



Movement Disorders

日本語版 Vol.7 No.4 November 2019

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再生医療学講座 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

医療法人 高松神経内科クリニック

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

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: 919-650-1459
E-mail: julie@jeditorial.com

Associate Editors

M. Angela Cenci
Lund, Sweden

Jordan J. Elm
Charleston, South Carolina, USA

Christine Klein
Luebeck, Germany

Connie Marras
Toronto, Ontario, Canada

Maria C. Rodriguez-Oroz
San Sebastian, Spain

John Rothwell
London, United Kingdom

Mark Stacy
Greenville, North Carolina, USA

David G. Standaert
Birmingham, Alabama, USA

David Vaillancourt
Gainesville, Florida, USA

Daniel Weintraub
Philadelphia, Pennsylvania, USA

CME & Hot Topics Editor

Vikas Kotagal, MD
Ann Arbor, Michigan

Gaps & Controversies Editors

Roberto Erro
Salerno, Italy
Alfonso Fasano
Toronto, Ontario, Canada

Francesca Morgante
London, United Kingdom

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
Alfonso Fasano
Toronto, Ontario, Canada
Susan Fox
Toronto, Ontario, Canada
Victor Fung
Westmead, Australia
Jennifer G. Goldman
Chicago, Illinois, USA
Zvi Israel
Jerusalem, Israel
Dimitri Kraic
Chicago, Illinois, USA
Kishore R. Kumar
Sydney, Australia
Simon Lewis
Sydney, Australia
Santiago Perez Lloret
Buenos Aires, Argentina
Katja Lohmann
Luebeck, Germany
Tiago A. Mestre
Ottawa, Ontario, Canada

Mike McDermott
Rochester, New York, USA
Hideki Mochizuki
Osaka, Japan
Francesca Morgante
London, United Kingdom
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
Andrew Singleton
Bethesda, Maryland, 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 2019
ISSN 1881-901X

© 2019 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

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.7 No.4 November 2019

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
神経再生医療学講座 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 医療法人 高松神経内科クリニック

Contents

■ エンドサイトーシス膜輸送経路はパーキンソン病リスクに重要な役割を果たす	2
■ パーキンソン病の予測診断：プライマリーケアの臨床像に基づくリスク評価アルゴリズム	4
■ パーキンソン病の初期診断に関する追跡調査による精査：4年間の前向き臨床およびMRI研究	6
■ 台湾における若年発症パーキンソニズムと家族性パーキンソニズムの臨床的・遺伝的研究： 遺伝子発現量解析と次世代シーケンシングを併用した統合的アプローチ	8
■ パーキンソン病における前脳基底部障害および認知機能障害のマルチモーダルMRIによる検討	10
■ パーキンソン病の診断のための脳脊髄液中 α -シヌクレインのシーディング凝集アッセイに関する比較研究	12
■ 本態性振戦に対する磁気共鳴ガイド下集束超音波視床破壊術の4年間の追跡調査結果	14
■ 進行性核上性麻痺患者におけるタウイメーキングプローブ ¹¹ C-PBB3のin vivo結合	16
■ 線条体における拡張性脱分極：レボドパ誘発性ジスキネジア様行動との関連の可能性	18
■ パーキンソン病の発症時年齢に関するゲノムワイド関連解析： 遺伝率、遺伝子座および α -シヌクレイン機構の解明	20
■ 認知機能障害を伴うパーキンソン病の補正可能なリスク因子： 前向きコホート研究の系統的レビューとメタアナリシス	22
■ 新規発症パーキンソン病における軽度認知障害：青斑核神経メラニンMRI研究	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】

エンドサイトーシス膜輸送経路はパーキンソン病リスクに重要な役割を果たす

The Endocytic Membrane Trafficking Pathway Plays a Major Role in the Risk of Parkinson's Disease

Sara Bandres-Ciga, PhD,^{1,2} Sara Saez-Atienzar, PhD, Luis Bonet-Ponce, PhD, Kimberley Billingsley, MSc, Dan Vitale, MSc, Cornelis Blauwendraat, PhD, Jesse Raphael Gibbs, PhD, Lasse Pihlstrøm, MD, PhD, Ziv Gan-Or, MD, PhD, The International Parkinson's Disease Genomics Consortium (IPDGC), Mark R. Cookson, PhD, Mike A. Nalls, PhD, and Andrew B. Singleton, PhD

¹Molecular Genetics Section, Laboratory of Neurogenetics, National Institute on Aging, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA

²Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (ibs.GRANADA), Granada, Spain

Movement Disorders, Vol. 34, No. 4, 2019, pp.460-468

背景

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) は複雑な多遺伝子性疾患 (polygenic disorder) である。近年、エンドサイトーシス膜輸送経路 (endocytic membrane-trafficking pathway; EMTP) のいくつかの遺伝子が PD の病因に関与することが示唆されている。しかし一方で、経路特異的な遺伝的リスク因子の系統的解析は、まだ実施されていない。

目的

EMTP の PD リスクにおける役割を包括的に検討する。

方法

連鎖不均衡スコア回帰分析を用い、症例 18,869 例および対照 22,452 例のゲノムワイド関連解析データにおいて、EMTP に関与する 252 遺伝子で説明される PD の遺伝率 (heritability) を推定した。経路特異的な一塩基多型を用い、頻度の高い多様体 (バリエント) の累積リスクを反映する多遺伝子性リスクスコア (polygenic risk score) を算出した。その後の機能研究に適した遺伝子を優先的に選択するため、サマリーデータに基づくメンデルランダム化解析を実施し、多様体 (バリエント) と遺伝子発現またはメチル化量の形質遺伝子座との機能的ゲノム関連性を探索した。

結果

EMTP に起因する推定遺伝率 (heritability) は 3.58% (標

準誤差 = 1.17) であった。これまでに特定されている、EMTP に関連する PD 関連遺伝子を除外すると、今回の EMTP 関連遺伝子で説明される "missing heritability" * は 2.21% (標準誤差 = 0.42) であった。ランダムに抽出した遺伝子セットで行ったシミュレーションによる推定遺伝率 (heritability) は 1.44% (標準誤差 = 0.54) であり、これがバイアスとなった可能性を考慮した場合、EMTP により説明される、バイアスのない全体の遺伝率は 2.14% であった。EMTP に基づく多遺伝子性リスクスコア (polygenic risk score) では、スコア 1 標準偏差につき 1.25 倍の PD リスク上昇が認められた。最終的には、メンデルランダム化解析により、PD のリスクに関連する機能的影響を示す 11 の EMTP 遺伝子が特定された。

結論

本研究では、EMTP が PD の病因に意味のある役割を果たすことを示す、説得力のある遺伝的エビデンスが提示された。治療的介入に適した EMTP 内の潜在的過程を特定するための取り組みがきわめて重要であり、今後も本経路に関する研究が必要である。

(監訳：梶 龍児)

*日本語版注釈：ゲノムワイド関連解析で同定された多様体 (バリエント) では説明できない疾患発症に関わる遺伝要因の比率。

● **KEY WORD** ● エンドサイトーシス、遺伝的リスク、遺伝率 (heritability)、パーキンソン病、多遺伝子性リスクスコア (polygenic risk score)

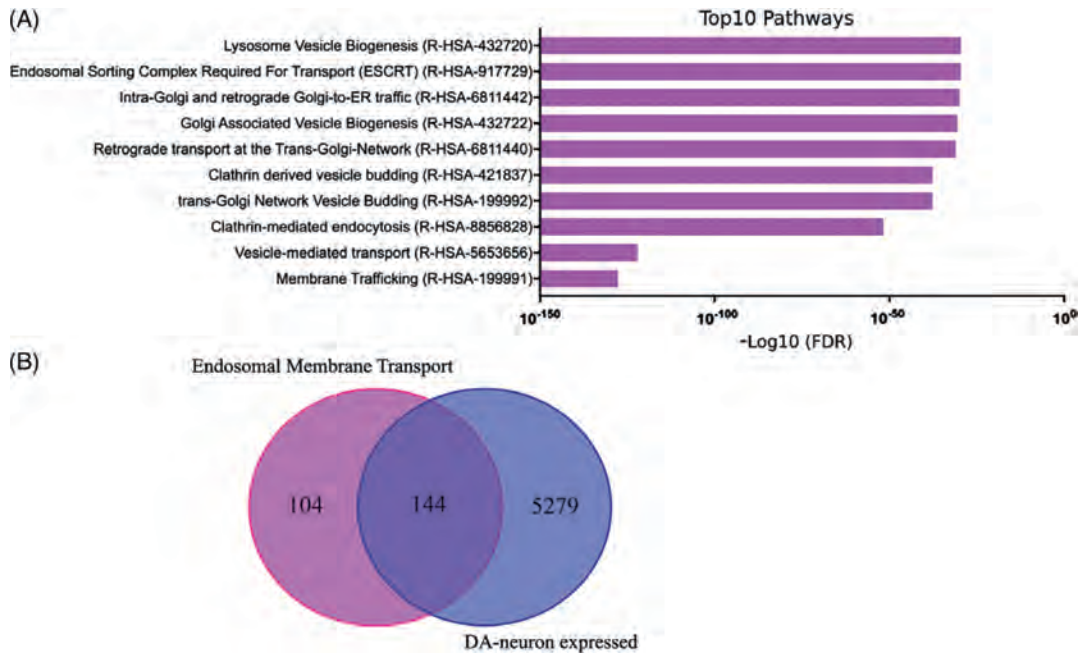


Figure 1 ドパミン作動性 (dopaminergic; DA) ニューロンにおける EMTP 遺伝子の生物学的意義。(A) 偽発見率 (false discovery rate; FDR) で補正した p 値 < 0.05 による上位 10 項目の有意な Enriched Reactome Pathway。パスウェイエンリッチメント解析には PANTHER web-based Classification System を用いた。見やすさを考慮し、上位 10 項目のみを選択して提示した。(B) DA ニューロンに発現する遺伝子と EMTP 遺伝子セットとの重複。ヒトの EMTP 遺伝子をマウスの遺伝子ホモログに導入した。計 252 のヒト EMTP 遺伝子のうち、計 244 遺伝子がマウスに認められた (Supporting Information Table S3)。DA ニューロンの遺伝子発現データは、任意の発現閾値の選択後、Slc6a3-Cre/tdTomato マウス (GSE76381) ²¹ から入手した。

※日本語版注釈：Figure 1 の参考文献は下記をご参照下さい。

21. La Manno G, et al. Molecular diversity of midbrain development in mouse, human, and stem cells. Cell 2016;167:566–580.e19.

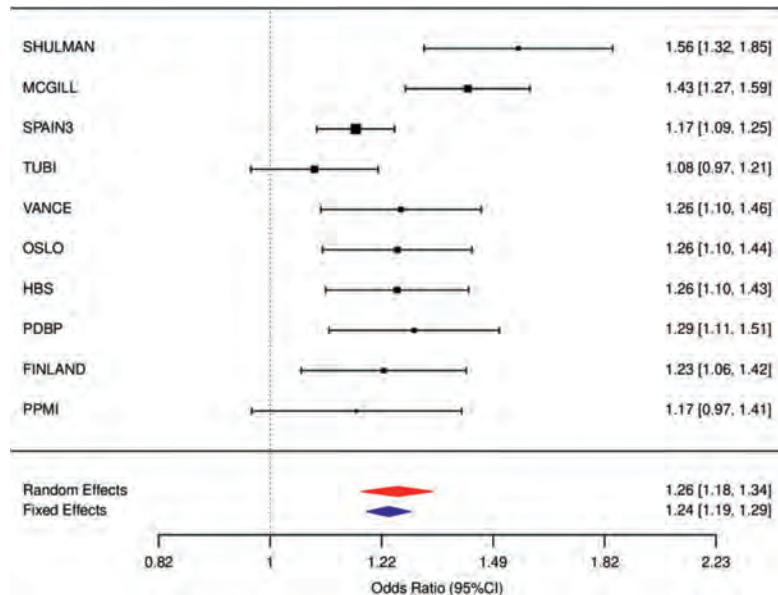


Figure 2 EMTP の多遺伝子性リスクスコア (polygenic risk score; PRS)。コホート間の PRS 推定値のフォレストプロット。各効果の推定値に関して、四角形のサイズは研究の規模に比例し、水平エラーバーは 95% 信頼区間を示す。ランダム効果の推定値は赤色の菱形、固定効果は青色の菱形で示し、各菱形の中心線は要約 PRS 推定値を示す。報告されているコホート別のサンプル数は以下の通り：SHULMAN：症例 789 例、対照 195 例、MCGILL：症例 583 例、対照 906 例、SPAIN3：症例 2,120 例、対照 1,333 例、TUBI：症例 741 例、対照 944 例、VANCE：症例 621 例、対照 303 例、OSLO：症例 476 例、対照 462 例、HBS：症例 541 例、対照 743 例、PDBP：症例 543 例、対照 284 例、FINLAND：症例 386 例、対照 493 例、PPMI：症例 363 例、対照 165 例。

パーキンソン病の予測診断：プライマリーケアの臨床像に基づくリスク評価アルゴリズム

Predicting Diagnosis of Parkinson's Disease: A Risk Algorithm Based on Primary Care Presentations

Anette Schrag, PhD,¹ Zacharias Anastasiou, MSc, Gareth Ambler, PhD, Alastair Noyce, PhD and Kate Walters, PhD

¹University College London Institute of Neurology, University College London, London, UK

Movement Disorders, Vol. 34, No. 4, 2019, pp.480-486

背景 -----

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の診断前には、通常、プライマリーケアで非特異的な臨床像がみられる。

目的 -----

本研究の目的は、プライマリーケアの臨床像に基づく PD 診断の予測モデルを開発し、妥当性を検証することである。

設定 -----

The Health Improvement Network UK プライマリーケアデータベースにデータを提供する一般診療を検討対象とした。

方法 -----

偶発的に PD と診断された年齢 50 歳超の患者 8,166 例および対照被験者 46,755 例のデータを解析した。尤度比、感度、特異度、陽性適中率、陰性適中率を、個別の症状および臨床像の組み合わせについて算出した。多変量ロジスティック回帰分析を用い、5 年以内の PD 診断のリスクに関するアルゴリズムを作成した。モデルの妥当性の検証には、70%を開発サンプル (development sample)

および 30%を妥当性検証サンプル (validation sample) とする split sample 法を用いた。

結果 -----

多変量解析の結果、その後の PD 診断と独立かつ有意に関連していた臨床像は、振戦、便秘、抑うつまたは不安、疲労、浮動性めまい、排尿障害、バランス障害、記憶障害および認知機能低下、低血圧、筋強剛、唾液分泌過多であった (多変量ロジスティック回帰分析、年齢群および性別で補正)。リスク評価アルゴリズムによる鑑別および検量 (calibration) は良好であり、曲線下面積は 0.80 (95%信頼区間: 0.78 ~ 0.81) であった。閾値を 5%とした場合、高リスクとして分類された人の 37%が 5 年以内に PD と診断され、高リスクとして分類されなかった人の 99%は PD と診断されないと考えられた。

結論 -----

日常のプライマリーケアでみられる臨床像を用いた本リスク評価アルゴリズムにより、5 年以内の PD 診断リスクが高い人を特定でき、PD のモニタリングおよび早期診断が可能である。

(監訳：高橋 良輔)

● KEY WORD ● アルゴリズム, 診断, パーキンソン病, 前駆期, リスク, リスク算出ツール

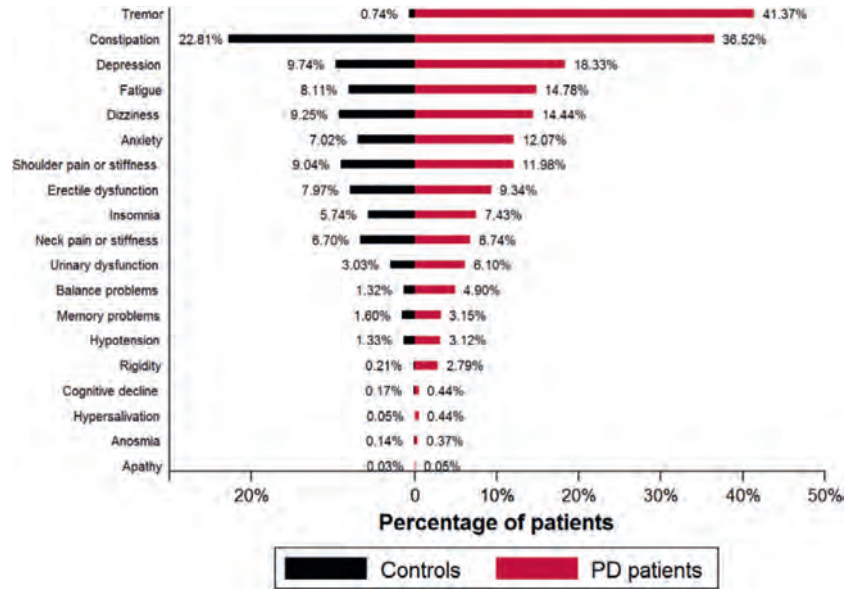


Figure 1 対照被験者およびPD患者における個別の症状の発現率 (%)

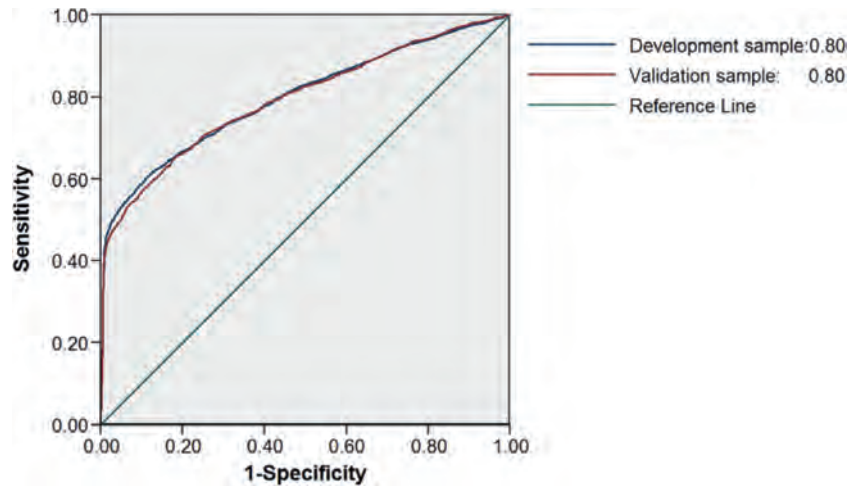


Figure 2 統計学的に有意なすべてのPD診断前症状 (多変量ロジスティック回帰分析, 年齢群および性別で補正), 喫煙状況, 性別および年齢群を含むモデルのPD予測に関する受信者動作特性 (ROC) 曲線。開発データセット (development dataset) および妥当性検証データセット (validation dataset) について示す。

パーキンソン病の初期診断に関する追跡調査による精査： 4年間の前向き臨床およびMRI研究

Refining Initial Diagnosis of Parkinson's Disease After Follow-Up: A 4-Year Prospective Clinical and Magnetic Resonance Imaging Study

Aldo Quattrone, MD,^{1,2} Maurizio Morelli, MD, Basilio Vescio, PhD, Salvatore Nigro, PhD, Emilio Le Piane, MD, Umberto Sabatini, MD, Manuela Caracciolo, MD, Virginia Vescio, MD, Andrea Quattrone, MD, Gaetano Barbagallo, MD, Carlo Stanà, MD, Giuseppe Nicoletti, MD, Gennarina Arabia, MD, MSc, Rita Nisticò, MD, Fabiana Novellino, MD and Maria Salsone, MD

¹Neuroscience Centre, Magna Graecia University, Catanzaro, Italy

²Neuroimaging Research Unit, Institute of Molecular Bioimaging and Physiology, National Research Council, Catanzaro, Italy

Movement Disorders, Vol. 34, No. 4, 2019, pp.487-495

背景

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者を対象とした垂直注視異常〔進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy; PSP) を示唆する所見〕の発現に関する前向き研究は実施されていない。

目的

PD と初期診断された患者コホートにおいて、4年間の追跡調査中に垂直注視異常が発現した患者を特定し、また、垂直注視異常の発現の予測における新規画像バイオマーカーの性能を検討する。

方法

PD として初期分類された患者計 110 例および対照被験者 74 例を登録した。すべての患者に対し、試験開始時および追跡調査終了までの毎年、臨床評価を実施した。橋面積 / 中脳面積比 (pons/midbrain area ratio; P/M) 2.0 と Magnetic Resonance Parkinsonism Index (MRPI) 2.0 を算出した。

結果

4年間の追跡調査後、患者 110 例中 100 例で PD の診

断が維持されていたが、PD 患者 10 例 (9.1%) では垂直注視異常が発現し、代替の診断としてパーキンソン型の進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy-parkinsonism; PSP-P) が示唆された。試験開始時、MRPI 2.0 は、垂直注視異常が発現した患者と PD の初期診断が維持された患者との鑑別において、最も正確なバイオマーカーであった。追跡調査終了時には、P/M 2.0 と MRPI 2.0 の両者のバイオマーカーにより PSP-P と PD が正確に鑑別された。

結論

今回の結果から、PD と初期診断された患者の多くで 4年間の追跡調査中に垂直注視異常が発現し、診断が PD から PSP-P に変更されたことが明らかになった。PD 患者では、試験開始時の MRPI 2.0 が、PSP-P の臨床病型への臨床的進展の予測に関して最も優れ、これを利用することで、ごく初期における PSP-P 患者の特定と有望な疾患修飾療法の実施が可能となると考えられた。

(監訳：近藤 智善)

● **KEY WORD** ● Magnetic Resonance Parkinsonism Index, Magnetic Resonance Parkinsonism Index 2.0, 橋面積 / 中脳面積比 2.0, パーキンソン型の進行性核上性麻痺, 垂直注視異常

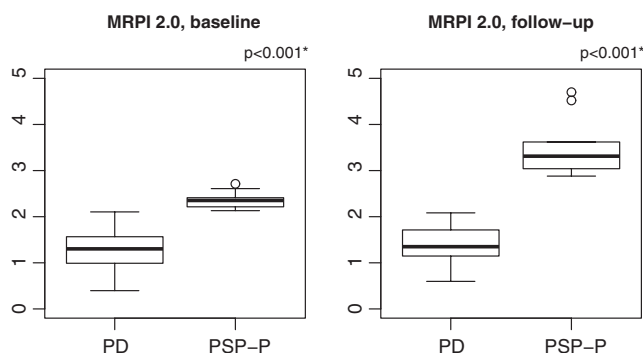


Figure 1 追跡調査終了時にパーキンソン病の診断が維持されていた患者 (PD) および追跡調査中にパーキンソン型の進行性核上性麻痺の臨床徴候が発現した患者 (PSP-P) における、試験開始時および追跡調査時の Magnetic Resonance Parkinsonism Index 2.0 (MRPI 2.0) のボックスプロット。垂直の実線 (ひげ) は低値と高値を示す。ボックスは下側ヒンジ (25 パーセンタイル) から上側ヒンジ (75 パーセンタイル) までの範囲を示す。中央値は各ボックスを横切る直線で示す。*Bonferroni の修正を伴う 2 サンプルの t 検定。

Table 2 追跡調査終了時にパーキンソン病 (PD) の初期診断が維持されていた患者, および試験開始時の初期診断は PD であったが追跡調査中にパーキンソン型の進行性核上性麻痺 (PSP-P) の所見 (垂直注視異常) が発現した患者の臨床放射線学的データ

Clinicoradiologic Data	PD			PSP-P		
	Baseline	4-year follow-up	P value ^a	Baseline	4-year follow-up	P value ^b
n	100	100	\	10	10	\
Sex, no. M/F	64/36	64/36	\	9/1	9/1	\
Probable/possible PD level	60/40	100/0	\	10/0	\	\
Age at examination, y, mean ± standard deviation (range)	62.4 ± 8.0 (42-80)	66.4 ± 8.0 (46-84)	\	69.0 ± 5.9 (61-79)	73.0 ± 5.9 (65-83)	\
Age at disease onset, y, mean ± standard deviation (range)	58.1 ± 8.2 (40-77)	58.1 ± 8.2 (40-77)	\	62.6 ± 5.7 (54-70)	62.6 ± 5.7 (54-70)	\
Disease duration, y, mean ± standard deviation (range)	4.3 ± 3.9 (1-24)	8.3 ± 3.9 (5-28)	\	6.4 ± 2.3 (3-9)	10.4 ± 2.3 (7-13)	\
Clinical features						
Rest tremor, n (%)	72 (72.0)	73 (73.0)	1 ^c	5 (50)	1 (10)	.13 ^c
Asymmetric motor symptoms, n (%) ^d	69 (69.0)	58 (58.0)	.003 ^c	5 (50)	2 (20)	.25 ^c
Vertical gaze abnormalities, n (%)	0 (0)	0 (0)	\	0 (0)	10 (100)	.004 ^c
MMSE score, median value (range)	27 (16-30)	25 (13-29)	<.001 ^e	27 (25-30)	20.5 (14-26)	.009 ^e
UPDRS-ME score, median value (range)	20 (8-44)	29.5 (18-57)	<.001 ^e	27 (20-29)	37 (31-43)	.006 ^e
H-Y score, median value (range)	2 (1.5-3)	2 (2-5)	.051 ^e	2 (2-2)	3 (2-4)	.01 ^e
Levodopa responsiveness, n (%) ^f	81 (81.0)	100 (100)	<.001 ^c	10 (100)	1 (10)	.008 ^c
Brain MRI measurements, mean ± standard deviation (range)						
P/M	3.78 ± 0.5 (2.67-5.04)	3.89 ± 0.5 (2.67-5.08)	.77 ^g	4.71 ± 0.4 (4.17-5.31)	5.85 ± 0.8 (4.87-7.19)	.001 ^h
P/M 2.0	0.54 ± 0.2 (0.18-0.93)	0.59 ± 0.2 (0.23-0.98)	.57 ^g	1.03 ± 0.1 (0.87-1.19)	1.37 ± 0.3 (1.01-1.97)	.004 ^h
MRPI	8.98 ± 1.4 (6.19-11.68)	9.26 ± 1.4 (6.37-11.87)	.40 ^g	10.81 ± 0.8 (9.89-11.93)	15.06 ± 1.4 (12.90-18.10)	<.001 ^h
MRPI 2.0	1.27 ± 0.4 (0.40-2.10)	1.40 ± 0.4 (0.60-2.08)	.37 ^g	2.36 ± 0.2 (2.13-2.71)	3.51 ± 0.6 (2.88-4.70)	<.001 ^h

PD = 追跡調査終了時に PD の初期診断が維持されていた患者, PSP-P = 試験開始時の初期診断は PD であったが, 追跡調査中に垂直注視異常が発現した患者, F = 女性, M = 男性, H-Y = Hoehn and Yahr rating scale, P/M = 橋面積 / 中脳面積比, MRPI = Magnetic Resonance Parkinsonism Index.

^aPD 患者における試験開始時と追跡調査時の臨床放射線学的データの比較。

^bPSP-P 患者における試験開始時と追跡調査時の臨床放射線学的データの比較。

^cMcNemar 検定。

^dUnified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) の運動非対称性指数 > 2 ポイントの患者割合 (%)。

^eWilcoxon 符号付順位検定。

^fオフ時との比較において 30%以上の臨床的改善を示した患者数 [割合 (%)]. 初期診断が「PD 疑い例 (possible PD)」であった患者 40 例のうち, 19 例は試験開始時にレボドパへの反応性が 30%未満であった。これらの患者ではレボドパまたはドパミンアゴニスト投与が十分に試みられておらず, 追跡調査終了時にはレボドパへの反応性が良好であった。

^g反復測定のための共分散分析。時間の効果 (試験開始時, 追跡調査時)。Bonferroni の修正を伴う。

^hBonferroni の修正を伴う対応のある t 検定。

Table 3 パーキンソン病 (PD) 患者とパーキンソン型の進行性核上性麻痺 (PSP-P) 患者の鑑別に関する P/M, P/M 2.0, MRPI, MRPI 2.0 の試験開始時および追跡調査時の性能

Performance Measures	Baseline, PD vs PSP-P				4-year follow-up, PD vs PSP-P			
	P/M	P/M 2.0	MRPI	MRPI 2.0	P/M	P/M 2.0	MRPI	MRPI 2.0
Cutoff value	≥ 4.34 ^a	≥ 0.87 ^a	≥ 9.89 ^a	≥ 2.13 ^a	≥ 4.87 ^a	≥ 1.01 ^a	≥ 12.90 ^a	≥ 2.88 ^a
Sensitivity, %	90.0	100	100	100	100	100	100	100
Specificity, %	87.0	99.0	72.0	100	96.0	100	100	100
PPV, %	40.9	90.9	26.3	100	71.4	100	100	100
NPV, %	98.9	100	100	100	100	100	100	100
Accuracy, %	87.3	99.1	74.6	100	96.4	100	100	100

PD = 追跡調査終了時に PD の初期診断が維持されていた患者, PSP-P = 試験開始時の初期診断は PD であったが, 追跡調査中に垂直注視異常が発現した患者, P/M = 橋面積 / 中脳面積比, MRPI = Magnetic Resonance Parkinsonism Index, PPV = 陽性適中率, NPV = 陰性適中率。

^a最適カットオフ値は受信者動作特性 (ROC) 曲線解析で決定した。

台湾における若年発症パーキンソニズムと家族性パーキンソニズムの臨床的・遺伝的研究：遺伝子発現量解析と次世代シーケンシングを併用した統合的アプローチ

A Clinical and Genetic Study of Early-Onset and Familial Parkinsonism in Taiwan: An Integrated Approach Combining Gene Dosage Analysis and Next-Generation Sequencing

Chin-Hsien Lin, MD, PhD,¹ Pei-Lung Chen, MD, PhD, Chun-Hwei Tai, MD, PhD, Hang-I Lin, Chih-Shan Chen, MSc, Meng-Ling Chen, MSc and Ruey-Meei Wu, PhD

¹Department of Neurology, Centre of Parkinson and Movement Disorders, National Taiwan University Hospital, College of Medicine, National Taiwan University, Taipei, Taiwan

Movement Disorders, Vol. 34, No. 4, 2019, pp.506-515

背景 -----
最近の遺伝学の進歩により、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の分子診断が可能となった。しかし、PD の遺伝的原因は民族的背景により大きく異なる。アジア人集団における PD 関連遺伝子の変異頻度および臨床表現型については、ほぼ未解明である。本研究の目的は、台湾人の PD 患者コホートにおいて、様々な PD 原因遺伝子の変異頻度と臨床的スペクトラムを明らかにすることである。

方法 -----
若年発症パーキンソニズム患者 324 例 (発症時年齢 50 歳未満) と家族性パーキンソニズムの発端者 247 例を含む計 571 例の被験者を、2002 ~ 2017 年に台湾の三次医療機関 1 施設で登録した。遺伝子発現量解析、既知の 40 の PD 原因遺伝子を含むターゲット次世代シーケンシングパネル、repeat-primed PCR、全エクソームシーケンシング解析を併用した統合的アプローチにより、遺伝的原因を同定した。

結果 -----
若年発症パーキンソニズム患者 324 例中 30 例 (9.3%)

で、*Parkin*、*PINK1* あるいは *PLA2G6* 変異の保有、または *SCA8* のトリヌクレオチドリピートの伸長が認められた。常染色体劣性遺伝性パーキンソニズムの発端者 109 例中 29 例 (26.6%) は、*Parkin*、*PINK1*、*GBA* または *HTRA2* 変異を保有していた。常染色体優性遺伝性パーキンソニズムの発端者 138 例では、遺伝的原因がより不均一であった。常染色体優性遺伝性パーキンソニズムの発端者 17 例 (12.3%) が *LRRK2*、*VPS35*、*MAPT*、*GBA*、*DNAJC13*、*C9orf72*、*SCA3* または *SCA17* の病的遺伝子変異を保有していた。全エクソームシーケンシング解析により、パーキンソニズムの原因となりうる新規の *UQCRC1* ミスセンス変異が、常染色体優性遺伝性パーキンソニズムの 1 家系において同定された。

結論 -----
今回の結果は、東アジアの PD の遺伝的構造に関する理解を深め、また、PD の原因となる遺伝子変異に伴ってみられる幅広い臨床像 (臨床的スペクトラム) を示すものである。

(監訳：服部 信孝)

● **KEY WORD** ● 若年発症、遺伝学、次世代シーケンシング、パーキンソン病、パーキンソニズム

Table 1 PD の原因となる既知の変異を保有する患者の臨床的特徴

	Parkin	PINK1	PLA2G6	LRRK2	VPS35	MAPT	GBA	C9orf72	SCA
	Homozygous/ Compound Heterozygous (n = 15)	Heterozygous (n = 10)	Homozygous (n = 2)	Heterozygous (n = 9 From 4 Families)	Heterozygous (n = 3 From 2 Families)	Heterozygous (n = 4 From 2 Families)	Heterozygous (n = 13)	Heterozygous (n = 2 From 1 Family)	(n = 5)
AAO (mean ± SD)	28.6 ± 10.5	37.7 ± 5.9	28.0 ± 2.8	58.8 ± 2.9	44.5 ± 3.5	52.5 ± 10.6	52.3 ± 12.9	56.5 ± 2.1	41.8 ± 4.2
Male	53.3%	70.0%	0%	22.2%	33.3%	50%	38.5%	100%	80%
Initial symptoms									
Tremor	46.3%	60.0%	0%	33.3%	33.3%	25.0%	53.8%	0%	0%
Disease progression	Slow	Slow	Fast	Variable	Slow	Variable	Variable	Fast	Fast
Associate symptoms	Foot dystonia Anxiety Depression	NA	Anxiety Depression Psychosis	FTD Anxiety Psychosis	NA	FTD Depression	Dementia	Dementia MND	Ataxia Dementia Polyneuropathy

AAO = 症状発症時の年齢, SD = 標準偏差, NA = 非該当, FTD = 前頭側頭型認知症, NMD = 運動ニューロン障害。

急速な疾患進行 (Disease progression: Fast) は、Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Part III (運動機能) サブスコアの平均年間悪化率が 5 ポイントを超える場合と定義。

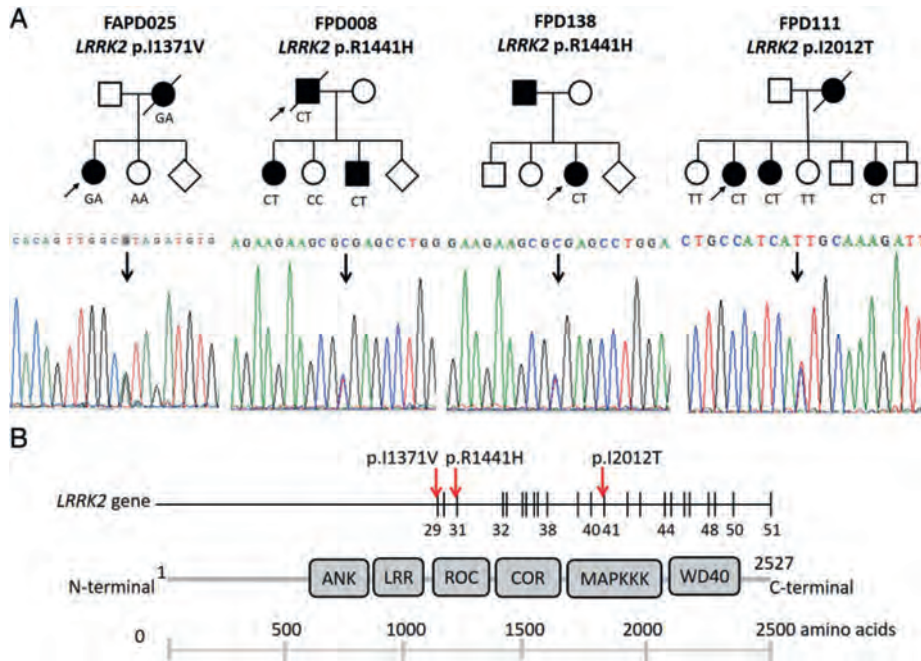


Figure 3 本研究で同定された *LRRK2* 変異。(A) *LRRK2* 変異を保有する発端者 4 例の家系図。罹患した家系構成員を黒色の丸 (女性) または四角 (男性) で示す。矢印は発端者を示す。Sanger 法によるシーケンシングのクロマトグラムを各家系図の下に示す。(B) *LRRK2* 遺伝子の構造および疾患関連ミスセンス変異の模式図。

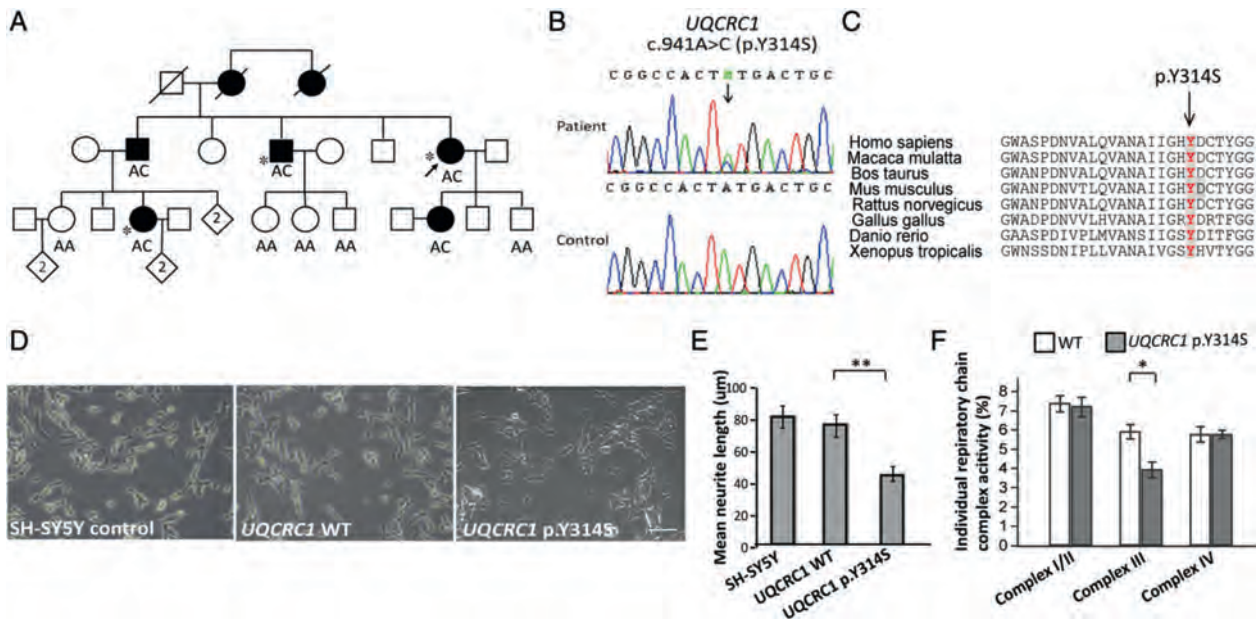


Figure 4 常染色体優性遺伝性パターン of PD 多発家系 1 家系における *UQCRC1* 変異。(A) *UQCRC1* c.941A > C (p.Y314S) 変異を保有する家系の家系図。白色シンボル: 非罹患, 黒色シンボル: 罹患, 斜線付きシンボル: 死亡者, 菱形: 子の総数 (性別不明), 矢印: 発端者。* 全エクソームをシーケンシングした患者。(B) c.941A > C (p.Y314S) 多様体 (バリエーション) (RefSeq NM_003365.2) を確認する Sanger 法によるシーケンシングのトレース。(C) *UQCRC1* のオソログのアラインメントから, p.Tyr314 残基は生物種間で保存されていることが示された。(D) 遺伝子型が異なる SH-SY5Y 細胞 (神経突起) の形態の光学顕微鏡像 (Nikon Eclipse, 80i, 倍率 10 ×)。(E) 各遺伝子型のニューロンにおける平均全神経突起長の定量解析。各遺伝子型につき n = 25。データは平均値 ± 標準誤差 (SEM)。**p < 0.01 (一元配置分散分析 (ANOVA))。(F) 複合体 I ~ IV 活性に起因する酸素消費速度のパーセンテージ。各実験のデータは各細胞株あたり 4 つの異なるウェルについて収集し, 平均値を算出した。各細胞株は少なくとも 3 回の独立した実験でアッセイを行い, 平均値を算出した。エラーバーは平均値の標準誤差を示す。p = 0.01, *UQCRC1* WT と *UQCRC1* p.Y314S の複合体 III 活性を比較した一元配置 ANOVA。*p < 0.05。

パーキンソン病における前脳基底部障害および 認知機能障害のマルチモーダル MRI による検討

Multimodal Magnetic Resonance Imaging Investigation of Basal Forebrain Damage and Cognitive Deficits in Parkinson's Disease

Fatma Gargouri, PhD,^{1,2} Cécile Gallea, PhD, Marie Mongin, MD, Nadya Pyatigorskaya, MD, PhD, Romain Valabregue, PhD, Claire Ewenczyk, MD, PhD, Marie Sarazin, MD, PhD, Lydia Yahia-Cherif, PhD, Marie Vidailhet, MD and Stéphane Lehéricy, MD, PhD

¹Brain and Spine Institute – ICM, Center for NeuroImaging Research – CENIR, Paris, France

²Sorbonne Université, University Pierre and Marie Curie Paris 06, Inserm U1127, Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) Unité Mixte de Recherche (UMR) 7225, Paris, France

Movement Disorders, Vol. 34, No. 4, 2019, pp. 516–525

背景

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の認知機能障害は、脳皮質自体の障害と脳皮質に対するドパミン作動性、ノルアドレナリン作動性およびコリン作動性入力の障害に起因する可能性がある。皮質へのコリン作動性入力は主に前脳基底部から生じ、いくつかの領域でクラスターを形成する [Ch1 ~ Ch4 と呼ばれ、海馬 (Ch1 ~ 2)、嗅球 (Ch3)、皮質と扁桃核 (Ch4) に投射する]。

目的

前脳基底部の変化と PD の認知機能障害におけるその役割を検討する。

方法

認知症を伴わない PD 患者 52 例 (Hoehn & Yahr 病期: 1 ~ 2) および年齢をマッチさせた健常対照被験者 25 例を対象に、拡散 MRI および安静時機能的 MRI を実施し、検討した。

結果

PD 患者では、前脳基底部の Ch1 ~ 2 および Ch3 ~ 4 の

核内と脳弓において構造的な完全性 (integrity) が失われていた。トラクトグラフィでは、PD 患者において、Ch3 ~ 4 領域と、連合前頭前皮質、後頭葉皮質、島周囲領域との間の解剖学的結合の度合いが低下していた。Ch1 ~ 2 領域と、両側海馬および海馬傍回、左中および上側頭回、左紡錘状回との間、また、Ch3 ~ 4 領域と、右下前頭回、左右視床と間の機能的結合が低下していた。Ch1 ~ 2 領域では、構造的な完全性 (integrity) および機能的結合の喪失が、記憶検査スコアと相関を示したのに対し、Ch3 ~ 4 領域の変化は全般的認知機能および遂行機能スコアと相関を示した。

結論

本研究から、認知症を伴わない PD 患者において、前脳基底部のコリン作動性核の障害部位と、それぞれに対応する認知機能障害の程度との間の関連性が明らかになった。

(監訳: 宇川 義一)

● KEY WORD ● 認知機能, コリン作動性, アセチルコリン, 拡散 MRI, 機能的結合, 安静時 fMRI

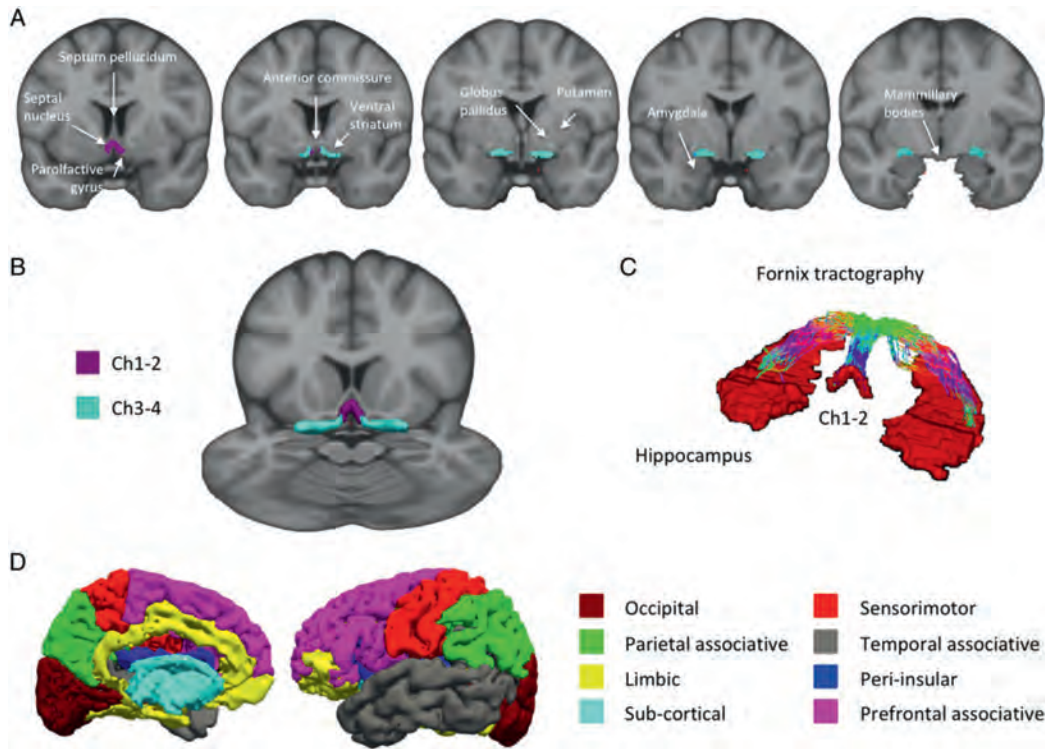


Figure 1 Ch1 ~ Ch4 領域の MRI 画像のセグメンテーション。(A) 冠状断 T1 強調 Montreal Neurological Institute テンプレート画像上に重ね合わせた、Ch1 ~ 2 (紫色) および Ch3 ~ 4 (薄青色) 関心領域の冠状断像。(B) Montreal Neurological Institute テンプレートの多断面像上における関心領域の三次元画像。(C) Ch1 ~ 2 領域と海馬との間における脳弓のトラクトグラフィー。(D) 皮質領域および皮質下領域の Freesurfer によるセグメンテーション。

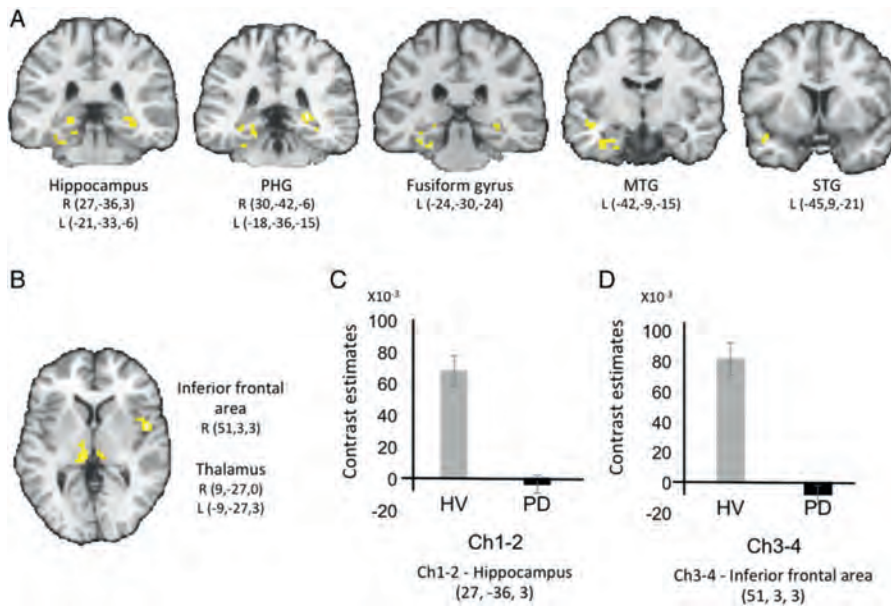


Figure 2 機能的結合解析の結果。PD 患者では、(A) Ch1 ~ 2 領域と、海馬、海馬傍回、中および上側頭回、紡錘状回との間、(B) Ch3 ~ 4 領域と下前頭野、視床との間で、機能的結合が低下していた。 $p < 0.05$ で有意なクラスターを示す (一元配置分散分析、年齢、性別、教育、Montgomery and Asberg Depression Rating Scale およびエプワース尺度 (Epworth Scale) スコア、レボドパ換算 1 日用量を共変量とする)。多重比較に関するファミリーワイスエラー (family wise error) の補正を実施。向かって左が左側。(C) Ch1 ~ 2 と海馬との結合の、PD と正常者の比較。(D) Ch3 ~ 4 領域と下前頭野との結合の、PD と正常者の比較。HV = 健常ボランティア、L = 左、MTG = 中側頭回 (middle temporal gyrus)、STG = 上側頭回 (superior temporal gyrus)、PD = パーキンソン病、PHG = 海馬傍回 (parahippocampal gyrus)、R = 右。

パーキンソン病の診断のための脳脊髄液中 α -シヌクレインのシーディング凝集アッセイに関する比較研究

Comparative Study of Cerebrospinal Fluid α -Synuclein Seeding Aggregation Assays for Diagnosis of Parkinson's Disease

Un Jung Kang, MD,¹ Amelia K. Boehme, PhD, Graham Fairfoul, BS, Mohammad Shahnawaz, PhD, Thong Chi Ma, PhD, Samantha J. Hutten, PhD, Alison Green, PhD, and Claudio Soto, PhD

¹Department of Neurology, Columbia University Medical Center, New York, New York, USA

Movement Disorders, Vol. 34, No. 4, 2019, pp. 536–544

背景

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の診断は主に臨床基準に基づいて行われるが、診断が不正確となる場合もある。 α -シヌクレイン凝集などの進行中の病的過程を反映する生物学的マーカーは、診断精度の向上に寄与し、疾患進行のモニタリングとなる可能性がある。これまでに α -シヌクレイン凝集アッセイに関する研究報告はあるが、臨床バイオマーカーとしての開発にあたっては、アッセイの再現性、標準化および妥当性検証が重要な課題となっている。

目的

脳脊髄液 (cerebrospinal fluid; CSF) 中の病的オリゴマー α -シヌクレイン種の検出を目的に開発された2種類の α -シヌクレインのシーディング凝集アッセイについて、BioFIND 研究コホートで用いた PD 患者および健常対照被験者の試料を用い、交差検証する。

方法

独立した臨床検査施設2施設において CSF 試料を盲検下で検査した。BioFIND 研究では、典型的な臨床所見

を呈する中等度 PD 患者と疾患を伴わない対照被験者を対象に、標準化した手法で生体試料を採取した。 α -シヌクレイン凝集は、protein misfolding cyclic amplification (PMCA) 法 (Soto 博士の研究室) および real-time quaking-induced conversion (RT-QuIC) 法 (Green 博士の研究室) で測定した。結果の解析は、独立した統計学者1名が実施した。

結果

PD 患者 105 例および健常対照被験者 79 例の CSF 試料を測定したところ、PMCA 法と RT-QuIC 法との間の一致率は 92% であった。PD 患者と健常対照被験者との鑑別診断に関する ROC 曲線下面積は、PMCA 法で 0.93、RT-QuIC 法で 0.89 であり、両アッセイの結果が一致した試料のみを検討した場合には 0.95 であった。偽陽性例および偽陰性例の臨床的特徴は、それぞれ、真陰性例および真陽性例と差がなかった。

結論

今回検討した α -シヌクレインのシーディング凝集アッセイは、PD の診断に関し、信頼性および再現性が高い。

Table 2 PD 診断用アッセイの予測可能性

	Only Assay Concordant Subjects Included	PMCA	RT-QuIC
Sensitivity	97.1% (92.9–99.1)	95.2% (90.6–98.0)	96.2% (91.4–98.7)
Specificity	92.5% (86.2–95.7)	89.9% (83.8–93.5)	82.3% (76.0–85.6)
PPV	95.2% (91.1–97.2)	92.6% (88.1–95.2)	87.8% (83.5–90.1)
NPV	95.4% (88.9–98.6)	93.4% (87.1–97.2)	94.2% (87.0–98.0)
AUC	0.9480	0.9256	0.8923

ROC 解析の感度、特異度、陽性適中率 (positive predictive value; PPV)、陰性適中率 (negative predictive value; NPV) および曲線下面積 (area under the curve; AUC)。括弧内の値は 95% 信頼区間を示す。PD 患者 105 例および健常対照 (healthy control; HC) 被験者 79 例中、PMCA 法と RT-QuIC 法のアッセイ結果が一致したのは PD 患者 102 例および HC 被験者 67 例であった。

アッセイの測定パラメータは、疾患重症度または罹病期間などの臨床パラメータと相関を示さなかった。α-シヌクレインのシーディング凝集アッセイは、PD の診断精

度が非常に高く、実地臨床および臨床試験に変革をもたらす可能性がある。

(監訳：坪井 義夫)

● KEY WORD ● パーキンソン病, α-シヌクレイン, 凝集, バイオマーカー

Table 1 BioFIND 研究コホートの背景因子

	Total (N = 184) N (%)	Cases (N = 105) N (%)	Controls (N = 79) N (%)	P Value
Male, %	101 (54.9)	63 (62.4)	38 (37.6)	0.108
White, %	171 (92.3)	99 (94.3)	72 (91.1)	0.410
	Median (range)	Median (range)	Median (range)	
Age at enrollment	66 (55–84)	68 (55–82)	65 (53–84)	0.997
MoCA	28 (19–30)	27 (19–30)	28 (26–30)	0.0003
RBD score	3 (0–13)	5 (0–13)	2 (0–8)	0.0001
RBD >5, %	50 (27.2%)	47 (44.8%)	3 (3.8%)	0.0001
TD, %	—	51.4%	—	—
PIGD, %	—	37.1%	—	—
α-Synuclein	1,469.5 (378–3,852.8)	1,421.4 (378–3,449.3)	1,590.7 (86.3–3,852.8)	0.009
β-Amyloid (1-42)	323.1 (11.4–500.7)	289 (123.6–468.3)	354.9 (11.4–500.7)	0.003
t-tau	35.3 (1.0–172.4)	33.6 (1.0–98.9)	36.1 (1.0–172.4)	0.115
p-tau	13.9 (4.3–127.9)	12.6 (4.3–76.6)	14.6 (5.4–127.9)	0.0542
Age at PD onset	—	61 (51–76)	—	—
Duration of PD since onset	—	8 (4–17)	—	—
LEDD	—	680 (100–2,045.5)	—	—
UPDRS part I	—	9 (0–27)	—	—
UPDRS part II	—	11 (0–34)	—	—
UPDRS part III off	12.5 (0–66)	26 (7–66)	1 (0–10)	0.0001
UPDRS part IV	—	4 (0–12)	—	—
UPDRS total on	—	46 (12–127)	—	—
UPDRS total off	—	59 (22–133)	—	—
H & Y stage	—	2 (1–4)	—	—

TD = 振戦優位型 (tremor-dominant) サブタイプ, PIGD = 姿勢反射障害・歩行障害型 (postural instability and gait disorders) サブタイプ, LEDD = レボドパ換算 1 日用量。

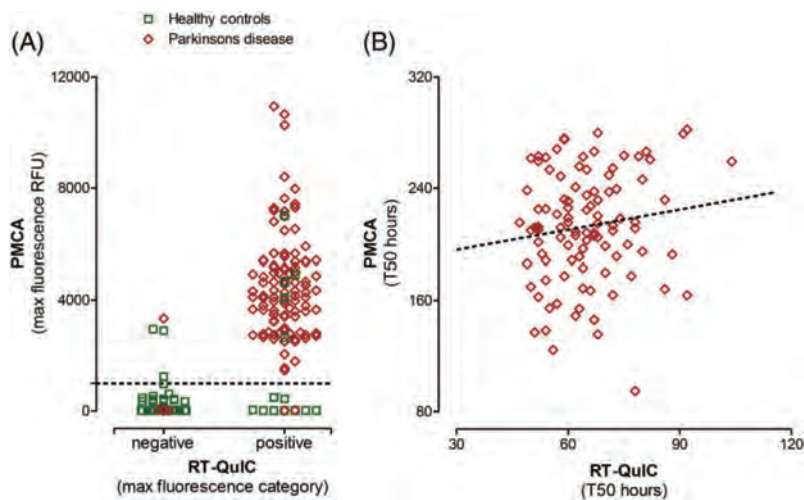


Figure 1 BioFIND 研究コホートにおけるアッセイの測定パラメータの分布。陽性または陰性の凝集結果の判定には最大蛍光値を使用した。PMCA 法では段階的な最大蛍光値が示されるのに対し、RT-QuIC 法では二者択一的な結果 (陽性または陰性) が示される。(A) PMCA 法で得られた最大蛍光値を、RT-QuIC 法による陽性または陰性判定に対してプロットした。点線は、PMCA 法による陽性結果のカットオフ閾値 (1,000 RFU) を示す。(B) PMCA 法による最大蛍光値の 50% に達するまでの潜時 (T₅₀) を RT-QuIC 法に対してプロットした。緑色の四角 = 健常対照被験者、赤色の菱形 = PD 患者、点線 = 線形回帰直線 (R² = 0.47, p < 0.0001, 相関分析)。

本態性振戦に対する磁気共鳴ガイド下集束超音波視床破壊術の4年間の追跡調査結果

Four-Year Follow-Up Results of Magnetic Resonance-Guided Focused Ultrasound Thalamotomy for Essential Tremor

Yong-Sook Park, MD, PhD,¹ Na Young Jung, MD, PhD, Young Cheol Na, MD, PhD and Jin Woo Chang, MD, PhD

¹Department of Neurosurgery, Chung-Ang University College of Medicine, Seoul, Korea

Movement Disorders, Vol. 34, No. 5, 2019, pp. 727-734

背景

磁気共鳴 (MR) ガイド下集束超音波手術が運動障害に対する有望な治療法として導入され、本態性振戦の治療では、有効性と安全性から、この手法を用いた視床破壊術の有用性が認められている。本研究では、本態性振戦に対する MR ガイド下集束超音波視床破壊術の効果の持続性に注目し、これまでの報告における4年間の結果を要約する。

方法

2013年10月～2014年8月に難治性の本態性振戦患者15例を登録した。このうち12例が術後4年間の追跡調査による臨床評価を完了した。振戦の重症度、課題遂行能力および身体機能障害を Clinical Rating Scale of Tremor で評価した。

結果

患者12例の平均年齢は 61.7 ± 8.1 歳であった。手術時の最大送達エネルギーは $15,552.4 \pm 6,574.1$ ジュールであっ

た。超音波照射の平均回数は 17.3 ± 1.6 回であった。術後の平均病変体積は $82.6 \pm 29.023 \text{ mm}^3$ であり、1年後は平均 $9.667 \pm 8.573 \text{ mm}^3$ であった。術前と比較した場合の術後4年時点の改善率は、手指振戦スコアで56%、身体機能障害スコアで63%、姿勢スコアで70%、動作スコアで63%であり、改善はいずれも有意で (反復測定分散分析)、視床破壊術後4年間にわたり持続した。4年間の追跡調査期間を通じ、永続的な有害作用はみられなかった。

結論

難治性本態性振戦に対する MR ガイド下集束超音波視床破壊術は、術後4年間にわたり持続的な臨床効果を発揮する。有害事象は一般に一過性である。今後、MR ガイド下集束超音波視床破壊術を受けた大規模な患者コホートをさらに長期間にわたり追跡調査し、今回の結果を確認する必要がある。

(監訳：野元 正弘)

● KEY WORD ● 本態性振戦, 高密度集束超音波, 視床破壊術

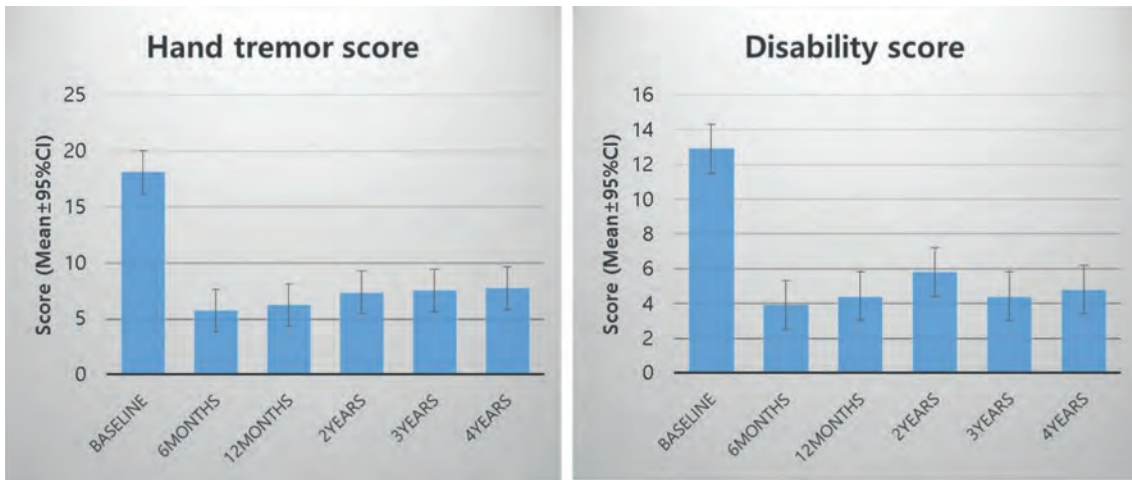


Figure 1 各年の手指振戦スコアと身体機能障害スコア。

Table 3 本態性振戦に対する脳深部刺激術, ラジオ波焼灼術, ガンマナイフ放射線治療 (radiosurgery) の約4年間の臨床結果

Modality	Study	Target	Cases (n)	Results (improvement)	F/U duration	Adverse effects
DBS	Koller, 2001	VIM	25 of 49	78.5%	40.2 months	Explant (7), ICH (3), seizure (1), device-related complications that required additional surgical procedures (18)
	Pilitsis, 2008	VIM	26 (4 bilateral)	Writing, 75.3%; drawing, 73.9%	40 months	Loss of efficacy (4)
	Zhang, 2010	VIM	34 (11 bilateral)	Overall, 80.4%; writing, 69.7%	56.9 months	Paresthesia (2), device-related (8)
	De Oliveira, 2012	VIM	26	Overall, 53.9%; ADL, 57.1%	41 months	No comment
	Fytogoridis, 2012	cZi	28 (2 bilateral)	Overall, 52.4%; hand tremor, 91.8; hand function, 78%; ADL, 65.8%	48.5 months	Bilateral revision surgery (1)
RF	Goldman, 1992	VL	3 of 8	56.4%-89.5%	45.3 months	Ataxic dysarthria (1)
	Jankovic, 1995	VIM	6	4 of 6 complete remission	59.2 months	Weakness (1)
	Shahzadi, 1995	VIM	7 of 22 (3 bilateral, 4 repeated)	86% significant improvement, 62% near tremor free	5 years	ICH (1), tremor recurrence (9), hemiparesis (1), dysarthria (1), gait disturbance (1), numbness (2), seizure (2), infection (1)
	Schuurman, 2008	VIM	4 of 6	3 of 4 complete remission, 1 of 4 grade 1	5 years	Cognitive deterioration (1), mild dysarthria (1)
GKS	Kondziolka, 2008	VIM	31	Action and writing, 69%; only action, 23%; not improved, 12%	36 months	Hemiparesis and speech impairment (1)
	Frentress, 2010	VIM	74	83.3% near complete resolution	2-19 years	None
	Young, 2010	VIM	161 (42 bilateral)	Writing, 58%; drawing, 51%	44 months	3.9% permanent complications
	Ohye, 2012	VIM	13	81.1%	24 months	None
	Niranjan, 2017	VIM	28	8 of 28 complete resolution, 12 of 28 excellent, 8 of 28 good	54 months	Recurrence (3)

f/u = 追跡調査, DBS = 脳深部刺激術, VIM = 視床中間腹側核 (ventral intermedius nucleus of thalamus), ICH = 脳内出血, ADL = 日常生活動作, cZi = 尾側不確帯 (caudal zona incerta), RF = ラジオ波, VL = 視床腹外側核 (ventrolateral nucleus of thalamus), GKS = ガンマナイフ放射線治療 (radiosurgery)。

進行性核上性麻痺患者におけるタウイメージングプローブ¹¹C-PBB3 の in vivo 結合

In Vivo Binding of a Tau Imaging Probe, [¹¹C]PBB3, in Patients With Progressive Supranuclear Palsy

Hironobu Endo, MD, PhD,^{1,2} Hitoshi Shimada, MD, PhD, Naruhiko Sahara, PhD, Maiko Ono, PhD, Shunsuke Koga, MD, PhD, Soichiro Kitamura, MD, PhD, Fumitoshi Niwa, MD, PhD, Shigeki Hirano, MD, PhD, Yasuyuki Kimura, MD, PhD, Masanori Ichise, MD, PhD, Hitoshi Shinotoh, MD, PhD, Ming Rong Zhang, PhD, Satoshi Kuwabara, MD, PhD, Dennis W. Dickson, MD, Tatsushi Toda, MD, PhD, Tetsuya Suhara, MD, PhD, and Makoto Higuchi, MD, PhD

¹Department of Functional Brain Imaging Research (DOFI), Clinical Research Cluster, National Institute of Radiological Sciences (NIRS), National Institutes for Quantum and Radiological Science and Technology (QST), Chiba, Chiba, Japan

²Division of Neurology, Kobe University Graduate School of Medicine, Kobe, Hyogo, Japan

Movement Disorders, Vol. 34, No. 5, 2019, pp. 744–754

背景

¹¹C-pyridinyl-butadienyl-benzothiazole 3 (¹¹C-PBB3) は、様々な神経変性疾患における病的タウ凝集の捕捉を目的とした PET イメージング用薬剤であり、進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy; PSP) の神経病理学的な検討において臨床上有用であると考えられる。

目的

生存中の PSP 患者の脳において、タウ病変の特徴的分布およびその臨床症状との関連性の評価に関し、¹¹C-PBB3 PET の有用性を検討する。

方法

PSP 患者 13 例および年齢をマッチさせた健常対照被験者 13 例を評価した。¹¹C-Pittsburgh compound B によるアミロイド β PET 陰性例において、臨床スコアの評価、MRI、¹¹C-PBB3 PET を実施した。

結果

¹¹C-PBB3 結合能には、PSP 患者と健常対照被験者との間で有意差が認められた ($p = 0.02$, 多変量分散分析)。PSP 患者では、前頭頭頂白質、頭頂灰白質、淡蒼球、視床下核 (subthalamic nucleus; STN)、赤核および小脳歯状核を含む複数の脳領域で、放射性リガンド集積が健常対照被験者と比較して顕著であった。¹¹C-PBB3 の前頭頭頂の白質における集積は、パーキンソン症状および PSP 症状の全般的重症度と相関を示したが、灰白質ではこうした相関は認められなかった。一方、前頭頭頂皮質の灰白質と白質の両者で、¹¹C-PBB3 の集積は非言語的認知機能障害と関連した。PSP 患者の運動野の灰白質と白質では、¹¹C-PBB3 によるオートラジオグラフィーおよび蛍光標識が観察された。

結論

今回の結果から、PSP に特徴的なタウ原線維が ¹¹C-PBB3

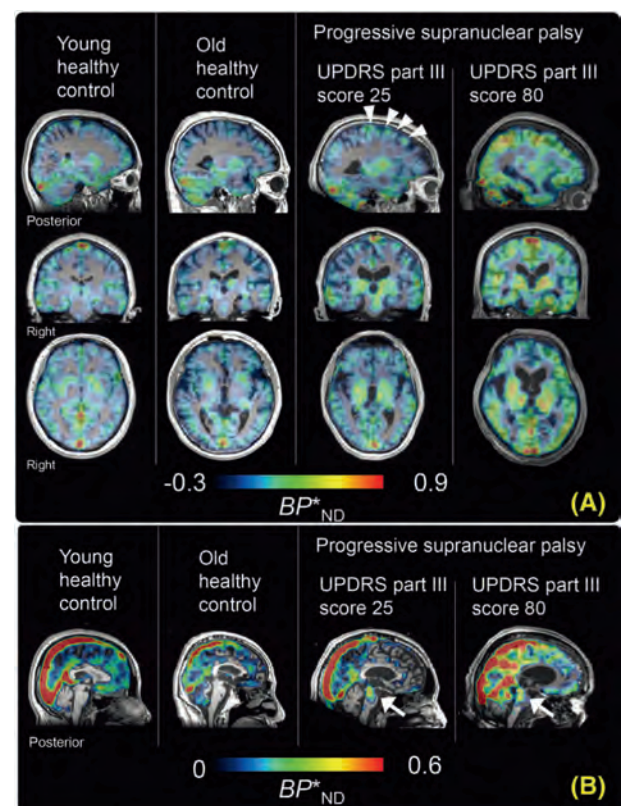


Figure 1 ¹¹C-PBB3 結合能 (BP^*_{ND}) の代表的パラメトリック画像 (新皮質 (A) および脳幹 (B) に焦点を合わせている)。若年 (年齢: 35 歳) 健常対照被験者 (healthy control subject; HC) 1 例, 高齢 (年齢: 75 歳) HC 1 例, 軽度の症状を伴う PSP 患者 1 例 (年齢: 57 歳, Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): 25 ポイント), 重度の症状を伴う PSP 患者 1 例 (年齢: 75 歳, UPDRS: 80 ポイント)。PET データは、対応する T₁ 強調 MRI 画像上に重ね合わせている。矢印は、PSP 患者の中脳の正中領域における放射性リガンド結合の上昇を示す。矢頭は、PSP 患者の前頭葉の外側領域における放射性リガンド結合の上昇を示す。注目すべき点として、脳幹を含む白質では ¹¹C-PBB3 BP^*_{ND} 値が灰白質よりも小さく、(A) と (B) ではダイナミックレンジが異なる。結合能 (BP^*_{ND}): タウ密度を直接反映する結合パラメータ。

PETにより in vivo で検出可能であることが裏付けられ、また、灰白質および白質のタウ病変は、特異的かつ相乗的に臨床症状に関与することが示唆される。¹¹C-PBB3 PETは、運動機能および認知機能の悪化をもたらすPSP

のタウ病変の経過に関する、神経画像検査の指標となる可能性がある。

(監訳：服部 信孝)

● KEY WORD ● イメージング、運動障害、進行性核上性麻痺、タウ、タウイメージング

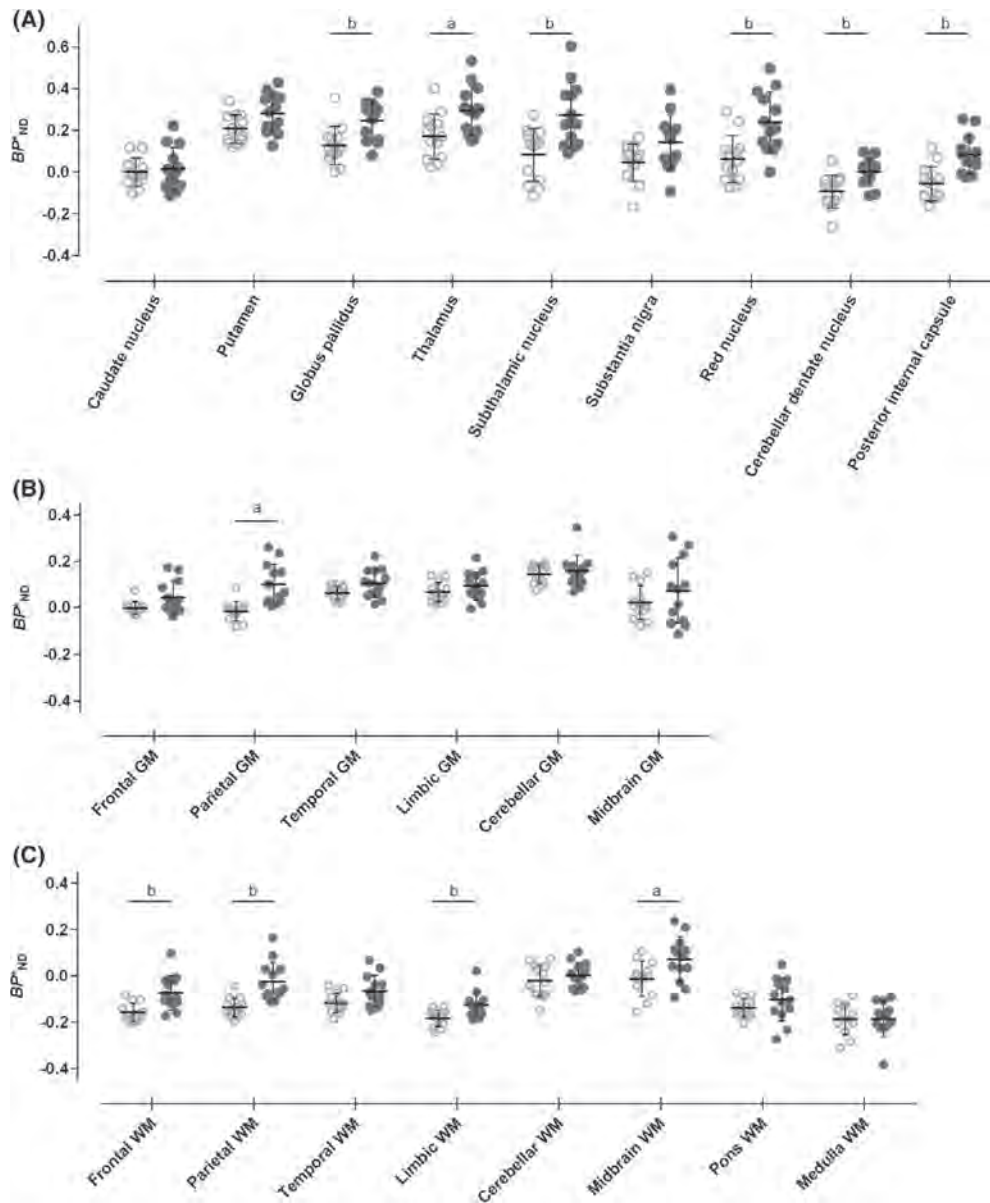


Figure 2 (A) 健常対照被験者 (healthy control subject; HC) (白丸) および PSP 患者 (黒丸) の皮質下核関心容積 (volume of interest; VOI) における結合能 (BP^*_{ND}) のプロット。VOIの定義は Supporting Information の Figure S2A に示す。エラーバーは平均値±標準偏差 (SD)。a : $p \leq 0.05$, b : $p \leq 0.01$ (多変量分散分析)。(B) HC (白丸) および PSP 患者 (黒丸) の新皮質、小脳および中脳の灰白質 (gray matter; GM) の VOI における BP^*_{ND} のプロット。関心領域の定義は Supporting Information の Figure S2B に示す。エラーバーは平均値±標準偏差 (SD)。a : $p \leq 0.05$ (多変量分散分析)。(C) HC (白丸) および PSP 患者 (黒丸) の新皮質、小脳および脳幹の白質 (white matter; WM) の VOI における BP^*_{ND} のプロット。VOIの定義は Supporting Information の Figure S2C に示す。エラーバーは平均値±標準偏差 (SD)。a : $p \leq 0.05$, b : $p \leq 0.01$ (多変量分散分析)。結合能 (BP^*_{ND}) : タウ密度を直接反映する結合パラメータ。

線条体における拡延性脱分極：レボドパ誘発性ジスキネジア様行動との関連の可能性

Striatal Spreading Depolarization: Possible Implication in Levodopa-Induced Dyskinetic-Like Behavior

Antonio de Iure, PhD,^{1,2} Francesco Napolitano, PhD, Goichi Beck, PhD, Ana Quiroga Varela, PhD, Valentina Durante, PhD, Miriam Sciacaluga, PhD, Petra Mazzocchetti, PhD, Alfredo Megaro, BSc, Michela Tantucci, PhD, Antonella Cardinale, PhD, Daniela Punzo, PhD, Andrea Mancini, MD, Cinzia Costa, PhD, Veronica Ghiglieri, PhD, Alessandro Tozzi, PhD, Barbara Picconi, PhD, Stella M. Papa, MD, Alessandro Usiello, PhD and Paolo Calabresi, MD

¹Neurological Clinic, Department of Medicine, Hospital Santa Maria della Misericordia, University of Perugia, Perugia, Italy

²Laboratory of Experimental Neurophysiology, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) San Raffaele Pisana, Rome, Italy

Movement Disorders, Vol. 34, No. 6, 2019, pp.832–844

目的

拡延性脱分極 (spreading depolarization; SD) は、神経細胞およびグリア細胞に生じる一過性の自己伝搬性電位変化 (self-propagating wave) による脱分極現象であり、膜イオンの大きな変化とそれに続くニューロンの活動性の抑制を伴う。大脳皮質の拡延性脱分極については、片頭痛、脳卒中およびてんかんの関連性が示唆されている。これに対し、運動調節やパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の病態生理に深く関与する領域である線条体における拡延性脱分極については、検討が進んでいない。

方法

線条体の拡延性脱分極の誘発におけるグルタミン酸作動性およびドパミン作動性神経伝達の関与について、光学的イメージング、内因性ドパミンレベル測定、薬理的解析、分子解析を併用した新規の手法で検討した。

結果

線条体の拡延性脱分極には、ドパミン D₁ 様受容体および N-メチル-D-アスパラギン酸受容体の同時活性化が必要であり、実験的に PD を誘発したラットでは、線条体の拡延性脱分極が低下していることが明らかになった。パーキンソン病でジスキネジアが誘発される程度の長期 L-ドパ投与状態では、線条体の拡延性脱分極の発生頻度と伝搬速度が上昇しており、これはドパミン D₁ 受容体の下流に位置するシグナル伝達経路の 1 つに直接影響を及ぼしていた。

結論

線条体の拡延性脱分極は、レボドパ誘発性ジスキネジアの病態における大脳基底核の異常活動に関与する可能性があり、治療標的の 1 つとなりうる。

(監訳：望月 秀樹)

● KEY WORD ● ドパミン D₁ 様受容体, LID, パーキンソン病, 拡延性脱分極, 線条体

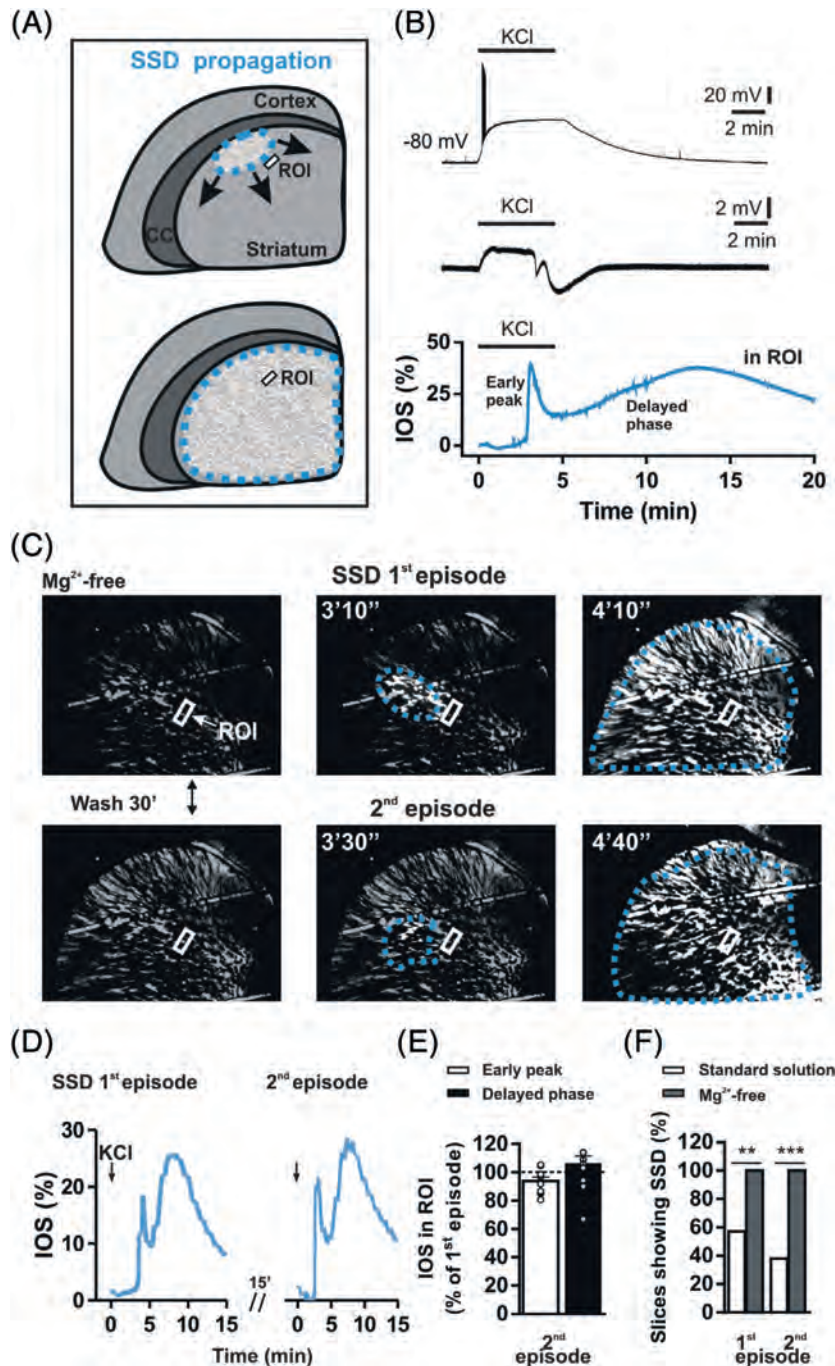


Figure 1 ラット皮質線条体切片における線条体内に生じた拡延性脱分極。(A)線条体内に発生して(上)全域に拡がる拡延性脱分極(striatal spreading depolarization; SSD)の伝搬を示す、冠状断ラット皮質線条体切片の図。(B)標準クレス液中で皮質線条体切片に26 mM塩化カリウム(KCl)を4分間添加した後における、線条体有棘投射ニューロンの静膜電位(上)、線条体不連続電流(discontinuous current; DC)電位(中)、関心領域(region of interest; ROI)で記録された内因性光学的シグナル(intrinsic optical signal; IOS)(下)の変化を示す代表的トレース。(C)マグネシウム不含クレス液中の代表的なラット皮質線条体切片の画像。経時的に伝搬した2つの連続的SSDエピソードを示す。(D)Cに示した切片において、KCl添加(矢印)により誘発された第1および第2のSSDエピソード中に測定されたIOSの変化を示すグラフ。KCl誘発性SSDエピソードに伴う典型的な二相性のIOS変化に注目されたい。(E)第1のSSDエピソードと比較した、第2のSSDエピソード中におけるIOS変化の早期ピークおよび遅延相の振幅を示すヒストグラム(点線:投薬前条件の対照。各実験群で11切片。早期ピーク:第1エピソードに対する割合(%): $95.57 \pm 2.34\%$, $t_{10} = 1.89$, $p > 0.05$ 。遅延ピーク:第1エピソードに対する割合(%): $106.0 \pm 5.58\%$, $t_{10} = 1.082$, $p > 0.05$ 。対応のあるStudent t 検定)。(F)KCl添加後にSSDを示した線条体切片の割合(%)を示すヒストグラム。標準クレス液(Standard solution, 60%, 21切片中12切片, 40%, 21切片中8切片)またはマグネシウム不含クレス液(Mg²⁺-free, 15切片中15切片)で維持した場合。** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, χ^2 検定。CC=脳梁(corpus callosum)。

パーキンソン病の発症時年齢に関するゲノムワイド関連解析：遺伝率，遺伝子座および α -シヌクレイン機構の解明

Parkinson's Disease Age at Onset Genome-Wide Association Study: Defining Heritability, Genetic Loci, and α -Synuclein Mechanisms

Cornelis Blauwendraat, PhD,^{1,2} Karl Heilbron, PhD, Costanza L. Vallerga, MSc, Sara Bandres-Ciga, PhD, Rainer von Coelln, MD, Lasse Pihlström, MD, PhD, Javier Simón-Sánchez, PhD, Claudia Schulte, PhD, Manu Sharma, PhD, Lynne Krohn, MSc, Ari Siitonen, PhD, Hirotaka Iwaki, MD, PhD, Hampton Leonard, MSc, Alastair J. Noyce, MD, PhD, Manuela Tan, BA, J. Raphael Gibbs, PhD, Dena G. Hernandez, PhD, Sonja W. Scholz, MD, PhD, Joseph Jankovic, MD, Lisa M. Shulman, MD, Suzanne Lesage, PhD, Jean-Christophe Corvol, MD, PhD, Alexis Brice, MD, PhD, Jacobus J. van Hilten, MD, PhD, Johan Marinus, MD, PhD, The 23andMe Research Team, Johanna Eerola-Rautio, MD, PhD, Pentti Tienari, MD, PhD, Kari Majamaa, MD, Mathias Toft, MD, PhD, Donald G. Grosset, MD, PhD, Thomas Gasser, MD, PhD, Peter Heutink, PhD, Joshua M. Shulman, MD, PhD, Nicolas Wood, MD, PhD, John Hardy, PhD, Huw R. Morris, MD, PhD, David A. Hinds, PhD, Jacob Gratten, PhD, Peter M. Visscher, PhD, Ziv Gan-Or, MD, PhD, Mike A. Nalls, PhD, and Andrew B. Singleton, PhD, for the International Parkinson's Disease Genomics Consortium (IPDGC)

¹Laboratory of Neurogenetics, National Institute on Aging, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA

²Neurodegenerative Diseases Research Unit, National Institute of Neurological Disorders and Stroke, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA

Movement Disorders, Vol. 34, No. 6, 2019, pp.866–875

背景

ますます多くのエビデンスから，遺伝子がパーキンソン病（Parkinson's disease; PD）に対して広範かつ複雑な影響を及ぼすことが示されている。これまでのゲノムワイド関連解析（genome-wide association study; GWAS）の結果，PD のリスクに関する遺伝的基礎背景が解明されてきた。しかし一方で，PD の発症時年齢の遺伝的決定因子についてはほぼ未解明である。

目的

PD の発症時年齢の遺伝的決定因子を特定する。

方法

PD 症例 28,568 例の遺伝子データを用い，PD の発症時年齢に関するゲノムワイド関連解析を実施した。

結果

本研究による推定では，頻度の高い遺伝的変異に起因する PD 発症時年齢の遺伝率（heritability）は約 0.11 であり，PD リスクの全体の遺伝率（約 0.27）よりも低かったが，おそらく，その一因は本評価項目の主観的性質にあった。有意なゲノムワイド関連シグナルが 2 つ特定された（線形回帰分析）。1 つは *SNCA*，もう 1 つは *TMEM175* の蛋白質コーディング多様体（バリエント）

であり，ともに既知の PD リスク遺伝子座であった。また，PD リスクに関連する別の既知の遺伝子座である *GBA*，*INPP5F/BAG3*，*FAM47E/SCARB2*，*MCCCI* についても，Bonferroni の修正後，有意な効果が認められた（線形回帰分析）。注目すべき点として，*SNCA*，*TMEM175*，*SCARB2*，*BAG3*，*GBA* はいずれも， α -シヌクレイン凝集経路への関与が示されている。一方で，意外なことに，*GCHI* および *MAPT* といった，PD リスクに関連する他の確立された遺伝子座では，PD の発症時年齢に対する有意な効果は認められなかった。

結論

結論として，本研究では，これまでで最大規模の PD 発症時年齢に関するゲノムワイド関連解析を実施した。本研究の結果から，PD リスクに関連するすべての遺伝子座が，PD の発症時年齢に影響を及ぼすわけではなく，PD のリスクアレルの間には，発症時年齢への影響に関して大きな相違があることが示された。疾患に関連する遺伝的変異の機能的な特徴を解析し，発症時年齢または真の疾患発症リスクに関するリスクアレル間の相違を明らかにするうえで，今回の結果は説得力のある全体像を示すものである。

（監訳：山本 光利）

● KEY WORD ● 発症時年齢, *GBA*, パーキンソン病, *SNCA*, *TMEM175*

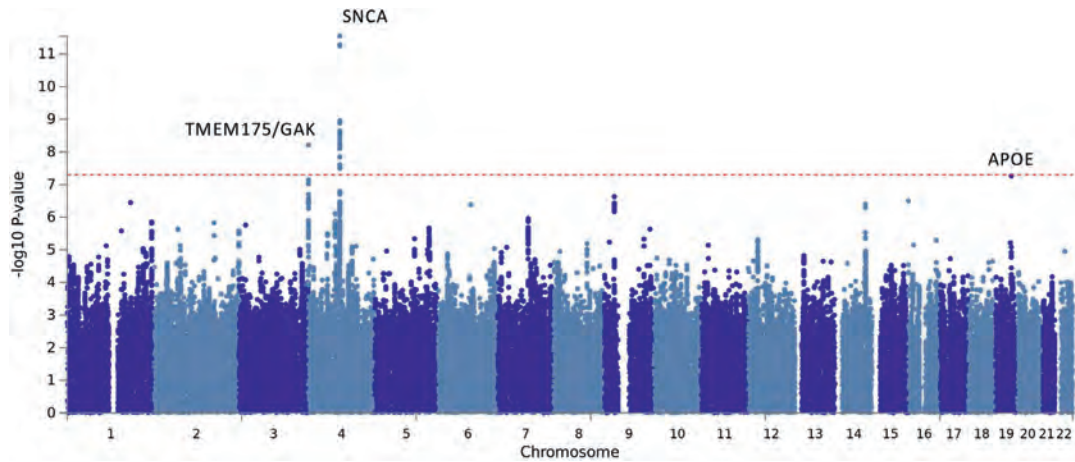


Figure 1 PDの発症時年齢に関するゲノムワイド関連解析 (genome-wide association study; GWAS) のManhattanプロット。7,426,111の一塩基多型 (single-nucleotide polymorphism; SNP) を用いたデータセット (28,568 例) のメタアナリシスに基づく。ゲノムワイドの有意水準 (genome-wide significance) (線形回帰分析) に達する遺伝子座が2つ特定された (SNCA および TMEM175/GAK)。また、有意性が境界上にある遺伝子座が1つ認められた (APOE) (線形回帰分析)。

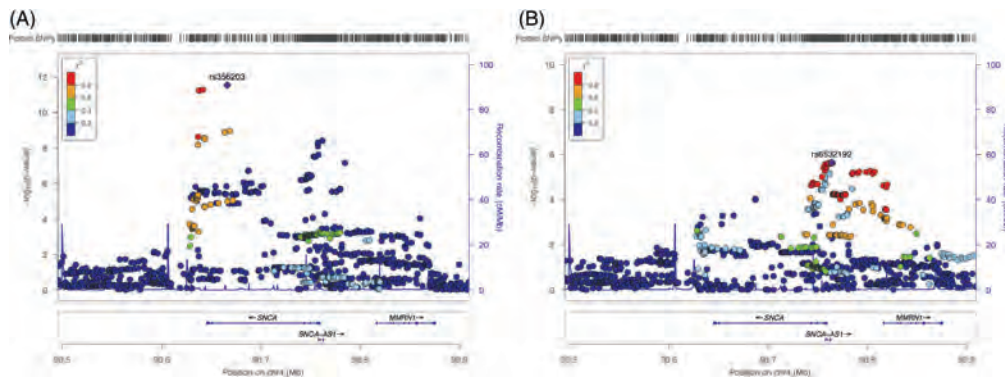


Figure 2 SNCA と PD の発症時年齢との関連。(A) SNCA 遺伝子座の関連シグナルの locus zoom プロット。発症時年齢の関連シグナルは主に SNCA 遺伝子の 3' 末端にみられ、Chang ら⁵ による PD のゲノムワイド関連解析 (genome-wide association study; GWAS) のシグナルと非常に類似している (Supporting Information Fig. S8)。(B) 最も関連性の高い一塩基多型 (single-nucleotide polymorphism; SNP) (rs356203) に基づく conditional analysis では、SNCA 遺伝子 rs6532192 の 5' 末端に2つ目のシグナルが認められ、これも既発表の PD GWAS⁵ と類似する。

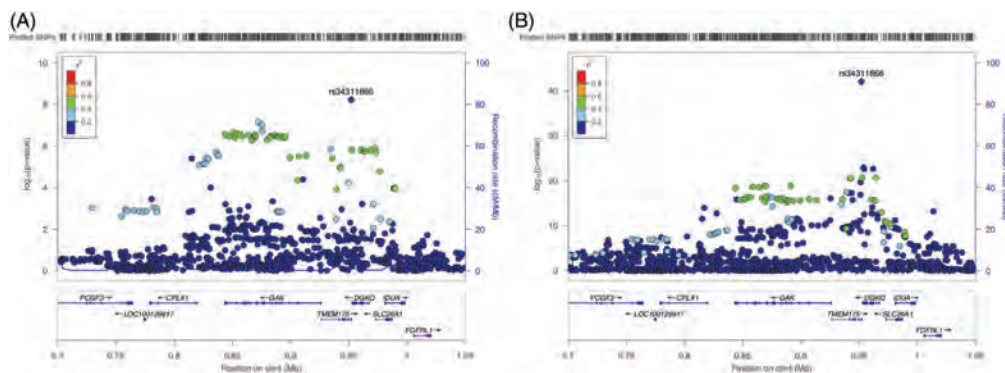


Figure 3 TMEM175/GAK 遺伝子座と PD の発症時年齢およびパーキンソン病との関連。(A) TMEM175/GAK 遺伝子座と PD の発症時年齢との関連シグナルに関する locus zoom プロット。関連シグナルは主にコーディング多様体 (バリエント) TMEM175 p.M393T, rs34311866 にみられる。(B) TMEM175/GAK 遺伝子座と PD との関連シグナル (対照と比較) に関する locus zoom プロット⁵。(A) と同様、主要シグナルはコーディング多様体 (バリエント) TMEM175 p.M393T, rs34311866 にみられる。

※日本語版注釈：Figure の参考文献は下記をご参照下さい。

5. Chang D, Nalls MA, Hallgrímsson IB, et al. A meta-analysis of genome-wide association studies identifies 17 new Parkinson's disease risk loci. Nat Genet 2017;49:1511-1516.

認知機能障害を伴うパーキンソン病の補正可能なリスク因子：前向きコホート研究の系統的レビューとメタアナリシス

Modifiable Risk Factors for Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies

Yu Guo, MD,¹ Wei Xu, MD, PhD, Feng-Tao Liu, MD, Jie-Qiong Li, MD, PhD, Xi-Peng Cao, MS, Lan Tan, MD, PhD, Jian Wang, MD, PhD, and Jin-Tai Yu, MD, PhD

¹Department of Neurology, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao University, Qingdao, China

Movement Disorders, Vol. 34, No. 6, 2019, pp.876–883

背景

認知機能障害はパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) において高い頻度で見られる深刻な徴候である。本研究の目的は、認知機能障害を伴う PD の補正可能なリスク因子を特定することである。

方法

1937年6月～2018年9月を対象に PubMed および

Cochrane Library を系統的に検索し、推定値の統合に変量効果モデルを使用している前向きコホート研究を特定した。すべてのタイプの認知機能障害に関する一次解析と、個別の転帰に関するサブグループ解析を行った。

結果

計 31,298 件の論文が特定され、このうち 32 件の論文 (18 の因子を含む) がメタアナリシスのための適格基準を満

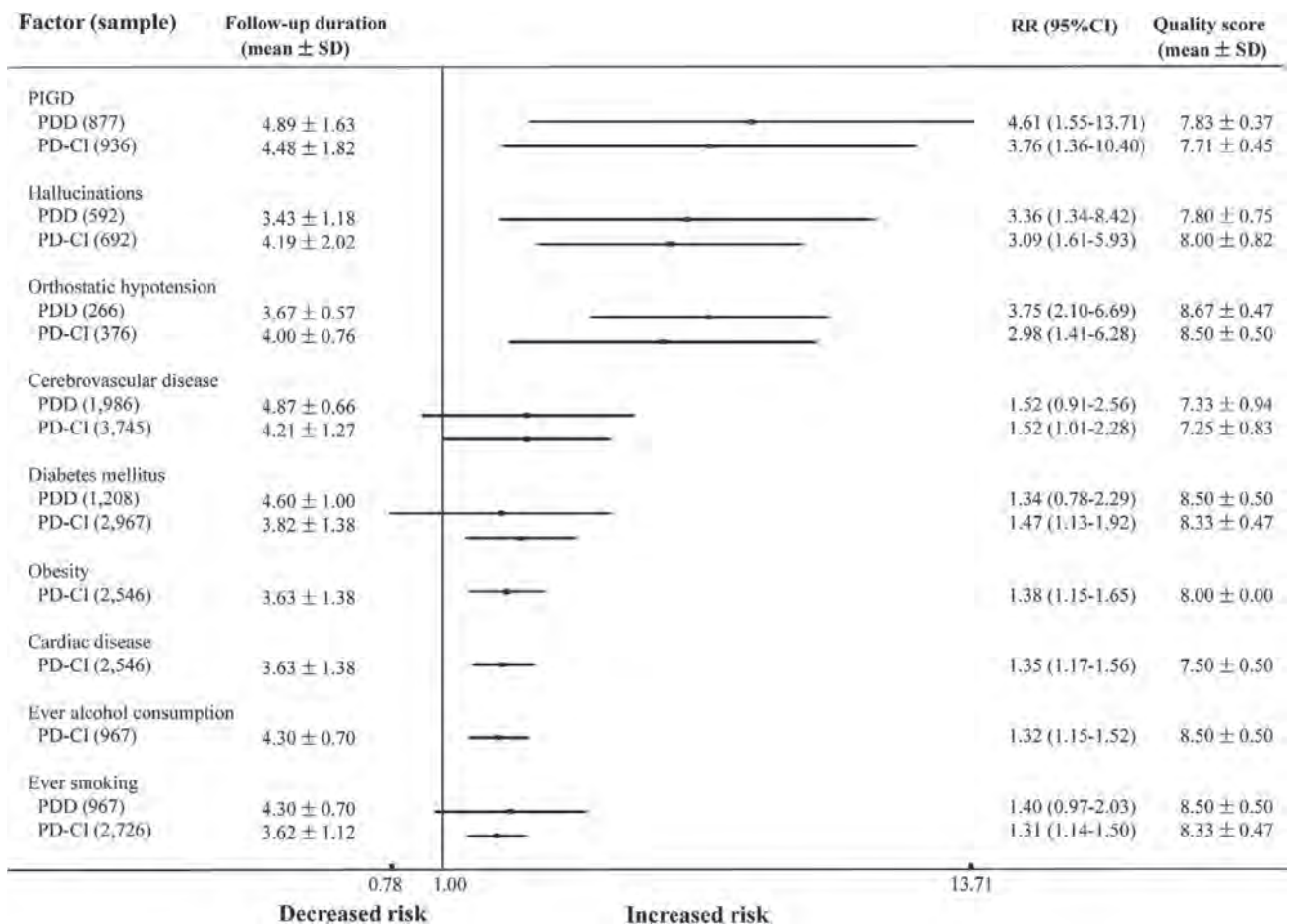


Figure 2 メタアナリシスで PD-CI との有意な関連性を示す因子 (変量効果モデル)。CI = 信頼区間, PD-CI = 認知機能障害を伴うパーキンソン病 (Parkinson's disease with cognitive impairment), PDD = 認知症を伴うパーキンソン病 (Parkinson's disease with dementia), PIGD = 姿勢反射障害・歩行障害 (postural-instability-gait-disorder), RR = 相対リスク, SD = 標準偏差。

たした。一次解析では、認知機能障害を伴うPDのリスクを上昇させる9つの補正可能なリスク因子が認められた。具体的には、姿勢反射障害・歩行障害（相対リスク = 3.76, 95%信頼区間 = 1.36 ~ 10.40）、幻覚（相対リスク = 3.09, 95%信頼区間 = 1.61 ~ 5.93）、起立性低血圧（相対リスク = 2.98, 95%信頼区間 = 1.41 ~ 6.28）、脳血管障害（相対リスク = 1.52, 95%信頼区間 = 1.01 ~ 2.28）、糖尿病（相対リスク = 1.47, 95%信頼区間 = 1.13 ~ 1.92）、肥満（相対リスク = 1.38, 95%信頼区間 = 1.15 ~ 1.65）、心疾患（相対リスク = 1.35, 95%信頼区間 = 1.17 ~ 1.56）、アルコール摂取（相対リスク = 1.32, 95%信頼区間 = 1.15 ~ 1.52）、喫煙（相対リスク = 1.31, 95%信頼区間 = 1.14 ~ 1.50）であった。サブグループ解析

では、姿勢反射障害・歩行障害サブタイプ、起立性低血圧および幻覚が、認知症を伴うPDのリスクを上昇させる可能性が示された。系統的レビューは計37件の論文を対象とした。この系統的レビューでは、さらに9つのリスク因子と1つの保護因子が、単独試験において認知機能障害を伴うPDのリスクと関連しており、5つの因子が特定の認知機能領域と関連していた。

結論 ----- PD 症状, 併存疾患およびライフスタイルの管理に対する効果的な介入は、認知機能障害を伴うPDのリスクの抑制に役立つ可能性がある。

(監訳：野元 正弘)

● KEY WORD ● 認知機能障害, メタアナリシス, 補正可能なリスク因子, パーキンソン病

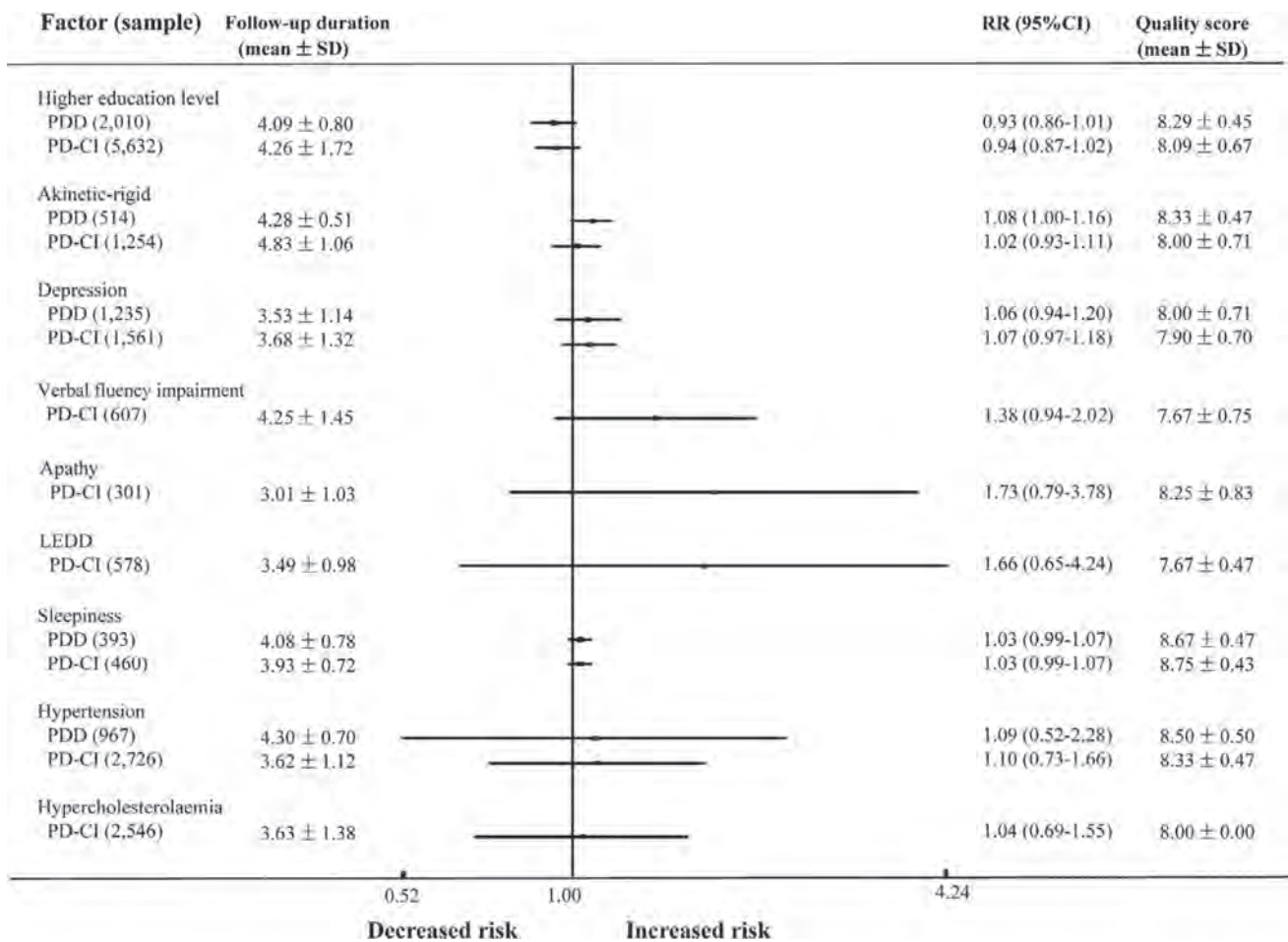


Figure 3 メタアナリシスでPD-CI との有意な関連性を示さない因子 (変量効果モデル)。CI = 信頼区間, PD-CI = 認知機能障害を伴うパーキンソン病 (Parkinson's disease with cognitive impairment), PDD = 認知症を伴うパーキンソン病 (Parkinson's disease with dementia), RR = 相対リスク, SD = 標準偏差。

新規発症パーキンソン病における軽度認知障害： 青斑核神経メラニン MRI 研究

Mild Cognitive Impairment in De Novo Parkinson's Disease: A Neuromelanin MRI Study in Locus Coeruleus

Yuanfang Li, MD,¹ Changpeng Wang, MD, PhD, Jian Wang, MD, PhD, Ying Zhou, MD, Fang Ye, MD, PhD, Yong Zhang, PhD, Xiaoqin Cheng, MD, Zhen Huang, MD, PhD, Kai Liu, BS, Guoqiang Fei, MD, Chunjiu Zhong, MD, PhD, Mengsu Zeng, MD, PhD, and Lirong Jin, MD, PhD

¹Department of Neurology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai, China

Movement Disorders, Vol. 34, No. 6, 2019, pp.884–892

背景 -----
様々な認知機能状態にある新規発症パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者において、青斑核の神経メラニン感受性 MRI (neuromelanin-sensitive magnetic resonance imaging; NM-MRI) の所見を検討し、これらの所見が認知機能障害と関連するか否かを評価する。

方法 -----
軽度認知障害を伴う新規発症 PD 患者 (23 例)、認知機能障害を伴わない新規発症 PD 患者 (48 例)、対照被験者 (32 例) の 3 群を本研究に登録した。全被験者について臨床評価と MRI 検査を実施した。神経メラニン感受性 MRI 画像における青斑核のコントラストノイズ比と皮質厚を測定した。

結果 -----
軽度認知障害を伴う PD 患者の青斑核のコントラストノイズ比は、対照被験者との比較において、有意に低かった ($p = 0.016$, Bonferroni の多重比較検定を伴う共

分散分析、年齢、性別、教育年数を共変量とする)。軽度認知障害を伴わない PD 患者の青斑核のコントラストノイズ比は、対照被験者と軽度認知障害を伴う PD 患者の間であった。また、線形重回帰分析の結果、青斑核のコントラストノイズ比は、年齢、性別、教育年数、Unified Parkinson's Disease Rating Scale の右上腕の運動スコア、Geriatric Depression Rating Scale スコア、Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire スコアおよび皮質厚で補正後、PD 患者全体において、Trail Making Test B の成績と負の相関を示した。

結論 -----
青斑核ニューロンの機能障害は、早期の新規発症 PD における遂行機能低下の一因である可能性がある。今後、青斑核-ノルアドレナリン系が PD 患者の早期介入戦略の標的となる可能性がある。

(監訳：山本 光利)

● KEY WORD ● パーキンソン病, 神経メラニン, MRI, 軽度認知障害, 青斑核

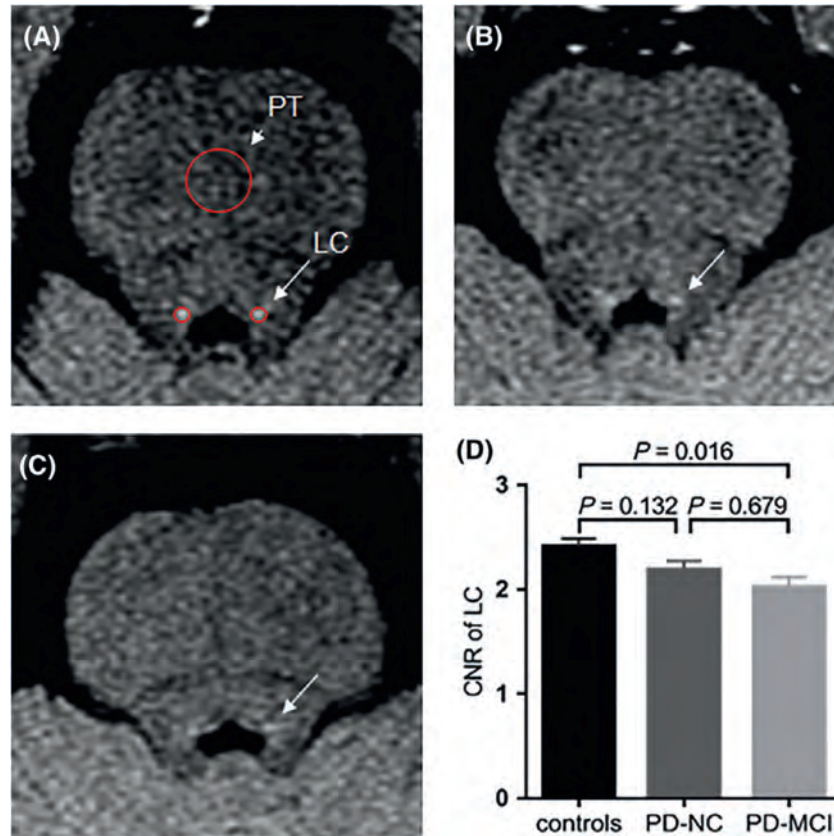


Figure 1 軽度認知障害を伴うPD患者（Parkinson’s disease patients with mild cognitive impairment; PD-MCI）群、認知機能正常PD患者（Parkinson’s disease patients with normal cognition; PD-NC）群および対照群間の青斑核コントラストノイズ比（contrast-to-noise ratio; CNR）の比較。(A) 対照被験者1例の青斑核（locus coeruleus; LC、矢印）および橋（pontine; PT、矢頭）におけるシグナル強度の測定。(B) PD-NC 1例のLC（矢印）。(C) PD-MCI 1例のLC（矢印）。(D) 共分散分析後の3群におけるLCのCNRの多重比較結果（Bonferroniの多重比較検定を伴う共分散分析、年齢、性別、教育年数を共変量とする）。

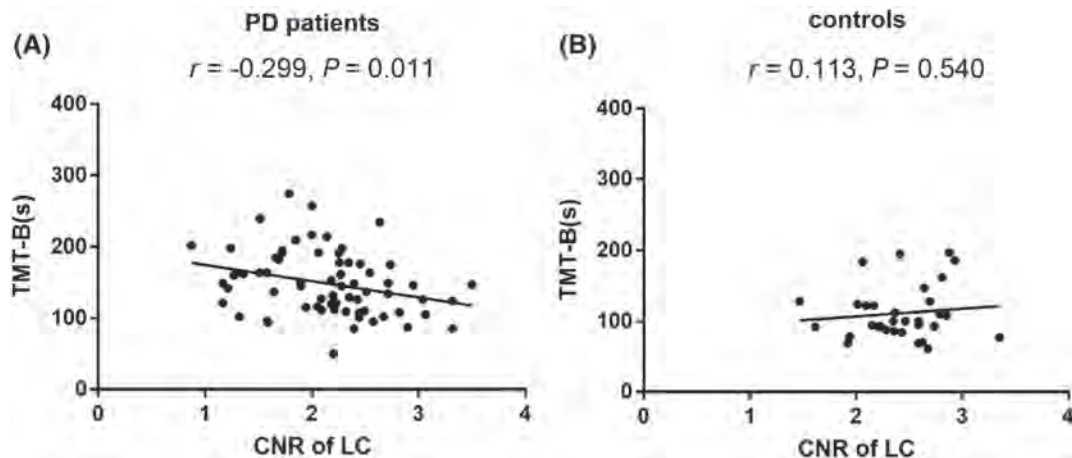


Figure 2 青斑核（locus coeruleus; LC）のコントラストノイズ比（contrast-to-noise ratio; CNR）とTrail Making Test B（TMT-B）の時間（秒）との間の相関分析。(A) PD患者全体〔認知機能正常PD患者（Parkinson’s disease patients with normal cognition; PD-NC）および軽度認知障害を伴うPD患者（Parkinson’s disease patients with mild cognitive impairment; PD-MCI）〕で有意な負の相関が認められた（Pearsonの相関分析および線形重回帰分析、年齢、性別、教育、Unified Parkinson’s Disease Rating Scale サブスコア、Geriatric Depression Scale スコア、REM 睡眠行動異常症スコア、皮質厚を共変量とする）。(B) 対照被験者では有意な相関は認められなかった。

Movement Disorders Vol. 34 No. 4**Editorial**

Endosomal trafficking leads the way in Parkinson's disease
Matthew J. Farrer and Jordan Follett
 Movement Disorders March 2019 34: 443-445

One Decade Ago, One Decade Ahead

Editor's Note: Movement Disorders One Decade Ago, One Decade Ahead
Jose A. Obeso
 Movement Disorders March 2019 34: 446

Impulse control disorders in Parkinson's disease: A 20-year odyssey
Daniel Weintraub
 Movement Disorders March 2019 34: 447-452

Viewpoint

Parkinson's disease: Is it a consequence of human brain evolution?
Nico J. Diederich, et al.
 Movement Disorders March 2019 34: 453-459

Research Articles

★The endocytic membrane trafficking pathway plays a major role in the risk of Parkinson's disease
Sara Bandres-Ciga, et al.
 Movement Disorders March 2019 34: 460-468

A chemogenetic approach for treating experimental Parkinson's disease
Fadi Assaf and Yitzhak Schiller
 Movement Disorders March 2019 34: 469-479

★Predicting diagnosis of Parkinson's disease: A risk algorithm based on primary care presentations
Anette Schrag, et al.
 Movement Disorders March 2019 34: 480-486

★Refining initial diagnosis of Parkinson's disease after follow-up: A 4-year prospective clinical and magnetic resonance imaging study
Aldo Quattrone, et al.
 Movement Disorders March 2019 34: 487-495

Understanding the role of genetic variability in *LRRK2* in Indian population
Asha Kishore, et al.
 Movement Disorders March 2019 34: 496-505

★A clinical and genetic study of early-onset and familial parkinsonism in taiwan: An integrated approach combining gene dosage analysis and next-generation sequencing
Chin-Hsien Lin, et al.
 Movement Disorders March 2019 34: 506-515

★Multimodal magnetic resonance imaging investigation of basal forebrain damage and cognitive deficits in Parkinson's disease
Fatma Gargouri, et al.
 Movement Disorders March 2019 34: 516-525

SMPD1 mutations, activity, and α -synuclein accumulation in Parkinson's disease
Roy N. Alcalay, et al.
 Movement Disorders March 2019 34: 526-535

★Comparative study of cerebrospinal fluid α -synuclein seeding aggregation assays for diagnosis of Parkinson's disease
Un Jung Kang, et al.

Movement Disorders March 2019 34: 536-544

Regional morphometric abnormalities and clinical relevance in Wilson's disease
Lin Zou, et al.

Movement Disorders March 2019 34: 545-554

Functional and structural neural bases of task specificity in isolated focal dystonia
Serena Bianchi, et al.

Movement Disorders March 2019 34: 555-563

Brief Reports

Widespread microglial activation in multiple system atrophy
Dorothee Kübler, et al.
 Movement Disorders March 2019 34: 564-568

Clinical heterogeneity of frontotemporal dementia and Parkinsonism linked to chromosome 17 caused by *MAPT* N279K mutation in relation to tau positron emission tomography features
Aya Ikeda, et al.
 Movement Disorders March 2019 34: 568-574

Sensitivity and specificity of different hand positions to assess upper limb rest tremor
Miguel Wilken, et al.
 Movement Disorders March 2019 34: 575-579

Movement Disorders Vol. 34 No. 5**Editorial**

A special issue on childhood-onset movement disorders
Darius Ebrahimi-Fakhari, et al.
 Movement Disorders March 2019 34: 595-597

Reviews

Movement Disorders in Treatable Inborn Errors of Metabolism
Darius Ebrahimi-Fakhari, et al.
 Movement Disorders March 2019 34: 598-613

Emerging links between pediatric lysosomal storage diseases and adult parkinsonism
Daniel Ysselstein, et al.
 Movement Disorders March 2019 34: 614-624

Genetic mimics of cerebral palsy
Toni S. Pearson, et al.
 Movement Disorders March 2019 34: 625-636

Current therapies and therapeutic decision making for childhood-onset movement disorders
Shekeeb S. Mohammad, et al.
 Movement Disorders March 2019 34: 637-656

MDS Commissioned Reviews

A roadmap for implementation of patient-centered digital outcome measures in Parkinson's disease obtained using mobile health technologies
Alberto J. Espay, et al.
 Movement Disorders March 2019 34: 657-663

One Decade Ago, One Decade Ahead

Editor's note: Prodromal Parkinson's disease
José A. Obeso
 Movement Disorders March 2019 34: 664

Prodromal Parkinson's Disease: The Decade Past, the Decade to Come

Ronald B. Postuma and Daniela Berg
 Movement Disorders March 2019 34: 665-675

Viewpoint

The Parkinson's disease e-diary: Developing a clinical and research tool for the digital age
 Joaquin A. Vizcarra, et al.
 Movement Disorders March 2019 34: 676-681

Hot Topics

Cholinergic interneurons drive maladaptive changes in thalamostriatal circuitry after dopamine depletion
 Jay Li and William Dauer
 Movement Disorders March 2019 34: 682

Parkinson's disease: How do highly toxic α -Synuclein/PAR aggregates mediate neuronal cell death?
 Sarah Graff and Sonja Petkovic
 Movement Disorders March 2019 34: 683

Research Articles

Enhanced striatopallidal gamma-aminobutyric acid (GABA)_A receptor transmission in mouse models of huntington's disease
 Tamara Perez-Rosello, et al.
 Movement Disorders March 2019 34: 684-696

Genetic silencing of striatal CaV1.3 prevents and ameliorates levodopa dyskinesia
 Kathy Steece-Collier, et al.
 Movement Disorders March 2019 34: 697-707

Pridopidine, a clinic-ready compound, reduces 3,4-dihydroxyphenylalanine-induced dyskinesia in Parkinsonian macaques
 Tom H. Johnston, et al.
 Movement Disorders March 2019 34: 708-716

Tardive dyskinesia is associated with altered putamen Akt/GSK-3 β signaling in nonhuman primates
 Giovanni Hernandez, et al.
 Movement Disorders March 2019 34: 717-726

★Four-year follow-up results of magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor
 Yong-Sook Park, et al.
 Movement Disorders March 2019 34: 727-734

Cost-Effectiveness of Magnetic Resonance-Guided Focused Ultrasound for Essential Tremor
 Chunmei Li MMI, et al.
 Movement Disorders March 2019 34: 735-743

★In vivo binding of a tau imaging probe, [¹¹C]PBB3, in patients with progressive supranuclear palsy
 Hironobu Endo, et al.
 Movement Disorders March 2019 34: 744-754

Movement Disorders Vol. 34 No. 6

Editorial

Dopamine and eating behavior disorders in Parkinson's disease: A complex recipe
 Pierre-Olivier Fernagut
 Movement Disorders March 2019 34: 767-768

Reviews

The use of transcranial magnetic stimulation as a treatment for movement disorders: A critical review

Anna Latorre, et al.
 Movement Disorders March 2019 34: 769-782

Clinical and methodological challenges for assessing freezing of gait: Future perspectives
 Martina Mancini, et al.
 Movement Disorders March 2019 34: 783-790

MDS Commissioned Reviews

Scales to assess impulsive and compulsive behaviors in Parkinson's disease: Critique and recommendations
 Andrew H. Evans, et al.
 Movement Disorders March 2019 34: 791-798

One Decade Ago, One Decade Ahead

Editor's note: The origin of Parkinson's disease: The importance of environment and lifestyle
 Jose A. Obeso
 Movement Disorders March 2019 34: 799-800

Environment, lifestyle, and Parkinson's disease: Implications for prevention in the next decade
 Connie Marras, et al.
 Movement Disorders March 2019 34: 801-811

Viewpoints

Levodopa is the best symptomatic therapy for PD: Nothing more, nothing less
 C. Warren Olanow
 Movement Disorders March 2019 34: 812-815

Should there be less emphasis on levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease?
 K. Ray Chaudhuri, et al.
 Movement Disorders March 2019 34: 816-819

Hot Topics

Does levodopa have a disease-modifying effect in Parkinson's disease? Evidence from a delayed-start trial
 Gaetano Barbagallo and Aldo Quattrone
 Movement Disorders March 2019 34: 820

Research Articles

Dopamine drives binge-like consumption of a palatable food in experimental Parkinsonism
 Désirée Mineo, et al.
 Movement Disorders March 2019 34: 821-831

★Striatal spreading depolarization: Possible implication in levodopa-induced dyskinesia-like behavior
 Antonio de Iure, et al.
 Movement Disorders March 2019 34: 832-844

Enhanced Na⁺-K⁺-2Cl⁻ cotransporter 1 underlies motor dysfunction in huntington's disease
 Yi-Ting Hsu, et al.
 Movement Disorders March 2019 34: 845-857

Huntington's disease in the United States: Variation by demographic and socioeconomic factors
 Emilie Bruzelius, et al.
 Movement Disorders March 2019 34: 858-865

★Parkinson's disease age at onset genome-wide association study: Defining heritability, genetic loci, and α -synuclein mechanisms
 Cornelis Blauwendraat, et al.
 Movement Disorders March 2019 34: 866-875

★Modifiable risk factors for cognitive impairment in

Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies

Yu Guo, et al.

Movement Disorders March 2019 34: 876-883

★Mild cognitive impairment in de novo Parkinson's disease: A neuromelanin MRI study in locus coeruleus

Yuanfang Li, et al.

Movement Disorders March 2019 34: 884-892

Network basis of the dysexecutive and posterior cortical cognitive profiles in Parkinson's disease

Stefan Lang, et al.

Movement Disorders March 2019 34: 893-902

Pallidal thermolesion unleashes gamma oscillations in the motor cortex in Parkinson's disease

Coralie de Hemptinne, et al.

Movement Disorders March 2019 34: 903-911

Brief Reports

LRP10 in autosomal-dominant Parkinson's disease

You Chen, et al.

Movement Disorders March 2019 34: 912-916

Movement Disorders 日本語版 Vol. 7 No. 4

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。