



# Movement Disorders

日本語版 Vol.4 No.8 September 2016

監 修

水野 美邦

順天堂大学 名誉教授

編集委員 (五十音順)

宇川 義一

福島県立医科大学医学部神経内科学講座 教授

梶 龍兒

徳島大学医学部神経内科 教授

近藤 智善

医療法人社団友志会

リハビリテーション花の舎病院 院長

高橋 良輔

京都大学医学研究科臨床神経学 教授

坪井 義夫

福岡大学医学部神経内科学教室 教授

野元 正弘

愛媛大学大学院医学系研究科

薬物療法・神経内科 教授

服部 信孝

順天堂大学医学部神経学講座 教授

望月 秀樹

大阪大学大学院医学系研究科神経内科学 教授

山本 光利

高松神経内科クリニック



# 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 Stoessel**  
Vancouver, British Columbia, Canada

## Assistant Editor

**Maria Stamelou**  
Athens, Greece

## Managing Editor

**Julie Nash**  
Phone: 919-267-6831  
E-mail: julie@jeditorial.com

## Associate Editors

**Christopher S. Coffey**  
Iowa City, Iowa, USA

**Christine Klein**  
Luebeck, Germany

**Jeffrey H. Kordower**  
Chicago, Illinois, USA

**Stéphane Lehericy**  
Paris, France

**Connie Marras**  
Toronto, Ontario, Canada

**Olivier Rascol**  
Toulouse, France

**John Rothwell**  
London, United Kingdom

**David G. Standaert**  
Birmingham, Alabama, USA

**Daniel Weintraub**  
Philadelphia, Pennsylvania, USA

## International Editorial Board

**Lars Bertram**  
Luebeck, Germany

**Mark Cookson**  
Bethesda, Maryland, USA

**Jean-Christophe Corvol**  
Paris, France

**Mark Edwards**  
London, United Kingdom

**Roberto Erro**  
Verona, Italy

**Susan Fox**  
Toronto, Ontario, Canada

**Victor Fung**  
Westmead, Australia

**Jennifer G. Goldman**  
Chicago, Illinois, USA

**Jeffrey M. Hausdorff**  
Tel Aviv, Israel

**Zvi Israel**  
Jerusalem, Israel

**Marjan Jahanshahi**  
London, United Kingdom

**Andrea A. Kühn**  
Berlin, Germany

**Kishore R. Kumar**  
Sydney, Australia

**Eliezer Masliah**  
San Diego, California, USA

**Mike McDermott**  
Rochester, New York, USA

## CME Editor

**Kelly Lyons**  
Kansas City, Kansas, USA

**Brit Mollenhauer**  
Kassel and Göttingen, Germany

**Michael Okun**  
Gainesville, Florida, USA

**Pramod Pal**  
Bangalore, India

**Stella Papa**  
Atlanta, Georgia, USA

**Ron Postuma**  
Montreal, Quebec, Canada

**Maria Rodriguez-Oroz**  
San Sebastian, Spain

**Susanne A. Schneider**  
Kiel, Germany

**Anette Schrag**  
London, United Kingdom

**Andrew Singleton**  
Bethesda, Maryland, USA

**D. James Surmeier**  
Chicago, Illinois, USA

**Ryosuke Takahashi**  
Kyoto, Japan

**Stephane Thobois**  
Lyon, France

**Barbara Tilley**  
Houston, Texas, USA

**David Vaillancourt**  
Gainesville, Florida, USA

**Jerrold Vitek**  
Minneapolis, Minnesota, USA

**Caroline H. Williams-Gray**  
Cambridge, United Kingdom

# WILEY Blackwell

Published by Wiley Publishing Japan K.K.

The content of this publication contains abstracts and/or translated articles from *Movement Disorders*, published monthly by the Movement Disorder Society, 555 East Wells Street, Suite 1100 Milwaukee, WI 53202-3823, U.S.A. Copyright ©2016 by the Movement Disorder Society. This material is published by Wiley Publishing Japan K.K. with the permission of the Movement Disorder Society. The Movement Disorder Society takes no responsibility for the accuracy of the translation from the published English original and is not liable for any errors which may occur.

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

Japanese edition 2016  
ISSN 1881-901X

© 2016 Wiley Publishing Japan K.K.

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

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

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

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

Associate Commercial Director: Kimiyoshi Ishibashi

Production Manager: Shintaro Ashika

Project Manager: Yukiko Takahashi

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

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

# Movement Disorders



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

日本語版 Vol.4 No.8 September 2016

監 修

水野 美邦 順天堂大学 名誉教授

編集委員 (五十音順)

宇川 義一 福島県立医科大学医学部  
神経内科学講座 教授

梶 龍児 徳島大学医学部臨床神経科学分野 教授

近藤 智善 医療法人社団友志会  
リハビリテーション花の舎病院 院長

高橋 良輔 京都大学医学研究科臨床神経学 教授

坪井 義夫 福岡大学医学部神経内科学教室 教授

野元 正弘 愛媛大学大学院医学系研究科  
薬物療法・神経内科 教授

服部 信孝 順天堂大学医学部神経学講座 教授

望月 秀樹 大阪大学大学院医学系研究科神経内科学 教授

山本 光利 高松神経内科クリニック

## Contents

- レビー小体病変はパーキンソン病および関連障害の嗅細胞にみられる..... 2
- $\alpha$ -シヌクレインの伝播と Braak 仮説に関する神経病理学的知見..... 4
- オートファジーと  $\alpha$ -シヌクレイン：パーキンソン病および関連シヌクレイノパチー..... 6
- 早期パーキンソン病における末梢シヌクレイノパチー：顎下腺の針生検の所見..... 8
- Movement Disorders Table of Contents ..... 10

## Movement Disorders 日本語版について

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

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

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

# レビー小体病変はパーキンソン病および関連障害の嗅細胞にみられる

## Lewy Body Pathology Involves the Olfactory Cells in Parkinson's Disease and Related Disorders

Yuko Saito, MD, PhD,\* Ayako Shioya, MD, PhD, Terunori Sano, MD, Hiroyuki Sumikura, MD, PhD, Miho Murata, MD, PhD, and Shigeo Murayama, MD, PhD

\*Department of Pathology and Laboratory Medicine, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry, Tokyo, Japan

*Movement Disorders, Vol. 31, No. 1, 2016, pp. 135–138*

### 背景

$\alpha$ -シヌクレインの dual hit 仮説および伝播 (propagation) 仮説では、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) において最も早期に病変がみられる部位の1つが嗅上皮の嗅細胞であることが示唆されている。本研究では、ある脳バンクに登録された連続症例の嗅上皮を検討した。

### 目的

本研究の目的は、嗅細胞におけるレビー小体病変の有無を検討することである。

### 方法

男性患者 36 例と女性患者 11 例を対象とし、内訳は PD 8 例、レビー小体型認知症 2 例、偶発的に発見されたレビー小体病 11 例、レビー小体型  $\alpha$ -シヌクレイノパチーを伴わない患者 26 例であった。嗅上皮は開頭後、篩板の切除により採取し、ホルマリンによる固定とエチレンジアミン四酢酸による脱灰処理を行った。ヘマトキシリ

ン・エオジン染色またはリン酸化  $\alpha$ -シヌクレインに対する抗体により、篩板のパラフィン包埋冠状断切片を免疫化学染色し、レビー小体病変と蛋白質遺伝子産物 9.5、リン酸化ニューロフィラメント (neurofilament; NF) およびチロシンヒドロキシラーゼの各神経マーカーを検出した。

### 結果

偶発的に発見されたレビー小体病患者 1 例と PD 患者 6 例においてレビー小体病変が嗅上皮の嗅細胞に検出されたが、レビー小体型認知症患者の嗅細胞では検出されなかった。

### 結論

本研究では、PD 患者 8 例中 6 例および偶発的に発見されたレビー小体病患者 1 例の嗅上皮においてレビー小体病変が認められた。

(監訳：服部 信孝)

● KEY WORD ●  $\alpha$ -シヌクレイン, 扁桃体, Braak 病期, 嗅覚障害, 嗅球

**Table 1** レビー小体型  $\alpha$ -シヌクレイノパチー患者の背景

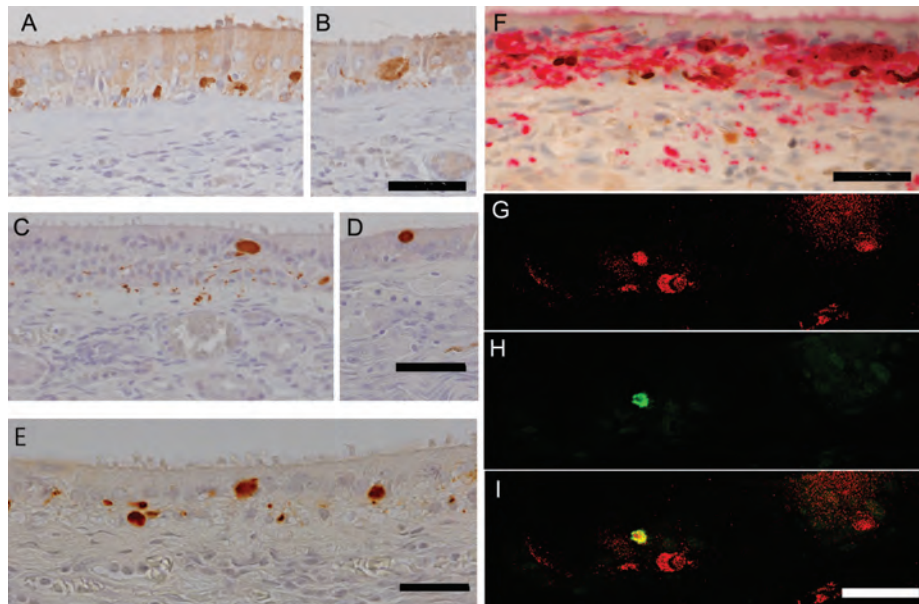
Case	Age	Sex	NPD	LB	Olfactory epithelium	Olfactory mucosa	Cribriform plate	Olfactory bulb (peri)	Olfactory bulb (AON)	Amygdala
1	59	M	PD*	5	-	+	++	2	2	3
2	60	M	PD	5	+	+++	+++	2	2	3
3	71	F	PD-MCI	5	+++	+++	+++	3	4	3
4	89	M	PD-MCI	5	+++	++	++	3	4	4
5	80	F	PDD/AD	5	+	+	++	3	4	4
6	78	M	PDD	5	++	+++	+++	2	3	4
7	80	M	PDD	5	+/-	++	++	1	2	4
8	80	M	PDD	5	-	+++	+++	1	1	3
9	87	M	DLB	5	-	-	+	3	4	4
10	86	M	DLB/AD/DG	5	-	+	+	3	4	4
11	74	F	MyD	1	-	-	-	3	2	3
12	65	M	MyD	1	-	++	++	2	2	2
13	65	M	MyD	1	-	-	-	2	2	1
14	66	M	ALS	1	-	++	++	1	1	1
15	74	M	Pick's disease	1	-	-	-	1	1	2
16	78	M	PSP	1	-	-	++	2	1	2
17	80	M	PSP	1	-	-	++	3	3	1
18	67	M	SCA31	1	-	-	-	0	0	0
19	71	F	PSP	1	-	-	-	2	1	1
20	76	F	ALS	1	+	++	+	1	0	0
21	80	M	LGMD	1	-	-	-	3	4	0

NPD = 神経病理学的診断, LB = レビー小体 (Lewy body), peri = 末端, AON = 前嗅核 (anterior olfactory nucleus), PD = パーキンソン病, MCI = 軽度認知障害 (mild cognitive impairment), PDD = 認知症を伴うパーキンソン病 (Parkinson disease with dementia), DLB = レビー小体型認知症 (dementia with Lewy bodies), AD = アルツハイマー病 (Alzheimer's disease), DG = 嗜銀顆粒性認知症 (dementia with grains), MyD = 筋強直性ジストロフィー (myotonic dystrophy), ALS = 筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis), PSP = 進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy), SCA = 脊髄小脳失調症 (spinocerebellar ataxia), LGMD = 肢帯型筋ジストロフィー (limb-girdle muscular dystrophy)

免疫細胞化学的評価: +++: 抗リソ酸化  $\alpha$ -シヌクレイン抗体への免疫反応性がみられる細胞内凝集体が 200 倍の視野で 6 個以上, ++: 凝集体が 2 ~ 5 個, +: 凝集体が 1 個, +/-: 点状物のみ, -: 凝集体なし。嗅球の評価グレードは我々の既発表論文に記載<sup>8</sup>。扁桃体の評価グレードは改訂 DLB Consensus Guidelines によった<sup>7</sup>。

※日本語版注釈: Table1 の参考文献は下記をご参照下さい。

- McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 1996;47:1113-1124.
- Funabe S, Takao M, Saito Y, et al. Neuropathologic analysis of Lewy-related alpha-synucleinopathy in olfactory mucosa. *Neuropathology* 2013;33:47-58.



**Figure 1** 嗅細胞のレビー小体病変。A, B: 嗅上皮の神経組織 (抗 PGP9.5 抗体の免疫組織化学染色)。C ~ E: pSyn#64 (C, D) および pSer129 (E) への免疫反応性による凝集体, 点状物, 糸状物。F: 抗 PGP9.5 抗体 (赤色) および抗 pSer129 抗体 (褐色) による二重免疫染色。G ~ I: 抗 PGP9.5 抗体 (赤色, G), 抗 pSer129 抗体 (緑色, H) および両者 (I) の共焦点二重免疫標識。スケールバー = 50  $\mu$ m。

# α-シヌクレインの伝播と Braak 仮説に関する神経病理学的知見

## Neuropathology of α-Synuclein Propagation and Braak Hypothesis

Heather McCann, BMedSci (Path),\* Heidi Cartwright, BSc, and Glenda M. Halliday, PhD

\*Neuroscience Research Australia, Sydney, Australia

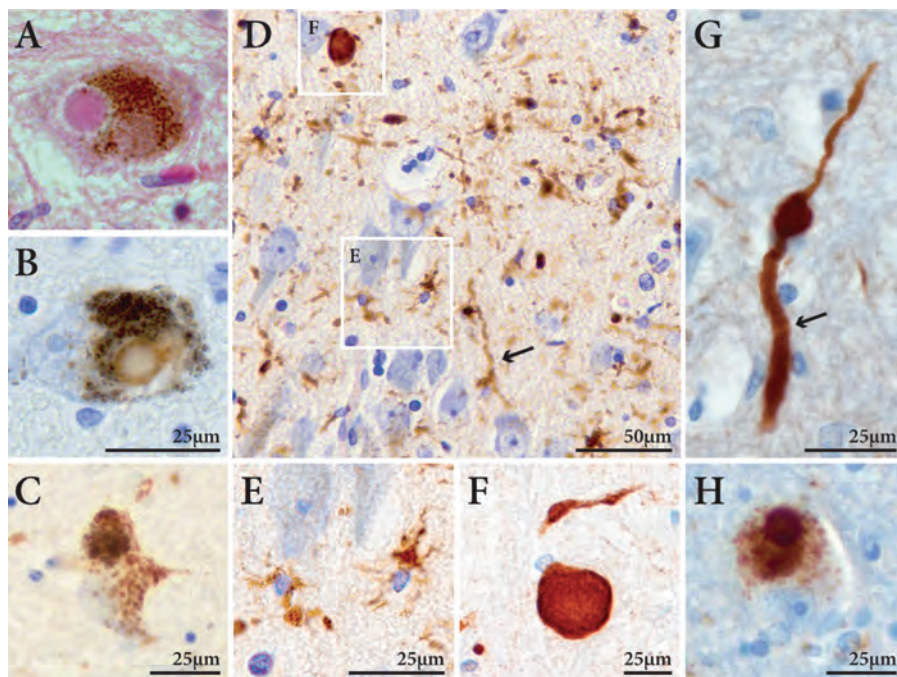
*Movement Disorders, Vol. 31, No. 2, 2016, pp. 152–160*

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) は進行性の神経変性疾患であり、特定の脳領域における病変の進行にはいくつかの因子が関与する。PD 患者のレビー小体病変の進展に関する Braak 仮説では、α-シヌクレインの系統的な拡大 (病期の分類が可能) が提唱されており、進行した時期では、病期の進行は PD の臨床的症候と相関を示す。段階的な病変の拡大は疾患の進行を意味し、この理論が正しいことは、PD 患者の脳に健常ニューロンを移植し、病変の出現を検討したエビデンスにより証明されている。病変の進展が生じるレベルは細胞内、隣接する細胞間、脳全域にわたる長距離間など様々であり、プリオン蛋白質によるエビデンスでは2つの相異なる機序 (細胞内毒性の機序 vs 非毒性かつ感染性の伝播の機序) が示唆されている。PD における α-シヌクレインの伝播には、ミトコンドリアおよびリソソームの機能障害を伴う細胞内変化が重要と考えられ、高ストレ

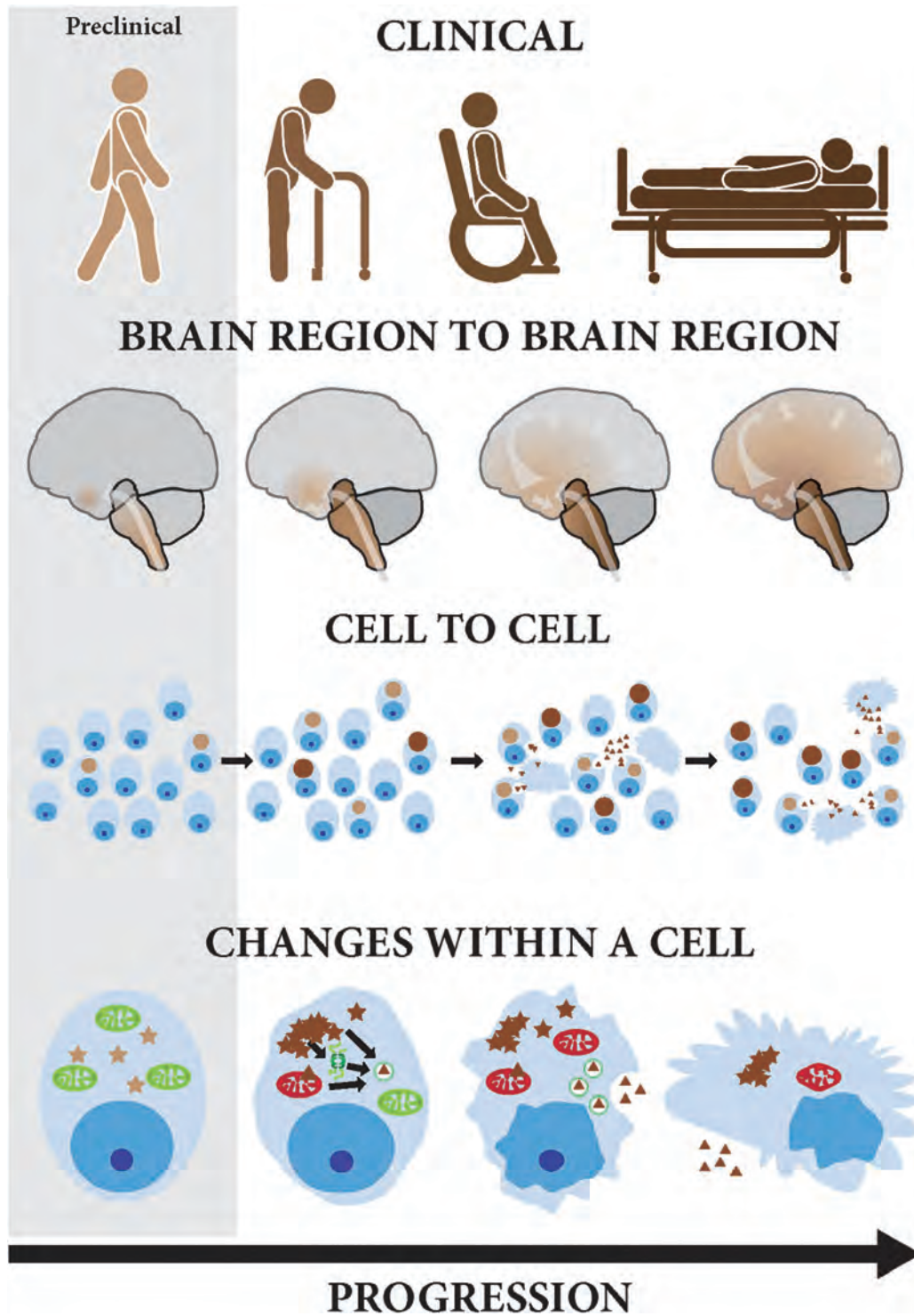
ス条件によりミトコンドリア関連細胞死 (mitochondrial cell death) の機序は促進される。こうした伝播には正常に機能するニューロンが必要と考えられる。ストレス条件下では、通常とは異なるエクソサイトシスにより α-シヌクレインが放出され、これを隣接細胞がエンドサイトシスにより取り込む。この α-シヌクレインの細胞間伝達は細胞培養と動物モデルの両方で再現されているが、PD 患者のニューロン移植で伝達に要した時間に比べると、かなり短い時間で伝達が認められている。患者でみられるレビー小体病変の形成過程は、ニューロン移植で観察されるような長期間のタイムコースと一致する。また、PD においてニューロンの脱落が限局しているという事実が、比較的損傷の少ない回路を介して α-シヌクレインが伝播しているという仮説にとって重要な可能性がある。

(監訳：宇川 義一)

● KEY WORD ● α-シヌクレイン, 疾患の進行, レビー小体, 伝播



**Figure 1** PDにおけるα-シヌクレイン免疫反応性レビー小体病変。好酸性コアとハロを伴う古典的なレビー小体 (A, ヘマトキシリン・エオジン染色, スケールはBと同じ)。α-シヌクレインの免疫染色を伴う古典的なレビー小体 (B)。黒質の色素沈着ニューロンで観察。比較的多くみられるα-シヌクレイン封入体のタイプ (D) として、びまん性・粒状・多形性パターンの核周囲部の沈着物 (CおよびH)、レビー神経突起 (DおよびG, 矢印)、軸索の膨大と点状構造物 (F) がある。レビー小体形成を伴う領域では、星状膠細胞もα-シヌクレインを蓄積する (E)。



**Figure 2** 様々なレベルでPDの進行を示した模式図。PDの臨床的影響は視覚的に明らかであるが、その基礎にあるPD病変の進行については未だに推測の域を出ない。いくつもの長距離リレーを介してある脳領域から別の脳領域へと拡大するが、その時間的経過は、少なくとも臨床症状で判断する限りではきわめて緩徐である。脳領域間の病変の拡大には、1つの細胞から次の細胞へと病的条件が伝達される必要があり、これが個々の細胞で一連の細胞内変化を誘発し進展する。PDに伴う細胞内変化には複数の機序が関与するが、中でも $\alpha$ -シヌクレインの蓄積、早期のミトコンドリアの機能障害、オートファジーの障害が注目される。

# オートファジーと $\alpha$ -シヌクレイン： パーキンソン病および関連シヌクレイノパチー

## Autophagy and Alpha-Synuclein: Relevance to Parkinson's Disease and Related Synucleopathies

Maria Xilouri, PhD,\* Oeystein Roed Brekk, MSc, and Leonidas Stefanis, MD, PhD

\*Division of Basic Neurosciences, Biomedical Research Foundation of the Academy of Athens, Athens, Greece

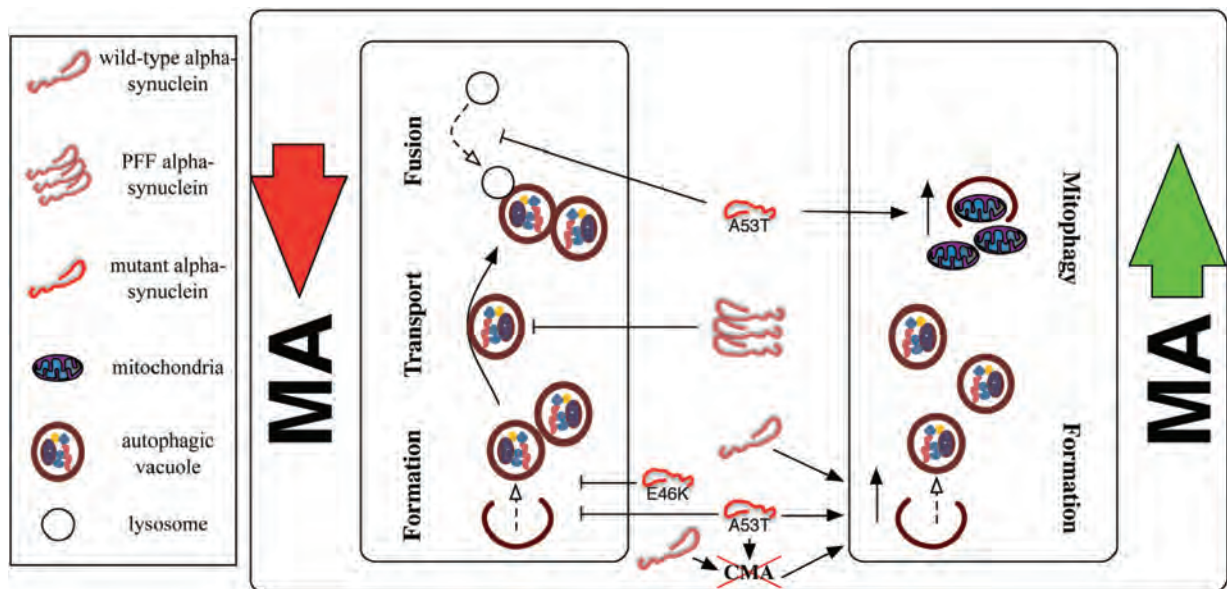
*Movement Disorders, Vol. 31, No. 2, 2016, pp. 178–192*

ヒトの剖検やトランスジェニックマウスおよびパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の細胞 / 動物モデルによるエビデンスから、 $\alpha$ -シヌクレインの蓄積がオートファジー-リソソーム経路の変化と関連することが示されている。また、PDの発症に関連する $\alpha$ -シヌクレインの変異と野生型蛋白質の翻訳後修飾は、オートファジー-リソソーム経路の機能を妨げる異常分子種の産生を招き、その結果、神経細胞死への悪循環が形成されることが報告されている。さらに、PDに伴うグルコセブロシダーゼ等のリソソーム関連遺伝子の変異も $\alpha$ -シヌクレインの蓄積および関連する毒性に関与し、シヌクレ

イノパチーでみられる神経変性の一因としてリソソームの機能障害があることが示唆されている。本総説では、 $\alpha$ -シヌクレインとリソソーム蛋白分解経路との相互関係について知見を要約する。最近の実験的な戦略として、*in vivo*でオートファジー-リソソーム経路の操作により $\alpha$ -シヌクレインの神経毒性を減弱化する試みが報告されており、特にこの手法について注目する。今後、 $\alpha$ -シヌクレインのリソソームへの会合に関する調節因子を特定できれば、PDおよびシヌクレイノパチーの治療に役立つ標的の候補が明らかになる可能性がある。

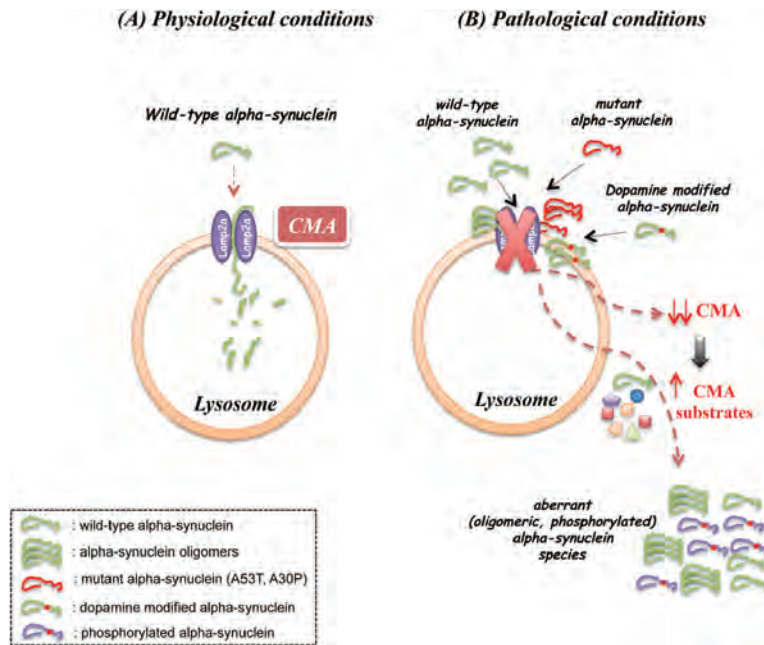
(監訳：望月 秀樹)

● **KEY WORD** ●  $\alpha$ -シヌクレイン, シャペロン介在性オートファジー, グルコセブロシダーゼ, リソソーム, マクロオートファジー, 神経変性, パーキンソン病, シヌクレイノパチー

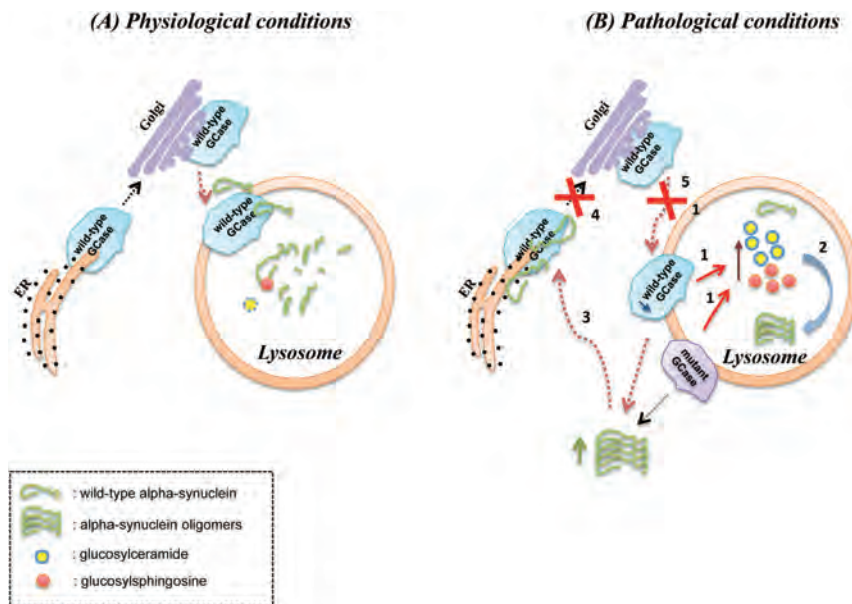


**Figure 1** 提案されている $\alpha$ -シヌクレイン ( $\alpha$ -Syn) とマクロオートファジー (MA) 系との相互作用。MA系のいくつかの段階に対し、様々な分子種および形態の $\alpha$ -Synが多様かつ時として相対する影響を及ぼす。最終的な影響としては、MA依存性蛋白分解の抑制 (赤色矢印) または亢進 (緑色矢印) のいずれかであり、その方向性は細胞環境に依存する。





**Figure 2** 生理的状態 (A) と病的状態 (B) における  $\alpha$ -シヌクレイン ( $\alpha$ -Syn) とシャペロン介在性オートファジー (CMA) との相互作用。(A) 通常、野生型 (WT)  $\alpha$ -Syn は、CMA に特異的な受容体である Lamp2a に結合し、CMA により分解される。(B) 他方、PD に伴う A53T および A30P 変異  $\alpha$ -Syn は、ドパミン修飾  $\alpha$ -Syn と同様、Lamp2a 受容体に強く結合するがリソソーム内部には取り込まれない。その結果、変異  $\alpha$ -Syn の分解や他の CMA の基質の分解が阻害される。このような CMA の機能障害により有毒な  $\alpha$ -Syn 分子種が蓄積し、神経細胞死に至る。



**Figure 3** 生理的状態 (A) と病的状態 (B) における  $\alpha$ -シヌクレイン ( $\alpha$ -Syn) とグルコセレブロシダーゼ (GCase) との相互作用。(A) 通常、GCase は小胞体 (ER) およびゴルジ体からリソソームへと輸送され、ここで GCase の基質であるグルコシルセラミドと  $\alpha$ -Syn との相互作用が生じる。生理的状態では、この相互作用によりグルコシルセラミドと  $\alpha$ -Syn の分解が促進される。(B) ゴーシェ病 (GD) 患者およびシヌクレインパチーを伴う *GBA1* 変異保有者では GCase 活性が低下し、リソソームの機能障害と  $\alpha$ -Syn の蓄積が生じる (1)。一方、蓄積したグルコシルセラミドとグリコシルスフィンゴシンはさらに  $\alpha$ -Syn のオリゴマー化を促進する (2)。他方、凝集した  $\alpha$ -Syn (3) は野生型 (WT) GCase の ER - ゴルジ体輸送を妨げ (4)、これにより GCase 活性 (5) と  $\alpha$ -Syn の分解が抑制されて神経毒性の悪循環へと至る。

# 早期パーキンソン病における末梢シヌクレイノパチー： 顎下腺の針生検の所見

## Peripheral Synucleinopathy in Early Parkinson's Disease: Submandibular Gland Needle Biopsy Findings

Charles H. Adler, MD, PhD,\* Brittany N. Dugger, PhD, Joseph G. Hentz, MS, Michael L. Hinni, MD, David G. Lott, MD, Erika Driver-Dunckley, MD, Shyamal Mehta, MD, PhD, Geidy Serrano, PhD, Lucia I. Sue, BS, Amy Duffy, CRRP, Anthony Intorcchia, BS, Jessica Filon, BS, Joel Pullen, BS, Douglas G. Walker, PhD, and Thomas G. Beach, MD, PhD

\*Parkinson's Disease and Movement Disorders Center, Department of Neurology, Mayo Clinic College of Medicine, Mayo Clinic, Scottsdale, Arizona, USA

*Movement Disorders, Vol. 31, No. 2, 2016, pp. 250–256*

### 緒言

早期パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の診断において、その生検で対象とすべき末梢組織の部位を特定することは、臨床ケア、バイオマーカーの妥当性の検証、臨床試験の被験者登録基準の面で有意義であると考えられる。剖検の結果や進行期 PD に関する研究では、顎下腺が重要な生検部位であることが示唆されているが、早期 PD を対象とした研究は実施されていない。本研究の目的は、顎下腺の針生検により、早期 PD におけるレビー小体型  $\alpha$ -シヌクレイノパチー (LTS) を明らかにできるか否かを評価することである。

### 方法

早期 PD 患者 25 例 (罹病期間 5 年未満) と対照被験者 10 例を対象に、顎下腺の経皮的針生検 (needle core biopsy) を実施した。リン酸化  $\alpha$ -シヌクレインに対して組織を染色し、臨床診断を伏せた状態で検討した。神経成分の染色のみを陽性と判断した。

### 結果

平均年齢 (標準偏差) は PD 群 69.5 (8.3) 歳, 対照群 64.8 (8.0)

歳であり、罹病期間は 2.6 (1.1) 年であった。PD 患者 6 例と対照被験者 1 例では、腺組織が不十分であった。陽性染色は、PD 患者 19 例中 14 例 (74%), 対照被験者 9 例中 2 例 (22%) に認められた。生検陽性の PD 症例と生検陰性の PD 症例との間に臨床的な差はみられなかった。有害事象 (主に腫脹および内出血) の頻度は高かったが (実施例の 77%), 軽度かつ一過性であった。

### 結論

顎下腺の針生検により、早期 PD 患者の 74% でリン酸化  $\alpha$ -シヌクレインの染色が認められた。偽陽性例は真の偽陽性例であるか、またはこの結果が前駆期の PD を示している可能性がある。さらに大規模な試験で剖検による最終確認を行い、本知見の裏付けを得る必要はあるが、早期 PD に対する顎下腺の針生検は潜在的な価値をもち、臨床試験の適格/除外基準として有用と考えられる。また、最終的には、剖検による確認を行う場合を除き、他のバイオマーカー候補の妥当性検証における新たなゴールドスタンダードとなる可能性がある。

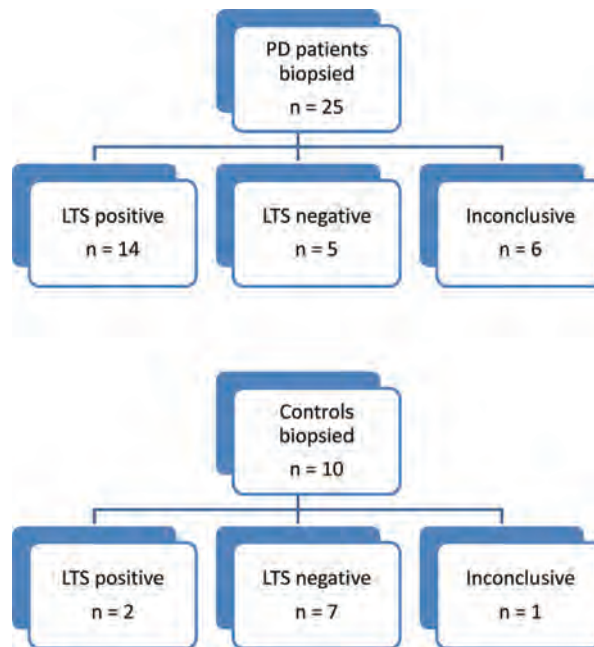
(監訳: 山本 光利)

● KEY WORD ● パーキンソン病, 顎下腺, 生検, シヌクレイン

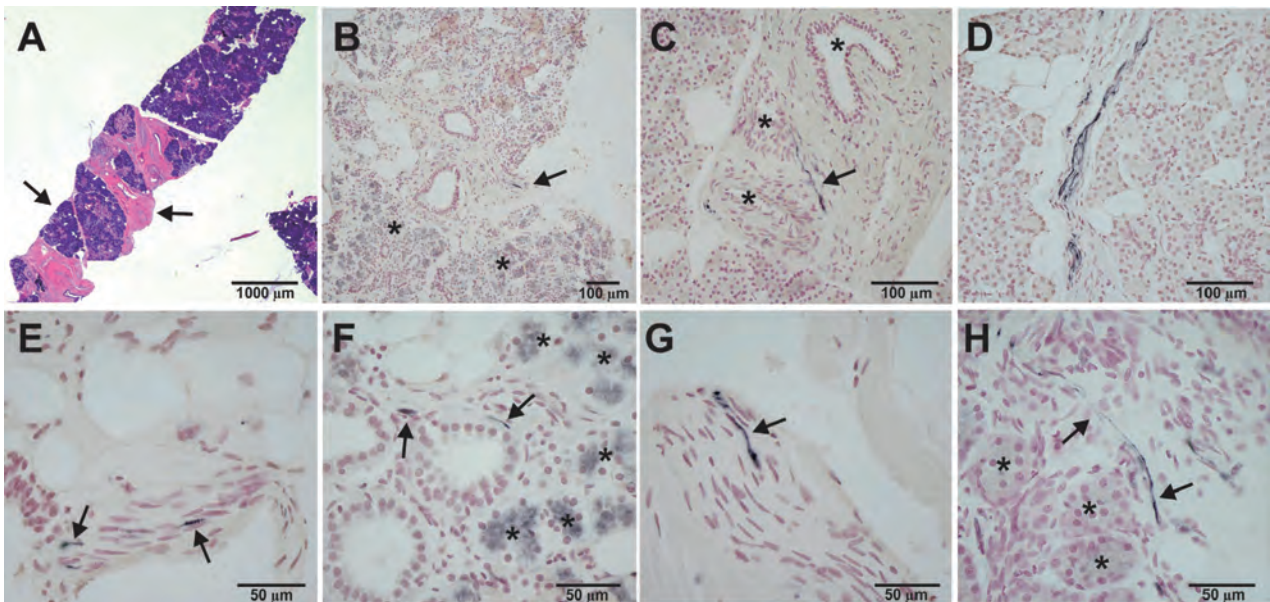
**Table 3** LTS 陽性 PD 患者と LTS 陰性 PD 患者における結果の比較

	PD LTS positive (N = 14)	PD LTS negative (N = 5)	95% CI Difference	P Value
Age at biopsy, years	70.4 (6.9)	64.6 (12.7)	-3.6 to 15.4	0.21
Male (%)	9 (64)	3 (60)	-0.41 to 0.54	>0.99
Smoking history (%)	4 (29)	2 (40)	-0.60 to 0.34	>0.99
UPSIT score	15.4 (5.9)	19.6 (9.7)	-11.9 to 3.5	0.27
No. of tissue core biopsies	4.86 (0.66)	4.00 (0.84)	-0.72 to 0.84	0.8
Maximal total gland area, mm <sup>2</sup>	6.8 (4.9)	9.3 (1.1)	-7.1 to 2.3	0.29
Total slides screened by PhD-trained neuropathologist	67.6 (10.7)	59.0 (8.7)	-2.7 to 20.0	0.13
Total slides examined by board-certified neuropathologist	29.3 (15.4)	15.6 (1.8)	-1.2 to 28.5	0.07

データは平均値 (SD) で示す。



**Figure 1** 顎下腺の生検を受けた PD 患者および対照被験者の人数と結果に関するフローチャート



**Figure 2** PD 患者の顎下腺の針生検で得られた組織の顕微鏡写真。切片 **A** はヘマトキシリン・エオジン染色。他の切片はいずれも、免疫組織化学的方法でリン酸化  $\alpha$ -シヌクレインを染色し、次いで Neutral Red で対比染色した。(A) 典型的な針生検の所見。左の矢印は腺組織の領域、右の矢印は間質結合組織の領域を示す。(B) 矢印は間質神経束内の免疫反応陽性の神経線維を示す。星印は腺細胞細胞質の非特異的免疫ペルオキシダーゼ染色を示す。(C) 2つの小血管（下2つの星印）に隣接する免疫反応陽性の神経線維。近傍には別の小管もある（上の星印は管腔内）。(D) 間質神経束内を並走する複数の免疫反応陽性の神経線維。(E) 間質神経束内の免疫反応陽性の神経線維（矢印）。(F) 1つの小管に隣接する免疫反応陽性の神経線維。星印は腺細胞細胞質の非特異的免疫ペルオキシダーゼ染色を示す。(G) 間質神経束内の免疫反応陽性の神経線維（矢印）。(H) 染色されていない腺上皮細胞（星印）に隣接する免疫反応陽性の神経線維（矢印）。

**Movement Disorders Vol. 31 No. 1****Reviews**

Failing as doorman and disc jockey at the same time: Amygdalar dysfunction in Parkinson's disease

*Nico J. Diederich, et al.*

Movement Disorders January 2016 31:11–22

The Therapeutic Potential of Exercise to Improve Mood, Cognition, and Sleep in Parkinson's Disease

*Gretchen O. Reynolds, et al.*

Movement Disorders January 2016 31:23–38

**Hot Topics**

Vive la difference! Dissecting the diversity of midbrain dopamine neurons

*Javier Blesa*

Movement Disorders January 2016 31:41

A new biomarker for Parkinson's disease?

*Caroline H. Williams-Gray*

Movement Disorders January 2016 31:42

Role of dopamine in motor cortex plasticity in Parkinson's disease

*Kaviraja Udupa and Robert Chen*

Movement Disorders January 2016 31:43

Invisible Killers

*Laura A. Volpicelli-Daley and David G. Standaert*

Movement Disorders January 2016 31:44

**Research Articles**

Minor hallucinations occur in drug-naïve Parkinson's disease patients, even from the premotor phase

*Javier Pagonabarraga, et al.*

Movement Disorders January 2016 31:45–52

Economic evaluation of a falls prevention exercise program among people With Parkinson's disease

*Inez Farag, et al.*

Movement Disorders January 2016 31:53–61

Delayed-onset Friedreich's ataxia revisited

*Claire Lecocq, et al.*

Movement Disorders January 2016 31:62–69

Longitudinal magnetic resonance imaging study shows progressive pyramidal and callosal damage in Friedreich's ataxia

*Thiago J.R. Rezende, et al.*

Movement Disorders January 2016 31:70–78

Baseline genetic associations in the Parkinson's Progression Markers Initiative (PPMI)

*Mike A. Nalls, et al.*

Movement Disorders January 2016 31:79–85

Cognition in individuals at risk for Parkinson's: Parkinson associated risk syndrome (PARS) study findings

*Lama M. Chahine, et al.*

Movement Disorders January 2016 31:86–94

GBA Variants are associated with a distinct pattern of cognitive deficits in Parkinson's disease

*Ignacio F. Mata, et al.*

Movement Disorders January 2016 31:95–102

Gray and white matter imaging: A biomarker for cognitive impairment in early Parkinson's disease?

*Gordon W. Duncan, et al.*

Movement Disorders January 2016 31:103–110

Striatal and Cortical  $\beta$ -Amyloidopathy and Cognition in Parkinson's Disease

*Neha Shah, et al.*

Movement Disorders January 2016 31:111–117

Loss of Dopamine Transporter Binding and Clinical Symptoms in Dementia With Lewy Bodies

*Françoise J. Sipel, et al.*

Movement Disorders January 2016 31:118–125

Development and initial testing of the Penn Parkinson's Daily Activities Questionnaire

*Laura Brennan, et al.*

Movement Disorders January 2016 31:126–134

**Brief Reports**

★Lewy body pathology involves the olfactory cells in Parkinson's disease and related disorders

*Yuko Saito, et al.*

Movement Disorders January 2016 31:135–138

Neuroimaging correlates of blinking abnormalities in patients with progressive supranuclear palsy

*Matteo Bologna, et al.*

Movement Disorders January 2016 31:138–143

Dopaminergic treatment modulates sensory attenuation at the onset of the movement in Parkinson's disease: A test of a new framework for bradykinesia

*Antonella Macerollo, et al.*

Movement Disorders January 2016 31:143–146

**Movement Disorders Vol. 31 No. 2****Reviews**

Preface

*Nadia Stefanova, et al.*

Movement Disorders February 2016 31:151

★Neuropathology of  $\alpha$ -synuclein propagation and braak hypothesis

*Heather McCann, et al.*

Movement Disorders February 2016 31:152–160

Alpha-synuclein propagation: New insights from animal models

*Benjamin Dehay, et al.*

Movement Disorders February 2016 31:161–168

Synaptic failure and  $\alpha$ -synuclein

*Laura Calo, et al.*

Movement Disorders February 2016 31:169–177

★Autophagy and Alpha-Synuclein: Relevance to Parkinson's Disease and Related Synucleinopathies

*Maria Xilouri, et al.*

Movement Disorders February 2016 31:178–192

Gut Feelings About  $\alpha$ -Synuclein in Gastrointestinal Biopsies: Biomarker in the Making?

*Claudio Ruffmann and Laura Parkkinen*

Movement Disorders February 2016 31:193–202

Development of Passive Immunotherapies for Synucleinopathies

*Ann-Louise Bergström, et al.*

Movement Disorders February 2016 31:203–213

Active immunization therapies for Parkinson's disease and multiple system atrophy

*Achim Schneeberger, et al.*

Movement Disorders February 2016 31:214–224

Combination therapies: The next logical Step for the treatment of synucleinopathies?

*Elvira Valera and Eliezer Masliah*

Movement Disorders February 2016 31:225–234

Toward disease modification in multiple system atrophy: Pitfalls, bottlenecks, and possible remedies

*Florian Krismer, et al.*

Movement Disorders February 2016 31:235–240

### Research Articles

Alpha-synuclein in gastric and colonic mucosa in Parkinson's disease: Limited role as a biomarker

*Sun Ju Chung, et al.*

Movement Disorders February 2016 31:241–249

★Peripheral Synucleinopathy in Early Parkinson's Disease: Submandibular Gland Needle Biopsy Findings

*Charles H. Adler, et al.*

Movement Disorders February 2016 31:250–256

# Movement Disorders

## 日本語版 Vol. 4 No. 8

企画・制作：ワイリー・パブリッシング・ジャパン株式会社  
112-0002 東京都文京区小石川 1-28-1 フロンティア小石川ビル 4F  
電話 03-3830-1221 (代表), FAX 03-5689-7276

---

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

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

邦訳作成には細心の注意を払い可能な限りその正確性を維持するよう努めていますが、John Wiley & Sons A/S およびワイリー・パブリッシング・ジャパン、日本語版編集機構がいかなる責任を負うものではなく、その情報の完全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製・転載・修正することを禁じます。