



Movement Disorders

日本語版 Vol.8 No.3 August 2020

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 ヒト神経生理学講座 教授

梶 龍兒

独立行政法人国立病院機構 宇多野病院 院長

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 脳神経内科 教授

野元 正弘

済生会今治医療・福祉センター/今治病院 脳神経内科 センター長

服部 信孝

順天堂大学大学院医学研究科 神経学 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

医療法人 高松神経内科クリニック 院長

編集委員
(五十音順)

協和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。本資料は医療関係者からの求めに応じて提供するものです。

Movement Disorders

EDITOR-IN-CHIEF

A. Jon Stoessl, CM, MD, FRCPC, FCAHS
University of British Columbia
Vancouver, British Columbia, Canada
E-mail: jon.stoessl@ubc.ca

Deputy Editors

Christine Klein
Luebeck, Germany

David G. Standaert
Birmingham, Alabama, USA

Associate Editors

Angela Cenci
Lund, Sweden

Raymond Y. Lo
Hualien, Taiwan

Maria C. Rodriguez-Oroz
Pamplona, Spain

John Rothwell
London, United Kingdom

Andrew Singleton
Bethesda, Maryland, USA

Mark Stacy
Greenville, North Carolina, USA

Maria Stamelou
Athens, Greece

David Vaillancourt
Gainesville, Florida, USA

Daniel Weintraub
Philadelphia, Pennsylvania, USA

Scientific Perspectives Editor

Dimitri Krainc
Chicago, Illinois, USA

CME & Hot Topics Editor

Vikas Kotagal
Ann Arbor, Michigan, USA

History of Movement Disorders Section Editor

Kalyan Bhattacharyya
Kolkata, India

Gaps & Controversies Editors

Roberto Erro
Salerno, Italy

Alfonso Fasano
Toronto, Ontario, Canada

Francesca Morgante
London, United Kingdom

International Editorial Board

Roger L. Albin
Ann Arbor, Michigan, USA

Nicole Calakos
Durham, North Carolina, USA

Mark Cookson
Bethesda, Maryland, USA

Jean-Christophe Corvol
Paris, France

Guangwei Du
Hershey, Pennsylvania, USA

Susan Fox
Toronto, Ontario, Canada

Victor Fung
Westmead, Australia

Jennifer G. Goldman
Chicago, Illinois, USA

Zvi Israel
Jerusalem, Israel

Kishore R. Kumar
Sydney, Australia

Simon Lewis
Sydney, Australia

Santiago Perez Lloret
Buenos Aires, Argentina

Katja Lohmann
Luebeck, Germany

Mike McDermott
Rochester, New York, USA

Tiago A. Mestre
Ottawa, Ontario, Canada

Hideki Mochizuki
Osaka, Japan

Atsushi Nambu
Okazaki, Japan

Jose-Alberto Palma
New York, New York, USA

Lucilla Parnetti
Perugia, Italy

Ron Postuma
Montreal, Quebec, Canada

Aldo Quattrone
Catanzaro, Italy

Alvaro Sanchez-Ferro
Madrid, Spain

Anette Schrag
London, United Kingdom

Tanya Simuni
Chicago, Illinois, USA

D. James Surmeier
Chicago, Illinois, USA

Ryosuke Takahashi
Kyoto, Japan

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 ©2019 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 Kirin Co., Ltd. for the purpose of furthering medical education in Japan.

Japanese edition 2020

ISSN 1881-901X

© 2020 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

Project Team 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.8 No.3 August 2020

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
ヒト神経生理学講座 教授

梶 龍兒 独立行政法人国立病院機構 宇多野病院 院長

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 脳神経内科 教授

野元 正弘 済生会今治医療・福祉センター/
今治病院 脳神経内科 センター長

服部 信孝 順天堂大学大学院医学研究科 神経学 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 医療法人 高松神経内科クリニック 院長

Contents

■ 早期運動合併症を伴うパーキンソン病患者のすくみ足に対する脳深部刺激術	2
■ パーキンソン病の脳深部刺激術における短いパルス幅と従来のパルス幅との比較： 無作為化クロスオーバー比較試験	4
■ パーキンソン病における身体装着型センサーによる転倒の在宅モニタリング	6
■ Movement Disorder Society Nonmotor Rating Scale：最初の妥当性検証試験	8
■ マルチモーダル MRI を用いた進行性核上性麻痺における脳変性の定量	10
■ BMI, 糖尿病とパーキンソン病リスク	12
■ 特異的構造の α -シヌクレイン線維は高度のパーキンソン病病変を誘発する	14
■ パーキンソン病患者の顎下腺における α -シヌクレインの real-time quaking-induced conversion 法による検出	16
■ 血液バイオマーカーとパーキンソン病の症状クラスターおよび予後：Oxford Discovery コホート	18
■ α -シヌクレインのバイオマーカーパネルへの CSF または血清中ニューロフィラメント軽鎖の追加による パーキンソン病と対照との鑑別能	20
■ 前駆期レビー小体病の神経変性マーカーとしての網膜厚	22
■ 孤発性および遺伝性パーキンソン病の検出と鑑別における循環血液中の脳内高発現マイクロ RNA	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abstract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】

早期運動合併症を伴うパーキンソン病患者のすくみ足に対する脳深部刺激術

Deep Brain Stimulation for Freezing of Gait in Parkinson's Disease With Early Motor Complications

Michael T. Barbe, MD,¹ Lisa Tonder, MS, Paul Krack, MD, PhD, Bettina Debû, MD, Michael Schûpbach, MD, Steffen Paschen, MD, Till A. Dembek, MD, Andrea A. Kühn, MD, Valerie Fraix, MD, Christine Brefel-Courbon, MD, PhD, Lars Wojtecki, MD, PhD, David Maltête, MD, PhD, Philippe Damier, MD, PhD, Friederike Sixel-Döring, MD, Daniel Weiss, MD, Marcus Pinski, MD, PhD, Tatiana Witjas, MD, PhD, Stephane Thobois, MD, PhD, Carmen Schade-Brittinger, B.Sc, Jörn Rau, MSc, Jean-Luc Houeto, MD, PhD, Andreas Hartmann, MD, PhD, Lars Timmermann, MD, PhD, Alfons Schnitzler, MD, PhD, Valerie Stoker, MPH, Marie Vidailhet, MD, PhD, and Günther Deuschl, MD, PhD, for the EARLYSTIM study group

¹Department of Neurology, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, University of Cologne, Cologne, Germany

Movement Disorders, Vol. 35, No. 1, 2020, pp.82–90

背景

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者のすくみ足およびその他の体幹徴候に対する脳深部刺激術 (deep brain stimulation; DBS) の効果は不明である。

目的

早期運動合併症を伴う PD 患者を対象に、視床下核 (subthalamic nucleus; STN) の DBS (STN-DBS) + 最善の内科的治療 (best medical treatment; BMT) と BMT のみとを比較する大規模無作為化比較試験 (EARLYSTIM 試験) の二次分析において、DBS がすくみ足およびその他の体幹徴候に影響を及ぼすかどうかを評価した。

方法

患者 124 例が STN-DBS + BMT 群, 127 例が BMT 群に無作為に割り付けられた。すくみ足の有無は、試験開始時および追跡調査時の Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part II (日常生活動作) (UPDRS-II) の項目 14 に基づき、最悪の状態において評価した。薬剤オフ時および薬剤オン時の両条件下で、UPDRS Part III (運動機能) (UPDRS-III) の姿勢、姿勢反射障害および歩行障害のサ

ブスコアを評価し、すくみ足の定量および歩数の測定を含む歩行試験を実施した。

結果

試験開始時、UPDRS-II に基づき、両群とも患者の 52% ですくみ足が認められた。この患者割合は、24 ヶ月後の時点で、STN-DBS + BMT 群では 34% まで低下したが、BMT 群では変化がなかった ($p = 0.018$, ロジスティック回帰)。歩行試験において、所定の歩行課題の完了に要した歩数は、STN-DBS + BMT 群では減少し、BMT 群よりも良好な結果が認められた ($p = 0.016$, 混合モデル)。体幹徴候は、薬剤オフ時および薬剤オン時の両条件下で、BMT 群と比較して STN-DBS + BMT 群で改善が大きかった ($p < 0.01$, 混合モデル)。

結論

早期運動合併症を伴う PD 患者では、脳深部刺激療法の開始から 2 年以内に、BMT との比較において、薬剤オフ時のすくみ足およびその他の体幹徴候の改善がみられた。

(監訳: 梶 龍児)

● KEY WORD ● 体幹徴候, 脳深部刺激術, EARLYSTIM 試験, すくみ足

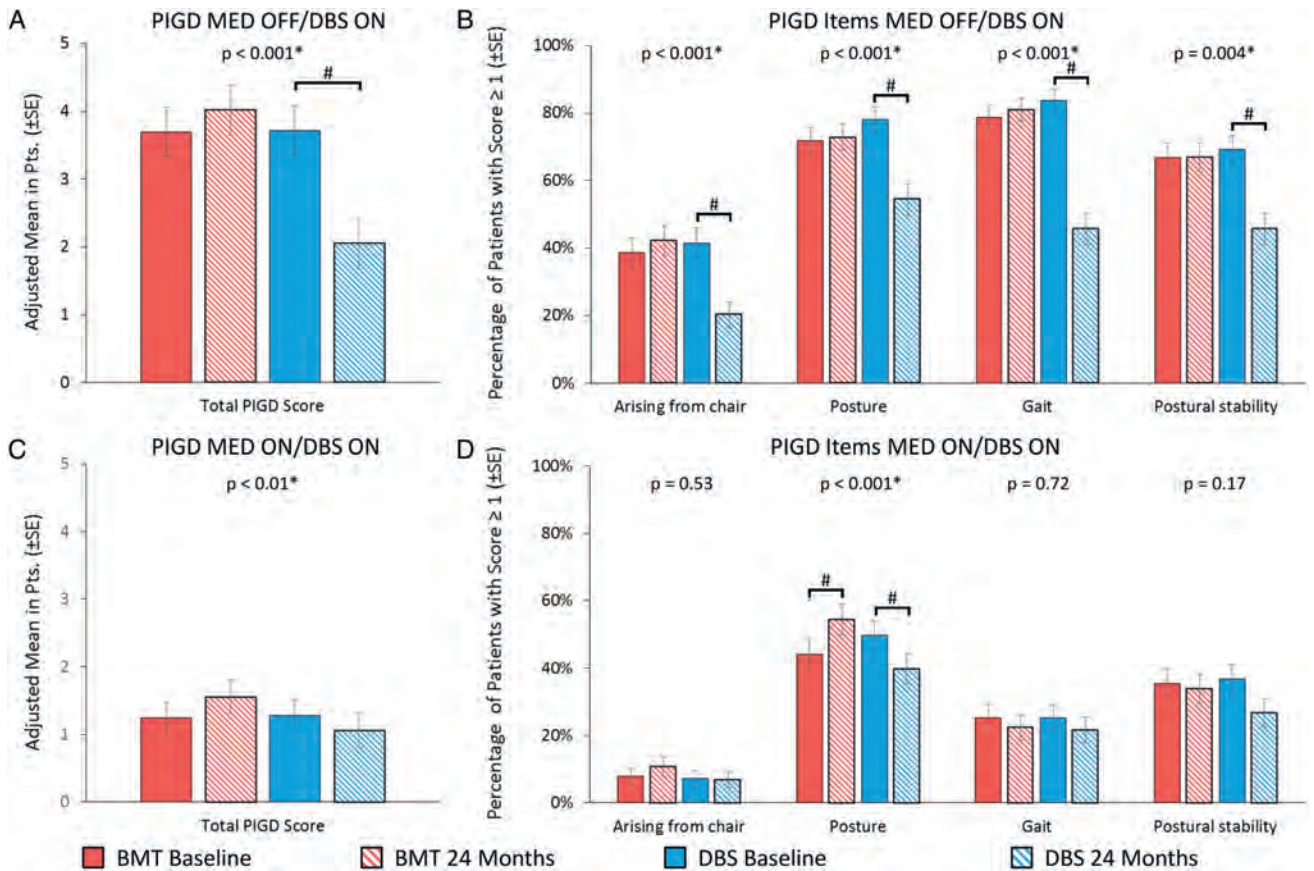


Figure 3 UPDRS-IIIの項目 27 ~ 30 による姿勢反射障害・歩行障害 (postural instability with gait disorders; PIGD) サブスコア。薬剤オフ/刺激オン時における総サブスコア (A) および項目別データ (B), 薬剤オン/刺激オン時における総サブスコア (C) および項目別データ (D) を示す。PIGD 総サブスコアでは、一般化最小二乗推定値を SE とともに示す。項目別データでは、スコア ≥ 1 の患者の割合 (%) を SE とともに示す。 $*p \leq 0.05$, 試験開始時からの変化における群間差, 混合モデル。 $\#p \leq 0.05$, 試験開始時からの変化における群内差, 混合モデル。

パーキンソン病の脳深部刺激術における短いパルス幅と従来のパルス幅との比較：無作為化クロスオーバー比較試験

Short Versus Conventional Pulse-Width Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease: A Randomized Crossover Comparison

Viswas Dayal, FRACP,^{1,2} Timothy Grover, MRCSLT, Elina Tripoliti, PhD, Catherine Milabo, BSN, Maricel Salazar, BSN, Joseph Candelario-McKeown, MSc, Dilan Athauda, PhD, Ludvic Zrinzo, PhD, Harith Akram, PhD, Marwan Hariz, PhD, Patricia Limousin, PhD, and Thomas Foltynie, PhD

¹Department of Clinical and Movement Neurosciences, University College London Institute of Neurology, London, United Kingdom

²Unit of Functional Neurosurgery, National Hospital for Neurology and Neurosurgery, London, United Kingdom

Movement Disorders, Vol. 35, No. 1, 2020, pp.101–108

背景

視床下核 (subthalamic nucleus; STN) の脳深部刺激術 (deep brain stimulation; DBS) (STN-DBS) は、motor fluctuation を伴うパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者の一部に有効であるが、言語症状および体幹の運動症状を悪化させる可能性がある。刺激のパルス幅 (pulse width; PW) を短くすることで治療域が短期的に拡大することが示されているが、長期の STN の脳深部刺激療法を受ける患者での副作用抑制効果については、これまで評価されていない。

目的

STN-DBS において以前に電極の留置を受けた PD 患者を対象に、短い PW (30 μ s) と従来の PW (60 μ s) の設定について、刺激誘発性構音障害への影響を比較する。

方法

本試験は単施設二重盲検無作為化クロスオーバー試験であり、平均 6.5 年にわたり STN の脳深部刺激療法を受け、中等度の構音障害が認められている PD 患者 16 例を対象とした。PW 30 μ s または 60 μ s の設定で 4 週間刺激後、さらに 4 週間、もう一方の PW で刺激した。主要評価項

目は、Sentence Intelligibility Test で評価した構音障害における試験開始時と 2 つの PW 条件との間の差とした。副次評価項目には、運動症状、非運動症状および生活の質の評価尺度が含まれた。

結果

Sentence Intelligibility Test スコアについて、試験開始時と 2 つの PW 条件との間に差は認められなかった ($p = 0.25$)。運動症状、非運動症状、生活の質のスコアにも差は認められなかった。30 μ s の設定は忍容性が良好であり、有害事象の発現率は従来の PW と同様であった。事後解析では、脳深部刺激療法の期間が短い患者の構音障害は、短い PW の刺激により改善する可能性が示された。

結論

STN の脳深部刺激療法が長期に及ぶ患者において、30 μ s の短い PW の設定により、構音障害の変化はみられなかった。今後の研究では、脳深部刺激療法が短期間の患者において、短い PW の設定が有用かどうかを評価する必要がある。

(監訳：高橋 良輔)

● KEY WORD ● 脳深部刺激術, 構音障害, パーキンソン病, パルス幅

Table 2 試験開始時および各治療期間終了時〔標準のPW設定（PW60）と短いPW設定（PW30）〕における探索的な副次評価項目

Outcome*	Baseline	PW30	PW60	P Value†
MDS-UPDRS I	12.1 (7.2)	9.4 (5.1)	11.0 (6.6)	.47
MDS-UPDRS II	19.2 (5.1)	16.1 (7.3)	16.4 (7.5)	.02
MDS-UPDRS III	39.4 (10.9)	35.2 (11.5)	34.6 (14.5)	.67
MDS-UPDRS IV	4.8 (4.9)	4.9 (4.0)	3.8 (4.3)	.12
10-m SSW, seconds	21.7 (6.0)	21.1 (7.1)	25.3 (22.1)	.47
UDysRS	0.3 (1.3)	1.6 (5.3)	0.6 (1.7)	.34
Hand taps in 30 seconds, right	39.1 (8.5)	41.8 (11.2)	44.0 (10.7)	.07
Hand taps in 30 seconds, left	37.7 (8.8)	39.1 (9.2)	40.1 (8.6)	.92
NMSS	52.6 (34.4)	49.6 (30.8)	53.1 (38.5)	.46
PDQ-39 SI	6.3 (2.5)	5.4 (2.3)	5.1 (2.8)	.37
FOG-Q	10.6 (4.7)	9.6 (4.8)	9.3 (5.4)	.73
Speech: perceptual	26.4 (3.7)	24.6 (6.9)	25.6 (5.8)	.99
VF, phonetic	10.8 (3.7)	11.8 (3.6)	11.9 (4.3)	.51
VF, categorical	15.2 (5.2)	15.4 (5.8)	14.2 (7.3)	.36
TEED, μ J/s	174.8 (80.0)	166.0 (66.7)	171.6 (76.5)	.97

* 各評価尺度の群平均（標準偏差）を示す。すべてのスコアが薬剤オン / 刺激オン時の値である。

†スクリーニング時のPWの実施順で補正した治療条件間の差。

FOG-Q = Freezing of Gait Questionnaire, MDS-UPDRS = Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale, NMSS = Nonmotor Symptom Scale, PDQ-39 SI = Parkinson's Disease 39-Item Quality of Life Questionnaire Summary Index, SSW = sit-stand-walk test, TEED = 総送達電気エネルギー (total electrical energy delivered), UDysRS = Unified Dyskinesia Rating Scale, VF = 60秒間の言語流暢性検査 (Verbal Fluency in 60 Seconds)。

Table 3 各治療条件での有害事象件数

Adverse event	PW30	PW60
Deterioration in motor symptom control	3	5
Deterioration in gait and balance	2	1
Increase in dyskinesias	1	0
Persistent paresthesia	0	1
Restlessness	0	1
Total	6	8

PW60 = 標準のパルス幅, PW30 = 短いパルス幅。

パーキンソン病における身体装着型センサーによる 転倒の在宅モニタリング

Home-Based Monitoring of Falls Using Wearable Sensors in Parkinson's Disease

Ana Lígia Silva de Lima, PhD,¹ Tine Smits, MSc, Sirwan K. L. Darweesh, MD, PhD, Giulio Valenti, PhD, Mladen Milosevic, PhD, Marten Pijl, PhD, Heribert Baldus, PhD, Nienke M de Vries, PhD, Marjan J. Meinders, PhD, and Bastiaan R. Bloem, MD, PhD

¹Department of Neurology, Radboud University Medical Center, Donders Institute for Brain, Cognition and Behavior, Nijmegen, The Netherlands

Movement Disorders, Vol. 35, No. 1, 2020, pp.109–115

緒言

転倒は、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) における重要な臨床的課題の1つである。本研究では、身体装着型センサー (ネックレスとして装着する転倒検出装置) を用い、PD患者の実生活における転倒のハザード比を求めた。

方法

自己申告によるPDの高齢者2,063例を、年齢、性別、併存疾患および生活状況に基づき、PDでない高齢者2,063例とマッチさせた。身体装着型センサーにより在宅で記録された転倒事象を解析した。転倒は身体装着型センサーが自動的に検知したが、ユーザーである被験者が同センサー装置のボタンを押すことでも記録を行った。転倒事象の抽出対象期間は2.5年間であり、平均追跡調査期間は1.1年間であった。転倒の発生直後、すべての転倒を電話により確認した。(1) 全転倒発生率 (全転倒事象と追跡調査期間との比、転倒回数/人・年)、(2)

登録後の新規転倒発生率 (身体装着型センサー利用登録後の新規転倒事象発生率のハザード比)、(3) 1年間累積転倒発生率 (1年間に1回以上の転倒が発生した被験者の割合) を評価した。

結果

全転倒発生率は、PD患者において対照被験者より高かった (それぞれ2.1対0.7回/人、 $p < 0.0001$, Poisson回帰分析)。登録後の新規転倒発生率 (ハザード比) は、PD患者において対照被験者と比較して1.8倍高かった (95%信頼区間: 1.6 ~ 2.0)。

結論

PD罹患により、実生活での転倒発生率はほぼ倍増する。本研究の結果は、PDが転倒を伴う重要疾患であることを強調するものである。また、今回の結果から、日常生活での転倒のモニタリングに身体装着型センサーを利用できる可能性も明らかになった。

(監訳: 坪井 義夫)

● KEY WORD ● 転倒発生率, 在宅モニタリング, パーキンソン病, 身体装着型センサー

Table 1 PD 患者および対照被験者の特徴 (4,126 例)

Variable	Patients With Parkinson's Disease (n = 2063)	Controls (n = 2063)	P Value*
Follow-up, mean ± SD	1.1 ± 0.6	1.1 ± 0.6	0.9
Age in years, mean ± SD	78.6 ± 8.4	78.4 ± 8.9	0.5
Gender, % of men	48.3	48.1	0.9
Gender, % of women	51.7	51.9	Not tested
Number of medical conditions, mean ± SD	2.6 ± 2.3	2.5 ± 2.2	0.7
Living condition, % living alone	92.1	92.6	0.5

* マッチングの結果, いずれの特徴においても群間差はなかった ($p > 0.05$)。SD = 標準偏差。

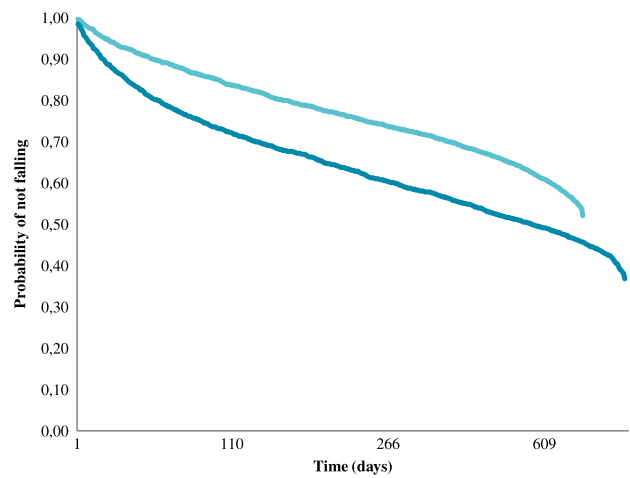
Table 2 転倒リスク上昇と関連する併存疾患 (自己申告, PD を除く) の分布 (2,184 例)

Self-Reported Comorbidity	Controls, n = 1092; n (%)	Parkinson's Disease, n = 1092; n (%)	χ^2 P Value
Cognitive impairment	57 (5.2)	88 (8.0)	0.01
Chronic obstructive pulmonary disease	55 (5.0)	30 (2.7)	0.01
Osteoporosis	17 (1.5)	35 (3.2)	0.1
Diabetes	217 (19.9)	158 (14.5)	0.001
Heart conditions	287 (26.3)	216 (19.8)	0.0004

Table 3 PD 患者群およびマッチさせた対照群の転倒発生率

Outcome Measure	Parkinson's Disease Patients, n = 2063	Controls, n = 2063	P Value
Incidence rate of any fall			
All participants	2.1	0.7	<0.0001 ^b
Falls per person-years			
Middle aged ^a (≤78.6 years)	1.7	0.6	<0.0001 ^c
Older ^a (>78.6 years)	2.7	0.8	
Type of faller, n (%)			
Nonfaller	1080 (52)	1425 (69)	<0.0001 ^d
Single faller (1 fall/year)	373 (18)	338 (16)	
Recurrent faller (≥2 falls/year)	610 (30)	300 (15)	

^a 平均値 (78.6 歳) で 2 群に分けた。
^b Poisson 回帰分析。
^c 二元配置分散分析による相互作用分析。
^d χ^2 検定。



Controls (n = 2063)			PD (n = 2063)		
Time point	Number at risk	Censored	Time point	Number at risk	Censored
1	2063	0	1	2063	0
200	1206	415	200	1010	307
402	656	864	408	479	666
602	327	1129	608	202	895
811	90	1391	832	49	1040

Figure 1 PD 患者群 (濃青色) およびマッチさせた高齢の対照群 (薄青色) における登録後の非転倒確率

Movement Disorder Society Nonmotor Rating Scale : 最初の妥当性検証試験

The Movement Disorder Society Nonmotor Rating Scale: Initial Validation Study

K. Ray Chaudhuri, DSc, FRCP, MD,¹ Anette Schrag, FRCP, PhD, Daniel Weintraub, MD, Alexandra Rizados, MSc, Carmen Rodriguez-Blazquez, PhD, Eugenia Mamikonyan, MS, and Pablo Martinez-Martin, MD, PhD

¹King's College London, Department of Neurosciences, Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience and Parkinson Foundation Centre of Excellence, King's College Hospital, Denmark Hill, London, UK

Movement Disorders, Vol. 35, No. 1, 2020, pp.116-133

背景 -----
パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の非運動症状を評価する既存の Nonmotor Symptoms Scale (NMSS) には、スコア採点、構成および対象症状範囲に関して不十分な点があり、これらを解消するために、最新の評価尺度として Movement Disorder Society Nonmotor Rating Scale (MDS-NMS) が開発されている。

方法 -----
国際多施設共同試験において、PD 患者を運動障害センターから登録した。MDS-NMS は、13 の領域と nonmotor fluctuation に関する 1 つのサブスケールで構成され、NMSS および他の臨床評価と同様に、評価者によりスコアが決定された。信頼性および妥当性を標準的な方法で検証した。

結果 -----
PD 患者 402 例を登録した [平均年齢 ± 標準偏差: 67.42 ± 9.96 歳, 平均 PD 発症時年齢 ± 標準偏差: 59.27 ± 10.67 歳, Hoehn and Yahr 分類の中央値: 2 (四分位範囲: 2 ~ 3)]。データの品質は、性機能 (欠測データ: 6.7%) を除く MDS-NMS の全領域で良好であった。MDS-NMS の 13 領域の総スコアおよび nonmotor fluctuation サブスケールの総スコアに床効果または天井効果は認められなかったが、各領域では天井効果はなかったものの、ある

程度の床効果が認められた (13.5 ~ 83.5%)。MDS-NMS の各領域および nonmotor fluctuation サブスケール総スコアの内部整合性は容認可能であり (平均 Cronbach α 係数: それぞれ 0.66 および 0.84), 評価者間信頼性は非常に高かった (クラス内相関係数: > 0.95)。再検査信頼性に関し、クラス内相関係数は MDS-NMS の 13 領域の総スコアについて 0.84, nonmotor fluctuation サブスケール総スコアについて 0.70 であった。精度は、MDS-NMS の 13 領域の総スコアに関して非常に高く (測定の標準誤差: 25.30), nonmotor fluctuation サブスケール総スコアでも良好であった (測定の標準誤差: 7.06)。MDS-NMS の各領域のスコアと、対応する NMSS スコアおよび Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) スコアとの相関は高かった。性別または年齢による有意な効果はなかった。PD の罹病期間、疾患重症度および抗 PD 治療薬用量が上昇するほど、MDS-NMS スコアも高値となった (すべて $p < 0.001$, Kruskal-Wallis 検定)。

結論 -----
MDS-NMS は、PD 患者において、nonmotor fluctuation を含む広範囲の非運動症状による患者への負荷を評価するうえで、有効な手段である。

(監訳: 宇川 義一)

● **KEY WORD** ● 運動障害, nonmotor fluctuation, 非運動症状, パーキンソン病, 評価尺度

Table 3 MDS-NMS の各領域の信頼性

Domain	Interitem correlation	Item homogeneity coefficient	Item-total correlation	Cronbach's alpha
A. Depression	0.40–0.67	0.51	0.63–0.72	0.86
B. Anxiety	0.22–0.58	0.38	0.43–0.68	0.73
C. Apathy	0.37–0.58	0.46	0.30–0.64	0.68
D. Psychosis	0.19–0.48	0.33	0.38–0.64	0.72
E. IC and related disorders	0.00–0.21	0.12	0.05–0.31	0.32
F. Cognition	0.25–0.50	0.40	0.47–0.61	0.81
G. Orthostatic hypotension	0.62	0.62	0.62 ^b	0.76
H. Urinary	0.36–0.43	0.39	0.53–0.61	0.74
I. Sexual	0.57	0.57	0.57 ^b	0.75
J. Gastrointestinal	0.06–0.27	0.16	0.21–0.36	0.45
K. Sleep and wakefulness	0.08–0.37	0.19	0.27–0.50	0.61
L. Pain	0.11–0.38	0.22	0.24–0.50	0.59
M. Other	0.01–0.53	0.19	0.12–0.47	0.50
Nonmotor Fluctuations Subscale ^a				
NMF change	0.07–0.52	0.19	0.22–0.54	0.84

ICC = クラス内相関係数, IC = 衝動制御, NMF = nonmotor fluctuation。

^a fluctuation のある患者を対象とする (165 例)。

^b 該当領域には 2 項目しか含まれないため, 値は項目間相関に類似する。

マルチモーダル MRI を用いた 進行性核上性麻痺における脳変性の定量

Multimodal Magnetic Resonance Imaging Quantification of Brain Changes in Progressive Supranuclear Palsy

Nadya Pyatigorskaya, MD, PhD,^{1,2,3} Lydia Yahia-Cherif, PhD, Rahul Gaurav, Claire Ewencyk, MD, PhD, Cecile Gallea, PhD, Romain Valabregue, PhD, Fatma Gargouri, PhD, Benoit Magnin, MD, Bertrand Degos, MD, PhD, Emmanuel Roze, MD, PhD, Eric Bardin, PhD, Cyril Poupon, PhD, Isabelle Arnulf, MD, PhD, Marie Vidailhet, MD, PhD, and Stéphane Lehericy, MD, PhD

¹Institut du Cerveau et de la Moelle-ICM, Centre de NeuroImagerie de Recherche-CENIR, Paris, France

²ICM, Sorbonne Université, UPMC Univ Paris 06, UMR S 1127, CNRS UMR 7225, Paris, France

³Service de Neuroradiologie, APHP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France

Movement Disorders, Vol. 35, No. 1, 2020, pp.161-170

背景

進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy; PSP) は、臨床像が均一ではない神経変性疾患であり、正式な診断は、剖検脳の組織学的評価に基づく。

目的

本研究の目的は、定量的マルチモーダル MRI を用い、PSP における神経変性の病期を *in vivo* で正確に分類することである。MRI のバイオマーカーによるパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) と PSP との鑑別能も評価した。

方法

PSP 患者 11 例を、年齢をマッチさせた健常対照被験者 26 例および PD 患者 51 例と比較した。MRI の撮像は、3 テスラ (3 次元 T₁ 強調画像、拡散テンソル画像、神経メラニン感受性画像) および 7 テスラ (3 次元 T₂* 強調画像) で行った。関心領域は、皮質領域、海馬、扁桃体、大脳基底核、前脳基底核、脳幹核、歯状核および小脳とした。体積、平均拡散係数および拡散異方性比率を測定した。各脳領域において、被験者群の分類のための MRI バイオマーカーの閾値を算出し、また、変性に関する 4 つのグレード (0~3) を算出した。

結果

PSP 患者では、中脳、黒質、視床下核、淡蒼球、前脳基底核、青斑核、大脳脚橋核および歯状核において、広範な体積減少と拡散の変化が認められ、これまでに報告されている組織学的分析での障害の程度とよく一致した。PSP 患者と健常対照被験者との鑑別に関する予測因子は、最良の予測因子から順に、神経メラニンに基づく黒質体積、中脳の拡散異方性比率、中脳、淡蒼球および被殻の体積、青斑核の拡散異方性比率であった。PSP 患者と PD 患者とを鑑別する最良の予測因子は、神経メラニンに基づく

黒質体積、橋の拡散異方性比率、中脳および淡蒼球の体積、前脳基底核の拡散異方性比率であった。

結論

本研究の結果から、PSP における脳神経変性は、小さな脳幹核においても、既発表の組織学的データとよく一致する形で、非侵襲的に評価可能であることが示唆される。

(監訳：近藤 智善)

KEY WORD

バイオマーカー、拡散テンソル画像、運動障害、PSP、体積測定

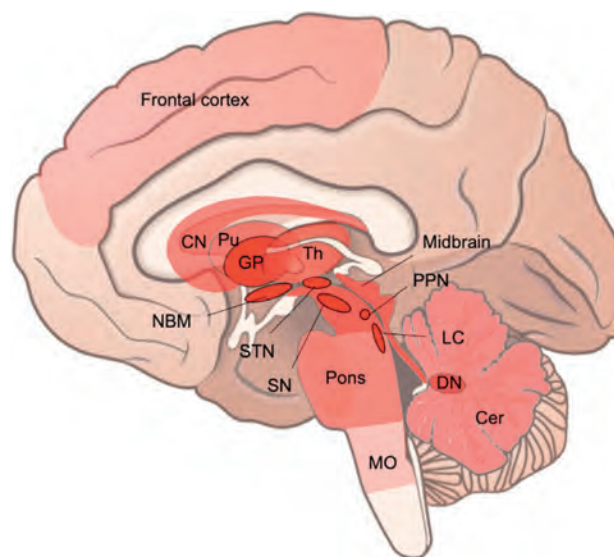


Figure 1 MRI で検出された PSP における変性の程度を示す模式図。ROC 曲線のカットオフ値と極値に基づく 0~3 の尺度を用い、PSP における変性の分布を示している。薄い赤色=グレード 1、中間の赤色=グレード 2、濃い赤色=グレード 3。Cer = 小脳 (cerebellum), CN = 楔状核 (cuneiform nucleus), GP = 淡蒼球 (globus pallidus), MO = 延髄 (medulla oblongata), Pu = 被殻 (putamen), Th = 視床 (thalamus)。

Table 1 被験者の背景および臨床データの比較

	HC	PSP	PD	P-value	U-test HC/PSP	U-test HC/PD	U-test PD/PSP
Demographic data							
No. of subjects	26	11	51				
Males/females	12/14	4/7	36/15	0.08			
Age (years)	60.8 ± 8.3	61.7 ± 7.8	60.1 ± 10.1	0.2			
Disease duration (years)	—	3.8 ± 1.5	8.7 ± 3.5	<0.001			
Motor clinical data							
UPDRS-III (<i>off</i> , ondition) (0–108)	0.8 ± 0.1	28.3 ± 9.6	31.2 ± 9.9	<0.001	<0.001	<0.001	0.34
URDRS axial score	0.2 ± 0.5	5.5 ± 2.9	4.3 ± 2.7	<0.001	<0.001	<0.001	0.17
UPDRS tremor score	0.1 ± 0.4	0.9 ± 1.6	4.1 ± 3.7	<0.001	0.13	<0.001	0.002
UPDRS akinesia score	0.3 ± 0.7	20.7 ± 7.4	16.1 ± 5.4	<0.001	<0.001	<0.001	0.12
UPDRS rigidity score	0.0 ± 0.0	6.6 ± 4.4	5.5 ± 2.2	<0.001	<0.001	<0.001	0.51
Neuropsychological tests							
MMSE (0–30)	28.7 ± 4.8	27.1 ± 2.2	27.8 ± 1.2	0.09			

群間比較には、 χ^2 検定または事後の Mann-Whitney U 検定を伴う Kruskal-Wallis 検定を用いた。有意な *p* 値は太字で示す。
MMSE = Mini-Mental State Examination

Table 2 3群の鑑別における AUC と分類精度*

Region		PSP/HC		PSP/PD		PD/HC	
		AUC	CA	AUC	CA	AUC	CA
Globus pallidus	Volume	0.98	0.91	0.98	0.94	0.65	0.68
Caudate nucleus	Volume	0.85	0.74	0.78	0.64	0.55	0.54
Putamen	Volume	0.96	0.86	0.93	0.87	0.56	0.61
STN	7T volume	0.89	0.83	0.82	0.79	0.58	0.57
Thalamus	Volume	0.81	0.73	0.86	0.73	0.62	0.57
	FA	0.84	0.82	0.88	0.85	0.54	0.5
Ch3 to 4, NBM	FA	0.94	0.91	0.93	0.83	0.51	0.51
Ch1 to 2	FA	0.93	0.92			0.63	0.54
Brainstem	Volume	0.88	0.82	0.96	0.89	0.68	0.62
	FA	0.84	0.74	0.82	0.73	0.57	0.54
Midbrain	Volume	0.94	0.88	0.95	0.85	0.59	0.57
	FA	0.85	0.82	0.81	0.76	0.6	0.59
Pons	Volume	0.88	0.82	0.94	0.83	0.66	0.66
	FA	0.75	0.73	0.81	0.73	0.56	0.53
Medulla oblongata	Volume	0.69	0.64	0.81	0.72	0.67	0.63
SN	NM volume	1	1	1	1	0.96	0.86
	NM signal	0.89	0.86	0.76	0.76	0.94	0.88
	FA	0.96	0.97	0.93	0.95	0.65	0.62
PPN	FA	0.87	0.82	0.82	0.82	0.61	0.62
Cuneiform	FA	0.83	0.82	0.79	0.72	0.52	0.54
	MD	0.78	0.65	0.70	0.65	0.60	0.65
LC	FA	0.91	0.81	0.94	0.82	0.55	0.54
	MD	0.78	0.73	0.75	0.72	0.56	0.57
Cerebellar cortex	FA	0.81	0.76	0.67	0.64	0.61	0.62
Cerebellar WM	FA	0.71	0.67	0.72	0.71	0.56	0.58
DN	FA	0.88	0.79	0.86	0.85	0.57	0.54
	MD	0.66	0.64	0.77	0.8	0.57	0.53
Superior frontal cortex	FA	0.78	0.73	0.73	0.73	0.60	0.59
Precentral cortex	FA	0.75	0.64	0.76	0.64	0.54	0.53
	MD	0.77	0.72	0.76	0.73	0.56	0.57
Anterior middle cingulate cortex	FA	0.75	0.64	0.76	0.64	0.51	0.54
	MD	0.79	0.65	0.70	0.63	0.61	0.58
Parieto-occipital cortex	FA	0.75	0.72	0.69	0.63	0.59	0.61
ST WM	FA	0.89	0.82	0.91	0.82	0.56	0.57

* これらの変数により PSP 患者と健常対照 (HC) 被験者を鑑別可能であり、AUC = 0.7 である。体積は mm³、MD は ×10^{-x} mm²·s⁻¹ で示す。
CA = 分類精度、DN = 歯状核 (dentate nucleus)、FA = 拡散異方性比率 (fractional anisotropy)、LC = 青斑核 (locus coeruleus)、MD = 平均拡散係数 (mean diffusivity)、N = 神経メラニン、NBM = マイネルト基底核 (nucleus basalis of Meynert)、PPN = 脚橋被蓋核 (pedunculopontine nucleus)、SN = 黒質 (substantia nigra)、ST = テント上、STN = 視床下核 (subthalamic nucleus)、WM = 白質。

BMI, 糖尿病とパーキンソン病リスク

Body Mass Index, Diabetes, and the Risk of Parkinson's Disease

Su-Min Jeong, MD,^{1,2} Kyungdo Han, PhD, Dahye Kim, BS, Sang Youl Rhee, MD, PhD, Wooyoung Jang, MD, PhD, and Dong Wook Shin, MD, DrPH, MBA

¹Department of Family Medicine & Supportive Care Center, Samsung Medical Center, Seoul, Republic of Korea

²Department of Nutrition, Harvard T.H. Chan School of Public Health, Boston, Massachusetts, USA

Movement Disorders, Vol. 35, No. 2, 2020, pp.236–244

背景

体格指数 (body mass index; BMI) とパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 発症率との関連性については、論文によって異なる結果が報告されている。

目的

本研究は、主要交絡因子として糖尿病を考慮しながら、BMI と PD 発症リスクとの関連性を検討することを目的とする。

方法

Korean National Health Insurance Service のデータベースを用い、PD に罹患していない 6,800,601 例 (年齢 ≥ 40 歳) を検討した。Cox 比例ハザード回帰分析により、潜在的交絡因子で補正した PD のハザード比 (hazard ratio; HR) を評価した。糖尿病による層別分析も実施した。

結果

計 33,443 例が追跡調査期間中 (7.3 年間) に PD と診断された。正常体重群に比べ低体重群で PD 発症リスクの

上昇が認められ (補正 HR : 1.28, 95% 信頼区間 : 1.21 ~ 1.36), 肥満群 (補正 HR : 0.88, 95% 信頼区間 : 0.88 ~ 0.93) および高度肥満群 (補正 HR : 0.77, 95% 信頼区間 : 0.72 ~ 0.82) で、PD 発症リスクの低下が認められた。これらの関連性は、糖尿病罹患状況で層別化後も一貫して認められ、重症糖尿病 (罹病期間が長期の糖尿病または合併症を伴う糖尿病) 患者での BMI 上昇に伴い、最も急勾配での PD リスク低下がみられた。

結論

低体重および糖尿病は PD 発症リスクの上昇と関連した。低体重の影響は、糖尿病患者で顕著であり、糖尿病の罹患状況に応じた用量反応関係が認められた。PD 発症における低体重と糖尿病罹患状況との有意な相互作用について、その臨床的意義を理解するためには、今後さらに研究が必要である。

(監訳 : 坪井 義夫)

● KEY WORD ● 体格指数 (BMI), 糖尿病, パーキンソン病, 低体重

Table 2 糖尿病罹患状況で層別化した BMI 別の PD 発症の HR

	BMI (kg/m ²)	N	Event	Person-years (PYs)	Incidence Rate (per 1,000 PYs)	HR (95% CI)	
						Model 1	Model 2
Total	<18.5	159,146	1,122	1,092,194.0	1.03	1.22 (1.14–1.29)	1.28 (1.21–1.36)
	18.5 to 23.0	2,483,880	11,626	17,880,374.0	0.65	1.00	1.00
	23 to 25	1,826,786	8,891	13,238,269.9	0.67	1.06 (1.03–1.09)	0.97 (0.94–0.99)
	25 to 30	2,110,692	10,726	15,307,781.3	0.70	1.06 (1.03–1.09)	0.90 (0.88–0.93)
	≥30	220,097	1,078	1,594,580.0	0.68	0.96 (0.90–1.02)	0.77 (0.72–0.82)
Nondiabetes ^a	<18.5	147,971	934	1,024,004.1	0.91	1.22 (1.14–1.30)	1.25 (1.17–1.34)
	18.5 to 23.0	2,281,115	9,434	16,482,138.1	0.57	1.00	1.00
	23 to 25	1,617,226	6,944	11,756,798.9	0.59	1.06 (1.03–1.10)	0.99 (0.96–1.02)
	25 to 30	1,786,359	7,919	12,994,626.7	0.61	1.05 (1.02–1.08)	0.93 (0.90–0.96)
	≥30	169,740	723	1,233,995.4	0.59	0.94 (0.87–1.01)	0.82 (0.76–0.88)
Diabetes ^a	<18.5	11,175	188	68,189.9	2.76	1.52 (1.31–1.77)	1.56 (1.35–1.82)
	18.5 to 23.0	202,765	2,192	1,398,235.9	1.57	1.00	1.00
	23 to 25	209,560	1,947	1,481,471.0	1.31	0.88 (0.83–0.93)	0.86 (0.81–0.91)
	25 to 30	324,333	2,807	2,313,154.6	1.21	0.80 (0.76–0.85)	0.78 (0.74–0.82)
	≥30	50,357	355	360,584.7	0.98	0.73 (0.65–0.82)	0.69 (0.61–0.77)

モデル 1 (Model 1) は年齢および性別で補正。

モデル 2 (Model 2) は年齢、性別、喫煙状況、飲酒、運動習慣、収入、高血圧症、糖尿病および脂質異常症で補正。

^a 相互作用に関し、 $p < 0.001$ (Cox 比例ハザード回帰分析)。

Table 1 研究開始時の対象集団の特徴

	Total	BMI (kg/m ²)					P Value
		<18.5	18.5 to 23.0	23 to 25	25 to 30	≥30	
N (%)	6,800,601	159,146 (2.3)	2,483,880 (36.5)	1,826,786 (26.9)	2,110,692 (31.0)	220,097 (3.2)	
Age, mean ± SD	54.4 ± 10.5	56.8 ± 13.3	53.8 ± 10.8	54.5 ± 10.2	54.8 ± 10.1	54.3 ± 10.3	<0.001
Male, n (%)	3,407,775 (50.1)	72,922 (45.8)	1,110,458 (44.7)	963,945 (52.8)	1,167,691 (55.3)	92,759 (42.1)	<0.001
Height, mean ± SD	161.7 ± 8.8	160.8 ± 8.7	161.2 ± 8.4	161.9 ± 8.8	162.1 ± 9.1	160.2 ± 9.5	<0.001
Weight, mean ± SD	62.8 ± 10.6	45.6 ± 5.5	55.6 ± 6.6	63.1 ± 7.0	70.5 ± 8.5	81.9 ± 10.2	<0.001
BMI, mean ± SD	24.0 ± 3.0	17.6 ± 0.8	21.3 ± 1.2	24.0 ± 0.6	26.8 ± 1.3	31.8 ± 1.9	<0.001
WC, mean ± SD	81.2 ± 8.6	68.1 ± 6.1	75.3 ± 6.2	81.5 ± 5.73	87.4 ± 6.2	96.3 ± 7.4	<0.001
Smoking, n (%)							<0.001
Never	4,325,306 (63.6)	100,623 (63.2)	1,648,943 (66.4)	1,140,998 (62.5)	1,283,854 (60.8)	150,888 (68.6)	
Former	1,054,121 (15.5)	15,486 (9.7)	306,327 (12.3)	309,194 (16.9)	392,583 (18.6)	30,531 (13.9)	
Current	1,421,174 (20.9)	43,037 (27.0)	528,610 (21.3)	376,594 (20.6)	434,255 (20.6)	38,678 (17.6)	
Drinking, n (%)							<0.001
Nondrinker	3,988,533 (58.7)	105,570 (66.3)	1,513,641 (60.9)	1,044,783 (57.2)	1,185,634 (56.2)	138,905 (63.1)	
Light to moderate drinker	2,388,388 (35.1)	45,695 (28.7)	842,281 (33.9)	667,976 (36.6)	767,036 (36.3)	65,400 (29.7)	
Heavy drinker	423,680 (6.2)	7,881 (4.9)	127,958 (5.2)	114,027 (6.2)	158,022 (7.5)	15,792 (7.2)	
Regular PA, n (%)	3,370,594 (49.6)	61,976 (38.9)	1,196,265 (48.2)	939,196 (51.4)	1,072,888 (50.8)	100,269 (45.6)	<0.001
Income (lower 20%), n (%)	1,834,905 (27.0)	46,731 (29.4)	696,589 (28.0)	479,922 (26.3)	549,060 (26.0)	62,603 (28.4)	<0.001
Hypertension, n (%)	2,298,725 (33.8)	31,987 (20.1)	586,165 (23.6)	609,337 (33.4)	937,943 (44.4)	133,293 (60.6)	<0.001
Dyslipidemia, n (%)	1,574,903 (23.2)	16,763 (10.5)	415,558 (16.7)	435,041 (23.8)	625,591 (29.6)	81,950 (37.2)	<0.001
Diabetes status							<0.001
Normal	4,268,630 (62.8)	117,257 (73.7)	1,742,806 (70.2)	1,142,612 (62.6)	1,165,381 (55.2)	100,574 (45.7)	
IFG	1,733,781 (25.5)	30,714 (19.3)	538,309 (21.7)	474,614 (26.0)	620,978 (29.4)	69,166 (31.4)	
New-onset DM	243,298 (3.6)	4,168 (2.6)	62,303 (2.5)	62,612 (3.4)	99,743 (4.7)	14,472 (6.6)	
Duration ≤5 years	284,307 (4.2)	3,285 (2.1)	63,632 (2.6)	72,387 (3.9)	123,200 (5.8)	21,803 (9.9)	
Duration >5 years	270,585 (3.9)	3,722 (2.3)	76,830 (3.1)	74,561 (4.1)	101,390 (4.8)	14,082 (6.4)	
SBP, mean ± SD	124.2 ± 15.4	118.3 ± 16.1	120.8 ± 15.2	124.5 ± 14.9	127.7 ± 14.9	131.8 ± 15.4	<0.001
DBP, mean ± SD	77.2 ± 10.2	73.6 ± 10.2	75.1 ± 9.9	77.3 ± 9.9	79.3 ± 9.9	81.9 ± 10.3	<0.001
Glucose, mean ± SD	99.9 ± 24.9	95.5 ± 24.4	96.8 ± 22.9	99.9 ± 24.6	103.0 ± 26.2	107.9 ± 29.9	<0.001
Total cholesterol, mean ± SD	199.1 ± 37.0	186.3 ± 34.7	194.5 ± 35.7	200.4 ± 36.9	203.5 ± 37.8	206.1 ± 39.0	<0.001
HDL-C, mean ± SD	55.0 ± 19.8	61.3 ± 20.6	57.7 ± 19.45	54.2 ± 19.4	52.3 ± 19.9	51.8 ± 20.3	<0.001
LDL-C, mean ± SD	116.9 ± 34.5	105.8 ± 31.8	114.0 ± 33.0	118.4 ± 34.4	119.4 ± 35.7	120.2 ± 36.8	<0.001
Triglyceride ^a	119.1 (119.02–119.12)	87.5 (87.31–87.72)	101.1 (101.0–101.2)	122.4 (122.3–122.5)	140.6 (140.5–140.7)	152.1 (151.8–152.5)	<0.001

^a 幾何平均。

WC = ウエスト周囲径, PA = 運動習慣, SBP = 収縮期血圧, DBP = 拡張期血圧, HDL = 高比重リポ蛋白質, LDL = 低比重リポ蛋白質。

Table 4 健康診査実施日から3年および5年以内のPD診断を除外後(3-Year Lag および 5-Year Lag)における、糖尿病罹患状況で層別化したBMI別のPD発症のHR

	BMI (kg/m ²)	3-Year Lag		5-Year Lag	
		Incidence Rate (per 1,000 PYs)	HR (95% CI)	Incidence Rate (per 1,000 PYs)	HR (95% CI)
Total	<18.5	1.12	1.21 (1.13–1.29)	1.27	1.16 (1.06–1.26)
	18.5 to 23.0	0.75	1.00	0.89	1.00
	23 to 25	0.78	0.98 (0.95–1.01)	0.94	0.98 (0.95–1.02)
	25 to 30	0.82	0.92 (0.89–0.95)	0.98	0.91 (0.88–0.94)
	≥30	0.80	0.80 (0.74–0.85)	0.96	0.80 (0.74–0.86)
DM	<18.5	0.99	1.18 (1.09–1.28)	1.14	1.13 (1.04–1.24)
	18.5 to 23.0	0.66	1.00	0.79	1.00
	23 to 25	0.69	1.00 (0.97–1.04)	0.83	1.00 (0.96–1.04)
	25 to 30	0.71	0.94 (0.91–0.97)	0.85	0.93 (0.90–0.97)
	≥30	0.71	0.86 (0.79–0.93)	0.87	0.88 (0.80–0.97)
Yes	<18.5	3.02	1.32 (1.11–1.56)	3.46	1.29 (1.05–1.59)
	18.5 to 23.0	1.78	1.00	2.12	1.00
	23 to 25	1.54	0.93 (0.87–0.99)	1.82	0.91 (0.84–0.99)
	25 to 30	1.42	0.91 (0.86–0.97)	1.69	0.90 (0.84–0.97)
	≥30	1.11	0.80 (0.71–0.91)	1.27	0.76 (0.65–0.88)

HRは年齢、性別、喫煙状況、飲酒、運動習慣、収入、高血圧症、糖尿病および脂質異常症で補正。

PYs = 人・年。

特異的構造の α -シヌクレイン線維は高度のパーキンソン病病変を誘発する

Structurally Distinct α -Synuclein Fibrils Induce Robust Parkinsonian Pathology

Hideki Hayakawa, PhD,¹ Rie Nakatani, MD, PhD, Kensuke Ikenaka, MD, PhD, Cesar Aguirre, PhD, Chi-Jing Choong, PhD, Hiroshi Tsuda, MD, PhD, Seiichi Nagano, MD, PhD, Masato Koike, MD, PhD, Takeshi Ikeuchi, MD, PhD, Masato Hasegawa, PhD, Stella M. Papa, MD, Yoshitaka Nagai, MD, PhD, Hideki Mochizuki, MD, PhD, and Kousuke Baba, MD, PhD

¹Department of Neurology, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan

Movement Disorders, Vol. 35, No. 2, 2020, pp.256–267

目的

α -シヌクレイン (alpha-synuclein; α -syn) は、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の病理学的特徴であるレビー小体の主要構成要素であり、 α -syn の遺伝子変異は家族性 PD の原因となる。 α -syn の G51D 変異を保有する患者は、重度の臨床症状を呈する。しかし、*in vitro* 研究では、G51D 変異を伴う α -syn の凝集傾向は低いことが示されている。本研究では、G51D 変異 α -syn 線維 (fibril) をマウス脳内に注入し、 α -syn G51D 変異に伴う高度の神経毒性に関連する機序を検討した。

方法

フーリエ変換赤外分光法を用い、野生型および G51D 変異 α -syn 線維の構造を分析した。まず、*in vitro* の哺乳類細胞において、 α -syn 線維の凝集体形成能を評価した。次に、 α -syn 線維を黒質内に注入した *in vivo* のマウスモデルを用い、 α -syn の伝播パターンおよび関連する細胞変化を評価した。

結果

G51D 変異 α -syn 線維は、野生型 α -syn 線維と比較し、 β シート含量が高かった。 α -syn を過剰発現する哺乳

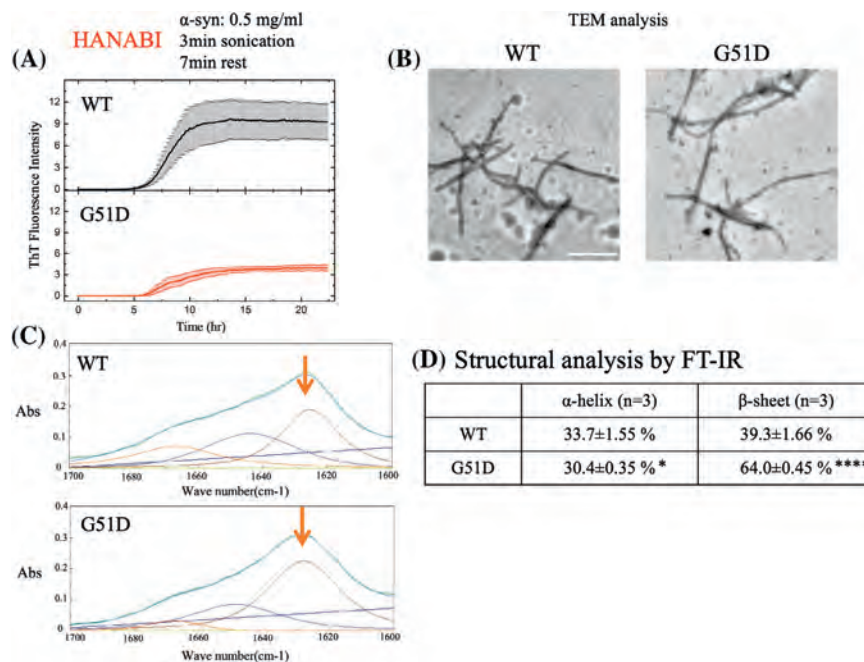


Figure 1 G51D 変異 α -syn 線維は特異的な構造特性を示す。(A) 組換えヒト WT α -syn 線維および G51D 変異 α -syn 線維の ThT 蛍光強度の平均時間曲線。G51D 変異 α -syn 線維は WT α -syn 線維よりも ThT 蛍光強度が低い。(B) 本研究の構築モデルで形成された WT α -syn 線維および G51D 変異 α -syn 線維の電子顕微鏡写真。スケールバー：1 μ m。(C) 各図の緑色の線は、WT α -syn 線維および G51D 変異 α -syn 線維で得られた FT-IR スペクトルを示す。赤色の線(矢印で示す)は β シート構造を示す。青色の線は近似曲線である。データは、1,628 cm⁻¹ (β シート、赤色の線) を中心とするガウス分布モデル (Gaussian species model) でフィットさせた。(D) FT-IR スペクトルのデコンポリューション。デコンポリューションの結果、G51D 変異 α -syn 線維の β シート含量 (64.0 \pm 0.45%) は、WT α -syn 線維の β シート含量 (39.3 \pm 1.6%) よりも高いことが示された。また、G51D 変異 α -syn 線維の α ヘリックス含量 (30.4 \pm 0.35%) は、WT α -syn 線維の α ヘリックス含量 (33.7 \pm 1.55%) よりも低かった。データは、独立した実験 3 回の平均値 \pm 標準偏差を示す (* p < 0.05, **** p < 0.0001, Student t 検定)。 α -syn = α -シヌクレイン, abs = 280 nm における吸光度, FT-IR = フーリエ変換赤外, TEM = 透過電子顕微鏡, ThT = チオフラビン T, WT = 野生型。

類細胞に G51D 変異 α -syn 線維を添加すると、リン酸化 α -syn 封入体が高率に形成された。同様に、G51D 変異 α -syn 線維をマウスの黒質内に注入すると、野生型 α -syn 線維注入マウスに比べ、より広範なリン酸化 α -syn 病変が誘発された。注目すべき所見として、G51D 変異 α -syn 線維を注入したマウスでは、ミトコンドリア

異常と運動障害を伴う進行性の黒質ニューロンの脱落が認められた。

結論 -----
 本研究の結果から、G51D 変異関連 PD の急速かつ高度の神経障害には、G51D 変異 α -syn 線維の構造的差異が重要な役割を果たすことが示された。

(監訳：野元 正弘)

● **KEY WORD** ● パーキンソン病, α -シヌクレイン, レビー小体, 伝播, 動物モデル

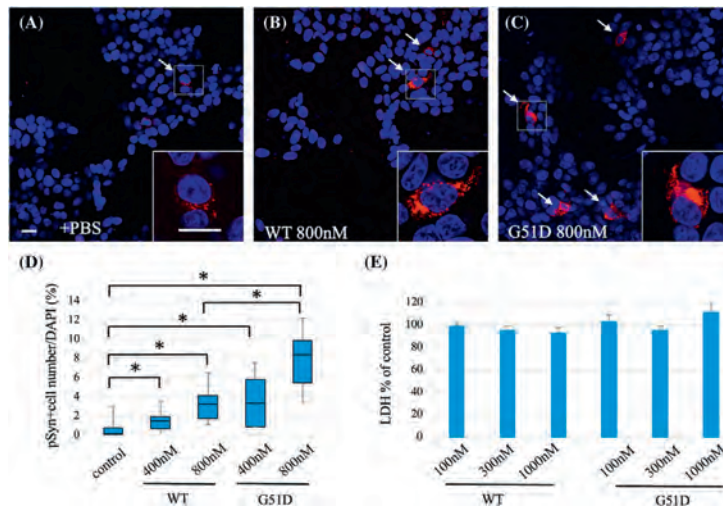


Figure 2 G51D 変異 α -syn 線維は、哺乳類細胞におけるリン酸化 α -syn 封入体の形成を促進する。ヒト WT α -syn を安定的に過剰発現する SH-SY5Y 細胞 (SH-SY5Y WT α -syn 細胞) に対し、(A) PBS、(B) WT α -syn 線維、(C) G51D 変異 α -syn 線維を処理後における、p- α -syn 染色 (赤色) および DAPI 核染色 (青色) の代表的な二重染色像。右下の図は、それぞれ四角で示した領域の高倍率の顕微鏡写真である。(D) 無作為に抽出した 6 つの 20 倍顕微鏡視野で、全細胞における p- α -syn 陽性細胞の割合 (%) を定量した。G51D 変異 α -syn 線維を処理した細胞では、WT α -syn 線維を処理した細胞に比べ、全細胞における p- α -syn 陽性細胞の割合 (%) が高かった。(4 回の独立した実験)。* $p < 0.05$, Wilcoxon 符号付順位検定。(E) LDH アッセイでは、 α -syn 線維 (100 ~ 1,000 nM) の添加により、24 時間後の時点で SH-SY5Y WT α -syn 細胞の LDH 放出は誘発されなかった。結果は平均値 \pm SEM で示す。スケールバー：10 μ m。 α -syn = α -シヌクレイン, DAPI = 4',6'-diamidino-2-phenylindole, LDH = 乳酸脱水素酵素, p- α -syn = リン酸化 α -syn, PBS = リン酸緩衝生理食塩水, WT = 野生型, SEM = 平均値の標準誤差。

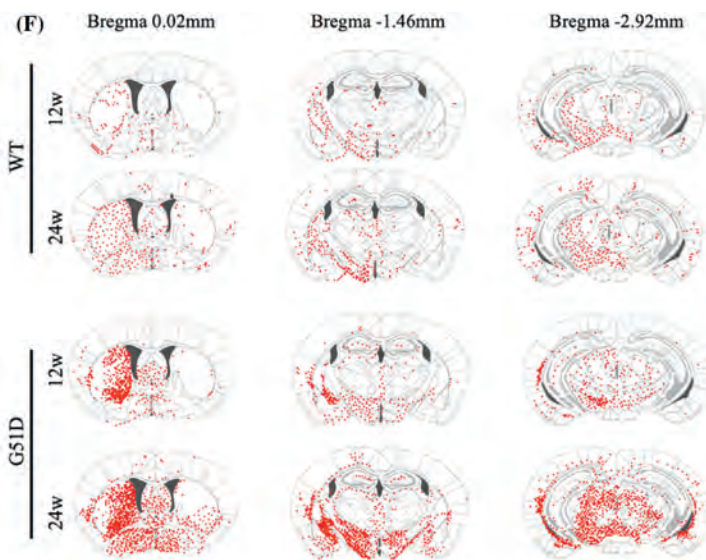


Figure 3 G51D 変異 α -syn 線維は高度の p- α -syn 陽性レビー様病変を誘発する。(F) α -syn 線維注入マウス脳における p- α -syn 陽性病変の分布。赤色の点は、レビー小体様およびレビー神経突起様病変を示す。WT = 野生型。

※ 日本語版注釈：Figure 3 は、原図を一部改編して掲載しております。

パーキンソン病患者の顎下腺における α -シヌクレインの real-time quaking-induced conversion 法による検出

α -Synuclein Real-Time Quaking-Induced Conversion in the Submandibular Glands of Parkinson's Disease Patients

Sireesha Manne, DVM, PhD,¹ Naveen Kondru, DVM, PhD, Huajun Jin, PhD, Vellareddy Anantharam, PhD, Xuemei Huang, MD, PhD, Arthi Kanthasamy, PhD, and Anumantha G. Kanthasamy, PhD

¹Department of Biomedical Sciences, Parkinson's Disorder Research Program, Iowa Center for Advanced Neurotoxicology, Iowa State University, Ames, Iowa, USA

Movement Disorders, Vol. 35, No. 2, 2020, pp.268–278

背景

末梢バイオマーカーの特定は、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の診断における大きな課題の1つである。近年の報告では、セリン 129 位のリン酸化を伴う α -シヌクレイン (α -synuclein; α Syn) が PD 患者の顎下腺組織において免疫組織学的に特定されている。

目的

PD 患者の顎下腺組織における異常 α Syn の検出を目的とした超高感度かつ特異的な real-time quaking-induced conversion (RT-QuIC) 法について、原理証明 (proof-of-principle) 研究を実施し、報告する。

方法

PD 患者、剖検時に偶然発見されたレビー小体病 (incidental Lewy body disease; ILBD) 患者、対照被験者から採取した顎下腺の組織検体とホルマリン固定パラフィン包埋 (formalin-fixed paraffin-embedded; FFPE) 切

片において、RT-QuIC 法により異常 α Syn を検出、定量した。

結果

剖検被験者の顎下腺組織にみられる異常 α Syn について、RT-QuIC 法により定量的シード (seeding) 活性の動態を検討した。PD 患者 13 例、ILBD 患者 3 例、対照被験者 16 例の計 32 例を検討したところ、PD 患者および ILBD 患者と対照被験者との鑑別における感度は 100%、特異度は 94%であった。興味深い所見として、PD 患者および ILBD 患者の両者の組織において、対照被験者と比較した異常 α Syn のシード活性上昇に関し、100%の一致度が認められた。End-point dilution 法による動態解析の結果、顎下腺における異常 α Syn のシード活性は広いダイナミックレンジを示すことが明らかになった。

結論

本研究の結果から、末梢で採取可能な顎下腺の組織検体

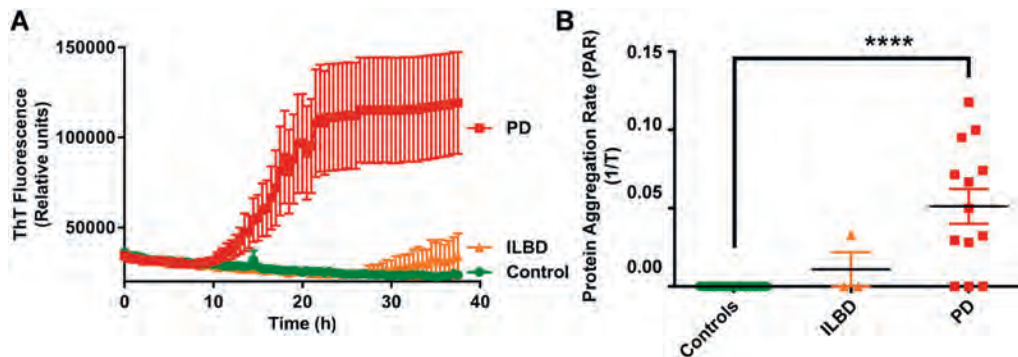


Figure 3 顎下腺の FFPE 切片における異常 α Syn のシード活性の検出。(A) PD, ILBD および対照の検体における顎下腺のホモジネートのチオフラビン T (thioflavin T; ThT) 蛍光強度。PD および ILBD 検体では、異常 α Syn の増加がみられる。(B) PD, ILBD および対照の検体における蛋白質凝集速度 (protein aggregation rate; PAR) の比較。PD では、ILBD および対照の顎下腺ホモジネートに比べ、異常 α Syn 量の増加がみられる。ILBD と対照との間に、統計学的な差は認められなかった。PD 13 検体 (赤色)、ILBD 3 検体 (オレンジ色) および対照 16 検体 (緑色) を α Syn の RT-QuIC 法によるアッセイで検査した。Tukey 事後検定を伴う一元配置分散分析 (analysis of variance; ANOVA) で 3 群を比較した。全検体を 4 回の反復で検査し、結果は 4 回の反復実験の平均値および標準誤差で示した。**** $p \leq 0.0001$ 。

およびFFPE切片に対してRT-QuIC法を用いることで、高い感度および特異度でPD関連の病的変化を検出でき、こうしたRT-QuIC法の利用が有用であることが初めて実証された。また、免疫組織化学的に検出されない異常

α Synを有するILBD症例でもシード活性が検出されたことから、前駆期PDの特定において、顎下腺組織を用いたRT-QuIC法が有用である可能性が実証された。

(監訳：望月 秀樹)

● KEY WORD ●

ホルマリン固定パラフィン包埋 (formalin-fixed paraffin-embedded; FFPE), パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD), 異常 α -シヌクレイン (pathological α -synuclein; paS), real-time quaking-induced conversion (RT-QuIC), 顎下腺 (submandibular gland; SMG)

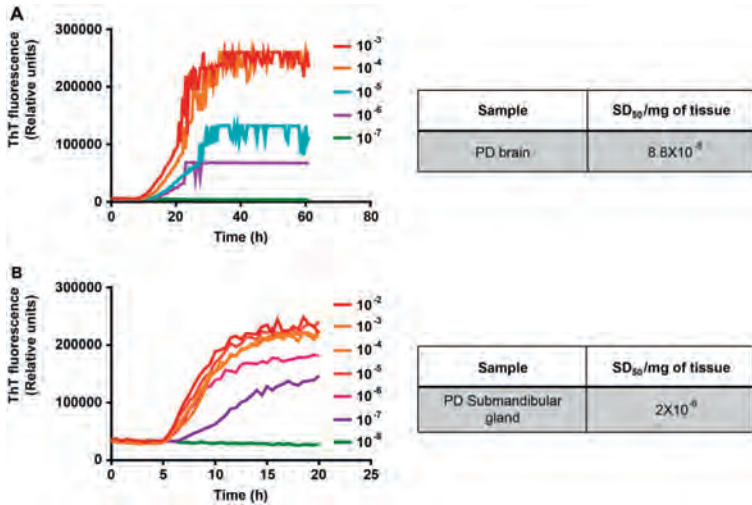


Figure 4 RT-QuIC法によるPD検体の異常 α Synの50% seeding dose (SD₅₀) 中央値。RT-QuIC法におけるPD患者の脳ホモジネート (A) および顎下腺組織検体 (B) のend-point dilution。各トレースは4回の反復測定の実験値である。各グラフ右側の表は、Spearman-Kärber解析で算出したSD₅₀の濃度を示し、脳ホモジネート1検体および顎下腺2検体による値である。

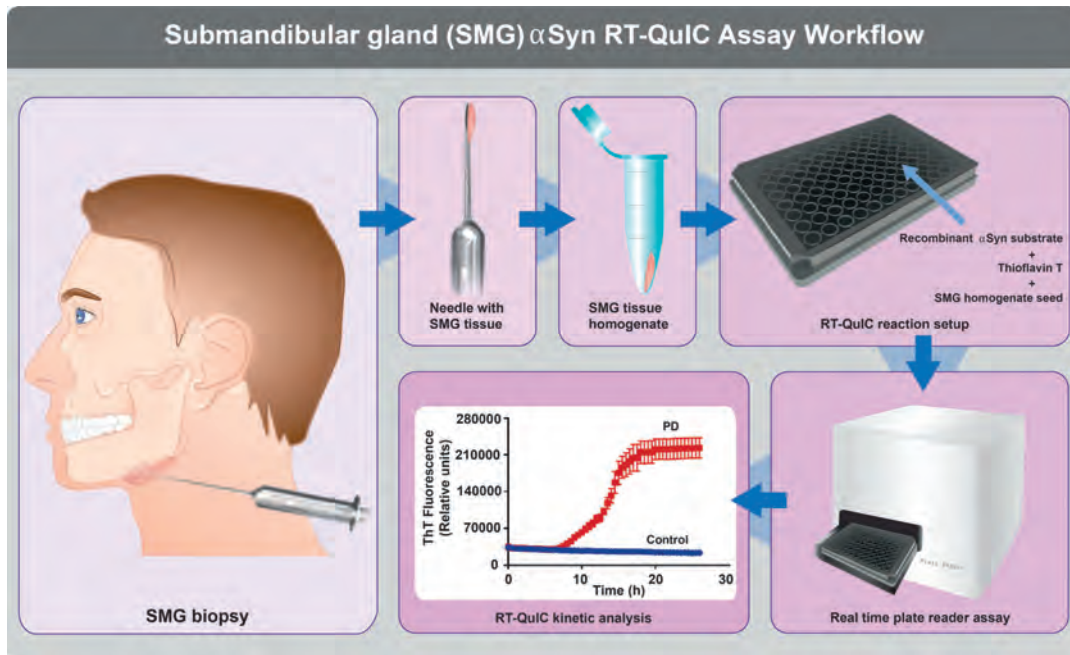


Figure 5 顎下腺生検を用いたPDモニタリングツールとしての α SynのRT-QuIC法の模式図。針生検で採取した顎下腺組織を、実地臨床の支援を目的に、RT-QuIC法による検査用に処理している。RT-QuIC法の一連の作業は、96ウェルプレートを用いたハイスループット方式で実施する。各ウェルには、シードとして顎下腺ホモジネート5 μ Lと、基質として組換えヒト α Syn蛋白質を含むRT-QuIC反応混合物95 μ Lを加える。異常 α Synを含む検体は、反応過程において、対照に比べて強いThT蛍光強度を示す。この反応はリアルタイムでモニタリング可能であり、可視化および報告のための最終データ処理は24~48時間で完了する。顎下腺における α SynのRT-QuIC法は、PDの診断、進行および治療のモニタリングに臨床応用できる可能性がある。

血液バイオマーカーとパーキンソン病の症状クラスターおよび予後：Oxford Discovery コホート

Blood Biomarkers With Parkinson's Disease Clusters and Prognosis: The Oxford Discovery Cohort

Michael Lawton, BSc, MPhil, MSc,¹ Fahd Baig, DPhil, Greg Toulson, PhD, MSc, Alireza Morovat, PhD, FRCPath, Samuel G. Evetts, MSc, Yoav Ben-Shlomo, PhD, MSc, and Michele T. Hu, PhD, FRCP

¹Population Health Sciences, Bristol Medical School, University of Bristol, Bristol, UK

Movement Disorders, Vol. 35, No. 2, 2020, pp.279–287

背景

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) における予後の予測は、個々の患者の予後判定や、臨床試験デザイン、新規治療法の対象患者の絞り込みにおいて、重要な意味をもつ。血液バイオマーカーは予後の予測に役立つ可能性がある。

方法

本研究では、予後の予測に役立つ可能性のある4つの血液バイオマーカーとして、アポリポ蛋白質 A1 (apolipoprotein A1; ApoA1), C 反応性蛋白質 (C-reactive protein; CRP), 尿酸およびビタミン D を選択した。Oxford Parkinson's Disease Centre Discovery Cohort Study

Table 2 バイオマーカーと、PD サブタイプの論文による症状クラスターとの対比 (年齢、性別および罹病期間で補正)

Blood biomarker	Cluster 1 n = 210	Cluster 2 n = 104	Cluster 3 n = 152	Cluster 4 n = 155	Adjusted P value	q value
ApoA1 (g/L)	1.63 (0.24)	1.69 (0.25)	1.53 (0.22)	1.64 (0.27)	< 0.001	0.001
CRP (mg/L)	2.65 (8.1)	1.93 (2.7)	4.06 (9.7)	2.6 (4.1)	0.02	0.03
Uric acid ^a (umol/L)	306 (75)	292 (67)	323 (77)	304 (81)	0.22	0.30
Vitamin D (nmol/L)	48.0 (22)	51.4 (27)	46.8 (28)	50.6 (24)	0.38	0.38

ApoA1 = アポリポ蛋白質 A1, CRP = C 反応性蛋白質。

^a 尿酸は性別で標準化されているため、補正後の関連性は本モデルの性別の項で補正していない。

Table 3 経時的な追跡調査でのバイオマーカーと予後の関連性 (データ変換後におけるバイオマーカーの標準偏差の変化あたり)

MDS-UPDRS III	Adjusted associations			
	Intercept	Slope (per year)	Intercept q value	Slope q value
ApoA1	-0.90 (-2.06 to 0.25); 0.12	-0.06 (-0.40 to 0.29); 0.74	0.17	0.91
CRP	-0.35 (-1.39 to 0.69); 0.51	0.26 (-0.05 to 0.57); 0.09	0.51	0.19
Uric acid ^a	-0.96 (-2.02 to 0.10); 0.08	0.36 (0.04 to 0.68); 0.03	0.17	0.11
Vitamin D	-0.82 (-1.87 to 0.24); 0.13	0.02 (-0.29 to 0.33); 0.91	0.17	0.91
MoCA	Adjusted associations			
	Intercept	Slope (per year)	Intercept q value	Slope q value
ApoA1	0.29 (-0.02 to 0.60); 0.07	0.00 (-0.08 to 0.08); 0.99	0.24	0.99
CRP	-0.19 (-0.48 to 0.09); 0.18	-0.02 (-0.10 to 0.05); 0.50	0.24	0.67
Uric acid ^a	0.21 (-0.08 to 0.50); 0.16	-0.03 (-0.10 to 0.05); 0.48	0.24	0.67
Vitamin D	0.16 (-0.13 to 0.45); 0.27	0.03 (-0.05 to 0.10); 0.48	0.27	0.67
MDS-UPDRS II	Adjusted associations			
	Intercept	Slope (per year)	Intercept q value	Slope q value
ApoA1	-0.93 (-1.50 to -0.35); 0.002	-0.07 (-0.21 to 0.07); 0.34	0.004	0.45
CRP	0.81 (0.29 to 1.34); 0.002	0.11 (-0.03 to 0.24); 0.12	0.004	0.29
Uric acid ^a	0.04 (-0.49 to 0.57); 0.88	0.04 (-0.09 to 0.18); 0.53	0.88	0.53
Vitamin D	-0.75 (-1.28 to -0.22); 0.005	-0.10 (-0.23 to 0.03); 0.14	0.007	0.29
MDS-UPDRS I	Adjusted Associations			
	Intercept	Slope (per year)	Intercept q value	Slope q value
ApoA1	-0.82 (-1.31 to -0.33); <0.001	-0.02 (-0.13 to 0.09); 0.76	0.004	0.76
CRP	0.45 (0.01 to 0.90); 0.047	0.06 (-0.04 to 0.17); 0.22	0.06	0.61
Uric acid ^a	0.53 (0.08 to 0.99); 0.02	-0.05 (-0.16 to 0.05); 0.31	0.04	0.61
Vitamin D	-0.41 (-0.86 to 0.05); 0.08	-0.03 (-0.13 to 0.07); 0.56	0.08	0.75

MDS-UPDRS = Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale, MoCA = Montreal Cognitive Assessment, ApoA1 = アポリポ蛋白質 A1, CRP = C 反応性蛋白質。

データは (特に記載しない限り)、推定値 (95%信頼区間); p 値で示す (マルチレベルモデル)。モデルは診断時年齢と性別で補正。

^a 尿酸は性別で標準化されているため、補正後の関連性は本モデルの性別の項で補正していない。

の前向きコホートのPD被験者624例(罹病期間中央値:1.0年,四分位範囲:0.5~2.0)を対象に,これらのバイオマーカーを研究開始時の血清において測定した。研究開始時のコホートの臨床像からデータ駆動型アプローチでPDサブタイプを特定し,バイオマーカーとPDサブタイプとを対比させて検討した。Movement Disorders Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) Part I (精神機能,行動および気分), Part II (日常生活動作) および Part III (運動機能), Montreal Cognitive Assessment (MoCA) を転帰とするマルチレベルモデルにより,その後の運動症状および非運動症状の進行がバイオマーカーにより予測されるかどうかを検討した。バイオマーカーと,PD発症時年齢および診断時年齢とを対比させて検討した。多重比較の補正では, p 値の代替として偽発見率(false-discovery rate)の q 値を算出した。

結果 -----
 ApoA1 値および CRP 値には,本研究で特定したPDサブタイプ間で差がみられ,「運動症状重度,心理的健康状態不良,睡眠不良サブタイプ」の患者では,ApoA1 値が低く,CRP 値が高かった。ApoA1 低値,CRP 高値,ビタミン D 低値は,研究開始時の日常生活動作の不良状態 [MDS-UPDRS Part II (日常生活動作)] と関連した。

結論 -----
 研究開始時の臨床サブタイプを分類することで,重度の運動/非運動症状の臨床型との有意な関連を示す炎症性バイオマーカーのプロファイルが明らかとなり(多項ロジスティック回帰モデル,年齢,性別,診断後罹病期間で補正),サブタイプ分類の生物学的妥当性が認められた。運動症状または非運動症状の予後を予測可能な血液バイオマーカーはなかった。

(監訳:服部 信孝)

● KEY WORD ● パーキンソン病, コホート研究, 予後, 血液バイオマーカー

Table 4 パターン混合モデル(中止例で補正)による経時的な追跡調査でのバイオマーカーと予後の関連性(データ変換後におけるバイオマーカーの標準偏差の変化あたり)

MDS-UPDRS III	Adjusted associations			
	Intercept	Slope (per year)	Intercept q value	Slope q value
ApoA1	-0.93 (-2.02 to 0.16); 0.10	0.04 (-0.30 to 0.38); 0.82	0.36	0.90
CRP	-0.40 (-1.40 to 0.60); 0.43	0.26 (-0.07 to 0.58); 0.12	0.43	0.24
Uric acid ^a	-0.70 (-1.82 to 0.41); 0.22	0.29 (-0.05 to 0.64); 0.10	0.36	0.24
Vitamin D	-0.65 (-1.79 to 0.50); 0.27	-0.02 (-0.38 to 0.33); 0.90	0.36	0.90
MoCA	Adjusted Associations			
	Intercept	Slope (per year)	Intercept q value	Slope q value
ApoA1	0.29 (-0.04 to 0.62); 0.08	-0.02 (-0.11 to 0.07); 0.64	0.23	0.72
CRP	-0.17 (-0.46 to 0.12); 0.24	-0.03 (-0.12 to 0.06); 0.57	0.28	0.72
Uric acid ^a	0.25 (-0.06 to 0.55); 0.12	-0.05 (-0.14 to 0.05); 0.32	0.23	0.72
Vitamin D	0.16 (-0.12 to 0.44); 0.28	0.02 (-0.07 to 0.10); 0.72	0.28	0.72
MDS-UPDRS II	Adjusted associations			
	Intercept	Slope (per year)	Intercept q value	Slope q value
ApoA1	-0.73 (-1.33 to -0.13); 0.02	-0.16 (-0.35 to 0.02); 0.08	0.02	0.32
CRP	0.76 (0.18 to 1.34); 0.01	0.11 (-0.05 to 0.27); 0.17	0.02	0.33
Uric acid ^a	0.07 (-0.52 to 0.66); 0.82	0.06 (-0.11 to 0.24); 0.48	0.82	0.48
Vitamin D	-0.74 (-1.31 to -0.17); 0.01	-0.06 (-0.23 to 0.11); 0.48	0.02	0.48
MDS-UPDRS I	Adjusted associations			
	Intercept	Slope (per year)	Intercept q value	Slope q value
ApoA1	-0.65 (-1.20 to -0.11); 0.02	-0.10 (-0.26 to 0.07); 0.25	0.08	0.49
CRP	0.40 (-0.10 to 0.90); 0.12	0.08 (-0.06 to 0.23); 0.24	0.12	0.49
Uric acid ^a	0.50 (-0.01 to 1.00); 0.06	-0.03 (-0.16 to 0.10); 0.63	0.11	0.79
Vitamin D	-0.44 (-0.99 to 0.11); 0.12	0.02 (-0.11 to 0.14); 0.79	0.12	0.79

MDS-UPDRS = Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale, MoCA = Montreal Cognitive Assessment, ApoA1 = アポリポ蛋白質 A1, CRP = C 反応性蛋白質。

データは(特に記載しない限り),推定値(95%信頼区間); p 値で示す(パターン混合モデル)。モデルは診断時年齢と性別で補正。

^a尿酸は性別で標準化されていたが,補正後の関連性においても本モデルの性別の項で補正している。これは,性別と中止例との相互作用において,標準化後の尿酸による残差交絡が認められるためである。

Table 5 バイオマーカーと発症時年齢および診断時年齢との対比(性別および罹病期間で補正)

Blood biomarker	Direction	P age at onset	P age at diagnosis	q Value age at onset	q Value age at diagnosis
ApoA1	-	0.19	0.21	0.26	0.28
CRP	+	0.05	0.045	0.10	0.09
Uric acid	+	0.02	0.03	0.09	0.09
Vitamin D	+	0.58	0.65	0.58	0.65

ApoA1 = アポリポ蛋白質 A1, CRP = C 反応性蛋白質。

α-シヌクレインのバイオマーカーパネルへの CSF または血清中ニューロフィラメント軽鎖の追加による パーキンソン病と対照との鑑別能

CSF or Serum Neurofilament Light Added to α-Synuclein Panel Discriminates Parkinson's From Controls

Linda P. Oosterveld, MD,¹ Inge M.W. Verberk, MSc, Nour K. Majbour, PhD, Omar M. El-Agnaf, PhD, Henry C. Weinstein, MD, PhD, Henk W. Berendse, MD, PhD, Charlotte E. Teunissen, PhD, and Wilma D.J. van de Berg, PhD

¹Department of Anatomy and Neurosciences, Section Clinical Anatomy and Biobanking, Amsterdam Neuroscience, Amsterdam UMC, Vrije Universiteit Amsterdam, Amsterdam, Netherlands

Movement Disorders, Vol. 35, No. 2, 2020, pp.288–295

背景

ニューロフィラメント軽鎖 (neurofilament light chain; NfL) は軸索障害のマーカーであり、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の生体液バイオマーカーとして興味深い。本研究の目的は、PD患者と健常対照被験者との鑑別における最適バイオマーカーパネルを確立するうえで、複数の脳脊髄液 (cerebrospinal fluid; CSF) バイオマーカーとCSFまたは血清中NfLの併用が有用であるかどうかを検討することである。また、CSFおよび/または血清のNfL値が疾患重症度の臨床的評価項目と関連するかどうかについても評価した。

方法

PD患者139例および年齢をマッチさせた健常対照被験者52例を対象とし、CSFおよび/または血清のNfL値を測定した。ステップワイズロジスティック回帰分析を用い、総α-シヌクレイン (α-synuclein; α-syn)、オリゴマーα-syn、リン酸化α-syn、アルツハイマー病のバイオマーカーを含むCSFバイオマーカーパネルに対し、NfLの追加が有用であるかどうかを検討した。疾患重症度の評価項目として、罹病期間、Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III (運動機能) (UPDRS-III)、Hoehn and Yahr (HY) 分類、Mini-Mental State Examination (MMSE) を検討した。

結果

年齢で補正後、CSF中NfL値は、対照被験者との比較において、PD患者で42%高く ($p < 0.01$)、血清中NfL値は37%高かった ($p = 0.08$) (一般線形モデル、年齢をcofactorとする)。CSF中NfL、リン酸化α-syn/総α-syn比、オリゴマーα-syn/総α-syn比を併用することで、PD患者と対照被験者との鑑別における最良適合モデルが得られた [曲線下面積 (AUC): 0.92]。CSFバイオマーカーパネルに血清中NfLを加えた場合も、鑑別能は同程度であった (AUC: 0.90)。血清中NfL高値は、MMSEスコア低値と関連した。CSFおよび/または血清のNfL値と臨床的な疾患重症度との間に、これ以外の関連性は認められなかった。

結論

CSF α-シヌクレイン分子種パネルへのCSF中NfLの追加は、PD患者と健常対照被験者との鑑別において有用である。血清中NfLを生体液バイオマーカーパネルに追加することで、PD患者と対照被験者との鑑別における同パネルの価値がさらに高まる可能性がある。

(監訳: 望月 秀樹)

● KEY WORD ● CSF バイオマーカー, ニューロフィラメント軽鎖, パーキンソン病, 血清バイオマーカー

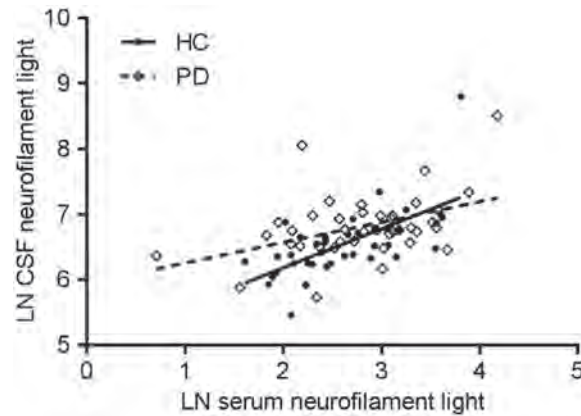


Figure 2 対応のあるCSFおよび血清中NfL値の相関(Pearson相関)を示す散布図。破線は健常対照群の相関 ($r = 0.50, p = 0.001$), 実線はPD群の相関 ($r = 0.43, p = 0.006$)を示す。CSF = 脳脊髄液, HC = 健常対照, LN = 自然対数, PD = パーキンソン病。

Table 2 PD患者におけるCSFおよび血清中NfL値と疾患の特徴との関連

	Disease duration (years)	UPDRS-III score	Hoehn and Yahr stage	MMSE score
CSF NfL (pg/mL)	-0.007	0.076	0.040	0.009
Serum NfL pg/mL)	0.067	0.000	0.046	-0.193 ^a

CSF = 脳脊髄液, NfL = ニューロフィラメント軽鎖, UPDRS-III = Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III (運動機能), MMSE = Mini-Mental State Examination。

データは、線形回帰モデルで得られたβ係数であり、年齢で補正している。

^a $p = 0.02$ 。

Table 3 CSFおよび血清中NfLの単独バイオマーカーおよびCSFバイオマーカーパネルの一部としての鑑別能

Predictor	AUC (95% CI)	Sensitivity	Specificity	P
CSF NfL	0.73 (0.62–0.84)	68%	71%	< 0.001
Serum NfL	0.64 (0.55–0.73)	61%	68%	0.005
CSF p-/t- α -syn and CSF o-/t- α -syn	0.88 (0.80–0.95)	84%	80%	< 0.001
CSF p-tau and CSF p-/t- α -syn and CSF o-/t- α -syn	0.89 (0.82–0.95)	74%	85%	< 0.001
CSF NfL and CSF p-/t- α -syn and CSF o-/t- α -syn	0.92 (0.86–0.98)	85%	86%	< 0.001
Serum NfL and CSF p-/t- α -syn and CSF o-/t- α -syn	0.90 (0.83–0.97)	91%	81%	< 0.001

AUC = 曲線下面積, CSF = 脳脊髄液, NfL = ニューロフィラメント軽鎖, p-tau = リン酸化タウ, p-/t- α -syn = リン酸化 α -シヌクレイン / 総 α -シヌクレイン比, o-/t- α -syn = オリゴマー α -シヌクレイン / 総 α -シヌクレイン比。

PD患者と健常対照被験者との鑑別におけるCSFおよび血清中NfLと他のPDのCSFバイオマーカーに関するロジスティック回帰分析。

前駆期レビー小体病の神経変性マーカーとしての網膜厚

Retina Thickness as a Marker of Neurodegeneration in Prodromal Lewy Body Disease

Jee-Young Lee, MD, PhD,¹ Jeeyun Ahn, MD, PhD, Sohee Oh, PhD, Joo Young Shin, MD, Yu Kyeong Kim, MD, PhD, Hyunwoo Nam, MD, PhD, and Beomseok Jeon, MD, PhD

¹Department of Neurology, Seoul Metropolitan Government-Seoul National University Boramae Medical Center and Seoul National University College of Medicine, Seoul, Republic of Korea

Movement Disorders, Vol. 35, No. 2, 2020, pp.349–354

目的

前駆期パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) コホートにおいて、網膜の変化およびその神経変性マーカーとの関連性を検討した。

方法

計 30 例の特発性 REM 睡眠行動異常症 (idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder; iRBD) 患者を登録した。嗅覚検査, 黄斑光干渉断層撮影法, 微小視野計測, コントラスト感度検査, 脳 *N*-(3-¹⁸F-fluoropropyl)-2-carbomethoxy-3-(4-iodophenyl) nortropane PET を実施した。神経節細胞複合体 (ganglion cell complex; GCC) 厚を測定し, 嗅覚機能および線条体ドパミントランスポーター発現 (availability) との相関を検討した。線形混合効果モデルを適用し, 多重比較を補正した。

結果

本 iRBD 患者コホートの傍中心窩 GCC 厚は, 健常対照群よりも低値で, 薬剤未投与 PD 群よりも高値であった。iRBD 患者でも, PD 患者と同様に, コントラスト感度障害がみられたが, 微小視野計測による黄斑感度に関し, iRBD 患者と PD 患者および健常対照被験者との間に有意差はなかった。黄斑 GCC 厚は, 嗅覚スコアおよび線条体ドパミントランスポーター発現 (availability) との相関を示した。










結論

黄斑 GCC 厚は, 前駆期 PD における神経変性のマーカーとなる可能性がある。

(監訳: 山本 光利)

● KEY WORD ● バイオマーカー, 特発性 REM 睡眠行動異常症, 光干渉断層撮影法, パーキンソン病, 網膜

Table 1 健常対照被験者, iRBD 患者, 薬剤未投与 PD 患者における臨床的特徴と網膜厚の比較

Demographic and clinical characteristics of the subjects included in the retina analysis								
Characteristics		Control (n = 54)	iRBD (n = 21)	PD (n = 49)	P value	Control vs. PD	Control vs. iRBD	iRBD vs. PD
Age, y		70.6 ± 8.9	69.9 ± 6.2	68.9 ± 9.1	0.595 ^a			
Sex, female/male, n		29/25	7/14	28/21	0.173 ^b			
Axial length (mm), mean of both eyes		22.95 ± 0.93	23.55 ± 0.95	23.32 ± 0.93	0.025 ^a	0.056	0.015	0.514
Disease duration, y		–	4.7 ± 2.9	1.6 ± 1.3	–	–	–	–
Hoehn & Yahr stage		–	–	1.8 ± 0.5	–	–	–	–
K-MMSE score		–	27.9 ± 1.9	26.0 ± 3.1	0.021 ^c	–	–	–
MDS-UPDRS score		–	–	–	–	–	–	–
Part I		–	7.4 ± 3.8	8.0 ± 6.8	0.659 ^c	–	–	–
Part II		–	3.1 ± 2.8	7.4 ± 6.3	0.001 ^c	–	–	–
Part III		–	5.5 ± 4.7	30.8 ± 13.7	<0.001 ^c	–	–	–
Retinal thickness measures in 9 ETDRS sectors								
Sector	Layer	Control, 108 eyes	iRBD, 41 eyes	PD, 89 eyes	P for trend, ANCOVA	FDR-adjusted P for trend, ANCOVA*	P for trend, LMM model	FDR-adjusted P for trend, LMM model*
	WRT	333.36 (19.67)	331.17 (17.20)	333.48 (23.02)	0.063	0.114	0.161	0.270
	GCC	119.89 (10.17)	118.10 (11.81)	118.82 (11.48)	0.092	0.105	0.236	0.291
	WRT	322.64 (16.84)	323.41 (14.35)	319.03 (28.23) ^d	0.002	0.004	0.013	0.040
	GCC	108.92 (8.02)	109.02 (9.23)	106.33 (13.39) ^d	0.006	0.014	0.034	0.085
	WRT	328.90 (17.46)	328.93 (17.09)	330.40 (27.04)	0.076	0.114	0.197	0.270
	GCC	120.52 (10.03)	119.41 (13.14)	119.6 (12.68)	0.073	0.105	0.200	0.291
	WRT	342.63 (18.59)	339.39 (18.34)	343.67 (31.50)	0.108	0.121	0.222	0.270
	GCC	122.48 (9.89)	119.10 (13.66)	119.51 (12.29) ^d	0.005	0.014	0.038	0.085
	WRT	333.13 (19.27)	334.34 (16.83)	327.69 (24.44) ^d	0.002	0.004	0.019	0.043
	GCC	107.05 (11.83)	106.63 (15.67)	104.2 (15.68)	0.030	0.053	0.148	0.267
	WRT	320.10 (17.24)	318.80 (14.97)	311.52 (32.07) ^d	<0.001	<0.001	0.001	0.005
	GCC	95.72 (8.72)	91.98 (12.20) ^e	88.64 (16.16) ^d	<0.001	<0.001	<0.001	0.003
	WRT	328.72 (17.94)	328.95 (19.05)	322.36 (29.59) ^d	<0.001	0.002	0.004	0.018
	GCC	105.01 (11.07)	101.15 (17.33) ^e	99.64 (18.73) ^d	0.001	0.005	0.009	0.041
	WRT	331.51 (18.67)	335.05 (18.40)	331.12 (30.94)	0.090	0.116	0.240	0.270
	GCC	100.00 (10.70)	100.15 (16.11)	98.67 (15.76)	0.093	0.105	0.259	0.291
	WRT	261.83 (20.28)	268.27 (18.68)	261.97 (39.41)	0.292	0.292	0.407	0.407
	GCC	43.58 (6.94)	45.61 (9.40)	45.25 (14.62)	0.352	0.352	0.463	0.463

データは平均値 (標準偏差) で示す。太字は, FDR の補正による統計学的有意性を示す。

*p 値は, ETDRS マップ内の 9 つのセクターにおける多重比較について, FDR の適用により補正している。

^a 分散分析検定による 3 群間の比較。

^bχ² 検定による 3 群間の比較。

^cMann-Whitney 検定による PD と iRBD との比較。

^dANCOVA および Bonferroni の事後比較による薬剤未投与 PD と対照との有意差 (p < 0.05)。

^eANCOVA および Bonferroni の事後比較による iRBD と対照との有意差 (p < 0.05)。

PD = パーキンソン病, iRBD = 特発性 REM 睡眠行動異常症, K-MMSE = Mini-Mental Status Exam 韓国語版, MDS-UPDRS = Movement Disorders Society Task Force 改定の Unified PD Rating Scale, ETDRS = Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study, WRT = 全網膜厚, GCC = 神経節細胞複合体, ANCOVA = 共分散分析, FDR = 偽発見率 (false discovery rate), LMM = 線形混合効果モデル (すべての潜在的な交絡因子を調整した確認分析として, 同一被験者内の眼間相関, 性別, 年齢, 眼軸長を考慮したモデルを使用)。

孤発性および遺伝性パーキンソン病の検出と鑑別における循環血液中の脳内高発現マイクロ RNA

Circulating Brain-Enriched MicroRNAs for Detection and Discrimination of Idiopathic and Genetic Parkinson's Disease

Stylianos Ravanidis, MSc, PhD,¹ Anastasia Bougea, MD, PhD, Nikolaos Papagiannakis, MD, PhD, Matina Maniati, MSc, PhD, Christos Koros, MD, PhD, Athina-Maria Simitsi, MD, MSc, Maria Bozi, MD, PhD, Ioanna Pachi, MD, Maria Stamelou, MD, PhD, George P. Paraskevas, MD, PhD, Elisabeth Kapaki, MD, PhD, Marina Moraitou, PhD, Helen Michelakakis, PhD, Leonidas Stefanis, MD, PhD, and Epaminondas Doxakis, MSc, PhD, MBA

¹Center of Basic Research, Biomedical Research Foundation, Academy of Athens, Athens, Greece

Movement Disorders, Vol. 35, No. 3, 2020, pp.457–467

背景

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の早期発見およびモニタリングのための低侵襲検査は、薬剤の開発および患者ケア計画の作成においてきわめて必要性が高いものの、いまだ実現されていない。血漿は、バイオマーカーのソースとして有望である。マイクロ RNA (microRNA; miRNA) は、保存性の高いノンコーディング RNA 分子であり、遺伝子発現の転写後調節因子として機能する。ハウスキーピング過程を制御し、普遍的に発現する miRNA とは対照的に、脳内で高発現する miRNA は、ニューロンの発達および機能の様々な側面を調節する。具体的には、ニューロンのサブタイプの決定、軸索の成長、樹状突起の形態形成、スパイン密度などが含まれる。現在では、多数の研究により、ニューロンで高発現する miRNA の発現の違いが脳機能異常につながる事が明らかにされている。

目的

本研究の目的は、家族性および孤発性 PD の診断に有用となりうる脳内高発現 miRNA サブセットを特定するとともに、PD で調節異常がみられる分子経路を明示することである。

方法

まず、文献をレビューし、得られた知見の妥当性に

ついて、各種ヒト組織での miRNA 発現分析で検証することにより、脳内高発現 miRNA を選択した。続いて、健常対照被験者 100 例、孤発性 PD 患者 99 例、遺伝性 PD 患者 53 例 [α-シヌクレイン (alpha-synuclein; SNCA) A53T 変異患者 26 例、グルコセブレブロシダーゼ (glucocerebrosidase; GBA) 変異患者 27 例] の血漿において、リアルタイム逆転写 PCR 法を実施した。診断用バイオマーカーおよび調節異常がみられる経路を特定するため、それぞれ統計解析およびバイオインフォマティクス解析を実施した。

結果

孤発性 PD、SNCA A53T 変異 PD、GBA 変異 PD の各患者コホートについて、明確な分子フィンガープリントが特定された。孤発性 PD のフィンガープリントは遺伝性 PD のフィンガープリントとは異なったものの、調節異常がみられる分子経路は全 PD サブタイプで類似していた。

結論

本研究では、PD サブタイプの検出および鑑別に利用できる可能性のある脳内高発現 miRNA 群が特定された。また、本研究では、PD で調節異常がみられる分子経路も特定された。

(監訳：服部 信孝)

● KEY WORD ● バイオマーカー, GBA, マイクロ RNA, パーキンソン病, SNCA

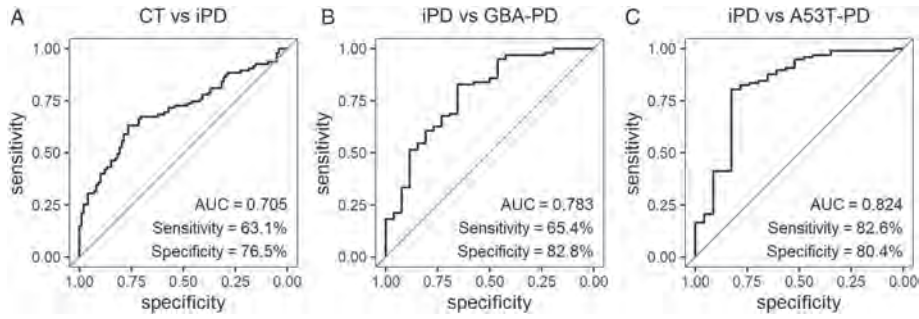


Figure 1 孤発性 PD 患者、GBA 変異 PD 患者、SNCA^{A53T} 変異 PD 患者と健常対照被験者との鑑別に関する受信者動作特性 (ROC) 曲線解析。(A) miR-7, miR-124, miR-127, miR-139, miR-431 の ROC 曲線により、iPD 患者と健常対照被験者が鑑別される。(B) miR-124, miR-136, miR-433 の ROC 曲線により、GBA 変異 PD 患者と iPD 患者が鑑別される。(C) miR-127, miR-136, miR-409 の ROC 曲線により、SNCA^{A53T} 変異 PD 患者と iPD 患者が鑑別される。AUC = 曲線下面積、CT = 対照、GBA = グルコセブレロシダーゼ、iPD = 孤発性 PD、PD = パーキンソン病、SNCA = α -シヌクレイン。

Table 2 孤発性 PD 患者、GBA 変異 PD 患者、SNCA A53T 変異 PD 患者、健常対照被験者の血漿 miRNA 発現の比較

miRNA	Fold change toward healthy controls, mean \pm SEM*			Kruskal-Wallis P Value
	Idiopathic PD	GBA-PD	A53T-PD	
miR-7-5p	1.276 \pm 0.1138	1.019 \pm 0.1205	1.552 \pm 0.3332	0.278115
miR-22-3p	1.180 \pm 0.06593	0.9856 \pm 0.1001	0.8281 \pm 0.09559	0.008321
miR-124-3p	1.587 \pm 0.1936	0.8787 \pm 0.1154	1.181 \pm 0.3265	0.008680
miR-127-3p	1.217 \pm 0.09520	0.9125 \pm 0.1412	1.193 \pm 0.2073	0.345728
miR-128-3p	1.022 \pm 0.03714	0.8433 \pm 0.06118	0.7771 \pm 0.06574	0.002468
miR-132-3p	1.201 \pm 0.2138	1.524 \pm 0.4593	2.527 \pm 0.9266	0.043297
miR-136-3p	1.378 \pm 0.1150	0.7283 \pm 0.1327	0.6856 \pm 0.1434	0.000003
miR-139-5p	1.342 \pm 0.0746	1.045 \pm 0.0962	0.9868 \pm 0.1397	0.001847
miR-153-3p	1.087 \pm 0.05794	0.8815 \pm 0.07179	0.9898 \pm 0.1238	0.415094
miR-154-5p	1.223 \pm 0.1161	0.6901 \pm 0.1125	0.6377 \pm 0.09907	0.000784
miR-323 α -3p	1.293 \pm 0.1069	0.7296 \pm 0.1156	0.6329 \pm 0.08861	0.000462
miR-330-5p	1.206 \pm 0.07948	1.020 \pm 0.1345	0.8767 \pm 0.1361	0.081107
miR-338-3p	1.016 \pm 0.07798	0.9260 \pm 0.2726	0.8845 \pm 0.1766	0.177088
miR-382-5p	1.146 \pm 0.1130	0.6580 \pm 0.1056	0.4935 \pm 0.06893	0.000296
miR-409-3p	1.026 \pm 0.09180	0.7149 \pm 0.09268	0.7689 \pm 0.1263	0.028511
miR-410-3p	1.015 \pm 0.1539	0.9886 \pm 0.3509	0.6903 \pm 0.1685	0.010490
miR-431-3p	2.965 \pm 0.8234	1.507 \pm 0.6064	2.018 \pm 0.7173	0.302383
miR-433-3p	0.9874 \pm 0.2498	2.334 \pm 1.011	1.803 \pm 1.050	0.005997
miR-485-5p	1.138 \pm 0.1006	0.6371 \pm 0.09863	0.6076 \pm 0.08670	0.000684
miR-495-3p	1.301 \pm 0.3028	0.9887 \pm 0.4663	2.676 \pm 1.36	0.316874

太字は、健常対照被験者との比較において Dunn 事後検定で示された統計学的有意差を示す。p 値は 4 群を比較する Kruskal-Wallis ノンパラメトリック検定による。

* 健常対照被験者の平均発現 (1 に等しい) に対する倍率変化 (fold change) \pm 平均値の標準誤差を示す。

Table 3 孤発性 PD 患者における miRNA の相対的発現と、年齢、発症時年齢、PD 罹病期間、UPDRS および MMSE スコア、LEDD、性別との相関

miRNA	Age Rho Value (P)	Age-at-Onset Rho Value (P)	PD Duration Rho Value (P)	UPDRS Rho Value (P)	MMSE Rho Value (P)	LEDD Rho Value (P)	Sex U - Score (P)
miR-7-5p	0.23 (0.0215)	0.28 (0.0044)	-0.13 (0.2088)	0.13 (0.1842)	-0.03 (0.7733)	-0.06 (0.5673)	2.08 (0.1489)
miR-22-3p	0.40 (0.0000)	0.35 (0.0005)	0.00 (0.9896)	0.22 (0.0294)	-0.17 (0.0834)	0.09 (0.3849)	0.76 (0.3826)
miR-124-3p	0.36 (0.0002)	0.23 (0.0214)	0.19 (0.0550)	0.28 (0.0055)	-0.20 (0.0525)	0.13 (0.2084)	2.17 (0.1411)
miR-127-3p	0.06 (0.5232)	-0.05 (0.6285)	0.09 (0.3946)	0.08 (0.4366)	-0.03 (0.7828)	0.11 (0.2954)	0.36 (0.5495)
miR-128-3p	0.30 (0.0027)	0.37 (0.0001)	-0.11 (0.2616)	0.03 (0.7361)	-0.01 (0.9603)	0.00 (0.9824)	0.66 (0.4181)
miR-132-3p	0.10 (0.3216)	0.11 (0.2986)	0.01 (0.9079)	-0.04 (0.7007)	-0.04 (0.7267)	0.06 (0.5687)	1.57 (0.2100)
miR-136-3p	0.08 (0.4232)	0.02 (0.8131)	0.01 (0.8872)	0.15 (0.1308)	-0.07 (0.4784)	0.02 (0.8102)	2.12 (0.1449)
miR-139-5p	0.18 (0.0791)	0.06 (0.5870)	0.10 (0.3042)	0.30 (0.0023)	-0.13 (0.2173)	0.14 (0.1666)	0.59 (0.4428)
miR-153-3p	-0.12 (0.2426)	-0.04 (0.6891)	-0.18 (0.0711)	0.04 (0.6921)	0.15 (0.1365)	0.00 (0.9858)	1.98 (0.1590)
miR-154-5p	0.12 (0.2419)	0.04 (0.6797)	0.03 (0.7787)	0.11 (0.2804)	-0.07 (0.5139)	0.10 (0.3346)	1.10 (0.2941)
miR-323 α -3p	0.07 (0.4869)	0.09 (0.3980)	-0.12 (0.2322)	0.08 (0.4338)	-0.08 (0.4391)	-0.06 (0.5425)	1.15 (0.2845)
miR-330-5p	0.10 (0.3136)	-0.07 (0.5265)	0.23 (0.0241)	0.18 (0.0836)	-0.03 (0.7802)	0.13 (0.2098)	4.45 (0.0350)
miR-338-3p	0.11 (0.2739)	0.12 (0.2537)	0.00 (0.9997)	0.06 (0.5715)	0.03 (0.7790)	0.06 (0.5669)	0.73 (0.3942)
miR-382-5p	0.13 (0.2005)	0.11 (0.2718)	-0.06 (0.5373)	0.07 (0.5036)	-0.08 (0.4110)	0.01 (0.9095)	0.34 (0.5589)
miR-409-3p	0.04 (0.7241)	0.03 (0.7802)	-0.07 (0.4745)	-0.03 (0.7455)	-0.04 (0.6742)	-0.02 (0.8515)	0.54 (0.4642)
miR-410-3p	0.05 (0.5897)	0.10 (0.3277)	-0.06 (0.5753)	-0.08 (0.4256)	0.12 (0.2230)	0.03 (0.7626)	0.02 (0.8991)
miR-431-3p	0.02 (0.8091)	0.00 (0.9627)	0.03 (0.7580)	0.03 (0.7946)	0.05 (0.6036)	0.04 (0.6947)	6.57 (0.0104)
miR-433-3p	0.17 (0.0882)	0.16 (0.1056)	0.10 (0.3417)	0.08 (0.4339)	-0.11 (0.2711)	0.03 (0.7492)	1.81 (0.1786)
miR-485-5p	0.05 (0.6145)	0.06 (0.5684)	-0.13 (0.2054)	0.05 (0.5952)	-0.01 (0.9135)	0.03 (0.7877)	1.88 (0.1703)
miR-495-3p	-0.08 (0.4440)	-0.06 (0.5871)	0.05 (0.6050)	-0.10 (0.3295)	0.03 (0.7366)	-0.02 (0.8737)	2.95 (0.0858)

臨床的特徴および患者背景との相関について、 ρ 値および p 値を示す (Spearman 法)。ただし、性別との相関については、Mann-Whitney U スコアと p 値を示す。Bonferroni の修正後、 $p < 0.0005$ を有意とした。

miRNA = マイクロ RNA、PD = パーキンソン病、UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale、MMSE = Mini Mental State Examination、LEDD = レボドパ換算 1 日用量。

Movement Disorders Vol. 35 No. 1**Editorials**

Movement Disorders: New Faces, Same Journal

A. Jon Stoessl

Movement Disorders January 2020 35: 1–2

Seeing through the FOG?

Tom Foltynie

Movement Disorders January 2020 35: 3–4

Reviews

Pathological Influences on Clinical Heterogeneity in Lewy Body Diseases

David G. Coughlin, et al.

Movement Disorders January 2020 35: 5–19

Targeting the microglial NLRP3 inflammasome and its role in Parkinson's disease

Md. Ezazul Haque, et al.

Movement Disorders January 2020 35: 20–33

The vicious cycle between α -synuclein aggregation and autophagic-lysosomal dysfunction

Giovanni Bellomo, et al.

Movement Disorders January 2020 35: 34–44

Prevalence and clinical aspects of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: A meta-analysis

Chiara Baiano, et al.

Movement Disorders January 2020 35: 45–54

Viewpoints

Understanding the links between cardiovascular disease and Parkinson's disease

Judy Potashkin, et al.

Movement Disorders January 2020 35: 55–74

The Ansa Subthalamica: A Neglected Fiber Tract

Eduardo Joaquim Lopes Alho, et al.

Movement Disorders January 2020 35: 75–80

Hot Topics

Enhancement of glycolysis: A potential disease-modifying strategy for Parkinson's disease

Hugo Morales-Briceño and Victor S.C. Fung

Movement Disorders January 2020 35: 81

Research Articles

★Deep Brain Stimulation for Freezing of Gait in Parkinson's Disease With Early Motor Complications

Michael T. Barbe, et al.

Movement Disorders January 2020 35: 82–90

Distinct subthalamic coupling in the ON state describes motor performance in Parkinson's disease

Musa Ozturk, et al.

Movement Disorders January 2020 35: 91–100

★Short Versus Conventional Pulse-Width Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease: A Randomized Crossover Comparison

Viswas Dayal, et al.

Movement Disorders January 2020 35: 101–108

★Home-based monitoring of falls using wearable sensors in Parkinson's disease

Ana Lúcia Silva de Lima, et al.

Movement Disorders January 2020 35: 109–115

★The movement disorder society nonmotor rating scale: Initial validation study

K. Ray Chaudhuri, et al.

Movement Disorders January 2020 35: 116–133

Higher Urine bis(Monoacylglycerol)Phosphate Levels in LRRK2 G2019S Mutation Carriers: Implications for Therapeutic Development

Roy N. Alcalay, et al.

Movement Disorders January 2020 35: 134–141

Brain iron and metabolic abnormalities in C19orf12 mutation carriers: A 7.0 tesla MRI study in mitochondrial membrane protein-associated neurodegeneration

Petr Dusek, et al.

Movement Disorders January 2020 35: 142–150

Visual sensory processing is altered in myoclonus dystonia

Clément Tarrano, et al.

Movement Disorders January 2020 35: 151–160

★Multimodal Magnetic Resonance Imaging Quantification of Brain Changes in Progressive Supranuclear Palsy

Nadya Pyatigorskaya, et al.

Movement Disorders January 2020 35: 161–170

Brief Reports

Validation of the movement disorder society criteria for the diagnosis of 4-repeat tauopathies

Gesine Respondek, et al.

Movement Disorders January 2020 35: 171–176

Parkinsonism associated with gabapentinoid drugs: A pharmacoepidemiologic study

Tatiana Pacheco-Paez, et al.

Movement Disorders January 2020 35: 176–180

Systemic activation of Nrf2 pathway in Parkinson's disease

Sara Petrillo, et al.

Movement Disorders January 2020 35: 180–184

Motor complications in Parkinson's disease: 13-year follow-up of the CamPaIGN cohort

Han-Joon Kim, et al.

Movement Disorders January 2020 35: 185–190

Movement Disorders Vol. 35 No. 2**Editorial**

Diabetes, BMI, and Parkinson's

Tom Foltynie and Dilan Athauda

Movement Disorders February 2020 35: 201–203

Reviews

Nonpharmacological, nonsurgical treatments for freezing of gait in Parkinson's disease: A systematic review

Manuel Delgado-Alvarado, et al.

Movement Disorders February 2020 35: 204–214

The role of the cerebellum in degenerative ataxias and essential tremor: Insights from noninvasive modulation of cerebellar activity

Roderick P.P.W.M. Maas, et al.

Movement Disorders February 2020 35: 215–227

Viewpoints

Substrate reduction therapy for *GBA1*-associated Parkinsonism: Are we betting on the wrong mouse?

Ellen Sidransky, et al.

Movement Disorders February 2020 35: 228–230

Bridging the gaps: More inclusive research needed to fully understand Parkinson's disease

Rebecca M. Gilbert and David G. Standaert
 Movement Disorders February 2020 35: 231–234

Hot Topics

SATB1 is a dopaminergic neuron-specific regulator of cellular senescence

Alexandra Cancio-Bello and Sara Saez-Atienzar
 Movement Disorders February 2020 35: 235

Research Articles

★Body mass index, diabetes, and the risk of Parkinson's disease

Su-Min Jeong, et al.
 Movement Disorders February 2020 35: 236–244

Glial cell line–derived neurotrophic factor receptor Rearranged during transfection agonist supports dopamine neurons *in Vitro* and enhances dopamine release *In Vivo*

Arun Kumar Mahato, et al.
 Movement Disorders February 2020 35: 245–255

★Structurally distinct α -synuclein fibrils induce robust parkinsonian pathology

Hideki Hayakawa, et al.
 Movement Disorders February 2020 35: 256–267

★ α -Synuclein real-time quaking-induced conversion in the submandibular glands of Parkinson's disease patients

Sireesha Manne, et al.
 Movement Disorders February 2020 35: 268–278

★Blood biomarkers with Parkinson's disease clusters and prognosis: The oxford discovery cohort

Michael Lawton, et al.
 Movement Disorders February 2020 35: 279–287

★CSF or serum neurofilament light added to α -Synuclein panel discriminates Parkinson's from controls

Linda P. Oosterveld, et al.
 Movement Disorders February 2020 35: 288–295

The anterior caudate nucleus supports impulsive choices triggered by pramipexole

Eva Martinez, et al.
 Movement Disorders February 2020 35: 296–305

Temporal discrimination is altered in patients with isolated asymmetric and jerky upper limb tremor

Felix Gövert, et al.
 Movement Disorders February 2020 35: 306–315

Functional inhibitory control dynamics in impulse control disorders in Parkinson's disease

Pedro M. Paz-Alonso, et al.
 Movement Disorders February 2020 35: 316–325

HDQLIFE and neuro-QoL physical function measures: Responsiveness in persons with huntington's disease

Noelle E. Carlozzi, et al.
 Movement Disorders February 2020 35: 326–336

Theta-alpha oscillations characterize emotional subregion in the human ventral subthalamic nucleus

Pnina Rappel, et al.
 Movement Disorders February 2020 35: 337–343

Brief Reports

Melatonin for rapid eye movement sleep behavior disorder in Parkinson's disease: A randomised controlled trial

Moran Gilat, et al.
 Movement Disorders February 2020 35: 344–349

★Retina thickness as a marker of neurodegeneration in prodromal lewy body disease

Jee-Young Lee, et al.
 Movement Disorders February 2020 35: 349–354

Computer mouse use captures ataxia and parkinsonism, enabling accurate measurement and detection

Krzysztof Z. Gajos, et al.
 Movement Disorders February 2020 35: 354–358

Clinical evaluation of sibling pairs with gaucher disease discordant for parkinsonism

Grisel Lopez, et al.
 Movement Disorders February 2020 35: 359–365

Swimming is compromised in Parkinson's disease patients

Maria Ana Neves, et al.
 Movement Disorders February 2020 35: 365–369

Movement Disorders Vol. 35 No. 3

Review

Brainstem ventilatory dysfunction: A plausible mechanism for dyspnea in Parkinson's Disease?

Srimathy Vijayan MRes, et al.
 Movement Disorders March 2020 35: 379–388

History of Movement Disorders

Pierre D. and the first photographs of Parkinson's disease

Patrick A. Lewis, et al.
 Movement Disorders March 2020 35: 389–391

Viewpoints

Dyskinesia matters

M. Angela Cenci, et al.
 Movement Disorders March 2020 35: 392–396

The “long and winding road” of the disease-modifying effects of levodopa has not ended yet

Miguel Leal Rato, et al.
 Movement Disorders March 2020 35: 397–399

Hot Topics

Ferroptosis-Suppressor-Protein 1: A Potential Neuroprotective Target for Combating Ferroptosis

Leilei Chen and Junxia Xie
 Movement Disorders March 2020 35: 400

Research Articles

Association Between Toll-Like Receptor 4 (*TLR4*) and Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells 2 (*TREM2*)

Genetic Variants and Clinical Progression of Huntington's Disease

Romina Vuono, et al.
 Movement Disorders March 2020 35: 401–408

Early-stage Parkinson's patients show selective impairment in reactive but not proactive inhibition

Veronica Di Caprio, et al.
 Movement Disorders March 2020 35: 409–418

Changes in thalamic dopamine innervation in a progressive Parkinson's disease model in monkeys

Mariana H.G. Monje, et al.
 Movement Disorders March 2020 35: 419–430

Antibiotic exposure and risk of Parkinson's disease in Finland: A nationwide case-control study

Tuomas H. Mertsalmi, et al.
 Movement Disorders March 2020 35: 431–442

Alcohol intake and Parkinson's disease risk in the million women study

Iris Y. Kim, et al.

Movement Disorders March 2020 35: 443–449

Cervical dystonia incidence and diagnostic delay in a multiethnic population

Sara C. LaHue, et al.

Movement Disorders March 2020 35: 450–456

★Circulating Brain-enriched MicroRNAs for detection and discrimination of idiopathic and genetic Parkinson's disease

Stylianos Ravanidis, et al.

Movement Disorders March 2020 35: 457–467

Salivary microR-153 and microR-223 Levels as Potential Diagnostic Biomarkers of Idiopathic Parkinson's Disease

Marisa Cressatti, et al.

Movement Disorders March 2020 35: 468–477

Quantitative evaluation of iron content in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder

Junyan Sun, et al.

Movement Disorders March 2020 35: 478–485

Texture features of magnetic resonance images: A marker of slight cognitive deficits in Parkinson's disease

Nacim Betrouni, et al.

Movement Disorders March 2020 35: 486–494

Brief Reports

Parkinson's Disease: *Glucocerebrosidase 1* Mutation Severity Is Associated with CSF Alpha-Synuclein Profiles

Stefanie Lerche, et al.

Movement Disorders March 2020 35: 495–499

Little Change in Functional Brain Networks Following Acute Levodopa in Drug-Naïve Parkinson's Disease

Robert L. White III, et al.

Movement Disorders March 2020 35: 499–503

Brain mitochondrial impairment in early-onset Parkinson's disease with or without *PINK1* mutation

Mario Rango, et al.

Movement Disorders March 2020 35: 504–507

CLU rs11136000 promotes early cognitive decline in Parkinson's disease

Frederic Sampedro, et al.

Movement Disorders March 2020 35: 508–513

Cerebrospinal fluid levels of neurogranin in Parkinsonian disorders

Sara Hall, et al.

Movement Disorders March 2020 35: 513–518

Movement Disorders

日本語版 Vol. 8 No. 3

後援・提供：協和キリン株式会社

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。