。このリズムにパーキンソン病で異常があることを示し、疾患のバイオマーカーとなる可能性を示した。

運動野の可塑性に対する抗パーキンソン病薬の効果: QPSによる運動野の可塑性の検討を行い、可塑性に対する抗パーキンソン病薬の影響を検討した。L-ドーパは両方向性にも可塑性を増強した。この効果が薬剤の作用機序の一部を説明できる可能性がある。

A：研究目的

嗅覚障害により premotor period のパーキンソン病診断を試みる本研究の中で、疾患のバイオマーカーとして役立つ磁気刺激の検査がないかを検討した。また、抗パーキンソン病薬の作用機序の解明として、ヒトの脳での神経可塑性を検討する磁気刺激を用いた手法により、薬剤の可塑性への影響について検討した。

B：研究方法

今回は、一次運動野内在のリズムの解析を、3発刺激の条件刺激の後に一発の試験刺激を与える磁気刺激の実験方法により解析した。さらに、QPSによる運動野の可塑性の検討を

行い、可塑性に対する抗パーキンソン病薬の影響を検討した。

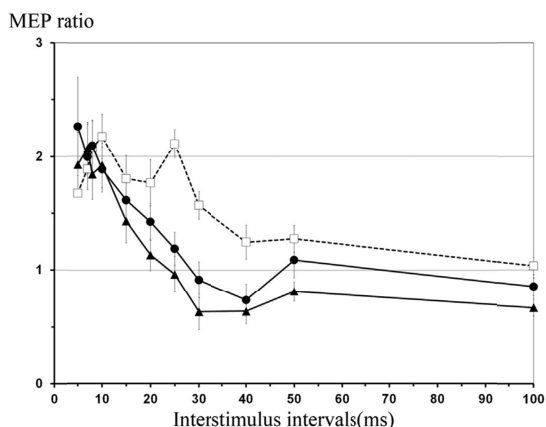
C：研究結果

一次運動野内在のリズムの解析(文献2)：

主な結果を下図に示す。

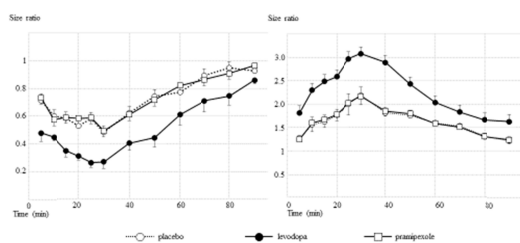
正常者の平均のタイムコースを□、パーキンソン病患者オン時を●、オフ時を▲で示す。横軸が刺激の時間間隔、縦軸が MEP の大きさをベースラインの反応との比率で示す。正常者で見られる 25ms 刺激間隔(40Hz のリズム)が消失している。

分担研究報告書



運動野の可塑性に対する抗パーキンソン病薬の効果(文献 5) :

偽薬負荷後の可塑性のタイムコースを示す。黒丸が L-DOPA 一錠負荷後のタイムコースで、白丸が偽薬での結果である。LTP も LTD もドパミン投与により、増強された。



D : 考察

一次運動野の内因性リズムに関しては、正常者では 40Hz のリズムがあるのに対して、パーキンソン病ではそのリズムが消失していた。このリズムの消失は、大脳基底核障害を反映していると考えられ、疾患のバイオマーカーとなる可能性がある。

一次運動野の可塑性がドパミンにより増強される事が判明した。この事実は、ドパミンが一次運動野の柔軟性を増すことを示唆し、

ドパミンのパーキンソン病に対する臨床効果の一部をこの機序が説明できる可能性がある。

E : 結論

パーキンソン病のバイオマーカーとなる可能性のある生理学的所見を発券した。今後、においの検査とともに、ドネペジルの効果を判定する客観的指標となるかもしれない。

ドパミンの抗パーキンソン病薬として機序の一部を説明できる可能性の生理学的所見を得た。今後、本研究を進めるうえで重要な情報を提供した。

F : 健康危険情報

なし

G : 研究発表

1 : 論文発表

- 1) Terao Y, Fukuda H, Ugawa Y, Hikosaka O. New perspectives on the pathophysiology of Parkinson's disease as assessed by saccade performance: A clinical review. *Clin Neurophysiol*, 124 (8), 1491-1506, 2013
- 2) Hanajima R, Terao Y, Shirota Y, Ohminami S, Tsutsumi R, Shimizu T, Tanaka N, Okabe S, Tsuji S, Ugawa Y. Triad-conditioning transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease. *Brain Stimul.* 7(1): 74-79, 2014
- 3) Sasada S, Kato K, Kadowaki S, Groiss SJ, Ugawa Y, Komiyama T, Nishimura Y. Volitional walking via upper limb muscle-controlled stimulation of the lumbar locomotion center in man. *J Neurosci*, 34(33):11131-11142. 2014

分担研究報告書

- | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 4) Kashihara K, Kondo T, Mizuno Y,
Kikuchi S, Kuno S, Hasegawa K,
Hattori N, Mochizuki H, Mori H,
Murata M, Nomoto M, Takahashi R,
Terada A, Tsuboi Y, Ugawa Y,
Yamamoto M, Yokochi F, Yoshii F,
Stebbins GT, Tiley BC, Luo S, Wong L,
Lapelle NR, Goetz CG, MDS-UPDRS
Japanese Validation Study Group.
Official Japanese Version of the
International Parkinson and
Movement Disorder Society–Unified
Parkinson’s Disease Rating Scale:
Validation Against the Original
English Version. Mov Disord
Clinical Practice. 200-212, 2014,
doi:10.1002/mdc3.12058. 2014, | 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
なし
2：実用新案登録
なし
3：その他
なし |
| 5) Enomoto H, Terao Y, Kadowaki S,
Nakamura K, Moriya A,
Nakatani-Enomoto S, Kobayashi S,
Hanajima R, Ugawa Y. Effects of
L-Dopa and pramipexole on plasticity
induced by QPS in human motor cortex.
J Neural Transmission (in press). 2015 | |
| 6) Watanabe T, Hanajima R, Shirota Y,
Ohminami S, Tsutsumi R, Shimizu T,
Hayashi T, Terao Y, Ugawa Y, Katsura
M, Kunimatsu A, Ohtomo K, Hirose S,
Miyashita Y, Konishi S. Effects of
rTMS over presupplementary motor
area on fronto-basal-ganglia network
activity during stop-signal task. J
Neurosci (in press). 2015 | |