

進行性核上性麻痺の治療 up-to-date 2005

松 尾 秀 徳

要旨 剖検脳を用いた神経薬理学的研究や、画像診断法の発達により、進行性核上性麻痺 (PSP) の脳に生じている神経化学的な変化についての知見が少しずつ明らかにされつつある。他方、PSP の治療に関しては相変わらず経験的域を出ていないのが現状であって、具体的成果に乏しい。しかし、PSP の脳における生化学変化の最新知見に沿って新たな治療法の開発への試みがなされようとしている。PSP の治療といえば、従来より、パーキンソン病類似の臨床症状に対してドーパミン作動系の薬剤が用いられることが多かった。一方、近年では、PSP の神経化学的变化やアルツハイマー病とも共通する前頭葉機能の障害に着目して、コリン作動系の薬剤が検討されている。しかし、これまでのところ、cholinesterase 阻害剤 (physostigmine, donepezil) を用いた臨床試験では有効性は証明されていない。現在、ムスカリン性アセチルコリン受容体やニコチン性アセチルコリン受容体を刺激する薬剤や、コリン作動性神経核である脚橋核を刺激する方法などが検討段階に入っている。

(キーワード: コリン作動性線維, 大脳基底核, 進行性核上性麻痺, 脚橋核)

TREATMENT OF PROGRESSIVE SUPRANUCLEAR PALSY : UP-TO-DATE 2005

Hidenori MATSUO

(Key Words : cholinergic, basal ganglia, progressive supranuclear palsy, pedunclopontine nucleus)

2001年から2002年かけて、進行性核上性麻痺 (PSP) の治療について文献的なレビューを行い、さらに、神経内科のある国立療養所の神経内科医 (湯浅班班員) を対象に行った PSP の治療に関するアンケート調査の結果について報告した¹⁾。その後、約3年が経過したが PSP の治療法の開発はあまり進んでいない。国内では、散発的な治療奏効例が報告されているが、大規模臨床試験による治療法の開発には至っておらず、国外では病理学的また薬理学的な知見は報告されているが、新しい治療の試みは少ない。

PSP では複数の神経伝達物質の異常が示唆されているが、本稿では、最近の注目されているコリン作動系に焦点を絞り概説する²⁾。

PSP での神経伝達物質の変化と病態の関連

PSP での研究の大部分はドーパミン作動系に焦点が

当てられ、コリン作動系はあまり注目されてこなかった。その理由は、脳幹部のコリン作動性神経核は、非常に小さいために神経伝達物質の異常について同定したり、定量化することが困難であったからである。しかし、in vivo や in vitro の研究でコリン作動系の異常が PSP で起こっていることが明らかになってきた。これらの異常が臨床症状とどのように関連しているかはまだ十分には解明されていない。

(1) 臨床検査での PSP におけるコリン作動系の異常
 髄液中の acetylcholinesterase (AChE) 活性は PSP では正常対照の3分の1に減少している³⁾。一方、前脳基底部のニューロン上で acetylcholine (ACh) と共存する神経ペプチドである galanin は、PSP では有意な減少はない⁴⁾。

AChE 活性に関連するリガンドを用いた PET での検討結果、パーキンソン病やアルツハイマー病ではこの方

国立病院機構長崎神経医療センター 神経内科
 別刷請求先: 松尾秀徳 国立病院機構長崎神経医療センター 神経内科
 〒859-3615 長崎県東彼杵郡川棚町下組郷 2005-1
 e-mail: hidenori@kawatana.hosp.go.jp
 (平成17年6月30日受付)
 (平成17年9月16日受理)

法により有意な減少(-17%)が認められているのに対して^{5) 6)}, PSPでは対照群と比較して大脳皮質では有意な差は検出されなかった^{7) 8)}. しかし, PSPでは脳幹部のコリン作動性線維の投射を受ける視床において酵素活性が著明に減少していた. 一方, ムスカリン性ACh受容体のすべて全てに関連するとされるリガンドによるPETでは大脳皮質における変化は捉えられていない⁹⁾. ただし, ムスカリン性受容体のサブタイプについては今後の課題である.

(2) 神経病理・神経薬理的検討

剖検脳の生化学的検討などから, PSPでは被殻と尾状核のドーパミンの減少, 線条体, 無名質および前頭葉のcholine acetyltransferase (ChAT) 活性の低下, 線条体をはじめ基底核のいくつかの部位でのコリン作動性介在ニューロンの減少, 脳内ドーパミンD2受容体の減少, セロトニンとノルアドレナリン濃度は正常対照と差がないなどの報告があり, 複数の神経伝達物質の異常が示唆されている^{10)~14)}. 1990年代後半から剖検脳を用いて免疫細胞化学やオートラジオグラフィによる研究によりPSPでの神経伝達物質の変化が解析されるようになった.

1) 線条体

PSPでは正常対照に比較してChATが尾状核では約50%, 被殻では約40%, 側坐核では約45%, 無名質では約70%に低下しているとの報告がある¹⁰⁾. このことはその後のオートラジオグラフィによる研究でも支持されており, 線条体でのACh vesicular transporterの発現とChAT活性の低下が確認されている¹⁵⁾. 神経成長因子(NGF)受容体はMeynert基底核の在来性線条体コリン作動性ニューロンに局在しており, PSPではパーキンソン病の30%に減少している¹⁶⁾. これらの結果は線条体のコリン作動性介在ニューロンの減少を示している. さらに, 線条体のムスカリン受容体の検討では用いたリガンドにより差があり, 正常対照と差が無いとする報告と¹⁰⁾ 18-30%に減少しているとの報告がある^{17) 18)}. ムスカリン受容体にはM1からM5まで5つのサブタイプがあり, これらに特異的に結合するリガンドを用いた研究が必要と考えられるが, これまでの検討ではmedium spiny neuron(投射ニューロン)は相対的には保たれていると思われる.

2) 脳幹部のコリン作動性神経核

剖検脳の免疫組織化学により脳幹部の多くの神経核のChAT活性が定量化されている. 脚橋核(PPN)と外背側被蓋核(LTN)が主なコリン作動性神経核であるが, LTNでは41%, PPNでは19%のChAT活性の低

下が報告されている¹⁹⁾. 霊長類の実験動物でPPNを低頻度で電気刺激したり薬剤で刺激したりする実験により^{20) 21)}, これらの神経核の変性が無動や歩行開始の障害と関連していることが示唆されている²²⁾. 正常脳と比較してPSPではChAT活性はEdinger-Westphal核(69%), 内側縦束(97%), 上丘(93%), Cajal核(間質核)(78%)でもそれぞれ低下しており²³⁾, Axial dystoniaや歩行障害, 眼球運動, 瞳孔異常に関連している²⁴⁾. 動眼神経核, 滑車神経核のコリン作動性ニューロンは障害されていないようで, このために核上性注視障害が生じるものと考えられる.

3) 前脳基底部

Meynert基底核は無名質にある脳のコリン作動性神経核の代表的なもので大脳皮質や海馬に広範な投射線維を出している. この神経核の変性はアルツハイマー病²⁵⁾, びまん性ルイ小体病²⁶⁾, そしてパーキンソン病²⁷⁾における認知障害との関連で関心がもたれている. PSPでは著明な神経細胞脱落(12-55%)とChAT陽性ニューロンの減少が特徴的に認められる^{19) 28) 29)}.

4) 視床

視床の背内側核はLTNや無名質など多くの脳の領域からの神経支配を受けており, 前頭前野や前運動野への投射線維が出ている³⁰⁾. PSPではChAT活性が60-75%低下している³¹⁾.

5) 大脳皮質

PSPでは前頭葉皮質のChAT活性は無名質の70%減少にともなって正常対象者の21%に減少していると報告され¹⁰⁾, その後の前頭葉および側頭-頭頂葉皮質での検討でも軽度(21%)の減少が報告された³²⁾. これらの結果は無名質から皮質への投射線維の障害を示唆していると考えられる. 前頭葉皮質の全ムスカリン受容体はPSPでは正常対照と差がないという2つの報告があり^{10) 18)}, このことはPETを用いた検討⁹⁾とも一致している.

6) ニコチン受容体

アルツハイマー病, びまん性ルイ小体病, そしてパーキンソン病では大脳皮質および線条体のニコチン性ACh受容体の障害が報告されているが^{33)~37)}, PSPではほとんど検討されていない. 前頭-頭頂葉, 側頭-後頭葉, 後頭-頭頂葉皮質のニコチン性ACh受容体が減少しているという報告があるが, 症例数が少なく統計学的解析は困難である^{32) 38)}.

コリン作動薬によるPSPの治療

(1) コリン作動薬の補充療法

PSP ではいくつかのコリン作動系に病理学的変化があり、スコポラミンによるコリン作動系の遮断で PSP 患者に歩行障害が誘発され、正常対照者やパーキンソン病患者より少量の用量で記銘力の障害が引き起こされる³⁹⁾⁴⁰⁾。したがって、コリン作動薬が治療薬として開発されることは必然的である。

プラセボを対照とした二重盲検交叉試験において、中枢性の短時間作用型のコリンエステラーゼ阻害剤の physostigmine は眼球運動やパーキンソニズム、あるいは仮性球麻痺症状に効果はなかった⁴¹⁾。しかし、8名中7名で記銘力や視空間認識においていくらかの改善が得られた⁴²⁾。その後の臨床試験でも physostigmine は嚥下障害や口腔の運動機能に対して効果が得られなかった⁴³⁾。服薬後に髄液中の AChE が増加していなかったことは用量が少なかったか作用時間が短すぎたために有意な中枢作用を発揮できなかったと考えられる³⁾。

近年、アルツハイマー病やびまん性ルイ小体病に対する有効性から長時間作用性のコリンエステラーゼ阻害剤が注目され、2001年に Fabbrini らは6人の PSP 患者を対象に donepezil (10 mg/day) で3ヵ月治療し、認知機能、運動能力、ADL を評価したが、治療開始前と変化はなかったことを報告した。Litvan ら⁴⁵⁾ は同じ用量の donepezil を用いて21例の PSP 患者を対象にプラセボを対照としたランダム化二重盲検交叉試験を行ったが、記銘力にわずかな改善があったものの、ADL や運動機能は有意な悪化が認められた。これらの結果からは、現状では cholinesterase 阻害剤は PSP の治療として薦められない。cholinesterase 阻害剤が治療効果を発揮するには、ACh の十分な合成とシナプス前の神経終末からの分泌が必要である。PSP においてはコリン作動性神経の脱落が著明なために cholinesterase 阻害剤の効果が得られなかった可能性はある。このことを考慮して、シナプス後の受容体を直接刺激する方法が試みられたことがある。M1 および M2 に対する非選択的なムスカリン作動薬である RS-86 を10人の PSP 患者に9週間投与した二重盲検交叉試験が施行されたが、運動機能、眼球運動、認知機能のいずれも改善はなかった⁴⁶⁾。

このように、PSP における神経伝達物質の補充療法はこれまでのところうまくいっていない。この原因は、大脳基底核や関連領域の神経化学が十分解明されていないことやこのような臨床試験での患者数が少ないために十分な評価ができていない可能性が考えられる。

(2) ムスカリン受容体の刺激

アルツハイマー病での臨床試験の結果から考えると、選択的な M1 作動薬または M2 拮抗薬が PSP の認知障

害を改善する可能性が推測される。M1 作動薬はもともとラットの認知機能を改善することで注目されたもの⁴⁷⁾ で、M1 受容体は海馬や大脳皮質に多いことがわかっている。アルツハイマー病での臨床試験では、選択的 M1/M4 作動薬である xanomeline が行動や認知の障害を改善することが示されている^{48)–50)}。M2 受容体が刺激されると ACh 遊離が抑制される。このことが、前述の M1/M2 作動薬 RS-86 無効であったことに関連するかもしれない。M2 拮抗薬 (SCH72788) はラットにおいて線条体の ACh 遊離を促進することから、コリン作動薬としての可能性が期待されたが⁵¹⁾、M1 部分的作動薬で選択的 M2 拮抗薬である Lu25-109 を用いたアルツハイマー病の二重盲検試験では有効性は示されなかった⁵²⁾。このようにムスカリン受容体に直接作用する薬剤は、可能性はあるものの、副作用などのために十分な効果は期待できないのが現状である。

(3) ニコチン性受容体の刺激

ニコチン性受容体を直接刺激すると黒質線条体系のドーパミンニューロンや皮質への投射線維の神経伝達物質の遊離を増強する。しかし、長時間の刺激では、受容体の感度が低下し逆に拮抗作用が出てくる⁵³⁾。一方、受容体の修飾により、受容体の感度を高める薬剤もある。PSP におけるニコチン性受容体の状態はよく分かっていないが、線条体や皮質投射線維でのコリン作動系の障害が目立つことを考えると、ニコチン性受容体が減少していることが予想される。パーキンソン病でのニコチン補充療法では、運動機能や認知機能の改善を報告する小規模の研究があるが^{54) 55)}、無効や増悪の報告も少なくない^{56)–59)}。パーキンソン病の動物モデルでは、ニコチンはドーパミン作動ニューロンを MPTP による障害から保護するように働くと考えられる⁶⁰⁾。アルツハイマー病の動物モデルでは、選択的ニコチン作動薬が認知機能を改善し、さらに、ニコチンがアルツハイマー病動物モデルで β アミロイドの沈着を減少させることから神経保護作用がある可能性が示唆されている^{61) 62)}。実際、ニコチンパッチの使用で非喫煙者やアルツハイマー病患者で注意力が改善することが報告されている⁶³⁾。PSP にはパーキンソン病と共通の黒質線条体系の変性と、アルツハイマー病のようなコリン作動系前頭機能障害が存在するのでニコチンの有用性について検討してみる価値があると思われる。

PSP では PPN のコリン作動系の障害が明らかとなっているが、脳幹部の非常に小さな神経核であるため詳細な機能や大脳基底核の神経回路との連絡が十分解明されていない。ラットや霊長類での実験をもとに、PPN の障害が無動や歩行障害と関連し、ここを刺激するとこれ

らの症状が改善することが報告されている⁶⁴⁾。淡蒼球内節や黒質からの過剰な GABA 作動系による抑制が PPN の機能障害に関連していると考えられており、MPTP によるパーキンソン病の動物モデルでは GABA 拮抗薬の PPN への注入が無動を軽減することがわかっている²¹⁾。これらの知見からは、PPN のコリン作動系を薬理的にまたは外科的方法によりうまく刺激してやることで PSP のもっとも厄介な症状を軽減できる可能性が推測される。

文 献

- 1) 松尾秀徳：進行性核上性麻痺 (PSP) の治療. 神経内科 **56** : 138-142, 2002
- 2) Warren NM, Piggott MA, Perry EK et al : Cholinergic system in progressive supranuclear palsy. *Brain* **128** : 239-249, 2005
- 3) Atack JR, Litvan I, Thal LI et al : Cerebrospinal fluid acetylcholinesterase in progressive supranuclear palsy : reduced activity relative to normal subjects and lack of inhibition by oral physostigumoine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **54** : 832-835, 1991
- 4) Litvan I, Berrettini WH, Atack JR et al : CSF galanin and neuropeptide Y immunoreactivity in progressive supranuclear palsy. *Acta Neurol Scand* **86** : 204-206, 1992
- 5) Shinotoh H, Namba H, Fukushi K et al : Progressive loss of cortical acetylcholinesterase activity in association with cognitive decline in Alzheimer's disease : a positron emission tomography study. *Ann Neurol* **48** : 194-200, 2000
- 6) Iyo M, Namba H, Fukushi K et al : Measurement of acetylcholinesterase by positron emission tomography in the brain of healthy controls and patients with Alzheimer's disease. *Lancet* **349** : 1805-1809, 1997
- 7) Shinotoh H, Namba H, Yamaguchi M et al : Positron emission tomographic measurement of acetylcholinesterase activity reveals differential loss of ascending cholinergic system in Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol* **46** : 62-69, 1999
- 8) Shinotoh H, Namba H, Yamaguchi M : In vivo mapping of brain cholinergic function in Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy. *Adv Neurol* **86** : 249-255, 2001
- 9) Asahina M, Suhara T, Shinotoh H et al : Brain muscarinic receptors in progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease : a positron emission tomography study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **65** : 155-163, 1998
- 10) Ruberg M, Javoy-Agid F, Hirsch E et al : Dopaminergic and cholinergic lesions in progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol* **18** : 523-529, 1985
- 11) Agid Y, Javoy-Agid F, Ruberg M et al : Progressive supranuclear palsy : anatomoclinical and biochemical considerations. *Adv Neurol* **45** : 191-206, 1987
- 12) Young AB : Progressive supranuclear palsy : postmortem chemical analysis. *Ann Neurol* **18** : 521-522, 1985
- 13) Baron JC, Maziere B, Loc'h C et al : Progressive supranuclear palsy : Loss of striatal dopamine receptors demonstrated in vivo by positron tomography. *Lancet* **1** : 1163-1134, 1985
- 14) Kish SJ, Chang LJ, Mirchandani L et al : Progressive supranuclear palsy : relationship between extrapyramidal disturbances, dementia, and brain neurotransmitter markers. *Ann Neurol* **18** : 530-536, 1985
- 15) Suzuki M, Desmond TJ, Albin RL et al : Cholinergic vesicular transporters in progressive supranuclear palsy. *Neurology* **58** : 1013-1018, 2002
- 16) Villares J, Strada O, Faucheux B et al : Loss of striatal high affinity NGF binding sites in progressive supranuclear palsy but not in Parkinson's disease. *Neurosci Lett* **182** : 59-62, 1994
- 17) Landwehrmeyer B, Palacios J : Alterations of neurotransmitter receptors and neurotransmitter transporters in progressive supranuclear palsy. *J Neural Transm Suppl* **42** : 229-246, 1994
- 18) Pascual J, Figols J, Grijalba B et al : Changes in aminergic receptors in a PSP postmortem brain : correlation with pathological findings. *J Neural Transm Suppl* **42** : 247-260, 1994
- 19) Kasashima S, Oda Y : Cholinergic neuronal

- loss in the basal forebrain and mesopontine tegmentum of progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *Acta Neuropathol* **105** : 117-124, 2003
- 20) Nandi D, Liu X, Winter JL et al : Deep brain stimulation of the pedunclopontine region in the normal non-human primate. *J Clin Neurosci* **9** : 170-174, 2002
- 21) Nandi D, Aziz TZ, Giladi N et al : Reversal of akinesia in experimental parkinsonism by GABA antagonist microinjection in the pedunclopontine nucleus. *Brain* **125** : 2418-2430, 2002
- 22) Pahapill PA, Lozano AM : The pedunclopontine nucleus and Parkinson's disease. *Brain* **123** : 1767-1783, 2000
- 23) Juncos JL, Hirsch EC, Malessa S et al : Mesencephalic cholinergic nuclei in progressive supranuclear palsy. *Neurology* **41** : 25-30, 1991
- 24) Carpenter MB, Harbison JW, Peter P : Accessory oculomotor nuclei in the monkey : projection and effects of discrete lesions. *J Comp Neurol* **140** : 131-154, 1970
- 25) Mufson EJ, Ma SY, Cochran EJ et al : Loss of nucleus basalis neurons containing trkA immunoreactivity in individuals with mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *J Comp Neurol* **427** : 19-30, 2000
- 26) Londos E, Passant U, Risberg J et al : Contribution of other brain pathologies in dementia with lewy bodies. *Dement Geriatr Cogn Disord* **13** : 130-148, 2002
- 27) Bosboom JL, Stoffers D, Wolters E : Cognitive dysfunction and dementia in Parkinson's disease. *J Neural Transm* **111** : 1303-1315, 2004
- 28) Tagliavini F, Pilleri G, Gemignani F et al : Neuronal loss in the basal nucleus of Meynert in progressive supranuclear palsy. *Acta Neuropathol (Berl)* **61** : 157-160, 1983
- 29) Tagliavini F, Pilleri G, Bouras C et al : The basal nucleus of Meynert in progressive supranuclear palsy. *Neurosci Lett* **44** : 37-42, 1984
- 30) Brandel JP, Hirsch EC, Hirsch LB et al : Compartmental ordering of cholinergic innervation in the mediodorsal nucleus of thalamus in human brain. *Brain Res* **515** : 117-125, 1990
- 31) Brandel JP, Hirsch EC, Malessa S et al : Differential vulnerability of cholinergic projections to the mediodorsal nucleus of thalamus in senile dementia of Alzheimer type and progressive supranuclear palsy. *Neuroscience* **41** : 25-31, 1991
- 32) Whitehouse PJ, Martino AM, Marcus KA et al : Reduction in acetylcholine and nicotine binding in several degenerative diseases. *Arch Neurol* **45** : 722-724, 1988
- 33) Perry EK, Smith CJ, Court JA et al : Cholinergic nicotinic and muscarinic receptors in dementia of Alzheimer, Parkinson and Lewy body types. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect 2* : 149-158, 1990
- 34) Rinne JO, Myllykyla T, Lonnberg P et al : A postmortem study of brain nicotinic receptors in Parkinson's and Alzheimer's disease. *Brain Res* **547** : 167-170, 1991
- 35) Court JA, Piggott MA, Lloyd S et al : Nicotine binding in human striatum : elevation in schizophrenia and reductions in dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease and Alzheimer's disease and in relation to neuroleptic medication. *Neuroscience* **98** : 79-87, 2000
- 36) Pimlott SL, Piggott M, Owens J et al : Nicotinic acetylcholine receptor distribution in Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease, and vascular dementia : in vitro binding study using 5-[(125) i]-a-85380. *Neuropsychopharmacology* **29** : 108-116, 2004
- 37) Quik M, Bordia T, Forno L et al : Loss of alpha-conotoxinMII-and A85380-sensitive nicotinic receptors in Parkinson's disease striatum. *J Neurochem* **88** : 668-679, 2004
- 38) Whitehouse PJ, Kellar KJ : Nicotinic and muscarinic cholinergic receptors in Alzheimer's disease and related disorders. *J Neural Transm Suppl* **24** : 175-82, 1987
- 39) Litvan I, Gomez C, Atack JR et al : Physostigmine treatment of progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol* **26** : 404-7, 1989
- 40) Bedard MA, Pillon B, Dubois B et al : Acute and long-term administration of anticholinergics

- in Parkinson's disease : specific effects on the subcortico-frontal syndrome. *Brain Cogn* **40** : 289-313, 1999
- 41) Litvan I, Gomez C, Atack JR et al : Physostigmine treatment of progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol* **26** : 404-407, 1989
- 42) Kertzman C, Robinson DL, Litvan I : Effects of physostigmine on spatial attention in patients with progressive supranuclear palsy. *Arch Neurol* **47** : 1346-1350, 1990
- 43) Frattali CM, Sonies BC, Chi-Fishman G et al : Effects of physostigmine on swallowing and oral motor functions in patients with progressive supranuclear palsy : A pilot study. *Dysphagia* **14** : 165-168, 1999
- 44) Fabbrini G, Barbanti P, Bonifati V et al : Donepezil in the treatment of progressive supranuclear palsy. *Acta Neurol Scand* **103** : 123-125, 2001
- 45) Litvan I, Phipps M, Pharr VL et al : Randomized placebo-controlled trial of donepezil in patients with progressive supranuclear palsy. *Neurology* **57** : 467-473, 2001
- 46) Foster NL, Aldrich MS, Bluemlein L et al : Failure of cholinergic agonist RS-86 to improve cognition and movement in PSP despite effects on sleep. *Neurology* **39** : 257-261, 1989
- 47) Fisher A, Brandeis R, Karton I et al : (+ -)-cis-2-methyl-spiro (1, 3-oxathiolane-5, 3') quinuclidine, an M1 selective cholinergic agonist, attenuates cognitive dysfunctions in an animal model of Alzheimer's disease. *J Pharmacol Exp Ther* **257** : 392-403, 1991
- 48) Bodick NC, Offen WW, Shannon HE et al : The selective muscarinic agonist xanomeline improves both the cognitive deficits and behavioral symptoms of Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* **11 Suppl 4** : S16-22, 1997
- 49) Bodick NC, Offen WW, Levey AI et al : Effects of xanomeline, a selective muscarinic receptor agonist, on cognitive function and behavioral symptoms in Alzheimer disease. *Arch Neurol* **54** : 465-473, 1997
- 50) Veroff AE, Bodick NC, Offen WW et al : Efficacy of xanomeline in Alzheimer disease : cognitive improvement measured using the Computerized Neuropsychological Test Battery (CNTB). *Alzheimer Dis Assoc Disord* **12** : 304-12, 1998
- 51) Lachowicz JE, Duffy RA, Ruperto V et al : Facilitation of acetylcholine release and improvement in cognition by a selective M2 muscarinic antagonist, SCH 72788. *Life Sci* **68** : 2585-2592, 2001
- 52) Thal LJ, Forrest M, Loft H et al : Lu 25-109, a muscarinic agonist, fails to improve cognition in Alzheimer's disease. Lu25-109 Study Group. *Neurology* **54** : 421-426, 2000
- 53) Zhou FM, Wilson CJ, Dani JA : Cholinergic interneuron characteristics and nicotinic properties in the striatum. *J Neurobiol* **53** : 590-605, 2002
- 54) Ishikawa A, Miyatake T : Effects of smoking in patients with early-onset Parkinson's disease. *J Neurol Sci* **117** : 28-32, 1993
- 55) Kelton MC, Kahn HJ, Conrath CL et al : The effects of nicotine on Parkinson's disease. *Brain Cogn* **43** : 274-282, 2000
- 56) Vieregge A, Sieberer M, Jacobs H et al : Transdermal nicotine in PD : a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* **57** : 1032-1035, 2001
- 57) Lemay S, Chouinard S, Blanchet P et al : Lack of efficacy of a nicotine transdermal treatment on motor and cognitive deficits in Parkinson's disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* **28** : 31-39, 2004
- 58) Lemay S, Blanchet P, Chouinard S et al : Poor tolerability of a transdermal nicotine treatment in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* **26** : 227-229, 2003
- 59) Ebersbach G, Stock M, Muller J et al : Worsening of motor performance in patients with Parkinson's disease following transdermal nicotine administration. *Mov Disord* **14** : 1011-1013, 1999
- 60) Parain K, Hapdey C, Rousselet E et al : Cigarette smoke and nicotine protect dopaminergic neurons against the 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine Parkinsonian toxin. *Brain Res* **984** : 224-232, 2003
- 61) Nordberg A, Hellstrom-Lindahl E, Lee M et al : Chronic nicotine treatment reduces beta-

- amyloidosis in the brain of a mouse model of Alzheimer's disease (APPsw). *J Neurochem* **813** : 655-658, 2002
- 62) Utsuki T, Shoaib M, Holloway HW et al : Nicotine lowers the secretion of the Alzheimer's amyloid beta-protein precursor that contains amyloid beta-peptide in rat. *J Alzheimers Dis* **4** : 405-15, 2002
- 63) Levin ED, Rezvani AH : Nicotinic treatment for cognitive dysfunction. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* **1** : 423-431, 2002
- 64) Pahapill PA, Lozano AM : The pedunculopontine nucleus and Parkinson's disease. *Brain* **123** : 1767-83, 2000