



Movement Disorders

日本語版 Vol.5 No.4 November 2017

監 修

水野 美邦

順天堂大学 名誉教授

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

愛媛大学医学部附属病院 薬物療法・神経内科 特命教授

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

編集委員 (五十音順)

協和発酵キリン株式会社は費用面での援助を行っておりますが、本企画は特定の薬剤の処方誘引あるいは企業の営利を企図するものではありません。

一部、国内での承認外の情報が含まれる場合がございますが、本企画はこれを推奨するものではありません。薬剤の使用については製品添付文書をご参照ください。

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

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 ©2017 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. This material is supported by an educational grant from Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd. for the purpose of furthering medical education in Japan.

Japanese edition 2017
ISSN 1881-901X

© 2017 Wiley Publishing Japan K.K.

Tokyo Office: Koishikawa Sakura Building 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

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.5 No.4 November 2017

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 愛媛大学医学部附属病院
薬物療法・神経内科 特命教授

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

■ 脊髄刺激術は脳深部刺激術の治療歴のあるパーキンソン病患者の歩行を改善する	2
■ 光遺伝学の手法で線条体を活性化するとパーキンソン病の 6-hydroxydopamine (6-OHDA) 障害ラットモデルにジスキネジアが誘発される	4
■ 線条体ドパミン D ₁ 受容体発現 - 中型有棘ニューロンの活性化がパーキンソン病マウスのジスキネジアを誘発する	6
■ 発作性運動誘発性ジスキネジアにおける視床 - 大脳皮質の結合異常： 機能的 MRI と拡散テンソル画像の併用による検討	8
■ 姿勢制御障害と睡眠障害を伴うパーキンソン病における大脳脚橋核ネットワークの機能異常	10
■ LRRK2 関連パーキンソン病の前駆期：臨床および画像研究	12
■ パーキンソン病およびパーキンソン病の薬物療法に伴い腸内微生物叢に 特異的特徴 (シグネチャー) がみられる	14
■ 早期パーキンソン病における低用量の rasagiline/ プラミベキソール配合剤 (P2B001) の無作為化試験	16
■ 進行性核上性麻痺の臨床診断：Movement Disorder Society による基準	18
■ MDS の前駆期パーキンソン病に関する研究向け診断基準の検証： REM 睡眠行動障害 (RBD) コホートの長期評価	20
■ 進行期パーキンソン病における L-ドパ反応性は脳領域間の特有の機能的結合パターンと関連する	22
■ α-シヌクレイン病変に対するタウ PET リガンド PBB3 の蛍光性およびオートラジオグラフィーによる評価	24
■ Movement Disorders Table of Contents	26

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・ご購読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)】

脊髄刺激術は脳深部刺激術の治療歴のあるパーキンソン病患者の歩行を改善する

Spinal Cord Stimulation Improves Gait in Patients With Parkinson's Disease Previously Treated With Deep Brain Stimulation

*Carolina Pinto de Souza, MD, Clement Hamani, MD, PhD, Carolina Oliveira Souza, PhD, William Omar Lopez Contreras, MD, PhD, Maria Gabriela dos Santos Ghilardi, MD, Rubens Gisbert Cury, MD, Egberto Reis Barbosa, MD, PhD, Manoel Jacobsen Teixeira, MD, PhD, and Erich Talamoni Fonoff, MD, PhD

*Division of Functional Neurosurgery of Institute of Psychiatry, Department of Neurology, University of São Paulo Medical School, São Paulo, Brazil

Movement Disorders, Vol. 32, No. 2, 2017, pp. 278–282

背景

脳深部刺激術 (deep brain stimulation; DBS) とレボドパ療法はパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の運動徴候を改善するが、体幹の徴候に対する効果は長期的に持続しない。

目的

本研究の目的は、進行期 PD 患者において、脊髄刺激術 (spinal cord stimulation; SCS) の安全性と歩行障害に対する有効性を検討することである。

方法

視床下核の DBS による長期的な治療から年月が経過し、重度の姿勢反射障害・歩行障害がみられる PD 患者計 4 例に対し、SCS (300 Hz) を実施した。Timed-up-go test, 20 m 歩行試験, Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III (運動機能), Freezing of Gait Questionnaire, 生活

の質のスコアについて 6 ヶ月後の時点で評価し、試験開始時の値と比較した。Timed-up-go test および 20 m 歩行試験では、300 Hz および 60 Hz の周波数を用い、擬似刺激による盲検評価も実施した。

結果

SCS を受けた患者において、歩行の評価項目で約 50 ~ 65% の改善, UPDRS Part III (運動機能) および生活の質のスコアで 35 ~ 45% の改善が認められた。盲検評価による timed-up-go test および 20 m 歩行試験では、有意な改善が 300 Hz でのみ認められた。

結論

300 Hz での SCS は忍容性が良好であり、歩行に有意な改善が認められた。

(監訳: 近藤 智善)

● KEY WORD ● 歩行動作, 姿勢反射障害・歩行障害, すくみ足, 脊髄, パーキンソン

Table 1 患者背景と結果

Patient, age (y)/sex	TUG OFF Med Pre/OFF	TUG DT OFF med Pre/OFF	20-m walking test (time in seconds)		20-m walking test (steps numbers)		20-m walking test with obstacles (time in seconds)		20-m walking test with obstacles (steps numbers)		FOG-Q (total)	PDQ-39 (mobility)	UPDRS (motor score) pre/6 m after	UPDRS (motor score) SCS 6 m after	L-dopa equivalent dose (mg/day) Pre-SCS/6 m post-SCS	Disease duration/ Hoehn & Yahr/time after DBS (years)
	Med 6 m after SCS/ON	Med 6 m after SCS	med 6 m after SCS/ON	med 6 m after SCS	OFF med pre/OFF med 6 m after SCS/ON	OFF med pre/OFF med 6 m after SCS	OFF med pre/OFF med 6 m after SCS/ON	OFF med pre/OFF med 6 m after SCS	pre-SCS/6 m after SCS	pre-SCS/6 m after SCS	pre-SCS/6 m after SCS	6 m after SCS (DBS ON/med OFF)	6 m after SCS (DBS ON/med ON)			
P1 56/F	69/20.6/11.6	79/28/14.6	123/48/24	111/53/22	118/65/29.5	168/69/29.5	18/8	87/52	28/11	39/24	20	1200/1000	14/4/5			
P2 64/M	18/7.6/9.6	20/8.6/9.6	26/17/18	44/15/15	39.5/17.5/18	4/17.5/16.5	19/9	55/26	30/13	29/18	12	250/250	30/2.5/14			
P3 68/M	33/9/9.6	27/11/12.3	180/31/28	70/21/19	182/28.5/28	87/22.5/21	17/7	52/25	25/13	48/26	17	1200/1200	11/3/6.3			
P4 69/M	21/10/7.3	21/13.6/8.3	47/20/18	71/18/24	79.5/25/18	169/19.5/16.5	17/10	38/25	18/07	16/11	11	600/600	30/2.5/6			
Average ± SD																
Pre SCS	35.2 ± 23.4	36.7 ± 28.3	94.0 ± 72.0	74.0 ± 27.6	104.7 ± 60.6	105.2 ± 33.3	17.7 ± 0.9	58 ± 20.7	25.2 ± 5.2	33.0 ± 13.7	—	812.5 ± 469.7	3.0 (± 0.7) ^a			
6-m post SCS	11.8 ± 5.9	15.3 ± 8.7	29.0 ± 14.0	26.7 ± 17.6	34.0 ± 21.1	32.1 ± 24.6	7.7 ± 0.9	32 ± 13.4	11.0 ± 2.8	19.7 ± 6.7	15.0 ± 4.2	762.5 ± 4 23.0	7.8 (± 4.1) ^b			
P	.006 ^a	.02 ^a	.05 ^a	.009 ^a	.03 ^a	.02 ^a	<.001 ^b	.002 ^b	<.001 ^b	.034 ^c	.018 ^c		.39 ^d			
Magnitude of improvement, %	63	54	58.9	65.7	63	70	56.4	44.7	56.6	38.3	54.54	6.15				

P = 患者, F = 女性, M = 男性, DBS = 脳深部刺激術, TUG = timed-up-go test, TUG DT = 二重課題による timed-up-go test, SCS = 脊髄刺激術, MMSE = Mini-Mental State Examination, SD = 標準偏差, 6-m = SCS の 6 ヶ月後, FOG-Q = Freezing of Gait Questionnaire, PDQ-39 = Parkinson Disease Questionnaire 39, UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale

^a 術前 (SCS オフ/DBS オン/薬剤オフ時) と手術 6 ヶ月後 (SCS オン/DBS オン/薬剤オフ時) を比較する分散分析および事後検定。

^b 術前と手術 6 ヶ月後のスコアを比較する対応のある標本の検定。

^c UPDRS Part III (運動機能) について試験開始時 (SCS オフ/DBS オン/薬剤オフ時) と手術後 (SCS オン/DBS オン/薬剤オン時) のスコアを比較する対応のある標本の検定 (詳細は Supplementary Figure 2* 参照)。

^d 罹病期間

^e Hoehn and Yahr scale

^f DBS 後の期間 (平均値 ± SD, 年)

※日本語版注釈: Supplementary Figure 2 はオンライン版 (wileyonlinelibrary.com) の Supporting Information で閲覧可能です。

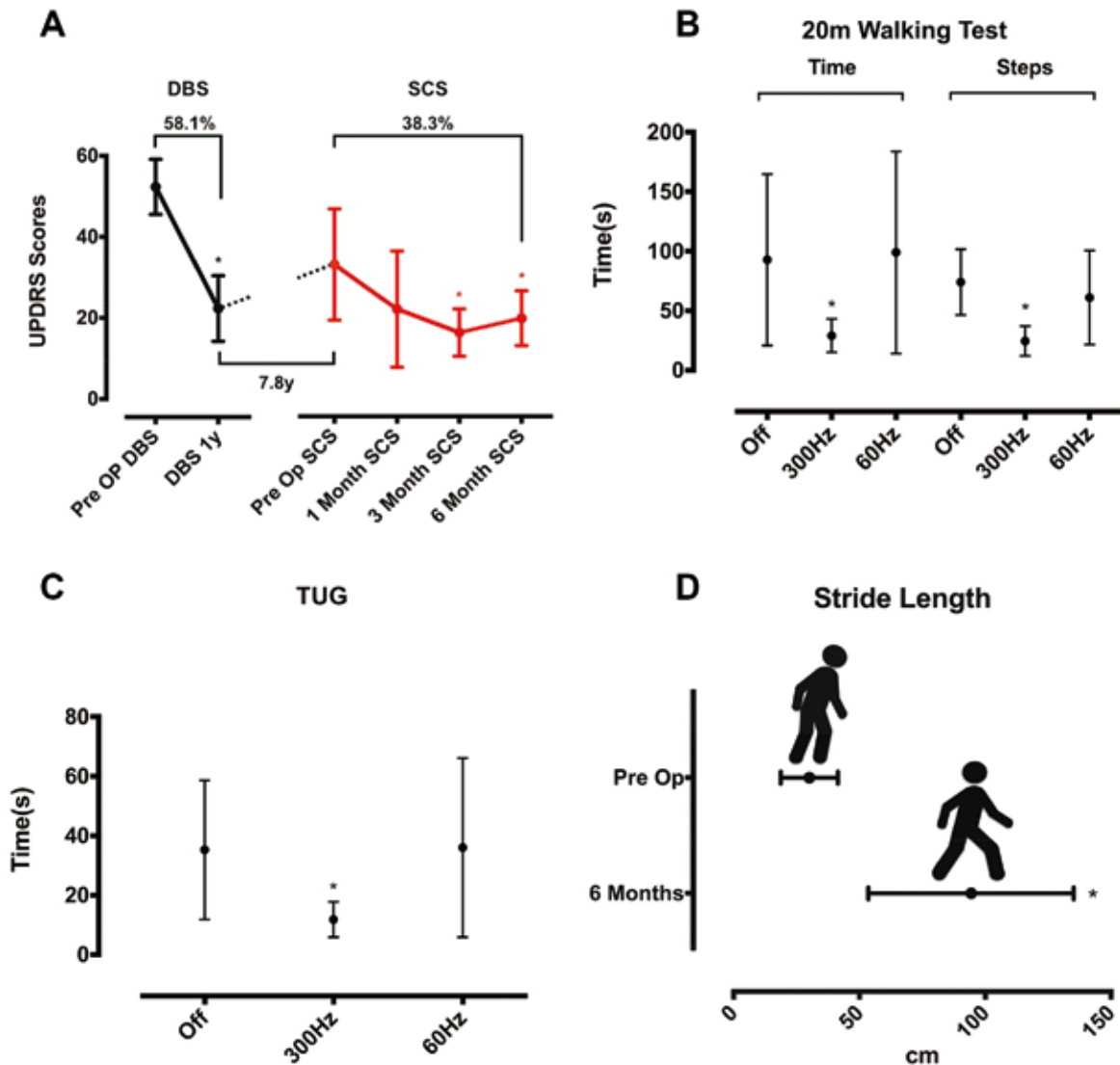


Figure 1 **A**: SCS後のUPDRS Part III (運動機能) スコアの変化。患者は当初、視床下核のDBSを受けた。1年後、薬剤オフ/DBSオン時のスコアは、DBS実施前の薬剤オン時に記録されたスコアよりも58.1%良好であった。わずかな悪化はみられたものの、SCS実施前の最終観察時 (DBSの手術から7.8年後) のスコアは、依然としてDBS実施前よりも36.8%良好であった。SCSを実施した6ヵ月後のUPDRS Part III (運動機能) スコアは、SCS実施前のスコアよりも38.3%良好であった ($p = 0.034$)。図中のスコアは、薬剤オフ/DBSオン時に記録したものである。**B** ~ **D**: 異なる周波数のSCSによる20 m歩行試験およびtimed-up-go test (TUG) における効果。20 m歩行試験で試験完了に要した時間 (左側) および歩数 (右側) を二重盲検下で評価した (**B**)。TUGでも試験完了に要した時間を測定した (**C**)。分散分析の結果、20 m歩行試験では、時間 ($F_{2,6} = 24.4$, $p < 0.001$) と歩数 ($F_{2,6} = 22.8$, $p = 0.002$) の両者について条件間で差が認められた。同様にTUGでも、記録された時間に条件間の有意差が認められた ($F_{2,6} = 35.5$, $p < 0.001$)。非刺激条件との比較において、300 Hzの刺激により、20 m歩行試験の完了に要した時間 (94.0 ± 70.8 から 30.5 ± 17.3 , $p = 0.028$) および歩数 (74.0 ± 27.6 から 26.7 ± 17.6 , $p = 0.03$)、TUGの時間が減少した (36.0 ± 30.1 から 11.8 ± 5.9 , $p = 0.003$)。300 HzのSCSでは、いずれの変数でも有意な改善が認められたが ($p = 0.2$, $p < 0.001$, $p = 0.003$)、60 Hzでは、SCSオフ時との比較においてほぼ効果が認められなかった。歩幅についても170%の増加がみられた ($p = 0.01$) (**D**)。分散分析の結果は本文中に示す。*SCSオフ時との比較で統計学的に有意。ドットおよびバーは平均値および標準偏差を示す。各比較には、反復測定分散分析 (Bonferroni法による事後検定) または対応のある標本の検定を使用した。

光遺伝学の手法で線条体を活性化するとパーキンソン病の6-hydroxydopamine (6-OHDA) 障害ラットモデルにジスキネジアが誘発される

Striatal Activation by Optogenetics Induces Dyskinesias in the 6-Hydroxydopamine Rat Model of Parkinson Disease

***Ledia F. Hernández, PhD, Ivan Castela, MS, Irene Ruiz-DeDiego, PhD, Jose A. Obeso, MD, PhD, and Rosario Moratalla, PhD

*HM-CINAC, Hospital Universitario HM Puerta del Sur, Mostoles and Medical School, CEU-San Pablo University, Madrid, Spain

**CIBERNED, Instituto Carlos III, Madrid, Spain

Movement Disorders, Vol. 32, No. 4, 2017, pp. 530–537

背景 -----
長期のレボドパ (L-ドパ) 治療は、大部分のパーキンソン病 (Parkinson disease; PD) 患者において L-ドパ誘発性ジスキネジアの発現を伴う。しかし、L-ドパ誘発性ジスキネジアの背景にある病因病理学的機序 (etiopathogenesis) については十分に解明されていない。

方法 -----
片側 PD ラットモデルにおいて、光遺伝学の手法で線条体を刺激し、ジスキネジアを誘発した。内側前脳室に 6-hydroxydopamine (6-OHDA) を注入し、線条体のドパミンを一側性に枯渇させた。光遺伝学の手法として、チャネルロドプシンを発現するアデノ随伴ウイルス粒子を注入し、線条体の中型有棘ニューロンをレーザー光源で刺激した。

結果 -----
6-OHDA 障害 L-ドパ未投与ラットにおいて、直接および間接的な線条体経路の中型有棘ニューロンを光刺激で同時に活性化すると、L-ドパ誘発性ジスキネジアに類似

する不随意運動が誘発された (これを optodyskinesia と呼ぶ)。注目すべきことに、当初レーザー刺激に反応しなかったラットにおいて optodyskinesia は L-ドパにより促進された。全般的に optodyskinesia はレーザー刺激を与えている間持続したが、一部ではレーザーをオフとした後も数秒間持続した。死後解剖の組織分析では、主にドパミン枯渇半球の直接経路の中型有棘ニューロンにおいて、L-ドパ誘発性ジスキネジアの分子マーカーである FosB の発現増加が認められた。

結論 -----
PD の 6-OHDA 障害ラットモデルでは、光遺伝学の手法で背外側線条体を選択的に活性化すると、ジスキネジアが誘発される。この作用は、直接的な線条体黒質経路の選択的活性化と関連した。これらの結果は、L-ドパ誘発性ジスキネジアのメカニズムを理解するための新たな道を開く可能性がある。

(監訳：梶 龍兒)

● **KEY WORD** ● ジスキネジア, 光遺伝学, パーキンソン病, 中型有棘ニューロン, L-ドパ

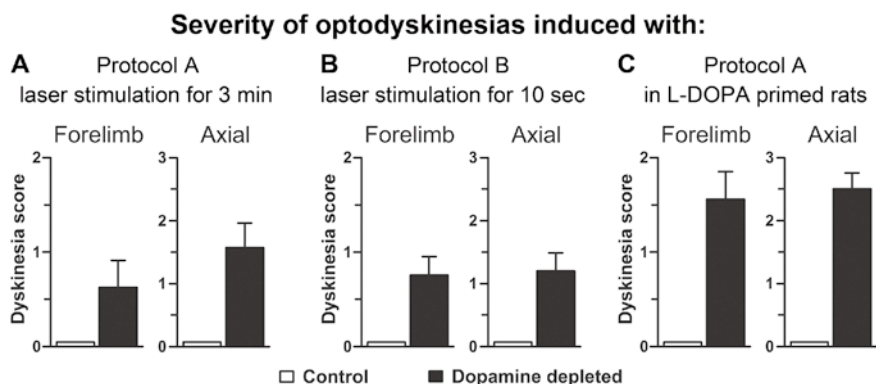


Figure 3 レーザー刺激で誘発された optodyskinesia の重症度。様々な刺激プロトコールでみられた optodyskinesia の重症度を示す。(A) 長時間刺激 (プロトコール A), (B) 短時間刺激 (プロトコール B), (C) L-ドパ刺激 (primed) ラットにおけるプロトコール A (平均 ± 標準誤差)。

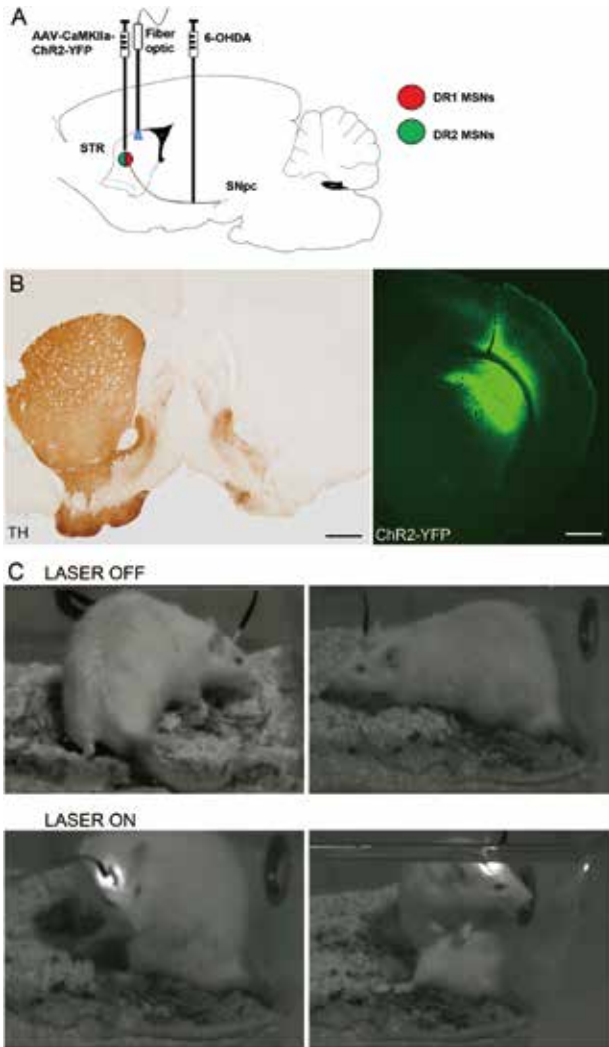
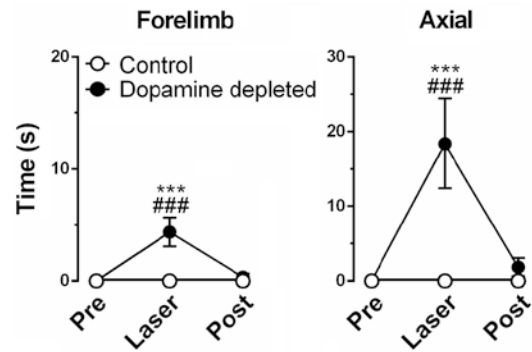


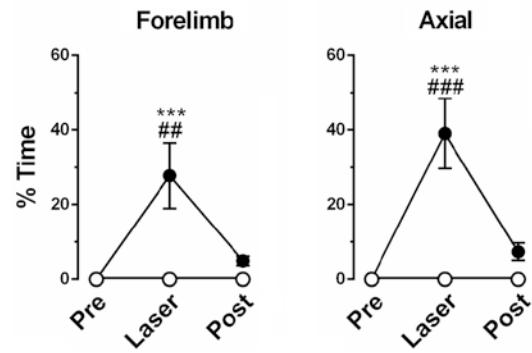
Figure 1 光遺伝学的手法で線条体を活性化させると、PDモデルにおいてジスキネジアが誘発される。(A) AAV2-CaMKIIa-hChR2-(H134R)-EYFP および 6-hydroxydopamine (6-OHDA) の注入部位を示す概略図。(B) 線条体におけるドパミンの枯渇を示すチロシンヒドロキシラーゼ (TH) 免疫染色 (左側)。線条体のドパミンを枯渇させたラットにおける、チャンネルロドプシン-2 (ChR2) の背外側線条体での発現 (右側)。スケールバー=1 mm。(C) レーザー刺激オフ時 (基礎条件) およびオン時におけるラット2匹の写真。オン時の写真では異常運動 (すなわち optodyskinesia) がみられる。STR = 線条体, SNpc = 黒質緻密部, DR1 = ドパミン D₁ 受容体, DR2 = ドパミン D₂ 受容体, MSN = 中型有棘ニューロン。

Duration of optodyskinesias induced with:

A Protocol A (laser stimulation for 3 min)



B Protocol B (laser stimulation for 10 sec)



C Protocol A in L-DOPA primed rats

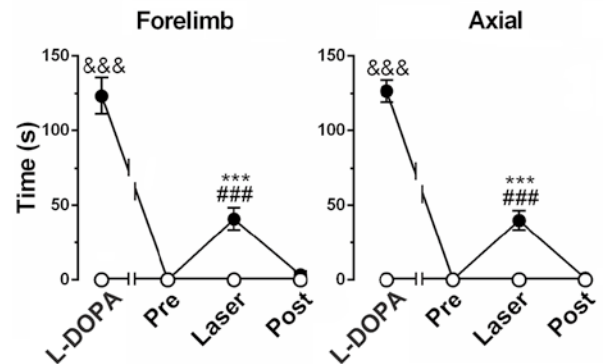


Figure 2 片側 PD ラットモデルにおける線条体の光刺激は異常不随意運動を誘発する。Optodyskinesia の持続時間を体幹および前肢の運動について示す。(A) プロトコル A を用い、対照ラットおよびドパミン枯渇ラットにおいてレーザー刺激前、刺激中、刺激後の様々な行動を分析した。(B) プロトコル B を用い、対照ラットおよびドパミン枯渇ラットにおいてレーザー刺激前、刺激中、刺激後の様々な行動を分析した。(C) 当初レーザー刺激に反応しなかったラットに L-ドパを投与したところ、レーザー刺激への反応が認められた (プロトコル A, 平均±標準誤差)。*** レーザー刺激前 (Pre) との比較, $p < 0.001$ 。### レーザー刺激後 (Post) との比較, $p < 0.001$ 。&&& レーザー刺激中 (Laser) との比較, $p < 0.001$ 。いずれも二元配置反復測定分散分析 (Tukey 法による事後検定) による。

線条体ドパミン D₁ 受容体発現 - 中型有棘ニューロンの活性化がパーキンソン病マウスのジスキネジアを誘発する

Striatal D₁ Medium Spiny Neuron Activation Induces Dyskinesias in Parkinsonian Mice

Xiomara A. Perez, PhD, Danhui Zhang, PhD, Tanuja Bordia, PhD, and Maryka Quik, PhD

Bioscience Division, SRI International, Menlo Park, California, USA

Movement Disorders, Vol. 32, No. 4, 2017, pp. 538–548

背景 -----
ジスキネジアは、L-ドパの長期投与によって生じる運動障害を伴う合併症である。ドパミン D₁ 受容体に作用する薬剤や遺伝子組み換えマウスを用いた研究から、D₁ 受容体を発現する中型有棘ニューロンが L-ドパ誘発性ジスキネジアの発現に中心的な役割を果たすことが示唆されている。しかし、これらのニューロンのジスキネジアにおける特異的な役割については、まだ十分に理解されていない。

方法 -----
選択したニューロンを *in vivo* で正確に制御可能な光遺伝学的手法を用い、線条体の D₁ 受容体発現 - 中型有棘ニューロンの活性により、パーキンソン病マウスの異常不随意運動 (abnormal involuntary movements; AIM) またはジスキネジアが調節されるか否かを検討した。6-hydroxydopamine (6-OHDA) で一側性に病変が作製された D₁-cyclization recombinase (Cre) マウス線条体に、Cre 依存性チャンネルロドプシン 2 (ChR2) 発現ウイルスベクターまたは対照ウイルスベクターを注入した。安定したウイルス発現後、ジスキネジアに対する光刺激の影響を、L-ドパ未投与マウスと L-ドパ刺激 (primed) マウスで検討した。

結果 -----
D₁ 受容体発現 - 中型有棘ニューロンの単一パルス光刺

激およびバースト光刺激により、L-ドパ未投与の ChR2 発現・一側 6-OHDA 病変マウスにおいてジスキネジアが誘発された。ジスキネジアが安定的に発現したマウスでは、L-ドパの注入により、光刺激と同程度またはややそれを上回る程度のジスキネジアが誘発された。L-ドパ投与と光刺激を併用すると、ジスキネジアは相加的に悪化し、このことから他の機序も関与することが示唆された。分子学的検討により、ジスキネジアの発現には、D₁ 受容体発現 - 中型有棘ニューロンにおける細胞外シグナル調節キナーゼのリン酸化の変化が関与することが示された。L-ドパ未投与マウスのパーキンソニズムは光刺激により改善されなかった。しかし、L-ドパ刺激 (primed) マウスのパーキンソニズムは、光刺激により L-ドパ投与時と同程度に改善された。L-ドパ未投与または L-ドパ刺激 (primed) 対照ウイルスベクター注入マウスでは、いずれの光刺激の手法でも、ジスキネジアの増強やパーキンソニズムの変化はみられなかった。

結論 -----
本研究のデータから、線条体 D₁ 受容体発現 - 中型有棘ニューロンの刺激は、ジスキネジアの誘発に十分であり、運動制御の調節に関与するという直接的エビデンスが示された。

(監訳：近藤 智善)

● KEY WORD ● ジスキネジア, L-ドパ, 中型有棘ニューロン, ドパミン D₁ 受容体

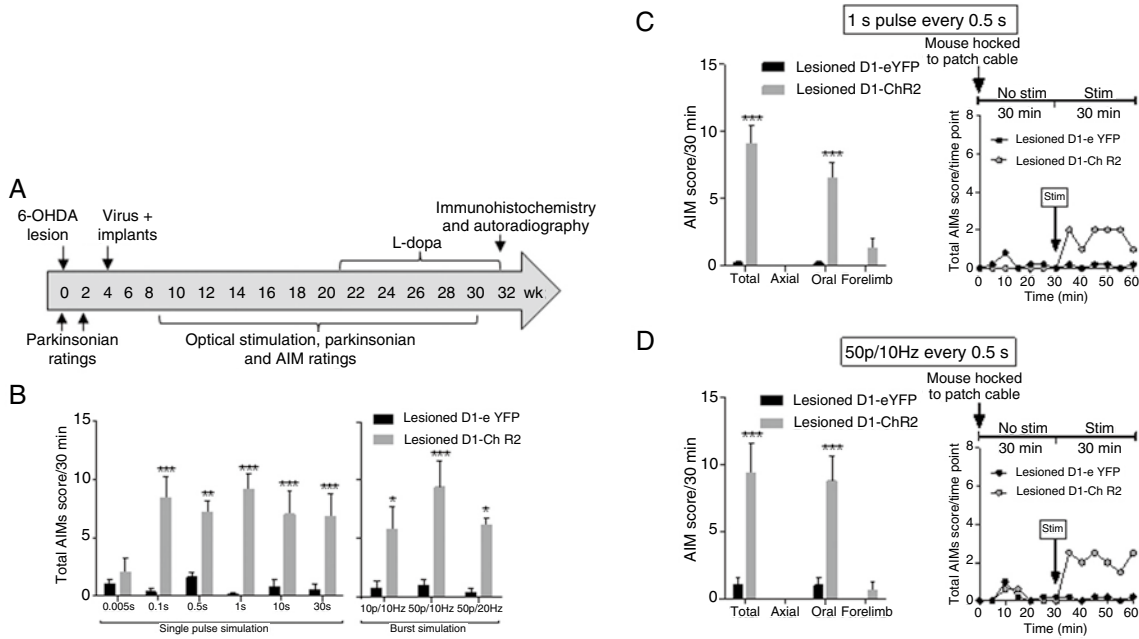


Figure 1 L-ドパ末投与 6-OHDA 障害 D_1 -Cre マウスでは、 D_1 受容体発現-中型有棘ニューロン (medium spiny neuron expressing D_1 receptor; D_1 MSN) の単一パルス光刺激およびバースト光刺激により、異常不随意運動 (abnormal involuntary movement; AIM) が誘発される。**A**: 処理のスケジュール。**B**: D_1 -ChR2 または D_1 -eYFP を発現する L-ドパ末投与 6-OHDA 一側性障害マウスにおいて、まず光刺激のない条件で 30 分間にわたり 5 分間隔で 1 分間、続いて、光刺激のある条件で 30 分間、AIM を評価した。 D_1 MSN の刺激により、 D_1 -ChR2 マウスの AIM スコアは上昇したが ($F_{1,24} = 36.72$), D_1 -eYFP マウスでは変化しなかった。**C**: ChR2 発現マウスに連続的な単一パルス (1 秒) 刺激を 0.5 秒間隔で与えると、主に口周囲の AIM が誘発された ($F_{1,32} = 74.49$)。代表的なタイムコースを右図に示す。**D**: D_1 -ChR2 マウスにおいて、線条体の D_1 MSN に周波数 10 Hz で 50 パルスのバースト光刺激を与えると、単一パルス刺激と同程度に AIM が増加した ($F_{1,32} = 30.48$)。各バーはマウス 5 匹の平均 \pm 標準誤差。Bonferroni の多重比較検定を用いて、 D_1 -eYFP マウスと比較した有意差を $*p \leq 0.05$, $**p \leq 0.01$, $***p \leq 0.001$ で示す。6-OHDA = 6-hydroxydopamine, Cre = cyclization recombinase, ChR2 = チャンネルロドプシン 2, eYFP = 増強黄色蛍光蛋白質 (enhanced yellow fluorescent protein)

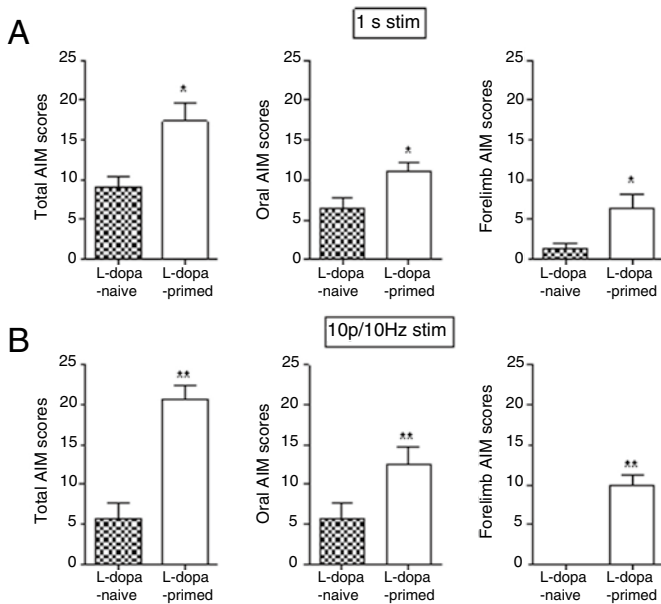


Figure 2 D_1 受容体発現-中型有棘ニューロン (D_1 MSN) の刺激により、L-ドパ末投与 6-OHDA 障害 D_1 -Cre マウスとの比較において、L-ドパ刺激 (primed) マウスでは、より高度の異常不随意運動 (AIM) が誘発される。L-ドパ末投与 6-OHDA 一側性障害 D_1 -ChR2 または D_1 -eYFP 発現 D_1 -Cre マウスに対して、L-ドパを投与せず、光刺激を与えて AIM を評価した。その後、ジスキネジアが安定的に発現するまで L-ドパ (3 mg/kg) を投与した。次に、L-ドパの非存在下で、1 秒間 (**A**) または 10 パルス / 10 Hz (**B**) の刺激を 0.5 秒間隔で与え、AIM を評価した。予測されたように、L-ドパ末投与または L-ドパ刺激 (primed) D_1 -eYFP マウスでは、光刺激により AIM は誘発されなかった (データ非提示)。各バーはマウス 5 匹の平均 \pm 標準誤差。対応のある Student の t 検定を用いて、L-ドパ末投与マウスと比較した有意差を $*p \leq 0.05$, $**p \leq 0.01$ で示す。Cre = cyclization recombinase, ChR2 = チャンネルロドプシン 2, eYFP = 増強黄色蛍光蛋白質 (enhanced yellow fluorescent protein)

発作性運動誘発性ジスキネジアにおける視床 - 大脳皮質の結合異常：機能的 MRI と拡散テンソル画像の併用による検討

Thalamocortical Dysconnectivity in Paroxysmal Kinesigenic Dyskinesia: Combining Functional Magnetic Resonance Imaging and Diffusion Tensor Imaging

*Zhiliang Long, PhD, Qiang Xu, MS, Huan-Huan Miao, MS, Yang Yu, MS, Mei-Ping Ding, MD, Huafu Chen, PhD, Zhi-Rong Liu, MD, and Wei Liao, PhD

*Key Laboratory for Neuroinformation of Ministry of Education, Center for Information in BioMedicine, School of Life Science and Technology, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu, P.R. China

Movement Disorders, Vol. 32, No. 4, 2017, pp. 592–600

背景

発作性運動誘発性ジスキネジア (paroxysmal kinesigenic dyskinesia; PKD) では、視床のマクロ構造およびミクロ構造の異常が伴っている。

目的

発作性運動誘発性ジスキネジアにおける視床 - 大脳皮質ネットワークの機能的および構造的な結合状態を検討し、さらに視床 - 大脳皮質ネットワークに対する *proline-rich transmembrane protein 2* (*PRRT2*) の遺伝子変異の影響を検討する。

方法

PRRT2 変異を保有 (8 例) する発作性運動誘発性ジスキネジア患者、保有しない発作性運動誘発性ジスキネジア患者 (12 例) (合計 20 例) と健常対照被験者 (20 例) の 3 群を対象に、安静時機能的 MRI と拡散テンソル画像検査を実施した。視床 - 大脳皮質ネットワークの特徴

を、神経活動における相関の機能的特性 (機能的結合状態) と、白質の確率論的トラクトグラフィ (probabilistic tractography) による構造的特性 (構造的結合状態) の両方面から分析した。また、*PRRT2* 変異が視床 - 大脳皮質ネットワークの機能的および構造的結合に及ぼす影響について、3 群を一元配置分散分析比較することにより検討した。

結果

発作性運動誘発性ジスキネジア患者では、対照被験者との比較において、視床外側腹側核 / 視床前腹側核と外側運動野との間の機能的および構造的結合が亢進していた。この機能的結合は罹病期間と正の相関を示した。興味深いことに、*PRRT2* 変異患者では、変異を保有しない患者および対照被験者との比較において、背内側核と前頭前皮質との間の機能的結合が低下しており、一方、構造的結合は保存されていた。

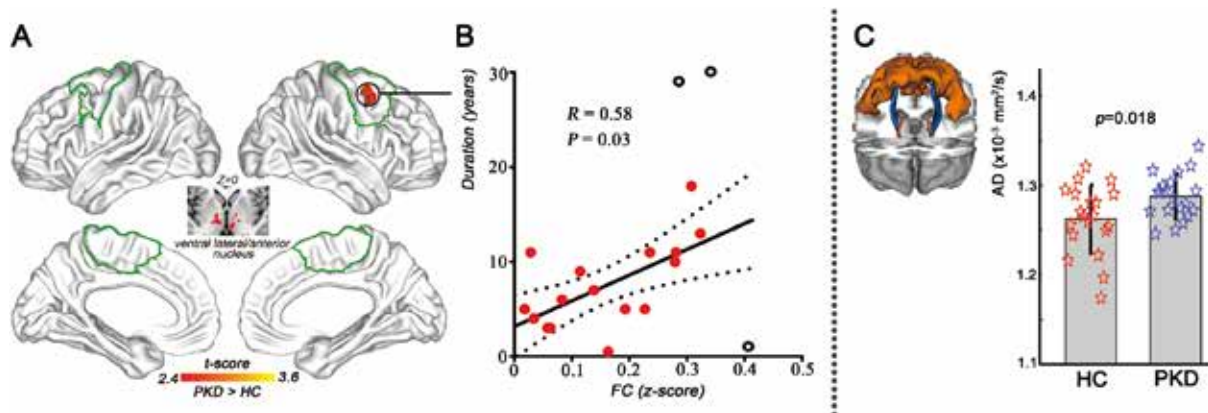


Figure 2 発作性運動誘発性ジスキネジア (paroxysmal kinesigenic dyskinesia; PKD) 患者の視床外側腹側核 / 視床前腹側核と運動野 / 前運動野内の外側運動野との機能的結合 (functional connectivity; FC) は、健常対照被験者 (healthy control; HC) との比較において、有意に亢進している (A)。脳表面の緑色の線は、運動野 / 前運動野の境界を示す。FCは PKD の罹病期間と正の相関を示した (B)。黒色の丸は外れ値、破線は 95% 信頼区間を示す。PKD 患者では、視床外側腹側核 / 視床前腹側核と運動野 / 前運動野との間の構造的結合において、軸方向拡散係数 (axial diffusivity; AD) の上昇が認められた (C)。脳の模式図は、視床核と運動野 / 前運動野およびこれらを接続する神経線維の走行 (fiber track) を示す。

結論 -----
 視床 - 運動野 / 前運動野の結合状態の亢進から、発作性運動誘発性ジスキネジア患者における視床と運動野との間の伝達異常が示唆される。また、*PRRT2* 変異患者にみられる視床 - 前頭前皮質の結合状態の低下は、*PRRT2* 変異が視床 - 前頭前皮質の非効率的な統合をもたらすこ

とを示す可能性がある。今回の知見から、発作性運動誘発性ジスキネジアの病態生理学的機序における視床 - 皮質の結合異常の重要な役割について、理解が深まるものと考えられる。

(監訳：宇川 義一)

● **KEY WORD** ● 機能的結合, 発作性運動誘発性ジスキネジア, *PRRT2*変異, 視床 - 大脳皮質ネットワーク, 白質トラクトグラフィ (tractography)

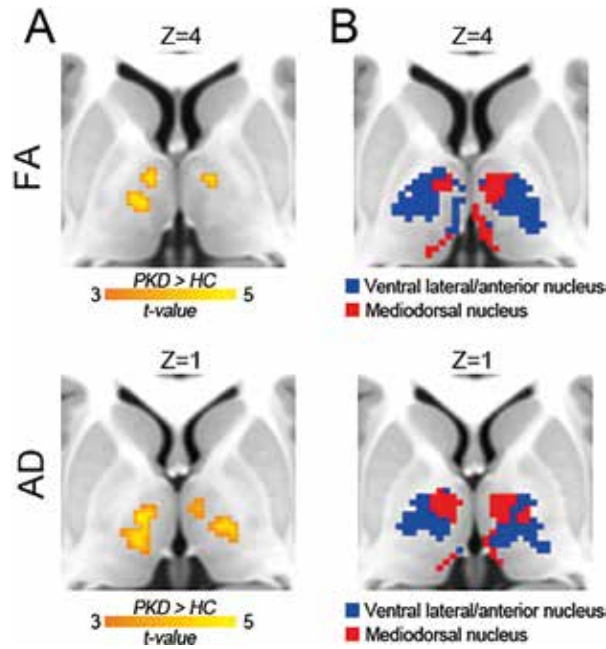


Figure 3 PKD 患者の視床背内側核および視床外側腹側核 / 視床前腹側核の [偽発見率 (false discovery rate; FDR) で補正した] 拡散異方性比率 (fractional anisotropy; FA) および AD は、HC との比較において有意に上昇している (A)。視床背内側核のマスク (赤色) と視床外側腹側核 / 視床前腹側核のマスク (青色) の描写 (B)。

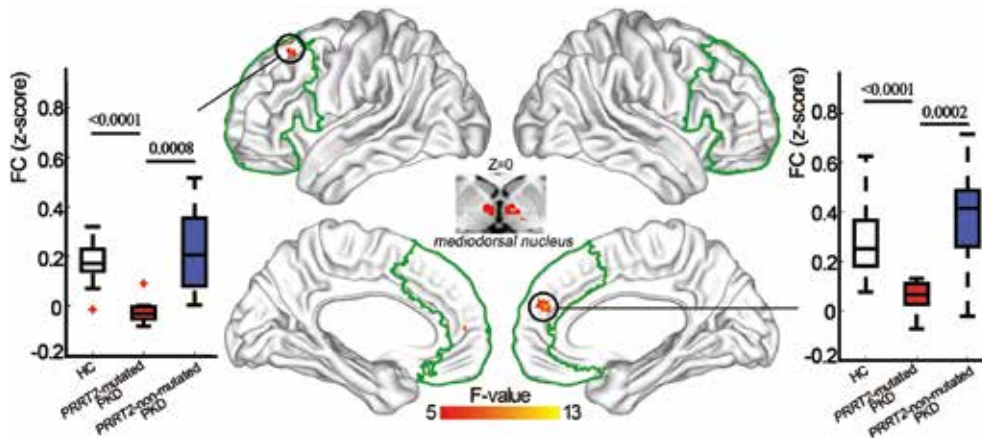


Figure 4 視床背内側核と右前帯状皮質との間および視床背内側核と左背外側前頭前皮質との間の FC について、一元配置共分散分析 (analysis of covariance; ANCOVA) で有意差が認められた。箱ひげ図は、HC、*PRRT2* 変異患者、*PRRT2* 変異を保有しない患者における FC の比較を表す。脳表面の緑色の線は、前頭前皮質の境界を示す。

姿勢制御障害と睡眠障害を伴うパーキンソン病における 大脳脚橋核ネットワークの機能異常

Pedunculopontine Network Dysfunction in Parkinson's Disease With Postural Control and Sleep Disorders

,*,*****Cecile Gallea, PhD, Claire Ewencyk, MD, Bertrand Degos, MD, Marie-Laure Welter, MD, PhD, David Grabli, MD, PhD, Smaranda Leu-Semenescu, MD, PhD, Romain Valabregue, PhD, Pierre Berroir, MS, Lydia Yahia-Cherif, PhD, Eric Bertasi, MS, Sara Fernandez-Vidal, PhD, Eric Bardinet, PhD, Emmanuel Roze, MD, PhD, Habib Benali, PhD, Cyril Poupon, PhD, Chantal François, MD, PhD, Isabelle Arnulf, MD, PhD, Stéphane Lehéricy, MD, PhD, and Marie Vidailhet, MD, PhD

*Centre de Neuroimagerie de Recherche (CENIR), Institut du Cerveau et de la Moelle, ICM, Paris, France

**Inserm, U 1127, Paris, France

***CNRS, UMR 7225, Paris, France

****Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, UMR S 1127, Paris, France

*****Institut du Cerveau et de la Moelle épinière, ICM, Paris, France

Movement Disorders, Vol. 32, No. 5, 2017, pp. 693–704

背景

本研究の目的は、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者の姿勢制御障害と睡眠障害に介在する、大脳脚橋核ネットワークの機能異常について検討することである。

方法

本研究は、(1) 姿勢制御障害と REM 睡眠行動障害 (以降、睡眠障害と略す) を伴う PD 患者 (PI+RBD+), (2) 睡

眠障害のみを伴う PD 患者 (PI-RBD+), (3) 姿勢制御障害と睡眠障害のいずれも伴わない PD 患者 (PI-RBD-), (4) 健常ボランティア (HV) を対象とした。姿勢制御は、臨床スコアと歩行開始時の生体力学的記録により評価した。ビデオを用いた睡眠ポリグラフ検査、日中の眠気に関する被験者の自己評価、安静時の機能的 MRI 検査も行った。

Table 1 被験者の臨床的特徴

	HV	PD _{PI-RBD-}	PD _{PI-RBD+}	PD _{PI+RBD+}	F	P
Age	59.8 ± 8.0	57.9 ± 8.8	62.4 ± 6.4	61.9 ± 9.4	1.11	0.35
Evolution duration	NA	8.6 ± 4.2	8.7 ± 3.7	9.0 ± 2.7	0.04	0.95
Motor scales (ON-levodopa)						
Levodopa equivalent dose (mg)	NA	550.2 ± 148.9	773.4 ± 264.3	854.3 ± 235.7 ^{c,d}	6.98	0.0021
UPDRS-III	NA	10.8 ± 6.5	15.7 ± 7.8	21.4 ± 9.4 ^e	6.6	0.0029
Appendicular score	NA	9.2 ± 5.6	13.0 ± 6.8	15.4 ± 7.7	3.1	0.052
Axial score	NA	1.6 ± 1.2	2.7 ± 1.8	5.9 ± 2.3 ^{k,l}	23.2	< 0.0001
Self-paced gait speed	1.09 ± 0.14	1.11 ± 0.18	1.04 ± 0.14	0.99 ± 0.17	1.77	0.16
FOG/FOG-falls/Falls	0/0/0	1/0/1	1/1/0	6/1/3	na	na
Stand-walk-sit time (s)	11.0 ± 1.3 ^j	11.4 ± 1.0	12.0 ± 1.5	14.3 ± 3.1 ^h	10.8	< 0.0001
Functional reach test (cm)	41.6 ± 6.1	38.5 ± 5.1	39.7 ± 6.5	36.9 ± 5.7	2.01	0.12
Neuropsychological tests						
<i>Cognitive tests</i>						
MMSE	28.8 ± 1.1	28.3 ± 1.2	27.9 ± 1.9	27.4 ± 2.0 ^a	2.77	0.047
MDRS	140.0 ± 2.6	139.8 ± 2.7	135.9 ± 4.7 ^{b,d}	136.0 ± 4.5 ^{b,d}	7.17	0.0003
<i>Emotional tests</i>						
MADRS (depression)	4.3 ± 4.3	8.1 ± 5.0	7.8 ± 4.0	11.3 ± 7.2 ^g	6.26	0.0008
BAS (anxiety)	3.6 ± 2.6	5.6 ± 4.0	6.8 ± 4.0 ^a	8.6 ± 4.2 ^g	6.74	0.0004
Starkstein (apathy)	5.2 ± 4.0	7.6 ± 4.5	9.4 ± 4.4 ^a	10.1 ± 5.4 ^d	4.92	0.0036
Gait initiation assessment						
APA duration (ms)	520.4 ± 49.8	510.0 ± 76.5	557.8 ± 62.9	598.1 ± 121.7 ^{a,c}	4.33	0.0073
APAx (m)	0.041 ± 0.013	0.040 ± 0.01	0.039 ± 0.015	0.033 ± 0.01	1.49	0.23
APAy (m)	0.052 ± 0.018	0.052 ± 0.012	0.051 ± 0.016	0.039 ± 0.016	2.51	0.065
Sleep assessment						
Tonic activity in REM sleep (%)	3.7 ± 7.1	6.5 ± 11.7	46.7 ± 33.2 ^{h,j}	49.6 ± 38.5 ^{h,j}	17.25	< 0.0001
Epworth	4.5 ± 3.0	6.6 ± 5.1	9.1 ± 4.9 ^d	9.3 ± 5.2 ^d	5.61	0.0016

すくみ足 (freezing of gait; FOG) と転倒 (falls) を除き、結果は平均 ±SD で示す (“FOG” は FOG がみられた患者数, “FOG-falls” は FOG に関連した転倒がみられた患者数, “Falls” は FOG と無関係の転倒がみられた患者数を示す。na = 該当せず)。APAx = 予測的な姿勢調節 (anticipatory postural adjustment; APA) における足圧中心の内 - 外方向 (x) の移動, APAY = APA における足圧中心の前 - 後方向 (y) の移動。一元配置 ANOVA に続き、Tuckey の honestly significant difference (HSD) 検定を実施。

^a*p* < 0.05, PD と健常ボランティア (healthy volunteer; HV) との比較, ^b*p* < 0.05, 姿勢反射障害 (postural instability; PI) + REM 睡眠行動障害 (REM sleep behavior disorder; RBD) + および PI-RBD+ と PI-RBD- との比較, ^c*p* < 0.05, PI+RBD+ と PI-RBD+ との比較, ^d*p* < 0.01, PD と HV との比較, ^e*p* < 0.01, PI+RBD+ および PI-RBD+ と PI-RBD- との比較, ^f*p* < 0.01, PI+RBD+ と PI-RBD+ との比較, ^g*p* < 0.001, PD と HV との比較, ^h*p* < 0.001, PI+RBD+ および PI-RBD+ と PI-RBD- との比較, ⁱ*p* < 0.001, PI+RBD+ と PI-RBD+ との比較, ^j*p* < 0.0001, PD と HV との比較, ^k*p* < 0.0001, PI+RBD+ および PI-RBD+ と PI-RBD- との比較, ^l*p* < 0.0001, PI+RBD+ と PI-RBD+ との比較。

結果 -----
 姿勢制御障害と睡眠障害を伴う患者では、歩行開始時の予測的姿勢調節 (anticipatory postural adjustment) の時間がより長かった。また、歩行動作ネットワークにおける大脳脚橋核と補足運動野との機能的結合が低下しており、予測的な姿勢調節の時間との負の相関が認められた。睡眠障害を伴う患者の両群で、覚醒ネットワークにおける大脳脚橋核と前部帯状回皮質との機能的結合の低下がみられ、これは日中の眠気と相関した。睡眠障害を伴う患者の両群で、覚醒ネットワークの機能異常の程度と歩

行動作ネットワークの機能的結合の程度との間に関連が認められたが、睡眠障害を伴わない患者群と健常ボランティア群では、この関連は認められなかった。

結論 -----
 本研究の結果から、臨床徴候の基礎となる大脳脚橋核ネットワークの機能的神経解剖学的所見と、PDにおける睡眠障害と姿勢制御障害との相互依存関係が明らかになった。

(監訳：坪井 義夫)

● **KEY WORD** ● 予測的姿勢調節, 補足運動野, REM 睡眠行動障害, 前部帯状回皮質

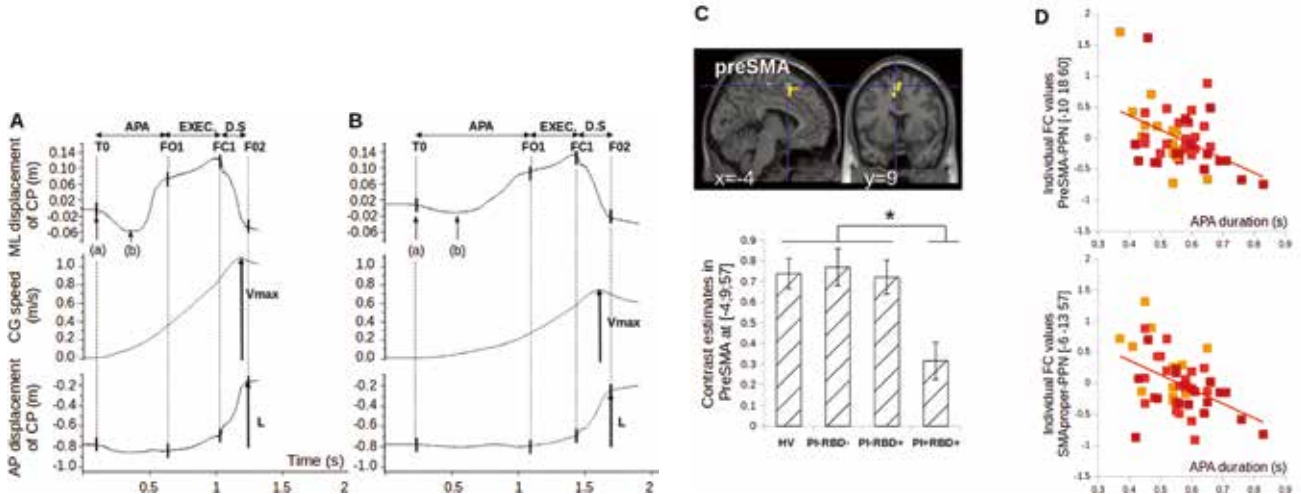


Figure 1 予測的姿勢調節とPPNの歩行動作ネットワークの機能的結合。(A, B) 代表的な健常ボランティア1例 (A), PI + RBD+群の姿勢制御障害を伴うPD患者1例 (B) における歩行開始時の生体力学的パラメータ。曲線は上から順に、内-外方向のCPの移動、前-後方向の重心移動速度、前-後方向のCPの移動を示す。APA = 予測的姿勢調節期 (anticipatory postural adjustment phase), Exec = 踏み出し期 (step execution phase), DS = 両脚支持期 (double-stance phase), CP = 足圧中心 (foot center of pressure), CG = 重心 (center of gravity), V_{max} = 最初の1歩の終了時における前-後方向の最大速度 (anteroposterior maximal speed at the end of the first step), L = 歩幅 (step length), TO = 最初の検出可能な歩行動作 (first detectable movement), FO = 足部離地 (foot-off), FC = 足部接地 (foot contact), ML = 内-外 (mediolateral), AP = 前-後 (anteroposterior)。(a) APAの開始, (b) 右 (支持) 脚の歩行動作の準備における左方向へのピーク。(C) 上図: PI+RBD+群の特異的異常を特定するための, conjunction解析のコントラストによる群の結果を示す統計のパラメトリックマップ (Statistical Parametric Mapping; SPM) [(PI+RBD+ < PI-RBD+) ∈ (PI+RBD+ < PI-RBD-) ∈ (PI+RBD+ < HV), p < 0.001 (未補正), 一元配置ANOVA]。クラスターはSPMの解剖学的テンプレートに重ね合わせている。SMA = 補足運動野。下図: 各群の前補足運動野 (pre-SMA) (上図に示す) における最大値 (global maxima) の平均血中酸素レベル依存性 (blood oxygen level-dependent; BOLD) 反応を示すグラフ (p < 0.05, 一元配置ANOVA, クラスターレベルで多重比較について補正, 隣接する25ボクセルをクラスターの閾値とした)。(D) PPNの歩行動作ネットワークの機能的結合とAPAの時間との重回帰分析の結果を示すグラフ (p < 0.05, クラスターレベルで多重比較について補正, 隣接する25ボクセルをクラスターの閾値とした)。データの分散と回帰直線 (赤色) を pre-SMA の最大値 (global maxima) について示す (茶色: PI+RBD+, 赤色: PI-RBD+, 橙色: PI-RBD-)。回帰分析における機能的結合の値は平均を中心とする。FC = 機能的結合 (functional connectivity), PPN = 大脳脚橋核 (pedunclopontine nucleus), APA = 予測的姿勢調節 (anticipatory postural adjustment), HV = 健常ボランティア (healthy volunteer), PI = 姿勢反射障害 (postural instability), RBD = REM 睡眠行動障害 (REM sleep behavior disorder)

LRRK2 関連パーキンソン病の前駆期：臨床および画像研究

The Prodromal Phase of Leucine-Rich Repeat Kinase 2-Associated Parkinson Disease: Clinical and Imaging Studies

***Claustre Pont-Sunyer MD, Eduardo Tolosa MD, Chelsea Caspell-Garcia MS, Christopher Coffey PhD, Roy N. Alcalay MD, MSc, Piu Chan MD, John E. Duda MD, Maurizio Facheris MD, MSc, Rubén Fernández-Santiago PhD, Kenneth Marek MD, Francisco Lomeña MD, Connie Marras MD, PhD, FRCP, Elisabet Mondragon MD, Rachel Saunders-Pullman MD, MPH, and Bjorg Waro MD, on behalf of LRRK2 Cohort Consortium**

**Parkinson's Disease and Movement Disorders Unit, Neurology Service, Hospital Clinic de Barcelona, Universitat de Barcelona, Institut d'Investigacions Biomediques August Pi I Sunyer (IDIBAPS), Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), Barcelona, Spain*

***Neurology Unit, Hospital General de Granollers, Universitat Internacional de Catalunya, Granollers, Spain*

Movement Disorders, Vol. 32, No. 5, 2017, pp. 726–738

背景

無症候性でパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) を発症していない *LRRK2* 変異保有者は、PD の発症リスクが高い。臨床像および神経画像所見の検討により、*LRRK2* 変異の保有との関連が示されたり、PD への phenoconversion のリスクが高い人を特定できる可能性がある。

目的

無症候性の *LRRK2* 変異保有者において、臨床的特徴およびドパミントランスポーター SPECT 画像の特徴を検討する。

方法

G2019S *LRRK2* を保有する PD 患者の血縁者のうち変異保有者 342 例と非保有者 259 例、R1441G *LRRK2* を保有する PD 患者の血縁者のうち変異保有者 39 例と非保有者 31 例を評価した。運動症状と非運動症状は、特異的尺度と質問票を用いて評価した。神経画像検査の定量的データを *LRRK2* 変異保有者 81 例および非保有者 41 例から入手し、比較した。

結果

G2019S 保有者は非保有者と比較して、運動症状スコア

Table 1 G2019S および R1441G 変異の PD 未発症保有者 (nonmanifesting carrier; NMC) と PD 未発症非保有者 (nonmanifesting noncarrier; NMNC) における背景因子と運動徴候

Variable	NMC G2019S	NMNC G2019S	OR (95% CI) (REF = NMNC)	P Value	NMC R1441G	NMNC R1441G	OR (95% CI) (REF = NMNC)	P Value
Demographic and habits								
Age	N = 342	N = 259		0.689	N = 39	N = 31		0.018
Mean (SD; range)	51.58 (15.6; 19-88)	51.12 (16.4; 18-89)			51.59 (12.2; 29-78)	53.84 (15.1; 31-83)		
Sex (%)	N = 344	N = 261		0.148	N = 39	N = 31		<0.001
Female	201 (58.43)	142 (54.41)			20 (51.28)	21 (67.74)		
Male	143 (41.57)	119 (45.59)			19 (48.72)	10 (32.26)		
Race (%)	N = 344	N = 261		0.019	N = 39	N = 31		NA ^a
Caucasian	282 (81.98)	258 (98.85)			39 (100.00)	31 (100.00)		
Arab-Berber	62 (18.02)	0 (0.00)			0 (0.00)	0 (0.00)		
Other	0 (0.00)	3 (1.15)			0 (0.00)	0 (0.00)		
Education level (%)	N = 278	N = 260		0.041	N = 39	N = 31		0.931
Elementary/middle school or equivalent	26 (9.35)	15 (5.77)			14 (35.90)	13 (41.94)		
High school or equivalent	54 (19.42)	44 (16.92)			15 (38.46)	9 (29.03)		
College/university or equivalent	99 (35.61)	80 (30.77)			10 (25.64)	7 (22.58)		
Post college/university	99 (35.61)	121 (46.54)			0 (0.00)	2 (6.45)		
Regular coffee drinker in lifetime (%)	N = 305	N = 218		0.529	N = 39	N = 31		NA ^a
No	61 (20.00)	37 (16.97)			0 (0.00)	4 (12.90)		
Yes	244 (80.00)	181 (83.03)			39 (100.00)	27 (87.10)		
Regular smoker in lifetime (%)	N = 195	N = 158		0.289	N = 26	N = 16		NA ^a
No	67 (34.36)	61 (38.61)			5 (19.23)	0 (0.00)		
Yes	128 (65.64)	97 (61.39)			21 (80.77)	16 (100.00)		
Motor assessment								
Adjusted scores for age, sex, and site								
UPDRS Part II score (ON)	N = 201	N = 185	—	0.975	N = 38	N = 29	—	<0.001
Adjusted mean (95% CI)	0.56 (0.34, 0.79)	0.56 (0.40, 0.71)			0.50 (0.48, 0.53)	0.60 (0.57, 0.62)		
UPDRS Part III score	N = 252	N = 221	—	0.001	N = 39	N = 28	—	<0.001
Adjusted mean (95% CI)	2.88 (2.36, 3.39)	1.64 (1.31, 1.97)			1.37 (1.15, 1.60)	1.08 (1.00, 1.15)		
UPDRS-III 0 to 7 (%)	221 (87.70)	215 (97.29)	0.13 (0.05, 0.32)	<0.001	37 (94.87)	28 (100.00)	NA ^a	NA ^a
UPDRS-III > 7 (%)	31 (12.30)	6 (2.71)			2 (5.13)	0 (0.00)		

^aNMNC 全例が 1 カテゴリーのみに属しており、*p* 値および OR は算出できなかった。SD = 標準偏差、OR = オッズ比、NA = 該当せず

が高く、放射性リガンドの取り込みが低下していたが、非運動症状スコアに差は認められなかった。R1441G保有者は非保有者と比較して、運動症状スコアが高く、放射性リガンドの取り込みが低下しており、抑うつ、自律神経障害およびRBDスクリーニング質問票（REM Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire）のスコアが高かったが、認知機能スコアはより良好であった。G2019S保有者の中では、「軽度の運動徴候」を伴う1群が特定され、その特徴として、年齢が有意に高く、嗅覚が不良であり、放射性リガンドの取り込みが低下していた（一般化推定方程式による）。

結論 -----
G2019S保有者およびR1441G保有者は、その血縁者の非保有者とは異なり、運動症状スコアがより高く、放射性リガンドの取り込みがやや低下していた。G2019S保有者は、R1441G保有者と比較して非運動症状が軽度であり、異なる非運動症状プロファイルが観察された。G2019S保有者では、既知の前駆的所見がみられる1群が特定された。こうした群で明らかなパーキンソニズムの発症に関する短期的なリスクが高いか否かを判断するには、長期研究が必要である。

（監訳：野元 正弘）

● KEY WORD ● パーキンソン病, LRRK2変異, 前駆期, 非運動症状

Table 2 G2019S および R1441G 変異の NMC と NMNC における非運動徴候

Variable	NMC G2019S (N = 342)	NMNC G2019S (N = 259)	OR (95% CI) (REF = NMNC)	P Value	NMC R1441G (N = 39)	NMNC R1441G (N = 31)	OR (95% CI) (REF = NMNC)	P Value
Olfactory features								
UPSIT total score	N = 255	N = 230			N = 39	N = 29		
Mean (SD)	32.50 (5.6)	32.26 (5.3)	—	0.546	29.10 (5.8)	28.79 (5.8)	—	0.712
UPSIT score adjusted for age, sex, and site	N = 254	N = 228			N = 39	N = 29		
Adjusted mean (95% CI)	32.54 (31.70, 33.38)	32.11 (31.80, 32.43)	—	0.281	29.06 (28.71, 29.41)	28.94 (27.93, 29.94)	—	0.856
Hyposmic UPSIT according to age and sex adjusted for site								
Normal UPSIT score	182 (71.65%)	158 (69.30%)	0.89	0.458	16 (41.03%)	8 (27.59%)	0.55	0.141
Hyposmic UPSIT score	72 (28.35%)	70 (30.70%)	(0.66, 1.20)		23 (58.97%)	21 (72.41%)	(0.25, 1.22)	
Cognitive and mood features								
UPDRS Part I score adjusted for age, sex, education, and site	N = 247	N = 211			N = 39	N = 31		
Adjusted mean (95% CI)	0.79 (0.54, 1.05)	0.79 (0.62, 0.96)	—	0.976	0.44 (0.19, 0.70)	0.39 (0.11, 0.68)	—	0.002
MoCA total score adjusted for age, sex, education, and site								
Adjusted mean (95% CI)	26.25 (25.91, 26.59)	26.24 (25.78, 26.71)	—	0.984	26.77 (26.74, 26.80)	25.70 (25.68, 25.72)	—	<0.001
Normal score 26 to 30	184 (70.50%)	180 (75.00%)	1.16	0.173	23 (57.1%)	16 (53.33%)	0.59	0.166
Abnormal score 0 to 25	77 (29.50%)	60 (25.00%)	(0.94, 1.45)		12 (34.29%)	14 (46.67%)	(0.28, 1.25)	
GDS total score adjusted for age, sex, education, and site	N = 242	N = 218			N = 38	N = 31		
Adjusted mean (95% CI)	2.27 (1.93, 2.60)	2.36 (1.78, 2.94)	—	0.793	1.55 (1.35, 1.76)	1.10 (0.71, 1.50)	—	<0.001
Normal score 0 to 4	210 (86.78%)	183 (83.94%)	0.74 (0.33, 1.66)	0.467	35 (92.11%)	30 (96.77%)	3.33 (0.36, 30.40)	0.287
Depression score 5 to 15								
Dysautonomic symptoms	32 (13.22%)	35 (16.06%)			3 (7.89%)	1 (3.23%)		
SCOPA-AUT (adjusted mean [95% CI] for age, sex, and site)								
Total score	7.38 (6.24, 8.52)	7.44 (6.66, 8.22)	—	0.858	7.98 (7.85, 8.10)	5.61 (4.06, 7.16)	—	0.001
Total score w/o sexual dysfunction	6.77 (5.55, 7.98)	6.65 (6.11, 7.20)	—	0.774	7.21 (6.95, 7.47)	5.44 (3.94, 6.94)	—	0.049
Upper digestive tract	0.73 (0.55, 0.92)	0.66 (0.59, 0.73)	—	0.554	0.56 (0.56, 0.57)	0.19 (0.13, 0.24)	—	<0.001
Constipation	0.65 (0.54, 0.76)	0.82 (0.59, 1.05)	—	0.031	0.92 (0.60, 1.23)	0.73 (0.54, 0.93)	—	0.002
Urinary function	2.96 (2.31, 3.60)	3.12 (2.96, 3.28)	—	0.647	3.41 (3.20, 3.61)	2.88 (2.02, 3.75)	—	0.339
Cardiovascular function	0.49 (0.33, 0.65)	0.49 (0.41, 0.56)	—	0.928	0.36 (0.29, 0.43)	0.37 (0.36, 0.38)	—	0.848
Thermoregulatory function	1.56 (1.20, 1.92)	1.27 (0.92, 1.62)	—	0.013	1.67 (1.44, 1.90)	1.21 (0.77, 1.66)	—	0.186
Pupillomotor function	0.37 (0.25, 0.50)	0.30 (0.23, 0.36)	—	0.130	0.29 (0.23, 0.34)	0.06 (0.02, 0.10)	—	<0.001
Sexual dysfunction men								
	N = 115	N = 103			N = 14	N = 9		
	0.61 (0.33, 0.90)	0.50 (0.36, 0.65)	—	0.590	0.49 (-0.55, 1.52)	0.36 (0.09, 0.62)	—	0.846
Sexual dysfunction women								
	N = 167	N = 107			N = 18	N = 16		
	0.69 (0.44, 0.95)	1.02 (0.67, 1.37)	—	0.178	1.02 (0.88, 1.17)	0.10 (0.07, 0.13)	—	<0.001
Sleep features								
Epworth Sleepiness Scale adjusted for age and site								
Adjusted mean (95% CI)	4.82 (2.87, 6.77)	6.24 (5.37, 7.11)	—	0.152	5.69 (5.58, 5.79)	5.17 (4.46, 5.88)	—	0.091
Normal score 0 to 9	144 (85.21%)	89 (85.58%)	1.03	0.937	34 (87.18%)	28 (90.32%)	1.34	0.031
Pathological EDS > 9	25 (14.79%)	15 (14.42%)	(0.50, 2.12)		5 (12.82%)	3 (9.68%)	(1.03, 1.75)	
RBD Questionnaire score adjusted for age and site								
Adjusted mean (95% CI)	2.54 (2.23, 2.85)	2.53 (2.20, 2.85)	—	0.846	1.52 (1.39, 1.65)	0.75 (0.68, 0.82)	—	<0.001
No RBD 0 to 4	91 (81.98%)	86 (81.90%)	1.00	0.990	32 (86.49%)	29 (100.00%)	NA ^a	NA ^a
Possible RBD 5 to 13	20 (18.02%)	19 (18.10%)	(0.60, 1.67)		5 (13.51%)	0 (0.00%)		

各変数について入手できた被験者数も示す。

N = 被験者数, NA = 該当せず, OR = オッズ比, SD = 標準偏差

パーキンソン病およびパーキンソン病の薬物療法に伴い腸内微生物叢に特異的特徴（シグネチャー）がみられる

Parkinson's Disease and Parkinson's Disease Medications Have Distinct Signatures of the Gut Microbiome

*Erin M. Hill-Burns, PhD, Justine W. Debelius, PhD, James T. Morton, BS, William T. Wissemann, BA, Matthew R. Lewis, MS, Zachary D. Wallen, MS, Shyamal D. Peddada, PhD, Stewart A. Factor, DO, Eric Molho, MD, Cyrus P. Zabetian, MD, MS, Rob Knight, PhD, and Haydeh Payami, PhD

*Department of Neurology, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama, USA

Movement Disorders, Vol. 32, No. 5, 2017, pp. 739-749

背景 -----
消化管とパーキンソン病（Parkinson's disease; PD）との関連については、膨大なエビデンスが得られている。PDのいくつかの所見は腸内微生物叢の腸内毒素症によって説明できる。

目的 -----
本研究の目的は、PDが腸内微生物叢の腸内毒素症に関与するか否かを明らかにし、交絡因子の影響を解き明かすことと、研究対象候補となる微生物分類群と機能的経路を特定することである。

方法 -----
PD患者197例と対照被験者130例を検討した。糞便検体からDNAを抽出し、16S rRNA遺伝子配列解析によって微生物の構成を特定した。薬物療法、食事、消化管症状、背景因子を含む、39項目の潜在的交絡因子に関するメタデータを収集した。統計解析では、潜在的交絡因子の調整と多重検定の補正を行った。微生物全体の構成、微生物分類群の存在量、機能的経路の差を検討した。

結果 -----
PD ($p = 4E-5$)、米国内の居住地 ($p = 3E-3$)、年齢 ($p = 0.03$)、性別 ($p = 1E-3$)、食事中的果物/野菜 ($p = 0.01$)に関連して微生物の独立した特徴（シグネチャー）

が認められた（置換多変量分散分析による）。PD患者では、カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ阻害薬 ($p = 4E-4$) と抗コリン薬 ($p = 5E-3$) に関連して独立したシグナルが認められ、カルビドパ/レボドパ ($p = 0.05$) でもボーダーラインのシグナルが認められた（置換多変量分散分析による）。本研究では、*Bifidobacteriaceae*, *Christensenellaceae*, [*Tissierellaceae*], *Lachnospiraceae*, *Lactobacillaceae*, *Pasteurellaceae*, *Verrucomicrobiaceae* の各科の存在量に有意な変化が認められた（ANCOM, Kruskal-Wallis 検定による）。微生物の機能の予測から、植物由来化合物の代謝や生体異物の分解を含む、多数の経路の変化が特定された。

結論 -----
PDは、腸内微生物叢の腸内毒素症を伴う。これまでの研究では様々な異なる知見が認められているが、今回の研究ではこれらを融合する結果が得られた。本結果から、いくつかの微生物分類群の存在量の変化が明らかになり、これらの微生物が関与する機能的経路の候補が特定され、また、PDの薬物療法による微生物叢への独立した影響も実証された。本知見から、PDの病態生理と治療について新たな糸口と検証可能な仮説が得られた。

（監訳：高橋 良輔）

● KEY WORD ● パーキンソン病, 薬物療法, 交絡, 腸内微生物叢, 機能的経路

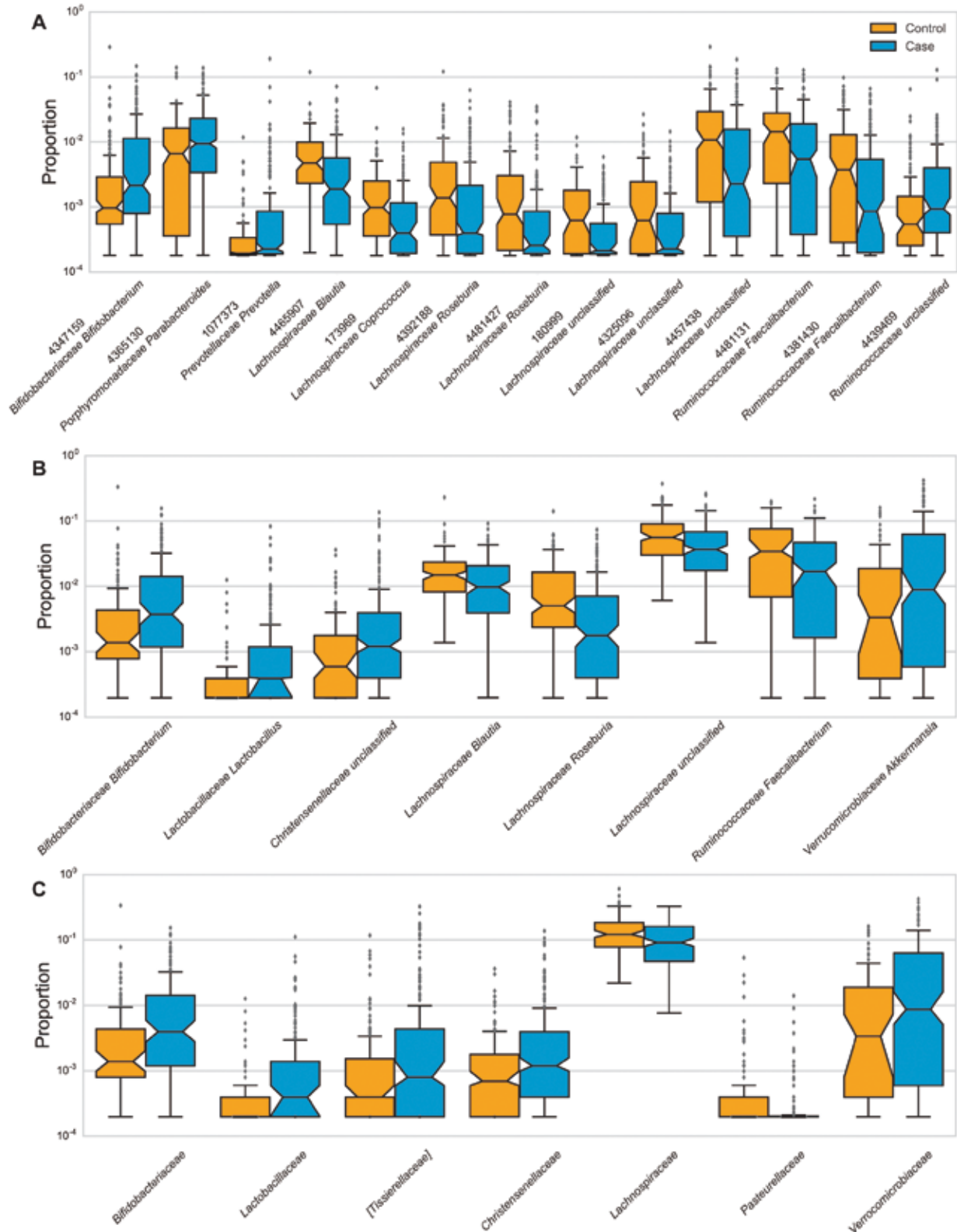


Figure 1 PDとの関連が認められる微生物分類群の相対的存在量。箱ひげ図は、対照被験者（橙色）とPD患者（青色）との間で有意差が認められた。(A) 13の操作的分類単位 (OTU), (B) 8つの属, (C) 7つの科の存在量を示す。分類群は、(A) OTU ID, 科名, 属名, (B) 科名, 属名, (C) 科名で示す。相対的存在量 (比率) はy軸に対数目盛 (\log_{10}) でプロットする。箱ひげ図の各箱の切り込みは中央値の信頼区間を示す。各箱の下部, 中央部, 上部の境界線は, 存在量の第1四分位数, 第2四分位数 (中央値), 第3四分位数を示す。箱ひげ図のひげ (箱の上部と下部から出る直線) は, 四分位範囲の1.5倍の点まで伸びている。ひげよりも上部にある点は外れ値である。注意点として, 中央値の信頼区間の相対的位置は, 群間差の視覚的な代理指標にすぎない。統計学的検定は平均値について実施した。

早期パーキンソン病における低用量の rasagiline/ プラミペキソール配合剤 (P2B001) の無作為化試験

A Randomized Trial of a Low-Dose Rasagiline and Pramipexole Combination (P2B001) in Early Parkinson's Disease

***C. Warren Olanow, MD, Karl Kieburtz, MD, Mika Leinonen, MSc, Lawrence Elmer, MD, Nir Giladi, MD, Robert A. Hauser, MD, Olga S. Klepiskaya, MD, David L. Kreitzman, MD, Mark F. Lew, MD, David S. Russell, MD, Shaul Kadosh, MSc, Pninit Litman, PhD, Hadas Friedman, MSc, Nurit Linvah, PhD, and for the P2B Study Group

*Clintrex LLC, Rye, New York, USA

**Mount Sinai School of Medicine, New York, New York, USA

Movement Disorders, Vol. 32, No. 5, 2017, pp. 783–789

背景

Rasagiline およびプラミペキソールは、それぞれに特異的で併用すると相乗作用を示しうる機序を介して、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者の線条体のドパミン作動性伝達を改善する。プラセボ対照試験を実施し、新規の徐放性低用量 rasagiline/プラミペキソール配合剤 (P2B001) (2 用量) が未治療の早期 PD 患者において有効で安全性プロファイルが良好であるか否かを評価した。

方法

12 週間の多施設共同二重盲検プラセボ対照試験において、未治療の早期 PD 患者を、P2B001 (プラミペキソール

0.3 mg/rasagiline 0.75 mg), P2B001 (プラミペキソール 0.6 mg/rasagiline 0.75 mg) またはプラセボの 1 日 1 回投与に無作為に割り付けた (1 : 1 : 1)。主要評価項目は、Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) 総スコアの試験開始時から最終受診日までの変化であり、プラセボと比較した。副次的評価項目として、UPDRS が 4 ポイント以上低下した患者における奏効例の解析 (responder analysis) を実施し、Parkinson Disease Quality of Life Scale-39 スコア、UPDRS Part II (日常生活動作) および Part III (運動機能) スコアの変化も検討した。

結果

計 149 例の被験者を無作為に割り付け、136 例 (91.3%)

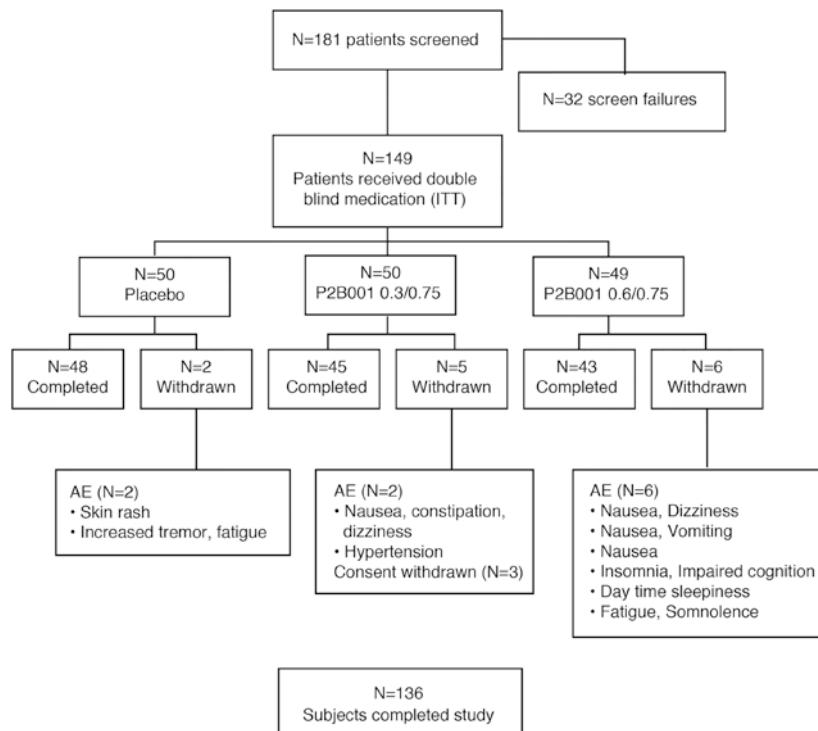


Figure 1 試験のフローチャート。ITT = intention to treat

が本試験を完了した。UPDRS 総スコアの試験開始時から最終受診時までの調整平均変化量は、プラセボとの比較において、P2B001 0.6/0.75 mg 群で -4.67 ± 1.28 ポイント ($p = 0.0004$)、P2B001 0.3/0.75 mg 群で -3.84 ± 1.25 ポイント ($p = 0.003$) であった(反復測定混合モデルによる)。奏効例の解析 ($p = 0.0002$ および $p = 0.0001$)、Parkinson Disease Quality of Life Scale-39 スコア ($p = 0.05$ および $p = 0.01$)、UPDRS Part III (運動機能) ($p = 0.02$ および $p = 0.006$) および Part II (日常生活動作) ($p = 0.005$)

および $p = 0.0004$) のサブスコアに関しても、P2B001 両用量で有意なベネフィットが認められた(反復測定混合モデルによる)。有害事象として、一過性悪心と傾眠が P2B001 投与群でより多く認められたが、これ以外はプラセボと同様であった。

結論 -----
P2B001 は早期 PD 患者の有望な治療選択肢であり、臨床的有効性は良好で、有害事象のリスクも低い。

(監訳: 望月 秀樹)

● KEY WORD ● rasagiline, プラミペキソール, P2B001, パーキンソン病

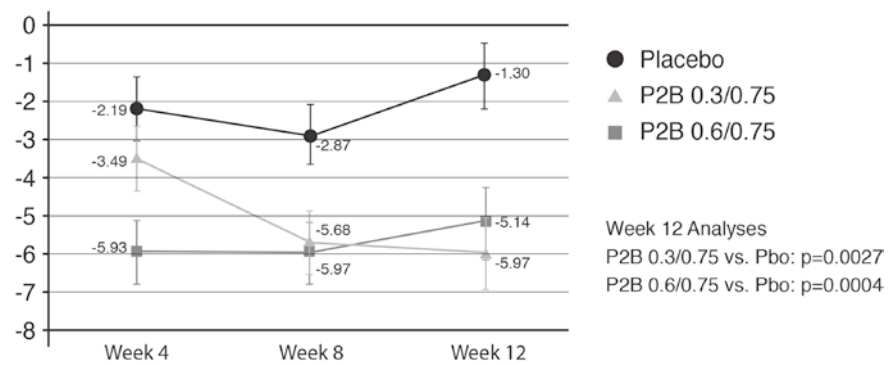


Figure 2 UPDRS 総スコアの試験開始時から各受診時までの平均変化量 ± 標準偏差。

Table 2 各評価項目における試験開始時から最終診察時までの平均調整変化量 ± 標準誤差 (SE)

Endpoint		Placebo	Pramipexole/Rasagiline 0.3 mg/0.75 mg	Pramipexole/Rasagiline 0.6 mg/0.75 mg
UPDRS Total score (primary endpoint)	Mean change ± SE	-1.31 ± 0.88	-5.15 ± 0.90	-5.97 ± 0.94
	Mean change vs placebo (95% CI)		-3.84 ± 1.25 ($P = .002$)	-4.67 ± 1.28 ($P = .0004$)
Responder analysis, ≥ 4 UPDRS points	% Responders	24%	64%	57%
	P value vs placebo		$P = .0002$	$P = .0001$
UPDRS Motor score	Mean change ± SE	-1.62 ± 0.69	-3.95 ± 0.70	-4.43 ± 0.74
	Mean change vs placebo (P)		-2.32 ± 0.98 (.0191)	-2.81 ± 1.00 (.0058)
UPDRS ADL score	Mean change ± SE	0.36 ± 0.39	-4.26, -0.39	-4.80, -0.83
	Mean change vs. Placebo (P)		-1.06 ± 0.36	-1.49 ± 0.37
PDQ-39 Total score	Mean change ± SE	0.26 ± 0.88	-1.42 ± 0.01 (.005)	-1.85 ± 0.51 (.0004)
	Mean change vs. Placebo (P)		-2.45 ± 1.24 (.0509)	-3.26 ± 1.24 (.0097)
PDQ-39 ADL score	Mean change ± SE	3.66 ± 1.44	-2.41, 0.44	-2.86, -0.84
	Mean change vs. Placebo (P)		-2.19 ± 0.88	-3.01 ± 0.89
PDQ-39 mobility score	Mean change ± SE	0.51 ± 1.27	-2.45 ± 1.24 (.0509)	-4.91, -0.010
	Mean change vs. Placebo (P)		-2.04 ± 1.45	-5.72, -0.81
PDQ-39 emotional score	Mean change ± SE	-0.98 ± 1.43	-5.70 ± 2.04 (.0059)	-3.57 ± 1.46
	Mean change vs. Placebo (P)		-9.73, -1.68	-7.24 ± 2.03 (.0005)
Epworth Sleepiness Scale	Mean change ± SE	0.09 ± 0.38	-1.77 ± 1.27	-4.18 ± 1.29
	Mean change vs. Placebo (P)		-2.27 ± 1.78 (.2044)	-4.69 ± 1.81 (.0105)
Parkinson's Disease Sleep Scale	Mean change ± SE	-1.16 ± 0.96	-5.80, 1.25	-8.26, -1.11
	Mean change vs. Placebo (P)		-3.60 ± 1.41	-5.12 ± 1.42
Beck Depression Inventory	Mean change ± SE	-0.21 ± 0.48	-2.62 ± 2.02 (.1961)	-4.13 ± 2.02 (.0423)
	Mean change vs. Placebo (P)		-6.61, 1.37	-8.12, -0.15
Parkinson's Disease Sleep Scale	Mean change ± SE	-1.16 ± 0.96	0.71 ± 0.39	0.59 ± 0.39
	Mean change vs. Placebo (P)		0.63 ± 0.54 (.2488)	0.50 ± 0.54 (.3552)
Beck Depression Inventory	Mean change ± SE	-0.21 ± 0.48	-0.44, 1.69	-0.57, 1.57
	Mean change vs. Placebo (P)		-1.12 ± 0.96	-0.26 ± 0.98
Beck Depression Inventory	Mean change ± SE	-0.21 ± 0.48	0.05 ± 1.35 (.9713)	0.91 ± 1.36 (.5077)
	Mean change vs. Placebo (P)		-2.61, 2.71	-1.79, 3.60
Beck Depression Inventory	Mean change ± SE	-0.21 ± 0.48	-1.07 ± 0.48	-0.40 ± 0.49
	Mean change vs. Placebo (P)		-0.86 ± 0.67 (.2056)	-0.19 ± 0.68 (.7789)
Beck Depression Inventory	Mean change ± SE	-0.21 ± 0.48	-2.19, 0.47	-1.53, 1.15
	Mean change vs. Placebo (P)		-2.19, 0.47	-1.53, 1.15

PDQ-39 = Parkinson Disease Quality of Life Scale-39

進行性核上性麻痺の臨床診断： Movement Disorder Society による基準

Clinical Diagnosis of Progressive Supranuclear Palsy: The Movement Disorder Society Criteria

***Günter U. Höglinger, MD, Gesine Respondek, MD, Maria Stamelou, MD, Carolin Kurz, MD, Keith A. Josephs, MD, MST, MSc, Anthony E. Lang, MD, Brit Mollenhauer, MD, Ulrich Müller, MD, Christer Nilsson, MD, Jennifer L. Whitwell, PhD, Thomas Arzberger, MD, Elisabet Englund, MD, Ellen Gelpi, MD, Armin Giese, MD, David J. Irwin, MD, Wassilios G. Meissner, MD, PhD, Alexander Pantelyat, MD, Alex Rajput, MD, John C. van Swieten, MD, Claire Troakes, PhD, MSc, Angelo Antonini, MD, Kailash P. Bhatia, MD, Yvette Bordelon, MD, PhD, Yaroslau Compta, MD, PhD, Jean-Christophe Corvol, MD, PhD, Carlo Colosimo, MD, FEAN, Dennis W. Dickson, MD, Richard Dodel, MD, Leslie Ferguson, MD, Murray Grossman, MD, Jan Kassubek, MD, Florian Krismer, MD, PhD, Johannes Levin, MD, Stefan Lorenzl, MD, Huw R. Morris, MD, Peter Nestor, MD, Wolfgang H. Oertel, MD, Werner Poewe, MD, Gil Rabinovici, MD, James B. Rowe, MD, Gerard D. Schellenberg, PhD, Klaus Seppi, MD, Thilo van Eimeren, MD, Gregor K. Wenning, MD, PhD, Adam L. Boxer, MD, PhD, Lawrence I. Golbe, MD, and Irene Litvan, MD; for the Movement Disorder Society-endorsed PSP Study Group.

*Department of Neurology, Technische Universität München, Munich, Germany

**German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE), Munich, Germany

Movement Disorders, Vol. 32, No. 6, 2017, pp. 853–864

背景

進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy; PSP) は、神経病理学的な定義に基づく疾患単位である。National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Society for PSP (NINDS-SPSP) が 1996 年に発表した臨床診断基準は、特異度に優れているが、Richardson 症候群型の PSP を除くと、他の臨床病型の PSP 症候群に関する感度は低い。

目的

エビデンスとコンセンサスに基づく PSP の臨床診断基準を提示する。

方法

PubMed, Cochrane, Medline および PSYCInfo の各データベースにおいて、1996 年以降に英語で発表され、死後診断または特異度の高い臨床診断基準を用いた論文を検索した。次に、剖検で確認された PSP および対照疾患の患者から、後向きの標準化臨床データを作成した。これに基づき、診断基準の原案を作成し、2 回のデルファイ変法による評価で最適化した。これを 2 日間の会議で体系的に議論し、コンセンサスを形成した後、さらに 3 回のデルファイ法によって改良した。

結果

臨床所見、画像所見、臨床検査所見、遺伝学的所見を定義し、PSP に関する必須の基本的特徴、必須の除外基準、状況依存的な除外基準とした。4 つの機能領域（眼球運動障害、姿勢反射障害、無動、認知機能障害）が PSP の臨床的予測因子として特定された。これらの各領域内において、診断の確実性の差をもたらす 3 つの臨床像を提示した。これらの臨床像の特異的な組み合わせにより診断基準を定義し、診断の確実性を 3 段階で示した [PSP のほぼ確実例 (probable PSP), PSP の疑い例 (possible PSP), PSP の示唆例 (suggestive of PSP)]。PSP の支持的特徴となる臨床的手がかり (clinical clue) と画像所見も提示した。

結論

本稿では、現在利用可能なエビデンスに基づき、感度および特異度の高い PSP の早期臨床診断を可能とする新基準を提示する。

(監訳：服部 信孝)

● KEY WORD ● 進行性核上性麻痺, エビデンスに基づく, コンセンサスに基づく, 臨床診断基準

Table 1 基本的特徴

B1: 必須の 適格基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. 孤発性* 2. PSP 関連症状***の初発年齢が40歳以上** 3. PSP 関連症状の緩徐な進行***
B2: 必須の 除外基準 ^a	<p>臨床所見</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. アルツハイマー病 (AD) を示唆する, 他の理由では説明のつかない顕著なエピソード記憶障害 2. 多系統萎縮症またはレビー小体病を示唆する, 他の理由では説明のつかない起立性低血圧 (起立3分後に収縮期血圧が30 mmHg以上低下, または拡張期血圧が15 mmHg以上低下) などの顕著な自律神経障害 3. レビー小体型認知症を示唆する, 他の理由では説明のつかない顕著な幻視または覚醒度の変動 4. 運動ニューロン疾患を示唆する, 他の理由では説明のつかない顕著な多椎間に及び (multisegmental) 上位および下位運動ニューロン徴候 (純粋な上位運動ニューロン徴候は除外基準ではない) 5. 血管性の病因, 自己免疫性脳炎, 代謝性脳症またはプリオン病を示唆する, 突然の発症または症状の段階的もしくは急速な進行と, それに付随する画像または臨床検査所見 6. 脳炎の既往 7. 顕著な四肢失調 8. 原因を特定可能な姿勢反射障害: 原発性感覚障害, 前庭機能障害, 重症の痙縮, または下位運動ニューロン症候群など <p>画像所見</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 脳の画像検査で証明された重症の白質脳症 2. 正常圧もしくは閉塞性水頭症: 大脳基底核, 間脳, 中脳, 橋もしくは延髄の梗塞, 出血, 低酸素性虚血性病変, 腫瘍または奇形などに関連する構造的異常
B3: 状況に 依存する 除外基準 ^{a,b}	<p>画像所見</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 突然発症または段階的進行がみられる症例では, 拡散強調画像 (DWI), 水抑制反転回復法 (fluid attenuated inversion recovery), または T2*-MRI により, 脳卒中, 皮質下梗塞と白質脳症を伴う常染色体優性脳動脈症 (CADASIL) または重症の脳アミロイド血管症を除外する 2. 非常に急速に進行する症例では, DWI-MRI で皮質および皮質下に高信号域が認められるプリオン病を除外する <p>臨床検査所見</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 大脳皮質基底核症候群型の進行性核上性麻痺 (PSP-CBS) 患者では, 初期 AD の病態 [典型的な CSF バイオマーカー所見 (すなわち総タウ/リン酸化タウ-蛋白質の増加と β-アミロイド 42 の減少の両方) または PET 画像における β-アミロイドの異常蓄積] を除外する 2. 45歳未満の患者では, 下記を除外する <ol style="list-style-type: none"> a. ウィルソン病 (例えば血清セロプラスミンの低値, 総血清銅の低値, 24時間尿中銅の高値, およびカイザー・フライシャー角膜輪) b. ニーマンピック病 C型 (血漿コレステロール-$3\beta,5\alpha,6\beta$-トリオール値, 皮膚線維芽細胞のフィリピン染色検査など) c. 副甲状腺機能低下症 d. 神経有棘赤血球症 (Bassen-Kornzweig 症候群, Levine Critchley 症候群, McLeod 症候群など) e. 神経梅毒 3. 急速に進行する患者では, 下記を除外する <ol style="list-style-type: none"> a. プリオン病 [CSF 中の 14-3-3 蛋白の高値, 神経細胞特異的エノラーゼの高値, 総タウ蛋白質の著しい高値 (> 1,200 pg/mL), または real-time quaking-induced conversion 法陽性] b. 腫瘍随伴性脳炎 (抗 Ma1, Ma2 抗体など) 4. PSP を示唆する臨床像 (消化管症状, 関節痛, 発熱, 若年, およびミオトミーのような非定型の神経学的特徴など) を有する患者では, ウィップル病 (CSF を用いた T. Whipplei DNA ポリメラーゼ連鎖反応など) を除外する <p>遺伝学的所見^c</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>MAPT</i> レアバリエント (変異) は除外基準ではないが, これらの変異が検出された場合は孤発性 PSP ではなく遺伝性 PSP であることが確定する。 2. <i>MAPT</i> H2 ハプロタイプホモ接合性は除外基準ではないが, PSP 診断の可能性は低くなる。 3. 剖検で PSP と確認された患者において, <i>LRRK2</i> と <i>Parkin</i> における稀な変異が認められているが, 因果関係は今のところ不明である。 4. 他の遺伝子における既知のレアバリエントは除外基準となっている。これらの変異により PSP と類似した臨床症状を呈するが, 神経病理学的には PSP と異なるためである。こうした変異には次のものが含まれる。 <ol style="list-style-type: none"> a. 非-<i>MAPT</i> 関連の前頭側頭型認知症 (<i>C9orf72</i>, <i>GRN</i>, <i>FUS</i>, <i>TARDBP</i>, <i>VCP</i>, <i>CHMP2B</i> など) b. PD (<i>SYNJ1</i>, <i>GBA</i> など) c. AD (<i>APP</i>, <i>PSEN1</i>, <i>PSEN2</i>) d. ニーマンピック病 C型 (<i>NPC1</i>, <i>NPC2</i>) e. Kufor-Rakeb 症候群 (<i>ATP13A2</i>) f. ベリー症候群 (<i>DCTN1</i>) g. ミトコンドリア病 (<i>POLG</i>, ミトコンドリアのレアバリエント) h. 歯状核赤核・淡蒼球ルイ体萎縮症 (<i>ATN1</i>) i. プリオン関連疾患 (<i>PRNP</i>) j. ハンチントン病 (<i>HTT</i>) k. 脊髄小脳失調 (<i>ATXN1</i>, 2, 3, 7, 17)

**MAPT* レアバリエント (変異) が, メンデル形質パターンを有する孤発性疾患の遺伝性表現型模写に至る可能性がある。

***MAPT* レアバリエント保有者は発症時年齢が低い可能性がある。

*** 神経学的障害, 認知機能障害または行動障害が新たに発現し, その後, 他の特定可能な原因がなく臨床経過中に進行する場合, PSP 関連症状とみなす。

^aPSP と臨床的に類似した症状を呈する他の疾患が示唆される。

^b示唆的 (suggestive) 臨床所見が存在する場合にのみ, 検証する必要がある。

^c少なくとも1名の第一度または第二度近親者が, メンデル遺伝形質または既知のレアバリエントを有する PSP 様症候群を呈する場合, 遺伝カウンセリングと検査を実施する。ハイリスクの家族が特定される可能性がある (既報参照⁴⁹)。提示した遺伝子のリストは現時点の知識を反映するものであり, 今後変更の可能性がある。

※日本語版注釈: Table 1 の参考文献は下記をご参照下さい。

49. Wood EM, Falcone D, Suh E, et al. Development and validation of pedigree classification criteria for frontotemporal lobar degeneration. *JAMA Neurol* 2013;70:1411-1417.

MDS の前駆期パーキンソン病に関する研究向け診断基準の検証：REM 睡眠行動障害（RBD）コホートの長期評価

Validation of the MDS Research Criteria for Prodromal Parkinson's Disease: Longitudinal Assessment in a REM Sleep Behavior Disorder (RBD) Cohort

***Seyed-Mohammad Fereshtehnejad, MD, MPH, PhD, Jacques Y. Montplaisir, MD, PhD, Amelie Pelletier, PhD, Jean-François Gagnon, PhD, Daniela Berg, MD, and Ronald B. Postuma, MD, MSc

*Department of Neurology and Neurosurgery, McGill University, Montreal, Québec, Canada

**Division of Clinical Geriatrics, Department of Neurobiology, Care Sciences and Society (NVS), Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

Movement Disorders, Vol. 32, No. 6, 2017, pp. 865–873

背景

最近、International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS) がパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の前駆期に関する診断基準を発表した。

目的

本研究の目的は、この前駆期の基準について、PD または レビー小体型認知症 (dementia with Lewy bodies; DLB) への進展の予測における診断精度と、前駆期の診断基準となっている各マーカーの独立性を検査することである。

方法

今回の前向きコホート研究は、REM 睡眠行動障害 (REM sleep behavior disorder; RBD) 患者 121 例を対象とし、1～12 年間にわたり年 1 回、追跡調査を実施した。包括的な一連の前駆期マーカーのデータを用いて、試験開始時および各追跡調査来院時において本基準の尤度比と検査後確率を算出した。

結果

RBD 患者 48 例 (39.7%) が PD/DLB に進展した。4 年後の追跡調査時における PD/DLB への進展に関して、この前駆期の診断基準による感度は 81.3%、特異度は

67.9%であった。進展の 1 年前の時点における感度は 100%であった。この基準による DLB への進展の予測精度は、発症時に認知症を伴わない PD への進展に関する予測精度よりも高かった。試験開始時に前駆期の診断基準の閾値を満たした患者は、神経変性状態への進展が有意に早かった (4.8 年 対 9.1 年, $p < 0.001$, ログランク検定)。様々な前駆期マーカーを対にして検討したところ、各マーカーが互いに独立していることが明らかになった。

結論

MDS が作成した前駆期に関する診断基準は、RBD コホートにおいて、PD/DLB の発現および進展までの期間を予測するための有望なツールであり、長期追跡調査で高い感度および特異度が認められる。前駆期の各マーカーは互いに独立して全体の尤度比に影響を及ぼし、各マーカーの尤度比の掛け合わせによる推定の信頼性は高い。今後、尤度比が高い追加のマーカーを定義し、様々な集団で長期評価および閾値の検討を行うことで、この前駆期の診断基準はさらに改善されようと考えられる。

(監訳：山本 光利)

● KEY WORD ● パーキンソン病, レビー小体型認知症 (DLB), REM 睡眠行動障害 (RBD), 前駆期の診断基準

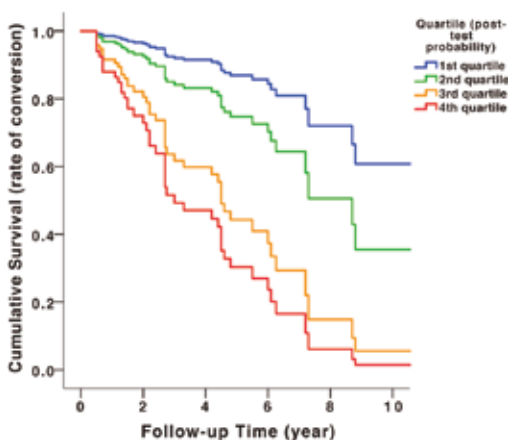


Figure 1 RBD 患者における神経変性疾患 (パーキンソンニズムまたは認知症) への進展までの期間に関する Kaplan-Meier 生存曲線。MDS の診断基準による前駆期 PD の確率 (四分位数) 別に示す。進展ハザード比 (hazard ratio; HR) は、検討対象の神経変性疾患への進展を予測する Cox 回帰モデルで求めた。試験開始時の年齢で補正し、検査後確率の様々な四分位数別に示している進展 (ログランク検定, $p < 0.001$)。

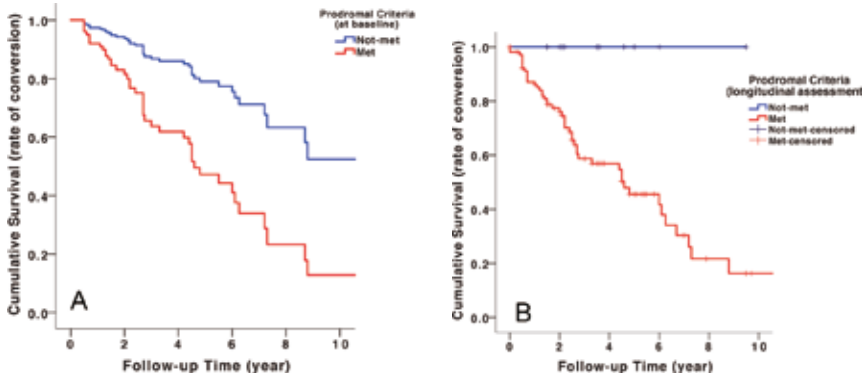


Figure 2 検討対象の神経変性疾患への進展までの期間に関するKaplan-Meier生存曲線。進展に関する前駆期の診断基準を満たしたRBD患者と満たさなかったRBD患者別に示す進展(ログランク検定, $p < 0.001$)。 (A) 試験開始時の評価: 4.8 (SE = 0.5) 年 対 9.1 (SE = 0.7) 年。 (B) 長期評価: 5.2 (SE = 0.5) 年。

Table 2 追跡調査期間4年以上のRBD患者(76例)における神経変性疾患への進展率と進展の予測における前駆期の基準の診断精度(神経変性疾患への進展の予測)

Index	Any Neurodegenerative Outcome	PD	DLB	Parkinsonism (At Any Time Point)
Baseline assessment of prodromal criteria (including RBD)				
Met criteria (n = 48)	39 (81.3%)	16 (33.3%)	23 (47.9%)	34 (70.8%)
Criteria-negative (n = 28)	9 (32.1%)	8 (28.6%)	1 (3.6%)	9 (32.1%)
Sensitivity (95% CI)	81.3 (67.4-91.1)	66.7 (44.7-84.4)	95.8 (78.9-99.9)	79.1 (64.0-90.0)
Specificity (95% CI)	67.9 (47.7-84.1)	67.9 (47.7-84.1)	67.9 (47.7-84.1)	67.9 (47.7-84.1)
PPV (95% CI)	81.3 (67.4-91.1)	64.0 (42.5-82.0)	71.9 (53.3-86.3)	79.1 (64.0-90.0)
NPV (95% CI)	67.9 (47.7-84.1)	70.4 (49.8-86.3)	95.0 (75.1-99.9)	67.9 (47.7-84.1)
Baseline assessment of prodromal criteria (excluding RBD)				
Met criteria (n = 8)	7 (87.5%)	0	7 (87.5%)	7 (87.5%)
Criteria-negative (n = 68)	41 (60.3%)	24 (47.1%)	17 (38.6%)	36 (57.1%)
Sensitivity (95% CI)	14.6 (6.1-27.8)	—	29.2 (12.6-51.1)	16.3 (6.8-30.7)
Specificity (95% CI)	96.4 (81.7-99.9)	96.4 (81.7-99.9)	96.4 (81.7-99.9)	96.4 (81.7-99.9)
PPV (95% CI)	87.5 (47.6-98.2)	—	87.5 (48.1-98.2)	87.5 (47.6-98.2)
NPV (95% CI)	39.7 (36.5-43.0)	52.9 (51.2-54.7)	61.4 (54.9-67.5)	42.9 (39.2-46.6)
Longitudinal assessment of prodromal criteria (including RBD)				
Met criteria (last visit) (n = 72)	48 (66.7%)	24 (33.3%)	24 (33.3%)	43 (59.7%)
Criteria-negative (n = 4)	0	0	0	0
Sensitivity (95% CI)	100 (91.8-100)	100 (85.6-100)	100 (85.6-100)	100 (91.8-100)
Specificity (95% CI)	14.3 (4.0-32.7)	14.3 (4.0-32.7)	14.3 (4.0-32.7)	14.3 (4.0-32.7)
PPV (95% CI)	66.7 (54.6-77.3)	50.0 (35.2-64.8)	50.0 (35.2-64.8)	64.2 (51.5-75.5)
NPV (95% CI)	100 (39.8-100)	100 (39.8-100)	100 (39.8-100)	100 (39.8-100)

Table 3 RBDコホートにおける神経変性疾患への進展の予測における前駆期の診断基準の独立性

Mixed Criteria	Rate of Conversion (%)	Observed LR (95% CI)	Predicted LR LR	Independence (%)	Interaction in Regression Model ^a OR (95% CI) (P Value)
Hyposmia + UPDRS>3 +	68.8	3.12 (1.73-5.63)	1.61 × 2.53 = 4.07	76.7	1.7 (0.3-11.0) (P = 0.598)
Hyposmia + quantitative motor tests +	78.8	4.13 (2.04-8.33)	1.61 × 3.28 = 5.28	78.2	9.1 (1.2-72.2) (P = 0.036)
Hyposmia + orthostatic hypotension +	60.0	2.65 (1.53-4.60)	1.61 × 1.97 = 3.17	83.6	0.5 (0.1-3.3) (P = 0.501)
Hyposmia + constipation +	57.9	2.97 (1.43-6.16)	1.61 × 1.63 = 2.62	>100 (113.3)	0.5 (0.1-3.2) (P = 0.482)
UPDRS ^b + quantitative motor tests +	70.8	4.94 (2.31-10.56)	2.53 × 3.28 = 8.30	59.5	0.3 (0.1-1.8) (P = 0.188)
UPDRS>3 + orthostatic hypotension +	68.8	4.88 (1.91-12.43)	2.53 × 1.97 = 4.98	98.0	0.4 (0.1-2.4) (P = 0.350)
UPDRS>3 + constipation +	73.3	4.77 (1.66-13.66)	2.53 × 1.63 = 4.12	>100 (115.8)	2.1 (0.3-14.1) (P = 0.430)
Quantitative motor tests + orthostatic hypotension +	84.2	8.71 (2.77-27.41)	3.28 × 1.97 = 6.46	>100 (134.8)	3.1 (0.5-20.5) (P = 0.228)
Quantitative motor tests + constipation +	63.6	4.97 (1.64-15.12)	3.28 × 1.63 = 5.35	92.9	0.2 (0.0-1.4) (P = 0.112)
Orthostatic hypotension + constipation +	63.6	3.50 (1.13-10.84)	1.97 × 1.63 = 3.21	>100 (109.0)	0.7 (0.1-4.5) (P = 0.744)

統計学的に有意な交互作用 ($p < 0.05$) は太字で示す。

値は尤度比 (likelihood ratio; LR) または LR (95% CI) のいずれかで示す。数値の算出と解釈を実行するため、RBDコホートで最もよく使用されていた前駆期の診断基準と、進展症例と非進展症例との間で有意差が認められた前駆期の診断基準に注目した(性別と喫煙の有無は本コホートにおいて有意ではなかったため、含まれていない)。本表では、嗅覚障害、Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) > 3、定量的運動異常、便秘、起立性低血圧について、10通りのペアの組み合わせを検討している。マーカーの独立性を評価するため、観察されたLR/予測されたLRの比を算出した。マーカーが完全に依存的である場合、2つのマーカーを組み合わせたLRは、大きいほうの単一のLRと同じ大きさとなる(すなわち独立率は0)。完全に独立している場合(または相乗的である場合)、観察されたLRは、2つのそれぞれの単一のLRを掛け合わせた値と等しくなる(またはそれより大きくなる)。

^a 神経変性疾患への進展を転帰とし、それぞれの前駆期マーカーとその交互作用を予測因子としたバイナリロジスティック回帰モデル。

^b このLRの組み合わせでは、相互依存関係が予測されたため、MDSの前駆期の診断基準には含まれていない。

進行期パーキンソン病における L-ドパ反応性は脳領域間の特有の機能的結合パターンと関連する

L-Dopa Responsiveness Is Associated With Distinctive Connectivity Patterns in Advanced Parkinson's Disease

***Harith Akram, FRCS (Neuro.Surg), Chengyuan Wu, MD, Jonathan Hyam, PhD, FRCS (Neuro.Surg), Thomas Foltynie, PhD, Patricia Limousin, PhD, Enrico De Vita, PhD, Tarek Yousry, FRCR, Marjan Jahanshahi, PhD, Marwan Hariz, MD, PhD, Timothy Behrens, PhD, John Ashburner, PhD, and Ludvic Zrinzo, PhD, FRCS (SN)**

*Unit of Functional Neurosurgery, Sobell Department of Motor Neuroscience and Movement Disorders, UCL Institute of Neurology, Queen Square, London, UK

**Victor Horsley Department of Neurosurgery, National Hospital for Neurology and Neurosurgery, Queen Square, London, UK

Movement Disorders, Vol. 32, No. 6, 2017, pp. 874–883

背景 -----
ニューロンの脱落とドパミンの枯渇は、皮質運動野、大脳基底核および視床間の運動シグナルのプロセッシングを変化させ、その結果、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の運動徴候に至る。ドパミン補充療法により、これらの徴候の発現が食い止められ、様々な程度の改善が得られる可能性がある。

方法 -----
進行期 PD 患者の脳領域間の機能的結合と、L-ドパへの反応程度に伴う機能的結合の変化を評価するため、進行期 PD 患者 19 例の薬剤オン時に安静時機能的 MRI を実施した。3 テスラ MRI によりボクセルサイズ

$3 \times 3 \times 2.5 \text{ mm}^3$ の画像を得た。機能的結合と L-ドパチャレンジテストにおける Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Part III (運動機能) スコアの改善との関連を検討するため、アトラスで定義した大脳基底核領域をシードとする、シードに基づく二変量回帰分析を実施した。両側 t 検定では、偽発見率 (false-discovery rate) で補正した p 値を < 0.05 に設定した。

結果 -----
L-ドパ投与後の UPDRS Part III (運動機能) スコアがより顕著に改善する場合の特徴として、前頭前皮質と線条体間の安静時の機能的結合が強く ($p = 0.001$)、淡蒼球 ($p = 0.001$)、視床下核 ($p = 0.003$) および中心傍小葉 (補

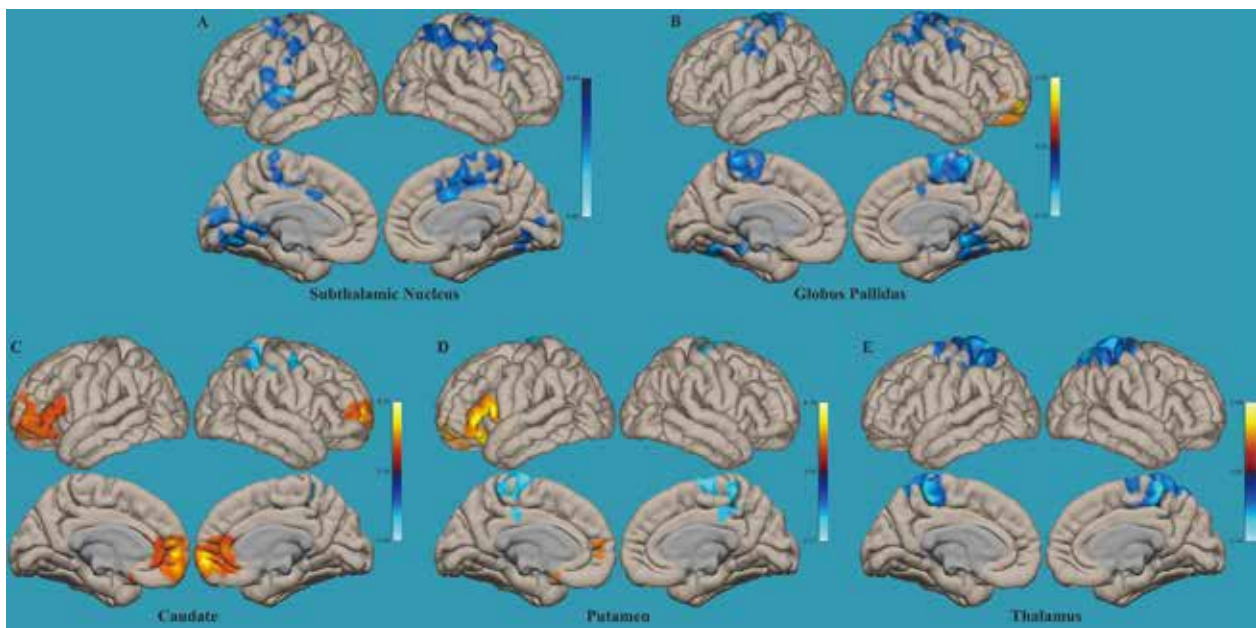


Figure 1 Seed-to-voxel 解析。L-ドパ投与後の UPDRS Part III (運動機能) スコア改善率と関連付けた、皮質領域と視床下核 (A)、淡蒼球 (B)、尾状核 (C)、被殻 (D)、視床 (E) との機能的結合の変化。

足運動野, 内側一次運動野および一次感覚野) 間の安静時の機能的結合が弱かった (t 検定による)。

結論 -----
 今回の知見から, 進行期 PD 患者では, 安静時の大脳基底核における特徴的な機能的結合パターンが, 様々な程度

のL-ドパ反応性と関連することが示された。L-ドパは, 特異的な運動制御ネットワークにおける機能的結合の再配置に段階的に影響し, これによって治療反応性の変動の一部を説明できる可能性がある。

(監訳: 服部 信孝)

● **KEY WORD** ● 安静時, 機能的結合, パーキンソン病, 大脳基底核, L-ドパ

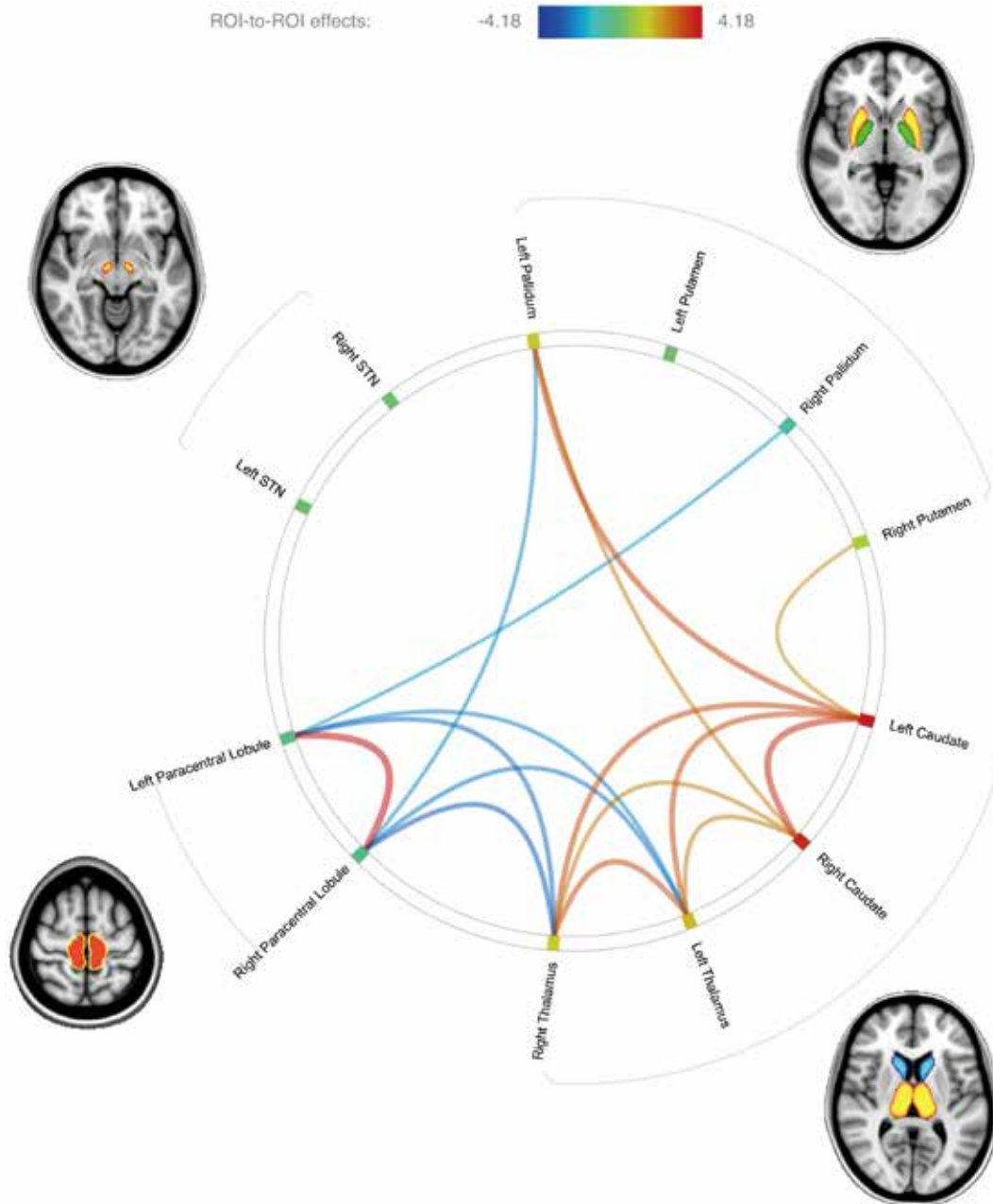


Figure 2 L-ドパ投与後のUPDRS Part III (運動機能) スコアの改善に対するROI-to-ROI解析 (t スコア) に基づき, 機能的結合を示している。線の色と幅, 機能的結合の強さと極性を反映する (カラーバー参照。相関は橙色および赤色, 反相関は青色で示す)。円の外周上にある点には脳領域の名称を示し, その色を隣接する脳画像上の色と一致させている。

α-シヌクレイン病変に対するタウ PET リガンド PBB3 の 蛍光性およびオートラジオグラフィーによる評価

Fluorescence and Autoradiographic Evaluation of Tau PET Ligand PBB3 to α-Synuclein Pathology

*Shunsuke Koga, MD, PhD, Maiko Ono, MS, Naruhiko Sahara, PhD, Makoto Higuchi, MD, PhD, and Dennis W. Dickson, MD

*Department of Neuroscience, Mayo Clinic, Jacksonville, Florida, USA

Movement Disorders, Vol. 32, No. 6, 2017, pp. 884–892

背景

タウ PET リガンドである 2-((1E,3E)-4-(6-([¹¹C]methylamino)pyridin-3-yl)buta-1,3-dienyl)benzo[d]thiazol-6-ol (¹¹C-PBB3) は、タウ病変に対して広範に結合する。しかし、PBB3 の非タウ封入体に対する結合の特性については、依然として不明である。¹¹C-PBB3 が α-シヌクレイン病変に結合するか否かを明らかにするため、α-シヌクレインノパチー患者の脳切片において *in vitro* の蛍光標識および ¹¹C 標識 (オートラジオグラフィー) により、PBB3 の反応性を評価した。

方法

Mayo Clinic 脳バンクの純粋型レビー小体病 10 例と多系統萎縮症 (multiple system atrophy; MSA) 症例 120 例の中から、α-シヌクレインの定量分析に基づき、α-

シヌクレインに関する様々な重症度が認められたレビー小体病 3 例と MSA 症例 4 例を選択した。これらの選択した脳標本において、PBB3 蛍光標識、α-シヌクレインとリン酸化タウの二重または単免疫染色、プルシアンブルー染色、¹¹C-PBB3 による *in vitro* オートラジオグラフィーを実施した。

結果

PBB3 の蛍光性により、レビー小体、レビー神経突起、球状体 (spheroid)、グリア細胞質内封入体、ニューロン細胞質内封入体を含む、様々な α-シヌクレイン病変が標識された。一方、10 nM の ¹¹C-PBB3 によるオートラジオグラフィーでは、レビー小体病の症例において有意な結合は認められなかった。対照的に、MSA 症例 2 例では、オートラジオグラフィーにおいて線条体淡蒼球線

Table 1 背景因子と病理学的所見

Case	Pathologic diagnosis	Clinical diagnosis	Sections (FL)	Sections (ARG)	Age	Sex	Braak	Thal
LBD-1	LBD	Healthy	ABG, HP, MB	ABG	68	F	0	0
LBD-2	LBD	PDD	ABG, HP, MB	ABG	68	F	0	0
LBD-3	LBD	PD or MSA	ABG, HP, MB	ABG	69	F	0	0
MSA-1	MSA	Meniere disease	ABG	ABG	82	M	II	1
MSA-2	MSA	MSA-P	ABG	ABG	75	M	II	1
MSA-3	MSA	MSA-P	ABG	ABG	56	F	I	0
MSA-4	MSA	MSA-P	ABG	ABG	59	M	I	1
MSA-5	MSA	PSP or MSA-P	HP	HP	65	M	II	0
AD-1	AD	AD or DLB	HP	-	87	F	V	4
PiD-1	PiD	CBD	HP	-	60	F	0	2
PSP-1	PSP	CBD	MC	-	71	M	III	0
HC-1	Normal	Healthy	HP	-	65	F	0	0

ABG = 扁桃核と大脳基底核 (amygdala and basal ganglia), AD = アルツハイマー病, ARG = オートラジオグラフィー, CBD = 大脳皮質基底核変性症 (corticobasal degeneration), Braak = Braak の神経原線維変化の病期 (Braak neurofibrillary tangle stage), DLB = レビー小体型認知症 (dementia with Lewy bodies), FL = 蛍光標識, HC = 健常対照, HP = 海馬 (hippocampus), MB = 中脳 (midbrain), MC = 運動野 (motor cortex), LBD = レビー小体病, MSA = 多系統萎縮症 (multiple system atrophy), MSA-P = パーキンソン型多系統萎縮症 (multiple system atrophy with predominant parkinsonism), PD = パーキンソン病, PDD = 認知症を伴うパーキンソン病 (Parkinson's disease with dementia), PiD = ピック病, PSP = 進行性核上性麻痺, Thal = Thal アミロイド沈着病期 (Thal amyloid phase)

維に対する ^{11}C -PBB3 の有意な結合が認められ、本領域のタウまたは鉄蓄積を伴わないグリア細胞質内封入体で高密度であった。

結論 -----
 ヒトの PET スキャンにおける ^{11}C -PBB3 の最高濃度が約 10 nM であることを考慮すると、本研究のデータから、

レビー小体病症例の α -シヌクレイン病変は ^{11}C -PBB3-PET では検出できないが、グリア細胞質内封入体の密度が高い一部の MSA 症例では、この放射性リガンドによって検出できることが示唆される。

(監訳：望月 秀樹)

KEY WORD レビー小体病, 多系統萎縮症, α -シヌクレイノパチー, PBB3, オートラジオグラフィー

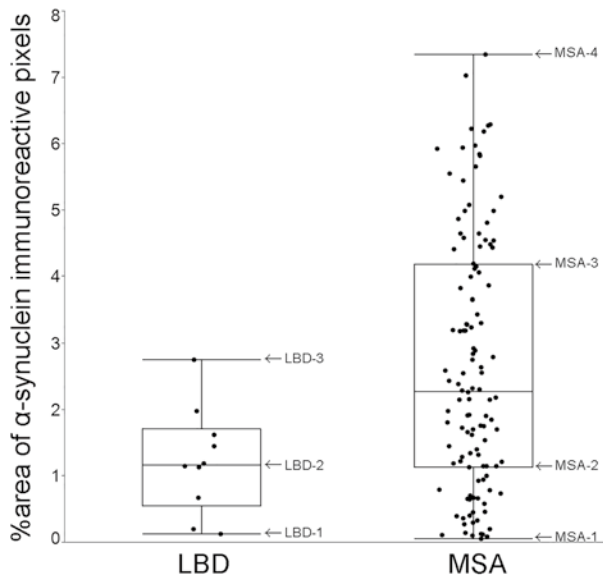


Figure 1 レビー小体病 (Lewy body disease; LBD) および MSA の症例を、 α -シヌクレインの定量分析に基づいて選択した。当該領域 (LBD では扁桃体, MSA では線条体淡蒼球線維) の総面積に対する、NACP 免疫反応性ピクセル面積の割合 (%) を示す。最小値, 25 パーセンタイル, 中央値, 75 パーセンタイル, 最大値は、LBD 症例 (10 例) では 0.1% (LBD-1), 0.8%, 1.2% (LBD-2), 1.6%, 2.7% (LBD-3) であり、MSA 症例 (120 例) では 0.1% (MSA-1), 1.2% (MSA-2), 2.5%, 4.4% (MSA-3), 7.3% (MSA-4) であった。

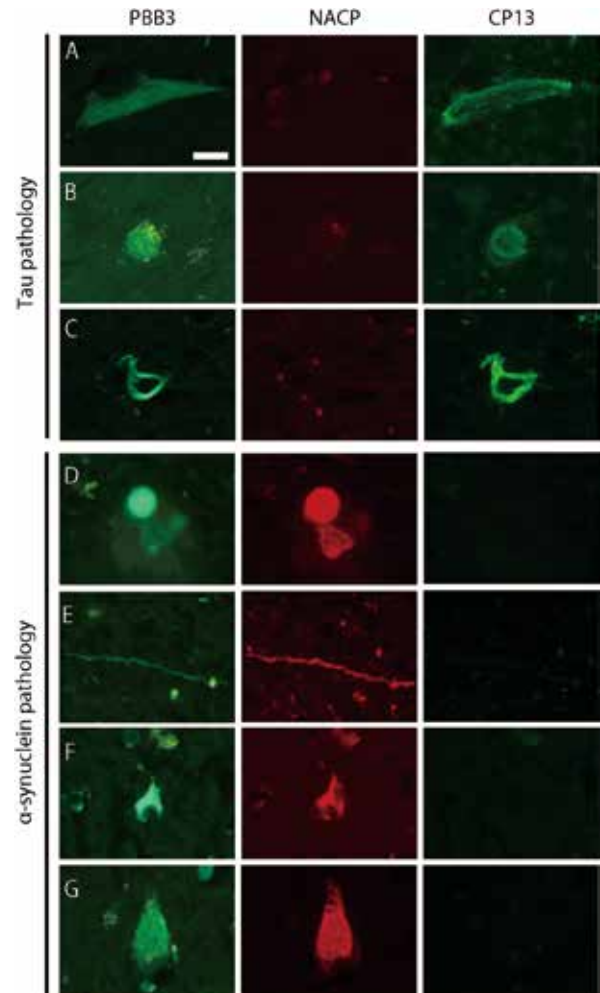


Figure 2 α -シヌクレイン (NACP, 1 : 2,000) とリン酸化タウ (CP13, 1 : 500) の PBB3 蛍光標識と免疫蛍光二重染色。PBB3 はタウ病変を標識する。すなわち、アルツハイマー病 (Alzheimer's disease; AD) の神経原線維変化 (A)、ピック病のピック小体 (B)、進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy; PSP) のコイル小体 (C) を標識し、これらは CP13 陽性であるが NACP 陰性である。PBB3 は α -シヌクレイン病変も標識する。すなわち、レビー小体病 (LBD) の脳幹型レビー小体 (D) とレビー神経突起 (E)、MSA のグリア細胞質内封入体 (F) とニューロン細胞質内封入体 (G) を標識し、これらは NACP 陽性であるが CP13 陰性である。バー = 20 μm 。いずれの画像も同倍率。

Movement Disorders Vol. 32 No. 4**Scientific Perspectives**

Advances in surgery for movement disorders
Tonghui Xu, et al.
Movement Disorders April 2017 32: 487–497

Reviews

Blepharospasm 40 years later
Giovanni Defazio, et al.
Movement Disorders April 2017 32: 498–509

The role of high-field magnetic resonance imaging in parkinsonian disorders: Pushing the boundaries forward
Stéphane Lehericy, et al.
Movement Disorders April 2017 32: 510–525

Hot Topics

Evidence brings hope for high-yield dopaminergic human-induced pluripotent stem cell transplant
Mohammad Sarfi and Farzaneh Rahmani
Movement Disorders April 2017 32: 526

Reduced penetrance of Leucine-rich repeat kinase 2 mutations: Discovering genetic factors of endogenous disease protection
Alexander Balck and Christine Klein
Movement Disorders April 2017 32: 527

Impaired glutamate release in GPe astrocytes, disinhibits striatopallidal transmission in Parkinsonian mice
Mina Ansari and Soheila Sobhani
Movement Disorders April 2017 32: 528

KMT2B: A new twist in dystonia genetics
Bettina Balint and Enza Maria Valente
Movement Disorders April 2017 32: 529

Research Articles

★Striatal activation by optogenetics induces dyskinesias in the 6-hydroxydopamine rat model of Parkinson disease
Ledia F. Hernández, et al.
Movement Disorders April 2017 32: 530–537

★Striatal D1 medium spiny neuron activation induces dyskinesias in parkinsonian mice
Xiomara A. Perez, et al.
Movement Disorders April 2017 32: 538–548

Clinical exome sequencing in early-onset generalized dystonia and large-scale resequencing follow-up
Michael Zech, et al.
Movement Disorders April 2017 32: 549–559

Phenotype- and genotype-specific structural alterations in spasmodic dysphonia
Serena Bianchi, et al.
Movement Disorders April 2017 32: 560–568

A post hoc study on gene panel analysis for the diagnosis of dystonia
Martje E. van Egmond, et al.
Movement Disorders April 2017 32: 569–575

Striosomal dysfunction affects behavioral adaptation but not impulsivity—Evidence from X-linked dystonia-parkinsonism
Christian Beste, et al.
Movement Disorders April 2017 32: 576–584

Iron accumulation and dysregulation in the putamen in fragile X-associated tremor/ataxia syndrome
Jeanelle Ariza, et al.
Movement Disorders April 2017 32: 585–591

★Thalamocortical dysconnectivity in paroxysmal kinesigenic dyskinesia: Combining functional magnetic resonance imaging and diffusion tensor imaging
Zhiliang Long, et al.
Movement Disorders April 2017 32: 592–600

Brief Reports

Basal ganglia structure in Tourette's disorder and/or attention-deficit/hyperactivity disorder
Natalie J. Forde, et al.
Movement Disorders April 2017 32: 601–604

Mortality risk in a nationwide cohort of individuals with tic disorders and with tourette syndrome
Sandra M. Meier, et al.
Movement Disorders April 2017 32: 605–609

Heart rate variability in leucine-rich repeat kinase 2-associated Parkinson's disease
Farzaneh Rahmani, et al.
Movement Disorders April 2017 32: 107

A pilot trial of square biphasic pulse deep brain stimulation for dystonia: The BIP dystonia study
Leonardo Almeida, et al.
Movement Disorders April 2017 32: 615–618

Meta-analysis of dorsolateral nigral hyperintensity on magnetic resonance imaging as a marker for Parkinson's disease
Philipp Mahlknecht, et al.
Movement Disorders April 2017 32: 619–623

Movement Disorders Vol. 32 No. 5**Foreword**

Stop, look, and listen: Sleep in movement disorders
Alex Iranzo and Michael H. Silber
Movement Disorders May 2017 31: 633–635

Reviews

Degeneration of rapid eye movement sleep circuitry underlies rapid eye movement sleep behavior disorder
Dillon McKenna and John Peever
Movement Disorders May 2017 31: 636–644

REM Sleep Behavior Disorder in Parkinson's Disease and Other Synucleinopathies
Erik K. St Louis, et al.
Movement Disorders May 2017 31: 645–658

Management of sleep disorders in Parkinson's disease and multiple system atrophy
Aleksandar Videnovic
Movement Disorders May 2017 31: 659–668

Restless legs syndrome and periodic leg movements in patients with movement disorders: Specific considerations
Birgit Högl and Ambra Stefani
Movement Disorders May 2017 31: 669–681

Viewpoint

Alterations of the circadian system in Parkinson's disease patients

Karim Fifel

Movement Disorders May 2017 31: 682–692

Research Articles

★Pedunculopontine network dysfunction in Parkinson's disease with postural control and sleep disorders

Cecile Gallea, et al.

Movement Disorders May 2017 31: 693–704

Review

Prodromal spinocerebellar ataxia type 2: Prospects for early interventions and ethical challenges

Luis Velázquez-Pérez, et al.

Movement Disorders May 2017 31: 708–718

Hot Topics

Modulating mitochondrial pyruvate carrier: A promising therapeutic target in Parkinson's disease

Lorena Orgaz and Guillermo Bueno Gil, et al.

Movement Disorders May 2017 31: 719

Ataxia with oculomotor apraxia is associated with the DNA damage repair pathway

Christos Ganos and Jose Bras

Movement Disorders May 2017 31: 720

Synucleins rule the synaptic domain: Evidence from a topographical point of view

Sayyed Ourmazd Mohseni and Farzaneh Rahmani

Movement Disorders May 2017 31: 721

2016 Paper of the Year Winners

Peripheral synucleinopathy in early Parkinson's disease: Sub-mandibular gland needle biopsy findings

Charles H. Adler, et al.

Movement Disorders May 2017 31: 722–723

Nomenclature of genetic movement disorders: Recommendations of the International Parkinson and Movement Disorder Society task force

Connie Marras, et al.

Movement Disorders May 2017 31: 724–725

Research Articles

★The prodromal phase of leucine-rich repeat kinase 2–associated Parkinson disease: Clinical and imaging Studies

Claustre Pont-Sunyer, et al.

Movement Disorders May 2017 31: 726–738

★Parkinson's disease and Parkinson's disease medications have distinct signatures of the gut microbiome

Erin M. Hill-Burns, et al.

Movement Disorders May 2017 31: 739–749

Impaired intracortical transmission in G2019S leucine rich-repeat kinase Parkinson patients

Carolina Pinto de Souza, et al.

Movement Disorders May 2017 31: 750–756

Disruption in cerebellar and basal ganglia networks during a visuospatial task in cervical dystonia

Pavel Filip, et al.

Movement Disorders May 2017 31: 757–768

Stereotactic radiosurgery for essential tremor: Retrospective analysis of a 19-year experience

Ajay Niranjana, et al.

Movement Disorders May 2017 31: 769–777

Brief Reports

Manual MRI morphometry in Parkinsonian syndromes

Leona Möller, et al.

Movement Disorders May 2017 31: 778–782

★A randomized trial of a low-dose Rasagiline and Pramipexole combination (P2B001) in early Parkinson's disease

C. Warren Olanow, et al.

Movement Disorders May 2017 31: 783–789

Minimal clinically important differences for the experiences of daily living parts of movement disorder society–sponsored unified Parkinson's disease rating scale

Krisztina Horváth, et al.

Movement Disorders May 2017 31: 789–793

Movement Disorders Vol. 32 No. 6**Reviews**

Adaptive Deep Brain Stimulation for Movement Disorders: The Long Road to Clinical Therapy

Anders Christian Meidahl, et al.

Movement Disorders June 2017 32: 810–819

Electrical stimulation of the dorsal columns of the spinal cord for Parkinson's disease

Amol P. Yadav and Miguel A. L. Nicolelis

Movement Disorders June 2017 32: 820–832

Viewpoint

The current state of postoperative imaging in the presence of deep brain stimulation electrodes

Greydon Gilmore, et al.

Movement Disorders June 2017 32: 833–838

Hot Topics

“Miro” in Parkinson's disease: Here, there, everywhere!

Abhishek Lenka and Pramod Kumar Pal

Movement Disorders June 2017 32: 839

Disparate genes come together: Spatial and genetic screens point to disruptions in vesicle trafficking and mRNA metabolism in synucleinopathies

Rachel Underwood and Talene A. Yacoubian

Movement Disorders June 2017 32: 840

Exophers expel toxic aggregates: The new discovery of a defense mechanism against misfolded or toxic proteins

Amir Tayanian Marvian and Dina Morshedi

Movement Disorders June 2017 32: 841

Research Articles

Longitudinal magnetic resonance imaging in progressive supranuclear palsy: A new combined score for clinical trials

Günter U. Höglinger, et al.

Movement Disorders June 2017 32: 842–852

★Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria

Günter U. Höglinger, et al.

Movement Disorders June 2017 32: 853–864

★Validation of the MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease: Longitudinal assessment in a REM sleep behavior disorder (RBD) cohort

Seyed-Mohammad Fereshtehnejad, et al.

Movement Disorders June 2017 32: 865–873

★_L-Dopa responsiveness is associated with distinctive connectivity patterns in advanced Parkinson's disease

Harith Akram, et al.

Movement Disorders June 2017 32: 874–883

★Fluorescence and autoradiographic evaluation of tau PET ligand PBB3 to α -synuclein pathology

Shunsuke Koga, et al.

Movement Disorders June 2017 32: 884–892

Trial of dextromethorphan/quinidine to treat levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease

Susan H. Fox, et al.

Movement Disorders June 2017 32: 893–903

Physiology of midbrain head movement neurons in cervical dystonia

Alexey Sedov, et al.

Movement Disorders June 2017 32: 904–912

Brief Reports

Statins may facilitate Parkinson's disease: Insight gained from a large, national claims database

Guodong Liu, et al.

Movement Disorders June 2017 32: 913–917

Striato-cortical connections in Parkinson's and Alzheimer's diseases: Relation to cognition

Lubomira Anderkova, et al.

Movement Disorders June 2017 32: 917–922

In Vivo cortical tau in Parkinson's disease using 18F-AV-1451 positron emission tomography

Allan K. Hansen, et al.

Movement Disorders June 2017 32: 922–927

metabolic profiling of Parkinson's disease and mild cognitive impairment

Florence Burté, et al.

Movement Disorders June 2017 32: 927–932

A randomized, double-blind, placebo-controlled trial evaluating cysteamine in Huntington's disease

Christophe Verny, et al.

Movement Disorders June 2017 32: 932–936

Movement Disorders 日本語版 Vol. 5 No. 4

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 小石川桜ビル 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、その情報の完全な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。