



# *Movement Disorders*

日本語版 Vol.4 No.1 February 2016

監 修

水野 美邦

順天堂大学 名誉教授

編集委員 (五十音順)

宇川 義一

福島県立医科大学医学部神経内科学講座 教授

梶 龍兒

徳島大学医学部神経内科 教授

近藤 智善

医療法人社団友志会

リハビリテーション花の舎病院神経内科

高橋 良輔

京都大学医学研究科臨床神経学 教授

坪井 義夫

福岡大学医学部神経内科学教室 教授

野元 正弘

愛媛大学大学院医学系研究科

薬物療法・神経内科 教授

服部 信孝

順天堂大学医学部神経学講座 教授

望月 秀樹

大阪大学大学院医学系研究科神経内科学 教授

山本 光利

高松神経内科クリニック



# Movement Disorders

## Editor-in-Chief

**Jose A. Obeso, MD, PhD**

CINAC, Hospitales de Madrid  
and CEU-San Pablo University  
Madrid, Spain

E-mail: jaobeso@movementdisorders.org

## Deputy Editor

**A. Jon Stoessl**

Vancouver, British Columbia, Canada

## Assistant Editor

**Maria Stamelou**

Athens, Greece

## Managing Editor

**Julie Nash**

Phone: 919-267-6831

E-mail: julie@jeditorial.com

## Associate Editors

**Christopher S. Coffey**

Iowa City, Iowa, USA

**Christine Klein**

Luebeck, Germany

**Jeffrey H. Kordower**

Chicago, Illinois, USA

**Stéphane Lehericy**

Paris, France

**Connie Marras**

Toronto, Ontario, Canada

**Olivier Rascol**

Toulouse, France

**John Rothwell**

London, United Kingdom

**David G. Standaert**

Birmingham, Alabama, USA

**Daniel Weintraub**

Philadelphia, Pennsylvania, USA

## International Editorial Board

**Lars Bertram**

Luebeck, Germany

**Mark Cookson**

Bethesda, Maryland, USA

**Jean-Christophe Corvol**

Paris, France

**Mark Edwards**

London, United Kingdom

**Roberto Erro**

Verona, Italy

**Susan Fox**

Toronto, Ontario, Canada

**Victor Fung**

Westmead, Australia

**Jennifer G. Goldman**

Chicago, Illinois, USA

**Jeffrey M. Hausdorff**

Tel Aviv, Israel

**Zvi Israel**

Jerusalem, Israel

**Marjan Jahanshahi**

London, United Kingdom

**Andrea A. Kühn**

Berlin, Germany

**Kishore R. Kumar**

Sydney, Australia

**Eliezer Masliah**

San Diego, California, USA

**Mike McDermott**

Rochester, New York, USA

## CME Editor

**Kelly Lyons**

Kansas City, Kansas, USA

**Brit Mollenhauer**

Kassel and Göttingen, Germany

**Michael Okun**

Gainesville, Florida, USA

**Pramod Pal**

Bangalore, India

**Stella Papa**

Atlanta, Georgia, USA

**Ron Postuma**

Montreal, Quebec, Canada

**Maria Rodriguez-Oroz**

San Sebastian, Spain

**Susanne A. Schneider**

Kiel, Germany

**Anette Schrag**

London, United Kingdom

**Andrew Singleton**

Bethesda, Maryland, USA

**D. James Surmeier**

Chicago, Illinois, USA

**Ryosuke Takahashi**

Kyoto, Japan

**Stephane Thobois**

Lyon, France

**Barbara Tilley**

Houston, Texas, USA

**David Vaillancourt**

Gainesville, Florida, USA

**Jerrold Vitek**

Minneapolis, Minnesota, USA

**Caroline H. Williams-Gray**

Cambridge, United Kingdom

# WILEY Blackwell

Published by Wiley Publishing Japan K.K.

The content of this publication contains abstracts and/or translated articles from *Movement Disorders*, published monthly by the Movement Disorder Society, 555 East Wells Street, Suite 1100 Milwaukee, WI 53202-3823, U.S.A. Copyright ©2015 by the Movement Disorder Society. This material is published by Wiley Publishing Japan K.K. with the permission of the Movement Disorder Society. The Movement Disorder Society takes no responsibility for the accuracy of the translation from the published English original and is not liable for any errors which may occur.

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording or otherwise, without the prior permission of the copyright owner.

Japanese edition 2016

ISSN 1881-901X

© 2016 Wiley Publishing Japan K.K.

Tokyo Office: Frontier Koishikawa Bldg. 4F, 1-28-1 Koishikawa, Bunkyo-ku, Tokyo 112-0002, Japan

Telephone: 81-3-3830-1221 Fax: 81-3-5689-7276

Internet site: <http://www.wiley.com/wiley-blackwell>

e-mail: [ProductionJapan@wiley.com](mailto:ProductionJapan@wiley.com)

Associate Commercial Director: Kimiyoshi Ishibashi

Production Manager: Shintaro Ashika

Project Manager: Yukiko Takahashi

Printed and bound in Japan by Souei Co., Ltd.

本誌の内容につきましてお気付きの点、ご意見等がございましたら、上記のメールアドレス (ProductionJapan@wiley.com) へご連絡下さい。

# Movement Disorders



Highlights from the Official Journal of  
the *Movement Disorder Society*

日本語版 Vol.4 No.1 February 2016

監 修

水野 美邦 順天堂大学 名誉教授

編集委員 (五十音順)

宇川 義一 福島県立医科大学医学部  
神経内科学講座 教授

梶 龍兒 徳島大学医学部臨床神経科学分野 教授

近藤 智善 医療法人社団友志会  
リハビリテーション花の舎病院 院長

高橋 良輔 京都大学医学研究科臨床神経学 教授

坪井 義夫 福岡大学医学部神経内科学教室 教授

野元 正弘 愛媛大学大学院医学系研究科  
薬物療法・神経内科 教授

服部 信孝 順天堂大学医学部神経学講座 教授

望月 秀樹 大阪大学大学院医学系研究科神経内科学 教授

山本 光利 高松神経内科クリニック

## Contents

- 脳血管性パーキンソニズム：本症候群の解析 ..... 2
- 大脳基底核神経回路のバランス維持：ドパミン D<sub>2</sub> 受容体が  
健常者および患者に果たしうる新たな役割 ..... 4
- パーキンソン病と認知機能障害におけるアミロイド沈着：系統的レビュー ..... 6
- 線条体のコリン作動性介在ニューロンと皮質-線条体シナプスの可塑性に関する  
正常状態および病的状態における検討 ..... 8
- 神経メラニンの自動画像化のパーキンソン病診断バイオマーカーとしての活用 ..... 10
- Movement Disorders Table of Contents ..... 11

## Movement Disorders 日本語版について

Movement Disorders 日本語版は、International Parkinson and Movement Disorder Society の公式英文誌 Movement Disorders 掲載論文より、日本語版編集委員が特に興味深い論文を選定し、日本語翻訳版としてご紹介する刊行物です。

本誌巻末には、Movement Disorders 英文誌対象号に掲載された全論文の目次も掲載しておりますので、本誌未掲載の論文タイトルも是非ご覧ください。なお、英語原文のアブストラクトはすべて、Wiley Online Library 上の下記 URL より無料でご覧いただけます（本誌のご購読契約をされている施設・ご購入者様はオンラインにて全文を無料でご覧いただけます）。

【Movement Disorders 英文誌オンライン版 URL : [http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1002/\(ISSN\)1531-8257](http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1002/(ISSN)1531-8257)】

# 脳血管性パーキンソニズム：本症候群の解析

## Vascular Parkinsonism: Deconstructing a Syndrome

Joaquin A. Vizcarra,\* Anthony E. Lang, MD, FRCPC, Kapil D. Sethi, MD, FRCP(UK), FAAN, and Alberto J. Espay, MD, MSc, FAAN

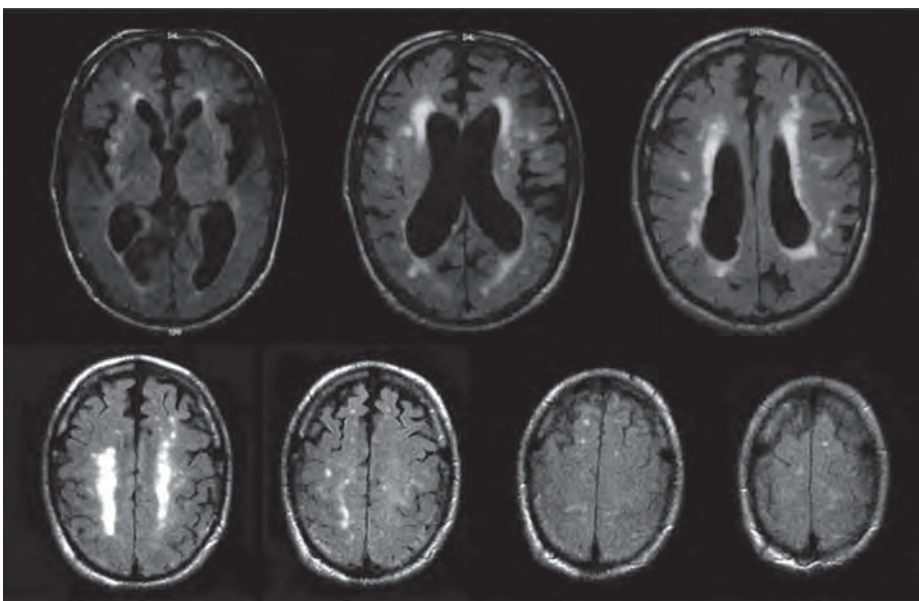
\*Facultad de Medicina "Alberto Hurtado", Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Peru

*Movement Disorders, Vol. 30, No. 7, 2015, pp. 886–894*

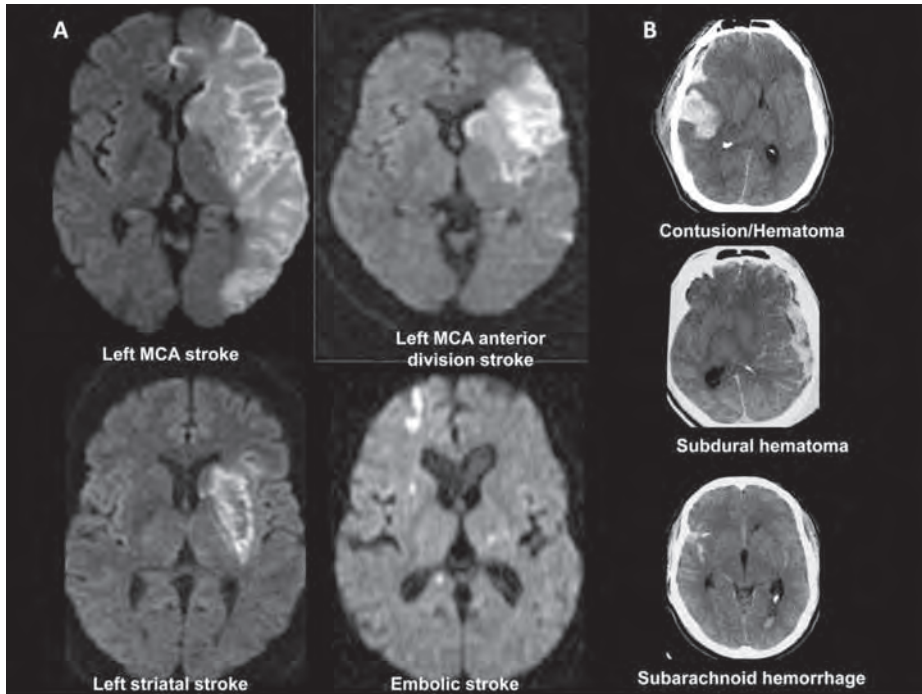
進行性の歩行障害と神経画像検査の白質の異常シグナル所見は共に、脳血管性パーキンソニズム (vascular parkinsonism; VaP) の診断基準を構成する要素である。しかし、これを批判的に評価する論文では、以下の点が指摘されている。(1) 画像検査で認められる脳構造の異常パターンで、VaP に特異的な所見は存在しない。(2) 現在利用可能な臨床病理学的データによると、脳MRI上の高信号所見および微小血管症性脳疾患およびパーキンソニズムとの間の相関関係は弱い。(3) 血管損傷による純粋なパーキンソニズム〔脳血管性パーキンソニズムの「確実例」(“definite” vascular parkinsonism)〕は一貫して、黒質および/または黒質線条体路における虚血性または出血性脳卒中(線条体自体や皮質、介在する白質は損傷されていない)を原因とする。(4) VaPとして報告されている症例の多くは、偽性脳血管

性 (pseudovascular) パーキンソニズム (例：パーキンソン病、または神経画像検査の非特異的な異常シグナル所見を伴う進行性核上性麻痺といった他の神経変性パーキンソニズム)、脳血管性偽性パーキンソニズム (pseudoparkinsonism) [例：両側正中前頭葉の脳卒中に起因する無動無言症、または両側線条体のラクナ梗塞に起因する apathy および抑うつ (apathetic depression)], または偽性脳血管性偽性パーキンソニズム (pseudovascular pseudoparkinsonism) (例：transependimal exudate を伴う正常圧水頭症等、重度の歩行障害) であると考えられる。病理検査や検証されたバイオマーカーによって白質希薄化の基礎的性質や意義が確認されるまでは、VaPではなく、これらの症候群の名称を用いるのが望ましいと考えられる。

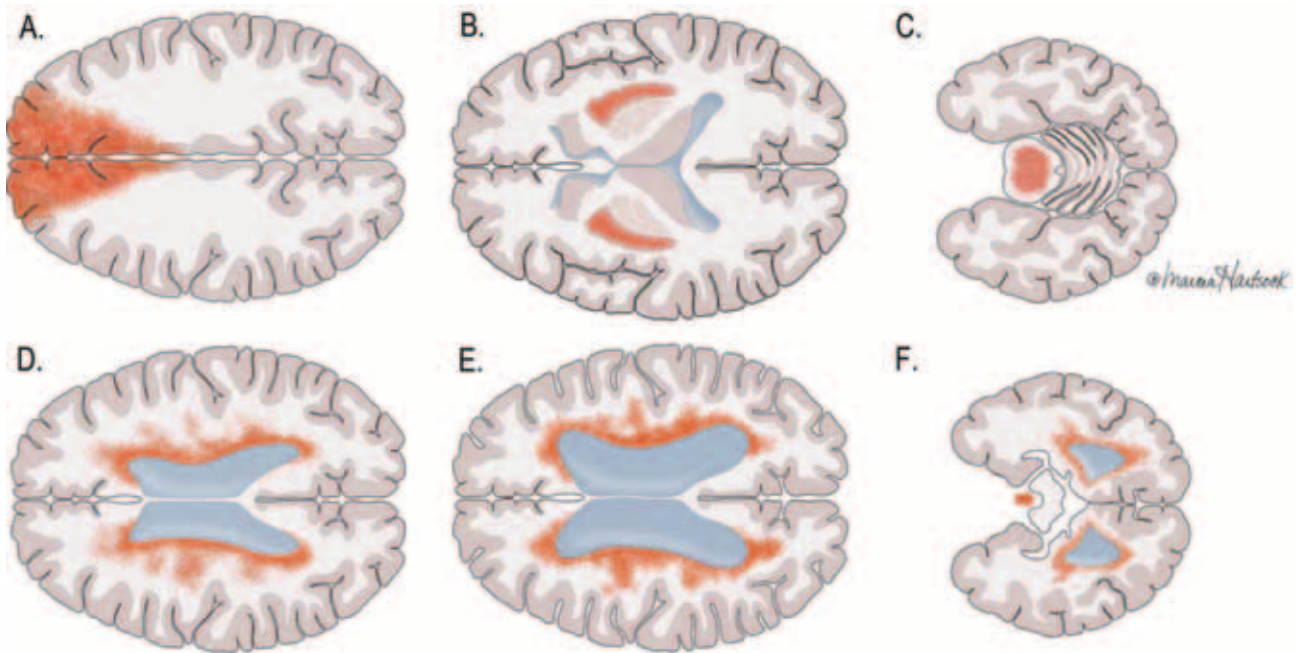
● KEY WORD ● 脳血管性パーキンソニズム, 白質の虚血性疾患, 重度の歩行障害, 正常圧水頭症



**Figure 1** VaP が疑われる症例における脳MRIのFLAIR (fluid attenuation and inversion recovery) の横断像。高血圧、高コレステロール血症および60箱/年の累積喫煙歴を有する80歳男性。脳室周囲および大脳皮質下の白質におけるシグナル増強から慢性の血管性虚血性疾患が示唆される。脳室の拡大程度は、脳実質の萎縮程度の評価におおよそ比例した。ただし、頭頂部 (apical cuts) (下段) では全般性の萎縮はみられなかった。病理学的検査において脳重量は正常であり、細小血管症または大血管症はみられなかったが、正常圧水頭症と一致する変化が確認された。



**Figure 2** 古典的な血管損傷症候群ではパーキンソニズムの後遺症はみられない。(A) 急性脳卒中症候群における脳の拡散強調 MRI の横断像。左上から、中大脳動脈 (MCA) 領域の全体および一部における脳卒中、尾状核および被殻のみにおける脳卒中、様々な血管分布の小梗塞の脳卒中 (塞栓症を原因とする) を示す画像。(B) 特定の外傷性脳損傷関連血管損傷症候群の頭部 CT。いずれの患者でも回復時にパーキンソニズムはみられなかった。Dr. Achala Vagal (University of Cincinnati, 図 A) および Dr. Alisa Gean (University of California, San Francisco, 図 B) の厚意により画像を転載。



**Figure 3** VaP の解剖学的パターン。脳血管性偽性パーキンソニズム (pseudoparkinsonism) は両側正中前頭葉の脳卒中を背景とし、前大脳動脈領域の梗塞 (A, 無動無言症), 両側線条体のラクナ梗塞 (B, apathy および抑うつ (apathetic depression)), 橋の小血管性虚血性疾患 (C, 錐体路障害による筋力低下 (weakness) と動作緩慢 (slowness)) に起因する。偽性脳血管性偽性パーキンソニズム (pseudovascular pseudoparkinsonism) は、脳室周囲および深部白質のシグナル異常を背景とし、単独 (D, 重度の歩行障害) または脳室拡大と関連して (E, 正常圧水頭症における重度の歩行障害) 発生する。偽性脳血管性 (pseudovascular) パーキンソニズムは、PD 患者 (D と同様のパターン) や進行性核上性麻痺患者 (F, 矢印は萎縮した中脳) で指摘される場合がある。本図には、混合型の病理学的所見を呈するパーキンソニズム (例: 真の微小血管症性脳疾患を伴う PD) は提示しておらず、おそらく少数の VaP 患者がこれに該当すると考えられる。

# 大脳基底核神経回路のバランス維持：ドパミン D<sub>2</sub> 受容体が健常者および患者に果たしうる新たな役割

## Balancing the Basal Ganglia Circuitry: A Possible New Role for Dopamine D<sub>2</sub> Receptors in Health and Disease

Maxime Cazorla, PhD,<sup>\*,\*\*\*</sup> Un Jung Kang, MD, and Christoph Kellendonk, PhD

<sup>\*</sup>Department of Psychiatry, Columbia University, New York, New York, USA

<sup>\*\*</sup>Department of Pharmacology, Columbia University, New York, New York, USA

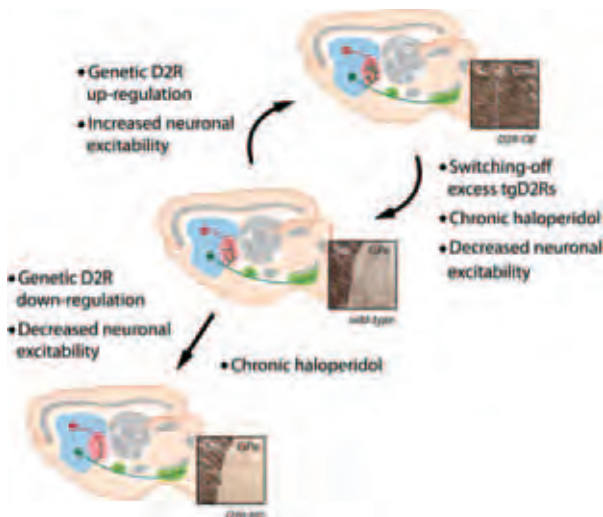
<sup>\*\*\*</sup>Department of Molecular Therapeutics, New York State Psychiatric Institute, New York, New York, USA

*Movement Disorders, Vol. 30, No. 7, 2015, pp. 895–903*

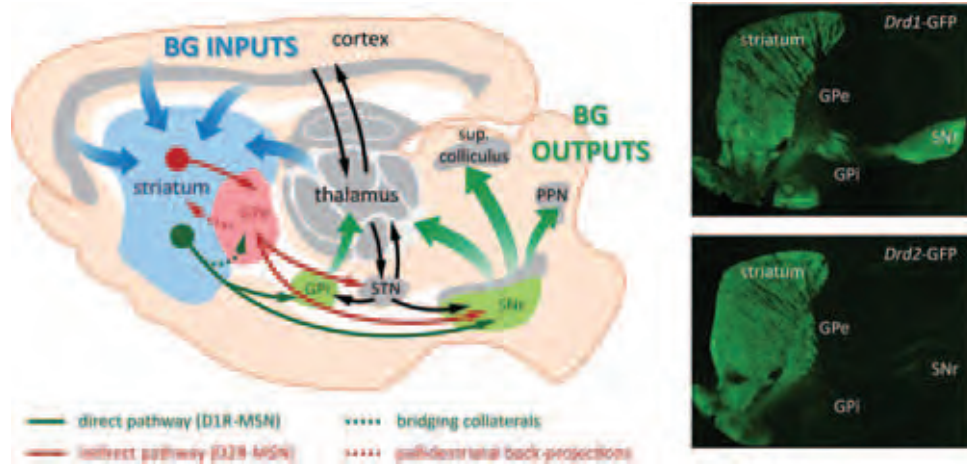
パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) などの運動障害に対する現行の治療法は、有効ではあるものの、望ましくない難治性の副作用により制限される。有効性のより高い治療法を開発するためには、大脳基底核の調節異常の原因や薬剤の副作用の発現機序について理解を深める必要がある。大脳基底核は過去数十年間、広く研究されてきたが、その神経回路の構造は非常に複雑であり、大脳基底核の様々な神経核の相互作用による運動の情報および出力の処理過程については、なお盛んな議論がある。我々は最近、線条体出力の直接路と間接路との橋渡しを担っているものの、これまで過小評価されてきた側副枝投射 (collateral projection) の重要性を明らかにした。この橋渡しの側副枝 (bridging collateral) は、成人の脳に

おける可塑性がきわめて高く、運動バランスの調節に関与する。我々の知見は、大脳基底核神経回路の古典的モデルに新たな視点を加えるものであり、運動障害の新たな治療法の開発に活用できる可能性がある。本稿では、bridging collateral の機能や他の最近の知見について説明するが、これらは古典的な大脳基底核神経回路モデルの呈する単純性に疑問を投げかけるものである。さらに、PD および統合失調症の病態生理に対する bridging collateral の潜在的な関与についても考察する。Bridging collateral の密度はドパミン D<sub>2</sub> 受容体および線条体ニューロンの興奮性により調節されるとの報告があることから、大脳基底核疾患の治療のための戦略として、D<sub>2</sub> 受容体の下流への投射を標的にすることをわれわれは提唱する。

**KEY WORD** ● ドパミン受容体, 橋渡しの側副枝 (bridging collateral), 直接路および間接路, パーキンソン病, ジスキネジア



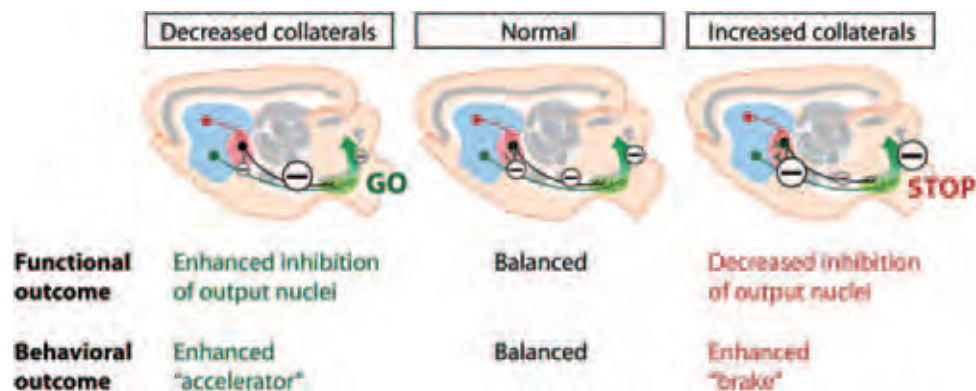
**Figure 2** 橋渡しの側副枝 (bridging collateral)。直接路の軸索はGPeに側副枝をもち、これが2つの線条体出力路を橋渡しする。これらの軸索側枝は成人の脳において可塑性が高く、ニューロンの興奮性に対する作用を介し、ドパミンD<sub>2</sub>受容体の機能により動的に調節されている。GPe = 淡蒼球外節



**Figure 1** 大脳基底核 (basal ganglia; BG) 神経回路の古典的モデル。BG の主要な入力神経核である線条体は、興奮性の皮質線条体および視床投射を受ける。線条体のドパミン D<sub>1</sub> 受容体 (D1R) -MSN は直接路 (緑色) を形成し、GPI および SNr の出力神経核に対して単シナプ的に投射する。ドパミン D<sub>2</sub> 受容体 (D2R) -MSN は間接路 (赤色) を形成し、GPe に投射後、視床下核 (subthalamic nucleus; STN) および SNr の出力神経核に投射する。GPI および SNr の神経核から出る BG の出力は、視床、上丘および大脳脚橋核 (pedunculo-pontine nucleus; PPN) に向かう。直接路の bridging collateral (緑色の点線) は GPe に投射し、間接路の淡蒼球線条体の軸索 (赤色の点線) は線条体に戻るよう投射する。これらの投射は、BG 神経回路の全脳モデルを再考する必要性を強調するものであり、これらの bridging collateral は行動バランスの制御に重要な役割を果たす。脳切片の *Drd1a*-GFP 蛍光画像 (上図) から、GPI および SNr だけでなく GPe にも軸索終末が存在することが示されている。*Drd2*-GFP の線条体ニューロン (下図) は GPe にのみ投射する。Ting and Feng<sup>15</sup> より改変して収載。MSN = 中型有棘ニューロン (medium spiny neurons), SNr = 黒質網様部 (substantia nigra pars reticulata), GPI = 淡蒼球内節 (internal globus pallidus), GPe = 淡蒼球外節 (external globus pallidus)

※日本語版注釈：Figure 1 の参考文献は下記をご参照下さい。

15. Gerfen CR, Surmeier DJ. Modulation of striatal projection systems by dopamine. *Annu Rev Neurosci* 2011;34:441-466.



**Figure 3** Bridging collateral の可塑性による機能および行動への影響。Bridging collateral の密度が出力神経核 (ここでは SNr) の機能上の影響力を制御する。BG ネットワークのすべての出力投射は GABA 性であるため、側副枝が増加すると、GPe ニューロンの抑制が高まり、これが SNr ニューロンの持続性抑制 (tonic inhibition) を軽減し、下流の神経核の出力抑制が増強される (「ブレーキの増強」, 図中「STOP」)。これとは逆に、側副枝が減少すると、GPe ニューロンの抑制が軽減され、それによって SNr ニューロンの抑制が増強されて、下流の神経核に対する持続性抑制 (tonic inhibition) が軽減される (「アクセルの増強」, 図中「GO」)。- (大きなマイナス記号) = 抑制の増強, - (小さなマイナス記号) = 抑制の軽減, SNr = 黒質網様部, BG = 大脳基底核, GABA = ガンマアミノ酪酸, GPe = 淡蒼球外節

# パーキンソン病と認知機能障害におけるアミロイド沈着： 系統的レビュー

## Amyloid Deposition in Parkinson's Disease and Cognitive Impairment: A Systematic Review

Myria Petrou, MA, MBChB, MS,<sup>\*,\*\*</sup> Ben A. Dwamena, MD, Bradley R. Foerster, MD, PhD, Mark P. MacEachern, MLIS, Nicolaas I. Bohnen, MD, PhD, Martijn LTM Müller, PhD, Roger L. Albin, MD, and Kirk A. Frey, MD, PhD

<sup>\*</sup>Department of Radiology, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, USA

<sup>\*\*</sup>Russell H. Morgan Department of Radiology and Radiological Science, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland, USA

*Movement Disorders, Vol. 30, No. 7, 2015, pp. 928–935*

### 背景

認知機能障害を伴うパーキンソニズムの患者では、様々な程度の大脳皮質のアミロイド沈着が報告されている。本研究では系統的レビューを行い、認知症を伴うパーキンソン病 (Parkinson's disease with dementia; PDD)、軽度認知障害を伴うパーキンソン病 (Parkinson's disease with mild cognitive impairment; PD-MCI)、レビー小体型認知症 (dementia with Lewy bodies; DLB) の患者において、アルツハイマー病 (Alzheimer disease; AD) 域の皮質アミロイド沈着の有病率を評価した。今回は Pittsburgh Compound B (PiB) によるアミロイド PET イメージングを使用した報告について検討した。

### 方法

Ovid MEDLINE, PubMed, Embase, Scopus および Web of Science のデータベースを用い、パーキンソニズムおよび認知機能障害患者のアミロイドイメージングに関する論文を検索した。皮質アミロイドの定量に PiB によるアミロイドイメージングを用いた論文 11 報を特定した。Stata (version 11.0) の metan module を用い、「PiB 陽性」

患者、すなわち AD 域の皮質アミロイド  $\beta$  沈着が認められる患者の点有病率を推定した。不均一性についても評価した。散布図を用い、公表バイアスを評価した。

### 結果

PD および認知機能障害のスペクトラムに含まれる 3 つの病態 (具体的には PDD, PD-MCI, DLB) をすべてプールした場合、「PiB 陽性」所見の全体の有病率は 0.41 [95% 信頼区間 (CI): 0.24~0.57] であった。「PiB 陽性」所見の有病率は DLB 群で 0.68 (95% CI: 0.55~0.82), PDD 群で 0.34 (95% CI: 0.13~0.56), PD-MCI 群で 0.05 (95% CI: -0.07~0.17) であった。

### 結論

パーキンソニズムおよび認知機能障害の患者における「PiB 陽性」所見の有病率には、大きなばらつきがみられる。DLB 患者では、PDD 患者とは対照的に、「PiB 陽性」所見の有病率が高かった。PD-MCI 患者では、非 PD 関連 MCI 患者で報告されている値と比較し、「PiB 陽性」所見の有病率が全体的に低かった。

● **KEY WORD** ● パーキンソン病, PDD, DLB, MCI, 系統的レビュー



Table 1 各研究の特徴

Study Number	Author	Year	Origin	Age of Subjects
1	Burke	2011	USA	DLB: 72 (54-90)
2	Edison	2008	UK	DLB: 72 (62-80) PDD: 69 (56-80) PD-MCI: 68 (58-73)
3	Foster	2010	USA	DLB: 71 PDD: 75 PD-MCI: 73
4	Gomperts	2012	USA	DLB: 72 PDD: 73 PD-MCI: 69
5	Gomperts	2013	USA	PD-MCI: 67
6	Jokinen	2010	Finland	PDD: 72 (56-79)
7	Kantarci	2012	USA	DLB: 73 (60-87)
8	Maetzler	2009	Germany	DLB: 69 (62-75) PDD: 70 (62-80)
9	Petrou	2012	USA	PDD: 70 (60-84) PD-MCI: 70 (60-84)
10	Rowe	2007	Australia	DLB: 72 (63-81)
11	Shimada	2013	Japan	DLB: 73

PDD = 認知症を伴うパーキンソン病, DLB = レビー小体型認知症,  
PD-MCI = 軽度認知障害を伴うパーキンソン病

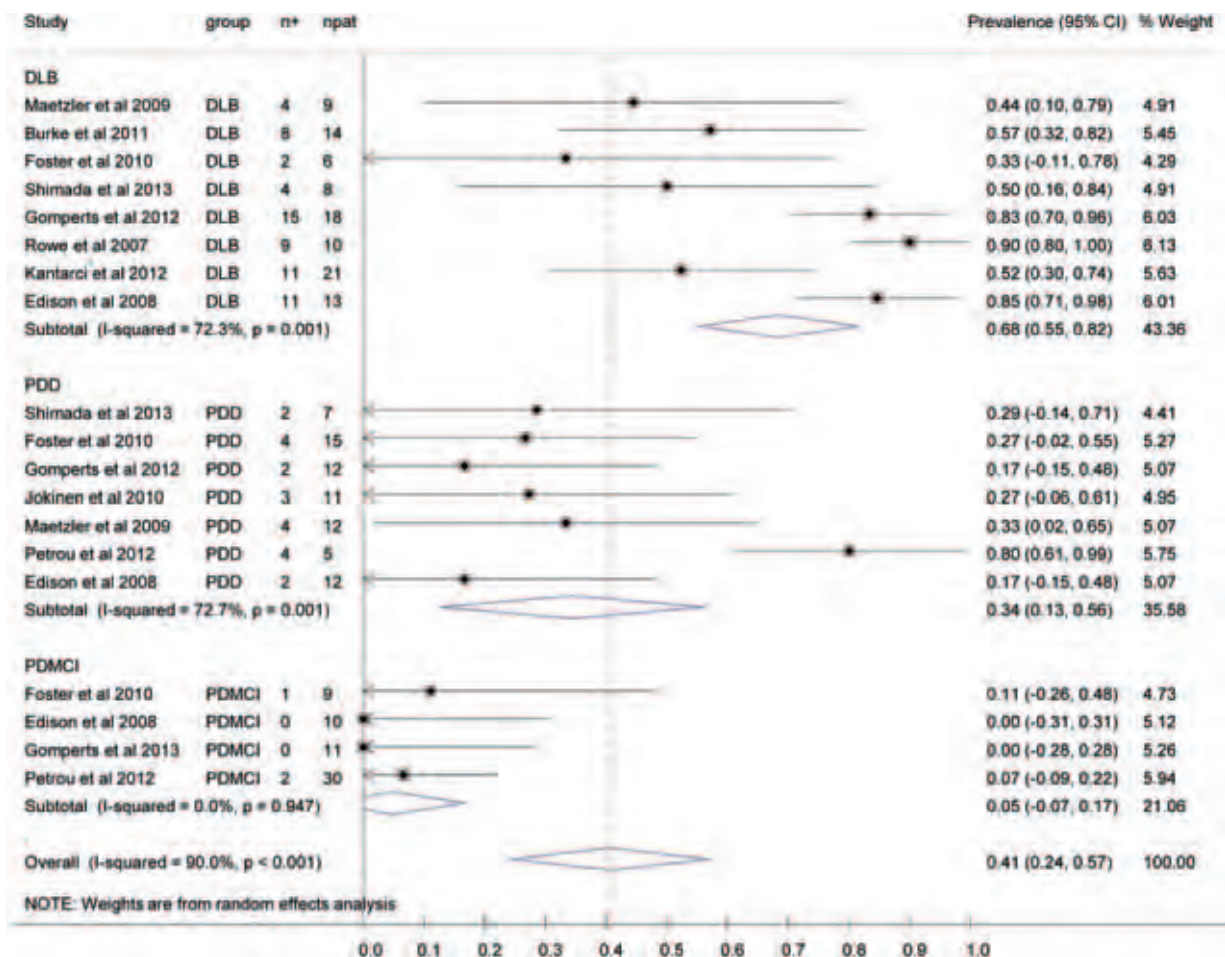


Figure 2 パーキンソニズムおよび認知機能障害に含まれる3つの病態（具体的にはPDD, DLB, PD-MCI）における「PiB陽性」所見の点有病率のフォレストプロット。中心点は各研究における推定点有病率、横線は各研究における95%信頼区間を示す。垂直の破線は、結果をプールした場合の点有病率を示す。中空のひし形の境界線は、結果をプールした場合のそれぞれの95% CIを示す。PDD=認知症を伴うパーキンソン病, DLB=レビー小体型認知症, PD-MCI=軽度認知障害を伴うパーキンソン病, n+=アミロイド陽性被験者数, npat=各研究の患者総数。

# 線条体のコリン作動性介在ニューロンと皮質 - 線条体シナプスの可塑性に関する正常状態および病的状態における検討

## Striatal Cholinergic Interneurons and Cortico-striatal Synaptic Plasticity in Health and Disease

Marc Deffains and Hagai Bergman<sup>\*,\*\*</sup>

<sup>\*</sup>Department of Medical Neurobiology (Physiology), Institute for Medical Research Israel-Canada (IMRIC), The Hebrew University—Hadassah Medical School, Jerusalem, Israel

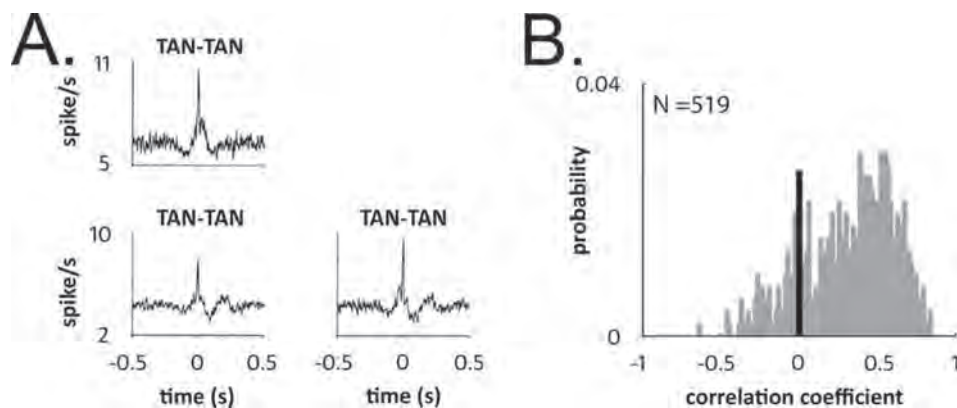
<sup>\*\*</sup>The Edmond and Lily Safra Center (ELSC) for Brain Sciences, The Hebrew University, Jerusalem, Israel

*Movement Disorders, Vol. 30, No. 8, 2015, pp. 1014–1025*

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD), ジストニア, ハンチントン病といった大脳基底核疾患は, 大脳基底核の神経修飾物質 (ドパミン, アセチルコリンなど) の調節異常を特徴とし, これが皮質 - 線条体の神経伝達に影響を及ぼす。大脳基底核疾患に伴い, 中脳のドパミン作動系と線条体のコリン作動系との間の不均衡が多く認められる。中脳のドパミン作動性シグナル伝達の機能不全による皮質 - 線条体シナプスの可塑性への影響については, 広範に研究され文献も多くあるが, 線条体のコリン作動性介在ニューロンが皮質 - 線条体の神経伝達の制御 (正常および病的な場合) に果たす役割は, ほとんど明らかにされていない。このレビューでは, 持続放電型 (tonically active) ニューロンとも呼ばれる線条体のコリン作動性介在ニューロンの機能的役割を検討するとともに, 大脳基底核疾患患者でその機能特性が変化し, 皮質 -

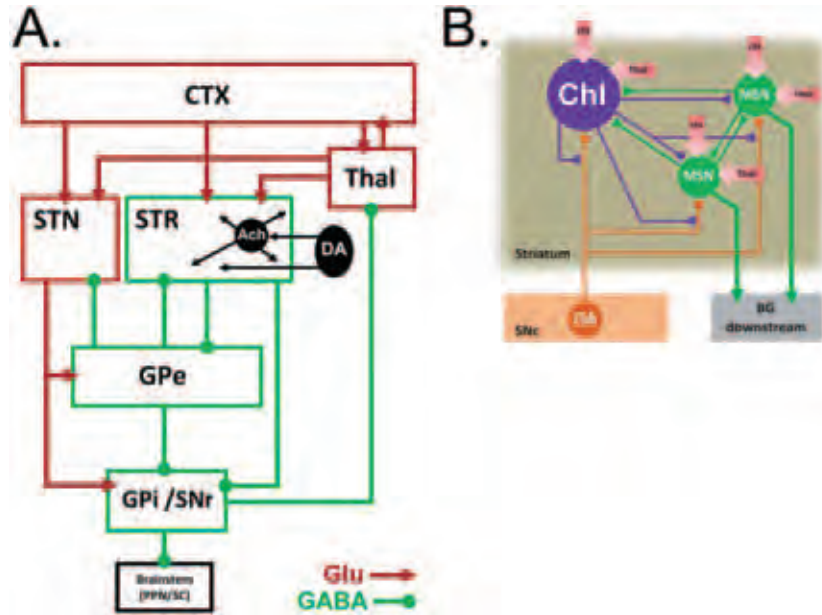
線条体シナプスの可塑性に異常が生じる機序について検討する。具体的な仮説として, 線条体のコリン作動性介在ニューロンが許容 (permissive) シグナルを提示し, これにより皮質 - 線条体のシナプス効率が長期的に変化することが考えられる。さらに本稿では, 線条体のコリン作動性活性パターンの修飾 (modification) により, 皮質 - 線条体シナプスの可塑的变化が変容または阻害される機序について考察する。皮質 - 線条体シナプスの長期的な可塑性は, 手続き学習 (procedural learning) および適応制御行動 (adaptive control behavior) を担う細胞レベルの基盤である。したがって, 大脳基底核疾患患者は, この可塑性の異常が根本的原因となり, 状況的な要求に応じて行動を調節できない可能性がある。今後の大脳基底核疾患の治療では, 皮質 - 線条体シナプスの可塑性に対するコリン作動性調節の正常化が非常に重要となる可能性がある。

● **KEY WORD** ● 線条体のコリン作動性介在ニューロン, 持続放電型 (tonically active) ニューロン, 皮質 - 線条体シナプスの可塑性, パーキンソン病, 運動障害

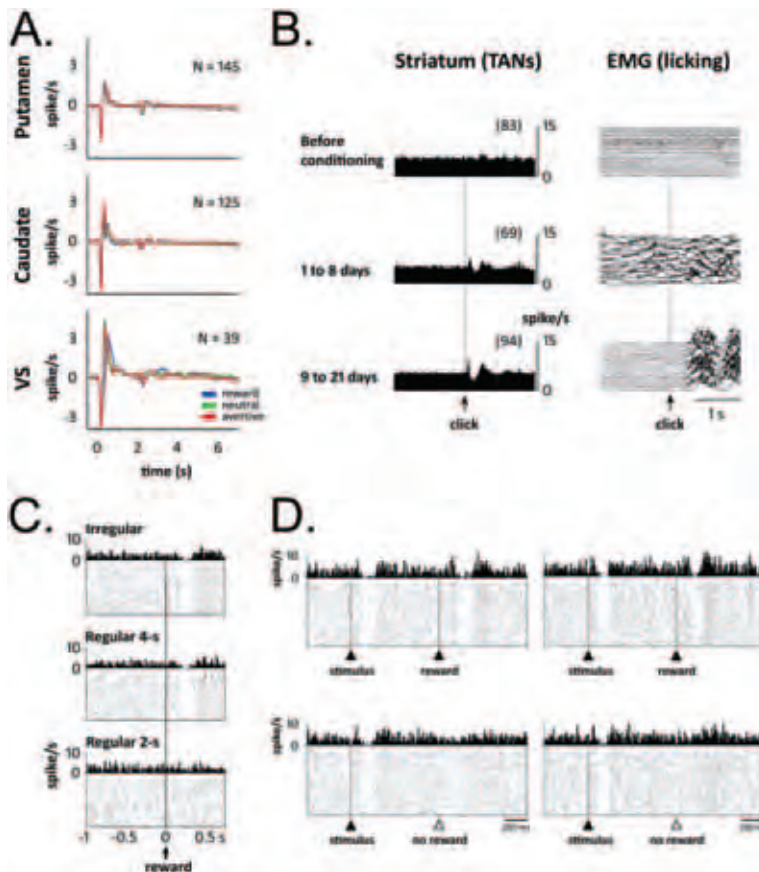


**Figure 3** 持続放電型 (tonically active) ニューロンの活性の均質性。(A) 健康な非ヒト霊長類で同時に記録した持続放電型ニューロンの相互相関 (cross-correlogram)。Cross-correlogram の 0 を中心とするピークから, 持続放電型ニューロンのペアの活性における高度な同期が示されている。Raz et al (1996)<sup>78</sup> より改変して記載。(B) 条件付き刺激に対する持続放電型ニューロンの反応相関性の分布。反応の相関性は, ニューロンのペアにおける同一イベントへの反応の類似性 (活性が同時に記録されたか否か) を定量化したものである (-1 ~ +1 の尺度)。持続放電型ニューロンのペアにおける相関係数の分布は正の値の方向に歪んでおり, 条件付き刺激に対する持続放電型ニューロンの反応が均質であることが示唆される。N は反応のペア数を示す。Joshua et al (2009)<sup>95</sup> より改変して記載。

※日本語版注釈: Figure 2 および 3 の参考文献は wileyonlinelibrary.com のオンライン版で閲覧可能です。



**Figure 1** 大脳基底核ネットワーク内のコリン作動性介在ニューロン。(A) 大脳基底核ネットワークの概略モデル。大脳基底核（線条体および視床下核）の入力構造が皮質および視床からの入力を受ける。大脳基底核（淡蒼球内節および黒質網様部）の出力構造は皮質（視床を経由）および脳幹の運動中枢に投射する。大脳基底核の主軸の活性は、皮質-線条体の神経伝達を調節するドーパミンやアセチルコリンなどの様々な神経修飾物質によって制御される。赤色および緑色の矢印は、各連携の性質がグルタミン酸作動性であるか、ガンマアミノ酪酸(GABA)作動性であるかを示す。CTX = 皮質 (cortex), Thal = 視床 (thalamus), STR = 線条体 (striatum), STN = 視床下核 (subthalamic nucleus), GPe = 淡蒼球外節 (external segment of the globus pallidus), GPi = 淡蒼球内節 (internal segment of the globus pallidus), SNr = 黒質網様部 (substantia nigra reticulata), PPN = 大脳脚橋核 (pedunculopontine nucleus), SC = 上丘 (superior colliculus), ACh = アセチルコリン, DA = ドーパミン。(B) 線条体内におけるコリン作動性介在ニューロンと中型有棘ニューロンの主な求心性および遠心性の連携。コリン作動性介在ニューロン (Chl) と中型有棘ニューロン (MSN) は相互に接続し、黒質緻密部 (SNc) からドーパミン作動性ニューロン (DA) による影響を受けている。その一方で、コリン作動性介在ニューロンはドーパミン作動性の神経伝達に影響を及ぼす。縦向きおよび横向き赤色矢印は、それぞれ皮質 (Ctx) および視床 (Thal) からのグルタミン酸作動性神経支配を示す。



**Figure 2** 持続放電型 (tonically active) ニューロンの反応特性。(A) 行動イベントに対する被殻、尾状核および腹側線条体 (VS) における持続放電型ニューロンの平均集団応答。時間 (time) 0 でキューを提示し、その2秒後にキューに応じた報酬や嫌悪刺激を与えた。色分けはキューの内容 (報酬, 中立, 嫌悪刺激) を示す。N はニューロン数を示す。Adler et al (2013)<sup>79</sup> より改変して掲載。(B) ジュースの報酬を予測させるクリック音に対する持続放電型ニューロンの集団応答 (左) とこれと同時にみられる行動の条件反応 (右, ジュースが与えられる場合, クリック音の後, 舌でなめる運動のEMG 所見がみられる)。括弧内の数字はニューロン数を示す。EMG = 筋電図。Graybiel et al (1994)<sup>42</sup> より改変して掲載。(C) 報酬がほぼ予測できない場合 (キューから報酬までの間隔が不規則であるか, 規則的ではあるが4秒の間隔とした場合) における持続放電型ニューロンの反応例。報酬が容易に予測できる場合 (規則的な2秒の間隔とした場合) にはこのような反応はみられない。Ravel et al (2001)<sup>87</sup> より改変して掲載。(D) 予測された報酬が与えられなかった場合における2つの持続放電型ニューロンの反応例。活性に逆方向の変化がみられる。(下段, 左および右)。両者のニューロンは報酬の支給に対し, 一瞬間において反応している (上段, 左および右)。Apicella et al (2009)<sup>90</sup> より改変して掲載。

# 神経メラニンの自動画像化のパーキンソン病診断バイオマーカーとしての活用

## Automated Neuromelanin Imaging as a Diagnostic Biomarker for Parkinson's Disease

Gabriel Castellanos, MD, MSc,<sup>1</sup> María A. Fernández-Seara, PhD, Oswaldo Lorenzo-Betancor, MD, PhD, Sara Ortega-Cubero, MD, Marc Puigvert, BS, Javier Uranga, BS, Marta Vidorreta, PhD, Jaione Irigoyen, MSc, Elena Lorenzo, BS, Arrate Muñoz-Barrutia, PhD, Carlos Ortiz-de-Solorzano, PhD, Pau Pastor, MD, PhD, and Maria A. Pastor, MD, PhD

<sup>1</sup>Neuroimaging Laboratory, University of Navarra, Pamplona, Spain

<sup>\*\*</sup>CIBERNED, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Neurodegenerativas, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

*Movement Disorders, Vol. 30, No. 7, 2015, pp. 945–952*

### 背景

本研究の目的は、孤発性パーキンソン病 (idiopathic Parkinson's disease; iPD) および単一遺伝子異常によるパーキンソン病 (monogenic Parkinson's disease; mPD) の患者を対象に、神経メラニン (neuromelanin; NM) 感受性 MRI (NM-MRI) 画像の自動セグメンテーションによる黒質緻密部 (substantia nigra pars compacta; SNc) および青斑核 (locus coeruleus; LC) の同定とその体積測定の診断精度を分析することである。

### 方法

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者 36 例 (iPD: 23 例, *PARKIN* または *LRRK2* 変異の mPD: 13 例) および年齢をマッチさせた健常対照被験者 37 例を対象に、3T の NM-MRI を実施した。SNc および LC の体積を完全自動化マルチアトラスセグメンテーション法で測定した。PD と対照との鑑別に関する診断能を、受信者動作特性 (ROC) 解析による曲線下面積 (AUC) と尤度比で評価した。

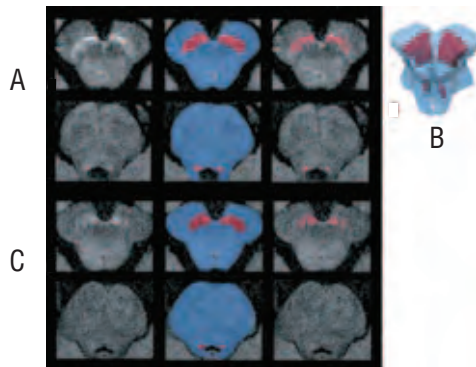
### 結果

PD 患者では、対照被験者との比較において、SNc および LC の体積が有意に減少していた。ROC 解析では、LC ではなく、SNc の体積を用いることで、診断精度が改善した。iPD 患者では、臨床的重症度の高い側との関連性を検討した場合、同側および対側の SNc 体積に有意差が認められた ( $p = 0.007$ )。対側の SNc の萎縮により、PD 患者と対照被験者との最も高い鑑別能が得られた (AUC: 0.93~0.94, 感度: 91~92%, 特異度: 89%, 陽性尤度比: 8.4~8.5, 陰性尤度比: 0.09~0.1, 単一カットオフポイントによる)。対側の SNc の体積について区間カットオフポイントにより尤度比を算出することで、体積測定による診断精度は改善した。

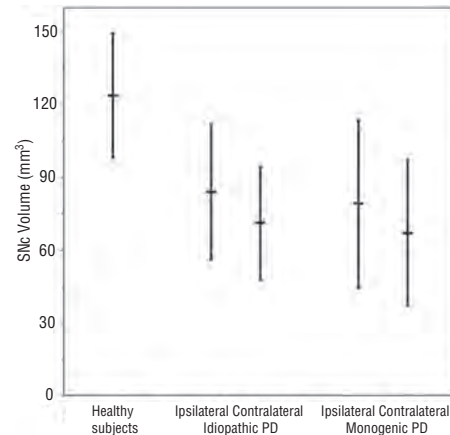
### 結論

NM-MRI において自動セグメンテーション・定量法で測定した SNc および LC の体積は、PD 患者と健常者との鑑別に関する診断精度が高く、バイアスを伴わない疾患バイオマーカーとなる可能性がある。

**KEY WORD** パーキンソン病, 黒質, 神経メラニン, MRI, 診断



**Figure 1** 自動セグメンテーションによる関心領域 (region of interest; ROI) を示す NM-MRI 画像。健常被験者の SNc および LC (A)。両側の SNc および LC の自動セグメンテーションに対応する 3 次元表面レンダリング (B)。運動症状が 4 年間持続する iPD 患者の NM-MRI 画像 (C)。SNc および LC の NM-MRI 画像 (1 列目)。自動セグメンテーションで検出された ROI。背景領域として脳幹を青色で表示 (2 列目)。閾値を上回った SNc および LC の高信号ピクセル (3 列目)。



**Figure 2** 健常被験者および PD 患者における NM-MRI に基づく SNc 体積を比較した棒グラフ。iPD 患者 (23 例) と mPD 患者 (11 例) における同側および対側の SNc 体積の比較。横棒は平均、エラーバーは標準偏差を示す。非対称性がみられる患者では、臨床的重症度の高い側とは反対側の体積、健常被験者または対称性がみられる患者では、SNc の平均体積について算出した。

**Movement Disorders Vol. 30 No. 7****Obituary**

Masaya Segawa, MD, PhD, 1936–2014  
*Yoshiko Nomura and Stanley Fahn*  
 Movement Disorders June 2015 30:883–885

**Reviews**

★ Vascular Parkinsonism: Deconstructing a Syndrome  
*Joaquin A. Vizcarra, et al.*  
 Movement Disorders June 2015 30:886–894

**Scientific Perspectives**

★ Balancing the basal ganglia circuitry: A possible new role for dopamine D2 receptors in health and disease  
*Maxime Cazorla, et al.*  
 Movement Disorders June 2015 30:895–903

**Viewpoint**

Disclosure of research results in genetic studies of Parkinson's disease caused by *LRRK2* mutations  
*Claustre Pont-Sunyer, et al.*  
 Movement Disorders June 2015 30:904–908

**Hot Topics**

Interaction between hyperdirect and indirect basal ganglia pathways  
*Stella M. Papa and Thomas Wichmann*  
 Movement Disorders June 2015 30:909

LGTP cyclohydrolase 1 mutations and Parkinson's disease: New insights beyond DOPA-responsive dystonia  
*Miryam Carecchio and Susanne A. Schneider*  
 Movement Disorders June 2015 30:910

Mutations in *Hippocalcin* and Autosomal Recessive Dystonia: A Role for Perturbed Calcium Signaling?  
*Kishore Raj Kumar*  
 Movement Disorders June 2015 30:911

**Research Articles**

Rivastigmine for mild cognitive impairment in Parkinson disease: A placebo-controlled study  
*Eugenia Mamikonyan, et al.*  
 Movement Disorders June 2015 30:912–918

Cognitive performance and neuropsychiatric symptoms in early, untreated Parkinson's disease  
*Daniel Weintraub, et al.*  
 Movement Disorders June 2015 30:919–927

★ Amyloid deposition in Parkinson's disease and cognitive impairment: A systematic review  
*Myria Petrou, et al.*  
 Movement Disorders June 2015 30:928–935

Cerebrospinal fluid A $\beta$ <sub>42</sub> levels and *APP* processing pathway genes in Parkinson's disease  
*Lynn M. Bekris, et al.*  
 Movement Disorders June 2015 30:936–944

★ Automated Neuromelanin Imaging as a Diagnostic Biomarker for Parkinson's Disease  
*Gabriel Castellanos, et al.*  
 Movement Disorders June 2015 30:945–952

*Substantia nigra* neuromelanin-MR imaging differentiates essential tremor from Parkinson's disease  
*Sofia Reimão, et al.*  
 Movement Disorders June 2015 30:953–959

Minimal change multiple system atrophy: An aggressive variant?  
*Helen Ling, et al.*  
 Movement Disorders June 2015 30:960–967

Novel candidate blood-based transcriptional biomarkers of machado-joseph disease  
*Mafalda Raposo, et al.*  
 Movement Disorders June 2015 30:968–975

**Brief Reports**

Nonmotor Symptoms in Subjects Without Evidence of Dopaminergic Deficits  
*Fabienne S. Sprenger, et al.*  
 Movement Disorders June 2015 30:976–981

Nonmotor symptoms in healthy Ashkenazi Jewish carriers of the G2019S mutation in the *LRRK2* gene  
*Anat Mirelman, et al.*  
 Movement Disorders June 2015 30:981–986

Skin biopsy and I-123 MIBG scintigraphy findings in idiopathic Parkinson's disease and parkinsonism: A comparative study  
*Maria Pia Giannoccaro, et al.*  
 Movement Disorders June 2015 30:986–989

Plasma Oligomeric Alpha-Synuclein Is Associated With Glucocerebrosidase Activity in Gaucher Disease  
*Evgenii Nuzhnyi, et al.*  
 Movement Disorders June 2015 30:989–991

Pallidal activity in myoclonus dystonia correlates with motor signs  
*Marie-Laure Welter, et al.*  
 Movement Disorders June 2015 30:992–996

Manganese transport disorder: Novel *SLC30A10* mutations and early phenotypes  
*Marialuisa Quadri, et al.*  
 Movement Disorders June 2015 30:996–1001

**Movement Disorders Vol. 30 No. 8****Reviews**

★ Striatal cholinergic interneurons and cortico-striatal synaptic plasticity in health and disease  
*Marc Deffains and Hagai Bergman*  
 Movement Disorders July 2015 30:1014–1025

**Viewpoint**

☆ A new role for  $\alpha$ -synuclein in Parkinson's disease: Alteration of ER-mitochondrial communication  
*Cristina Guardia-Laguarta, et al.*  
 Movement Disorders July 2015 30:1026–1033

**Hot Topics**

Autologous iPSC-derived dopamine neuron grafts show considerable promise in a nonhuman primate model of Parkinson's disease  
*Dustin R. Wakeman*  
 Movement Disorders July 2015 30:1034

Mystery surrounding DYT2 dystonia now solved: HPCA mutations identified in DYT2-like family

*Franziska Hopfner and Susanne A. Schneider*  
Movement Disorders July 2015 30:1035

#### 2014 Paper of the Year Winner

Q&A with Dr. Roberto Erro

Movement Disorders July 2015 30:1036

Q&A with Dr. John Woulfe

Movement Disorders July 2015 30:1037–1038

#### Research Articles

Dopaminergic regulation of olfactory type G-protein  $\alpha$  subunit expression in the striatum

*I. Ruiz-DeDiego, et al.*

Movement Disorders July 2015 30:1039–1049

☆ In-patient multidisciplinary rehabilitation for Parkinson's disease: A randomized controlled trial

*Marco Monticone, et al.*

Movement Disorders July 2015 30:1050–1058

Economic evaluation of occupational therapy in Parkinson's disease: A randomized controlled trial

*Ingrid H.W.M. Sturkenboom, et al.*

Movement Disorders July 2015 30:1059–1067

☆ Dorsolateral nigral hyperintensity on 3.0T susceptibility-weighted imaging in neurodegenerative Parkinsonism

*Eva Reiter, et al.*

Movement Disorders July 2015 30:1068–1076

High nigral iron deposition in LRRK2 and Parkin mutation carriers using R2\* relaxometry

*Nadya Pyatigorskaya, et al.*

Movement Disorders July 2015 30:1077–1084

No evidence for substrate accumulation in Parkinson brains with GBA mutations

*Matthew E. Gegg, et al.*

Movement Disorders July 2015 30:1085–1089

Freezing of gait in Parkinson's disease is related to impaired motor switching during stepping

*Katrijn Smulders, et al.*

Movement Disorders July 2015 30:1090–1097

Transcranial magnetic stimulation follow-up study in early Parkinson's disease: A decline in compensation with disease progression?

*Maja Kojovic, et al.*

Movement Disorders July 2015 30:1098–1106

T1p imaging in premanifest Huntington disease reveals changes associated with disease progression

*Shafik N. Wassef, et al.*

Movement Disorders July 2015 30:1107–1114

GDNF gene is associated with tourette syndrome in a family study

*Ismael Huertas-Fernández, et al.*

Movement Disorders July 2015 30:1115–1120

#### Brief Reports

Subthalamic nucleus stimulation improves Parkinsonian gait via brainstem locomotor centers

*Peter H. Weiss, et al.*

Movement Disorders July 2015 30:1121–1125

Brain alterations with deep brain stimulation: New insight from a neuropathological case series

*Martin Kronenburger, et al.*

Movement Disorders July 2015 30:1125–1130

A new F-box protein 7 gene mutation causing typical Parkinson's disease

*Ebba Lohmann, et al.*

Movement Disorders July 2015 30:1130–1133

Histaminergic tuberomammillary neuron loss in multiple system atrophy and dementia with Lewy bodies

*Eduardo E. Benarroch, et al.*

Movement Disorders July 2015 30:1133–1139

Proposing a Parkinson's disease-specific tremor scale from the MDS-UPDRS

*Maria João Forjaz, et al.*

Movement Disorders July 2015 30:1139–1143

Educational attainment and motor burden in Parkinson's disease

*Vikas Kotagal, et al.*

Movement Disorders July 2015 30:1143–1147

---

## Movement Disorders

### 日本語版 Vol. 4 No. 1

企画・制作：ワイリー・パブリッシング・ジャパン株式会社

112-0002 東京都文京区小石川 1-28-1 フロンティア小石川ビル 4F

電話 03-3830-1221 (代表), FAX 03-5689-7276

---

Wiley Publishing Japan K.K. が著作権を保有します。

本誌の日本語訳は International Parkinson and Movement Disorder Society の許可を得てワイリー・パブリッシング・ジャパンが作成しています。

邦訳作成には細心の注意を払い可能な限りその正確性を維持するよう努めていますが、John Wiley & Sons A/S およびワイリー・パブリッシング・ジャパン、日本語版編集機構がいかなる責任を負うものではなく、その情報の完全さ正確さを保証するものではありません。

また、掲載されている記事には本邦における未承認薬および適応外、用法・用量外の情報が含まれる場合があります。薬剤の使用については製品添付文書をご参照ください。

本書の内容を無断で複写・転載・修正することを禁じます。