



Movement Disorders

日本語版 Vol.3 No.1 February 2015

監 修

水野 美邦

順天堂大学 名誉教授

編集委員 (五十音順)

宇川 義一

福島県立医科大学医学部神経内科学講座 教授

梶 龍兒

徳島大学医学部臨床神経科学分野 教授

近藤 智善

医療法人社団友志会

リハビリテーション花の舎病院 院長

高橋 良輔

京都大学医学研究科臨床神経学 教授

坪井 義夫

福岡大学医学部神経内科学教室 教授

野元 正弘

愛媛大学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

Editors-in-Chief

C. Warren Olanow, MD, FRCP

Departments of Neurology and Neuroscience
Mount Sinai School of Medicine
New York, New York, USA
E-mail: movementdisorders.west@gmail.com

Jose A. Obeso, MD, PhD

Department of Neurology
University of Navarra
Pamplona, Spain
E-mail: movementdisorders.east@gmail.com

Associate Editors

Erwan Bézard

Bordeaux, France

Susan Bressman

New York, New York, USA

David J. Burn

Newcastle, United Kingdom

Alberto Espay

Cincinnati, Ohio, USA

Christine Klein

Luebeck, Germany

Connie Marras

Toronto, Ontario, Canada

Antonio Strafella

Toronto, Ontario, Canada

Assistant Editors

Manuel Alegre

Pamplona, Spain

Maria Stamelou

Athens, Greece

Scientific Perspectives Editor

David Standaert

Birmingham, Alabama, USA

CME Editor

Kelly Lyons

Kansas City, Kansas, USA

International Editorial Board

Alberto Ascherio

Cambridge, Massachusetts

Maren E. Bodden

Rotterdam, The Netherlands

Christopher S. Coffey

Iowa City, Iowa, USA

Brian Day

London, United Kingdom

Bogdan Draganski

Lausanne, Switzerland

John Duda

Philadelphia, Pennsylvania, USA

Mark Edwards

London, United Kingdom

Susan Fox

Toronto, Ontario, Canada

Marwan Hariz

London, United Kingdom

Nobutaka Hattori

Tokyo, Japan

Jeffrey Hausdorff

Tel Aviv, Israel

Robert Hauser

Tampa, Florida, USA

Henry Houlden

London, United Kingdom

Stephane Lehericy

Paris, France

Simon JG Lewis

Sydney, Australia

Colum MacKinnon

Minneapolis, MN, USA

Editorial Office

Julie Nash

Managing Editor, *Movement Disorders*

Phone: 919-267-6831;

E-mail: julie@jeditorial.com

Mike McDermott

Rochester, New York, USA

Erwin Montgomery

Birmingham, Alabama, USA

Ron Postuma

Montreal, Quebec, Canada

Ralf Reilmann

Muenster, Germany

Lynn Rochester

Newcastle, United Kingdom

Maria Rodriguez-Oroz

San Sebastian, Spain

Cristina Sampaio

Lisbon, Portugal

Susanne A. Schneider

Kiel, Germany

Andrew Singleton

Bethesda, Maryland, USA

D. James Surmeier

Chicago, Illinois, USA

Gordon Sze

New Haven, Connecticut, USA

Ryosuke Takahashi

Kyoto, Japan

Enza Maria Valente

Rome, Italy

Josep Valls-Solé

Barcelona, Spain

Daniel Weintraub

Philadelphia, Pennsylvania, USA

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 ©2014 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 2015

ISSN 1881-901X

© 2015 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

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。



監 修

水野 美邦 順天堂大学 名誉教授

編集委員 (五十音順)

宇川 義一 福島県立医科大学医学部
神経内科学講座 教授

梶 龍兒 徳島大学医学部臨床神経科学分野 教授

近藤 智善 医療法人社団友志会
リハビリテーション花の舎病院 院長

高橋 良輔 京都大学医学研究科臨床神経学 教授

坪井 義夫 福岡大学医学部神経内科学教室 教授

野元 正弘 愛媛大学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

心因性運動障害から機能性運動障害へ：名称を変更する時期が来ている	2
多系統萎縮症における認知障害：MDS 多系統萎縮症 (MODMSA) スタディグループの 神経心理学タスクフォースの見解	3
認知機能障害を伴う多系統萎縮症の神経病理学的所見	4
パーキンソン病における apathy は側坐核萎縮と関連する：MRI による形態解析	6
パーキンソン病のマウスモデルにおける腸管透過性亢進と α シヌクレイン発現の進行	8
レビー小体病の多臓器における α シヌクレイン病変	10
パーキンソン病における脳脊髄液中リソソーム酵素と α シヌクレイン	12
パーキンソン病におけるドパミンアゴニストへの rasagiline 付加療法に関する無作為化比較試験	14
パーキンソン病におけるピサ症候群の発症機序	16
すくみ足を伴うパーキンソン病では黒質外病変が一般的にみられる：PET 撮像による <i>in vivo</i> 研究	18
高齢発症パーキンソニズムおよび前頭側頭葉萎縮に伴う新規の DCTN1 変異	20
剖検で偶発的に認められたレビー小体病およびパーキンソン病における病期依存的な 黒質ニューロン脱落	22
中期～進行期パーキンソン病におけるレボドパへの safinamide 付加療法に関する 2 年間の 無作為化比較試験	24
Movement Disorders Table of Contents	26

心因性運動障害から機能性運動障害へ： 名称を変更する時期が来ている

From Psychogenic Movement Disorder to Functional Movement Disorder: It's Time to Change the Name

Mark J. Edwards, PhD,* Jon Stone, PhD, and Anthony E. Lang, MD

*Sobell Department of Motor Neuroscience and Movement Disorders, University College London (UCL) Institute of Neurology, UCL, London, United Kingdom

Movement Disorders, Vol. 29, No. 7, 2014, pp. 849–852

いわゆる「心因性 (psychogenic)」、「転換性 (conversion)」または「身体表現性 (somatoform)」症状 (現状ではこれらの名称が最もよく使われる) を伴う患者について説明する際、我々は随意に用語を使用しており、名称を変更しようという一連の取り組みは、その使用の広がり に比していくぶん遅れをとっているかもしれない。運動障害に関する論文で最もよく使われているのは「心因性」という用語であるが、この用語は運動障害の病因、すなわち、その症状が「精神状態に起因する」ことを示している。今後は、現行のエビデンスで支持されない不明確

な病因に基づいて障害を定義する用語の使用をやめ、その代わりに、広義の「機能性 (functional)」という用語を使用することが合理的である。この「機能性」という用語は、「より丁寧に病因を示す表現 (polite eponym)」として使用するのではなく、前述の病因に関する仮定から離れ、二元論的思考を助長しない用語として使用することを提案する。この変更に関する主な論点は行政、さらには実地臨床にも立脚しないが、科学的観点に基づくものである。

● KEY WORD ● 心因性, 機能性, 転換性障害

Table 1 心因性運動障害の表現に使用される様々な用語の性質

Property	Functional	Psychogenic	Medically unexplained	Dissociative motor disorder	Conversion disorder	Nonorganic
Consistent with biopsychosocial etiology	✓	✗	✗	✓	✗	✗
Does not reinforce unhelpful dualistic thinking	✓	✗	✓	✓	✗	✗
Acceptable to patients	✓	✗	✗	✓	✗	✗
Acceptable to health professionals	✓/✗	✓/✗	✓/✗	✓/✗	✓/✗	✓/✗
Consistent with psychiatric referral	✗	✓	✗	✓	✓	✓
Consistent with physiotherapy referral	✓	✗	✗	✗	✗	✗
Focus on Mechanism	✓	✗	✗	✓	✗	✗
Focus on Etiology	✗	✓	✗	✗	✓	✗
Unambiguous about absence of disease	✗	✓	✗	✗	✓	✓
Similar meaning in different cultures	✓	✓	✓	✓	✓	✓

多系統萎縮症における認知障害： MDS 多系統萎縮症 (MODIMSA) スタディグループの 神経心理学タスクフォースの見解

Cognitive Impairment in Multiple System Atrophy: A Position Statement by the Neuropsychology Task Force of the MDS Multiple System Atrophy (MODIMSA) Study Group

Iva Stankovic, MD,* Florian Krismer, MD, Aleksandar Jesic, MD, Angelo Antonini, MD, PhD, Thomas Benke, MD, Richard G. Brown, MD, PhD, David J. Burn, MD, FRCP, Janice L. Holton, FRCP, PhD, Horacio Kaufmann, MD, Vladimir S. Kostic, MD, PhD, Helen Ling, BScMed, BMBS, MSc, Wassilios G. Meissner, MD, PhD, Werner Poewe, MD, Marija Semnic, MD, Klaus Seppi, MD, Atsushi Takeda, MD, PhD, Daniel Weintraub, MD, and Gregor K. Wenning, MD, PhD, MSc, on behalf of the Movement Disorders Society MSA (MODIMSA) Study Group

*Neurology Clinic, Clinical Center of Serbia, School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

Movement Disorders, Vol. 29, No. 7, 2014, pp. 857–867

多系統萎縮症 (multiple system atrophy; MSA) の合意診断基準では、MSA の診断を支持しない所見として認知障害を挙げているが、新たなエビデンスでは、認知障害が MSA の不可欠な要素であることが示されている。MSA における認知障害のスペクトラムは広範であり、単一領域の軽度機能低下から、複数領域の障害、さらには明らかな認知症が認められる場合もある。最もよくみられる臨床像は前頭葉の遂行機能障害であり、記憶機能および

視空間認知機能も障害される可能性がある。画像所見および神経病理学的所見に基づき、MSA における認知障害は線条体 - 前頭葉の求心路遮断に起因し、さらに内因性の皮質変性と小脳の病理学的変化が関与するという概念が支持されている。本稿では、エビデンスに基づく包括的レビューに基づき、MSA に伴う認知障害および認知症の診断基準の作成に向けた、今後の研究の方向性について提案する。

● KEY WORD ● 認知機能, 多系統萎縮症, 神経心理学

Table 3 様々な画像検査で評価した MSA 患者の異常皮質領域

	Frontal	Temporal	Parietal	Study
MRI VBM	<ul style="list-style-type: none"> ● Left superior frontal region^a ● Left inferior frontal region^a ● Medial frontal region ● Middle frontal region ● Orbitofrontal cortex 	<ul style="list-style-type: none"> ● Right hippocampus ● Right inferior temporal region ● Insula ● Hippocampus ● Temporomesial- ventral enthorinal cortex 	<ul style="list-style-type: none"> ● Left posterior parietal cortex 	9, 20 ^a , 46, 48, 49-51
FDG PET	<ul style="list-style-type: none"> ● Dorsolateral prefrontal cortex^a ● Lateral frontal cortex (early)^a ● Medial frontal cortex (early)^a ● Orbitofrontal cortex 	<ul style="list-style-type: none"> ● Superior temporal region (advanced)^a ● Middle temporal region (advanced)^a ● Inferior temporal region (advanced)^a ● Fusiform gyrus (advanced)^a 	<ul style="list-style-type: none"> ● Inferior parietal region ● Left angular gyrus (advanced)^a ● Left precuneus (advanced)^a ● Right posterior cingulate cortex (advanced)^a 	12, ^a 26, ^a 55
^{99m} Tc-ECD SPECT	<ul style="list-style-type: none"> ● Left lateral frontal region ● Left prefrontal cortex ● Right middle frontal region 	<ul style="list-style-type: none"> ● Insula (more pronounced on the left) 		78, 79

^a認知障害とその画像所見の要因に関する比較研究で得られたエビデンス。

MRI = 磁気共鳴画像 (magnetic resonance imaging), VBM = ボクセル・ベース・モルフオメトリー (voxel-based morphometry), FDG-PET = ¹⁸F-フルオロデオキシグルコース陽電子放出断層撮影, ^{99m}Tc-ECD SPECT = ^{99m}テクネチウム - エチルスシステイン酸ダイマー単光子放出コンピュータ断層撮影

認知機能障害を伴う多系統萎縮症の神経病理学的所見

Neuropathological Features of Multiple System Atrophy With Cognitive Impairment

Y. T. Asi, MSc, PhD,* Helen Ling, MRCP, PhD, Z. Ahmed, PhD, A. J. Lees, MD, FRCP, FMedSci, T. Revesz, MD, FRCPath, and J. L. Holton, PhD, FRCPath

*Queen Square Brain Bank for Neurological Disorders, Department of Molecular Neuroscience, UCL Institute of Neurology, London, UK

Movement Disorders, Vol. 29, No. 7, 2014, pp. 884–888

多系統萎縮症 (multiple system atrophy; MSA) に関する第2回コンセンサス会議で出された合意声明によると、認知機能障害はMSAの診断における除外基準である。近年、病理学的に確認されたMSA患者で認知症の存在が報告されており、この見解の妥当性が疑問視されている。本研究では、MSAにおける認知機能障害の病理学的な基礎を検討するため、グリアおよびニューロンの細胞質内封入体の定量的評価と、皮質および辺縁系領域のニューロン脱落の半定量的評価を実施した。認知機能障害を伴うMSA症例9例と認知機能正常のMSA症例9

例を比較したところ、これらのMSA関連の病理学的所見に重症度の差は認められなかった。アルツハイマー病関連の病理学的変化、脳アミロイド血管症および脳血管疾患について、これらの2つのMSA群間に差はなかった。MSAに特異的な α シヌクレインおよび二次性病変の重症度は、認知機能障害を伴うMSA症例で特に高いわけではなかった。これらの結果から、認知機能障害はMSAの疾患過程で内因性に生じると考えられるものの、MSAにおける認知機能障害の病理学的基礎についてはさらに検討する必要があることが示唆される。

● KEY WORD ● MSA, 認知機能障害, 神経病理学, α シヌクレイン, 認知症

Table 1 認知機能障害 (CI) を伴う MSA 群と認知機能正常 (CN) の MSA 群の背景データ

No.	CI/CN	MSA type	Age	Sex	Disease duration	Cognitive assessment			Depression	Hallucinations
						MMSE (score)	MMSE* (years)	Neuropsychometry test		
1	CI	MSA-P	77	F	16	26	0.9	ND	No	No
2	CI	MSA-P	75	M	9	19	0.3	ND	Yes	Yes
3	CI	MSA-P	82	F	9	26	2.2	ND	No	No
4	CI	MSA-C	54	M	7	25	2	Yes	No	No
5	CI	MSA-P	74	F	8	28	0.5	Yes	Yes	No
6	CI	MSA-C	60	M	6	28	3.9	Yes	No	No
7	CI	MSA-C	57.8	M	12	28	4	Yes	Yes	No
8	CI	MSA-C	56	M	7	26	6.1	ND	No	No
9	CI	MSA-P	66.8	F	18	27	4	Yes	Yes	Yes
10	CN	MSA-P	76	F	8	ND	ND	ND	ND	No
11	CN	MSA-P	63.1	M	12	ND	ND	ND	ND	No
12	CN	MSA-P	54	M	7	ND	ND	ND	ND	No
13	CN	MSA-C	57	M	8	ND	ND	ND	ND	No
14	CN	MSA-P	72	F	8	29	1.7	ND	ND	No
15	CN	MSA-P	76	F	12	ND	ND	ND	ND	No
16	CN	MSA-C		F	15	ND	ND	ND	ND	No
17	CN	MSA-P	73	M	9	ND	ND	ND	ND	No
18	CN	MSA-P	65	M	7	ND	ND	ND	ND	No

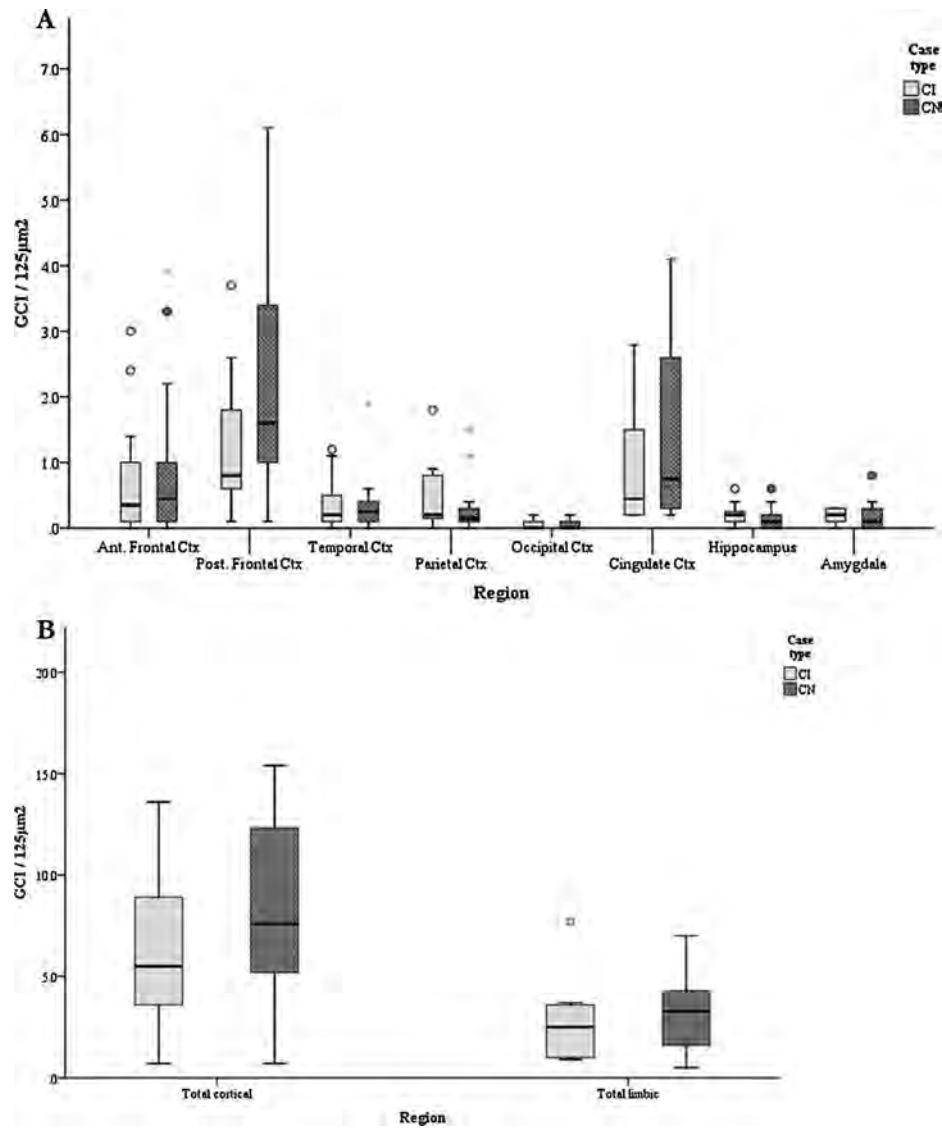


Figure 1 認知機能障害を伴う多系統萎縮症患者 (MSA-CI) と認知機能正常の多系統萎縮症患者 (MSA-CN) におけるグリア細胞質内封入体 (glial cytoplasmic inclusion; GCI) 数。各脳領域 (A), 全皮質領域および全辺縁系領域 (B) の GCI 数。GCI 数は MSA-CI 群と比較して MSA-CN 群において多かったが、統計学的有意差は認められなかった (Mann-Whitney U 検定, $p > 0.004$)。

パーキンソン病における apathy は側坐核萎縮と関連する： MRI による形態解析

Apathy in Parkinson's Disease Is Associated With Nucleus Accumbens Atrophy: A Magnetic Resonance Imaging Shape Analysis

Nicolas Carriere, MD,^{*,**} Pierre Besson, Msc, Kathy Dujardin, PhD, Alain Duhamel, MD, PhD, Luc Defebvre, MD, PhD, Christine Delmaire, MD, PhD, and David Devos, MD, PhD

^{*}Service de Neurologie et Pathologie du Mouvement, Centre Hospitalier Régional Universitaire, Lille, France

^{**}Université Lille Nord de France, EA 1046, Lille, France

Movement Disorders, Vol. 29, No. 7, 2014, pp. 897-903

Apathy は興味の喪失、自発性の欠如、感情鈍麻を特徴とする。Apathy はパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の非運動合併症として高頻度に見られ、患者を非常に悩ませる。この症状は、視床下核刺激療法の開始後、ドパミン作動性薬剤を漸減する際に特に認められることから、「ドパミン作動性 (dopaminergic) apathy」とも呼ばれている。一部の患者では、ドパミン作動性薬剤の漸減時でないにもかかわらず、PD の進行に伴ってある種の apathy が出現する。この種の apathy は認知機能低下と関連することが多く、ドパミン作動性薬剤への反応はみられない [ドパ抵抗性 (dopa-resistant) apathy]。本研究の目的は、PD におけるドパ抵抗性 apathy が、線条体 - 前頭葉の形態学的変化と関連するか否かを評価することである。ドパミン不応性の apathy を伴う PD 患者 10 例、条件をマッチさせた apathy を伴わない PD 患者 10 例、健常対照被験者 10 例を対象に、線条体の形態 [三次元

点分布モデルにおける球面調和パラメタリゼーションおよびサンプリング (spherical harmonic parameterization and sampling in a three-dimensional point distribution model; SPHARM-PDM) による]、皮質厚、拡散異方性比率 [神経束空間統計学 (tract-based spatial statistics) による] を比較した。PD における apathy は、左側坐核の萎縮と関連していた。SPHARM-PDM 解析では、(1) apathy の重症度と左側坐核萎縮との間に正の相関が認められること、(2) apathy を伴わない患者と比較して apathy を伴う患者において左尾状核の背外側端の萎縮が高度であること、(3) 対照被験者と比較して apathy を伴う患者において両側側坐核の萎縮が高度であることが明らかとなった。皮質厚と拡散異方性比率に有意な群間差は認められなかった。PD におけるドパ抵抗性 apathy は、左側坐核および左尾状核の背外側端の萎縮と関連していた。

● KEY WORD ● パーキンソン病, apathy, MRI

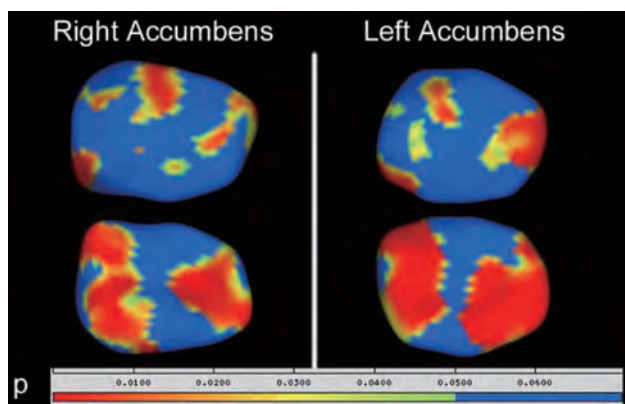


Figure 1 対照被験者と apathy を伴う PD 患者における形態の差。全被験者から得た神経核の平均的な形態に対し、内方への変形が統計学的に有意な領域 (apathy を伴う患者と健常対照被験者との比較) を、黄色 / 赤色で重ね合わせ示している。上図：前腹側、下図：後背側。閾値は偽発見率 (false discovery rate; FDR) で補正、 $p = 0.05$ 。

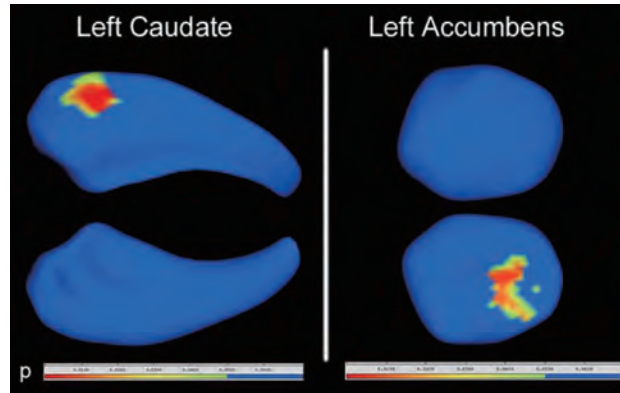


Figure 2 apathy を伴う PD 患者と apathy を伴わない PD 患者における形態の差。全被験者から得た神経核の平均的な形態に対し、内方への変形が統計学的に有意な領域（apathy を伴う患者と apathy を伴わない患者との比較）を、黄色 / 赤色で重ね合わせ示している。尾状核：上図：外側，下図：内側。側坐核：上図：前腹側，下図：後背側。閾値は FDR で補正， $p = 0.05$ （尾状核）， $p = 0.1$ （左側坐核）。

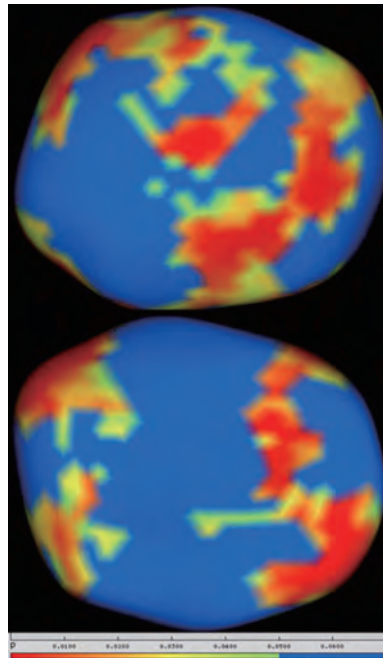


Figure 3 Lille Apathy Rating Scale (LARS) スコアと側坐核の形態との相関に関する p-map。上図：後背側面。下図：前腹側面。 p 値の閾値 = 0.05 (FDR で補正)。

パーキンソン病のマウスモデルにおける腸管透過性亢進と α シヌクレイン発現の進行

Progression of Intestinal Permeability Changes and Alpha-Synuclein Expression in a Mouse Model of Parkinson's Disease

Leo P. Kelly, PhD,** Paul M. Carvey, PhD, Ali Keshavarzian, MD, Kathleen M. Shannon, MD, Maliha Shaikh, Roy A. E. Bakay, MD, and Jeffrey H. Kordower

*Department of Neurosurgery, Rush University, Chicago, Illinois, USA

**Department of Pharmacology, The Graduate College, Rush University, Chicago, Illinois, USA

Movement Disorders, Vol. 29, No. 8, 2014, pp. 999–1009

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) は、根治療法のない多病巣性変性疾患である。PD 患者の大多数は病因不明の孤発型である。近年のデータでは、未治療の PD 新規発症患者は結腸の透過性が亢進しており、また、新規発症患者と運動症状発現前の患者の両者で結腸に α シヌクレイン (α -synuclein; α -syn) の病的発現がみられることが示されている。これらの所見は評価項目として疾患バイオマーカーとなりうるだけでなく、腸管由来のリポ多糖類 (lipopolysaccharide; LPS) 誘発性のニューロン傷害を介して PD 関連イベントの引き金となる可能性もある。PD の発症機序における腸管の潜在的役割を精査するには、動物モデルの利用が理想的と考えられるが、現在のところ、こうした非運動徴候を反映する PD の動物モデルはほとんど存在しない。本研究の目的は、ヒトの PD 患者にみられる消化器 (gastrointestinal; GI) 障害を取り入れた動物の PD 進行モデルを確立することである。C57/BL6 マウスに LPS (2.5 mg/kg) または生理食塩水を 1 回全身投与し、その後 1 ヶ月間隔で屠殺して経時変化を明らかにした (マウス各 5 匹, 5 ヶ月間)。小腸および大腸の透過性は、経口投与した糖プロブの尿中排出をキャピラリーカラムのガスクロマトグラフィーで解析して評価した。 α -syn の発現は、軽度、中等度および高度病変を伴う筋層間神経節ニューロン数を消化管全体で計測して評価し、この計測数の妥当性を定量的吸光度測定により検証した。黒質線条体の完全性について

は、チロシンヒドロキシラーゼの免疫組織化学による立体解析およびデンシトメトリーで評価した。試験の結果、LPS により大腸の α -syn 発現は即時的かつ進行性に増加したが、小腸ではこの増加はみられなかった。腸管全体 (大腸および小腸) の透過性については、LPS 投与後 2 ~ 4 ヶ月間に進行性の亢進がみられたが、5 ヶ月後の時点では試験開始時のレベルに戻った。部位別の測定では、小腸の透過性は概ね無変化のままであり、腸管からの漏出は主に大腸で生じることが明らかになった。結腸の筋層間ニューロンの一部では、4 および 5 ヶ月後の時点で、セリン 129 位のリン酸化を伴う α -syn が同定された。これらの変化は、黒質線条体の変性がみられない状況下でも観察され、一方で、腸管透過性の回復に並行して脳幹 α -syn の急激であるものの非有意な増加が認められた。対照群において経時変化は認められなかった。LPS は PD モデルの作製に使用されるエンドトキシンであり、結腸で α -syn 免疫反応性、透過性、病的 α -syn 蓄積を順次上昇させ、その様態は PD 患者の観察所見に類似する。これらの所見は、黒質線条体の変性が無い状況下でも認められ、運動症候群発現前の PD 徴候を包含する。これらの結果から、腸管関門機能を強化するための腸管を標的とした治療法を含め、神経保護療法および疾患修飾療法の検討に本モデルを使用できる可能性が示唆される。

● KEY WORD ● パーキンソン、動物モデル、シヌクレイン、腸管神経系

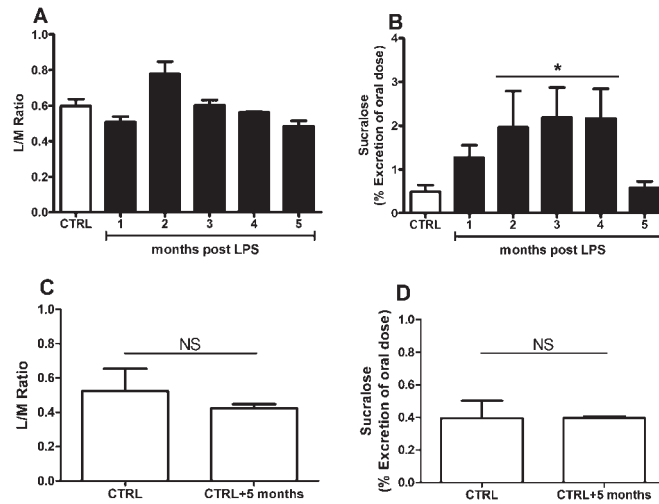


Figure 1 (A, B) 腸管透過性の評価。試験開始時の未投与マウス (白色バー) と LPS 投与マウス (黒色バー) における経時変化。(C, D) 時間の影響をコントロールするため、2 カ月齢 (5 匹) および 7 カ月齢 (5 匹) の別の対照 C57BL/6J 雄マウスを試験終了時に屠殺した。NS は非有意を示す。経口投与した糖プローブ (ラクチュロース, マンニトール, スクラロース) の尿中排出の測定にはガスクロマトグラフィーを使用した。ラクチュロースに対するマンニトールの比 (L/M 比) は小腸透過性, スクラロースは小腸および大腸の透過性を反映する。L/M 比とスクラロースでは一般線形モデルの主効果が認められたが, (B) LPS 投与の効果はスクラロースの透過性でのみ認められ, LPS 投与 2 カ月, 3 カ月, 4 カ月後の時点において Dunnett の対比較で有意であった。(C, D) 対照マウスでは, 最初と最後の評価時点の間で差は認められなかった。A ~ D を通じ, 各バーはマウス 5 匹のデータであり, 経口投与量に対する平均割合 (%) ± 平均値の標準誤差 (SE) を示す。

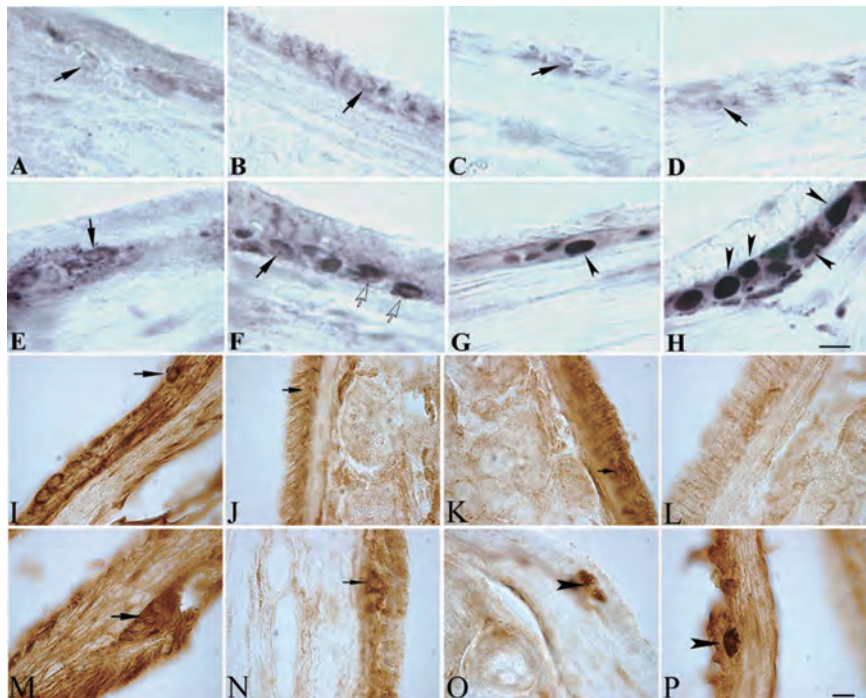


Figure 2 (A, E, I, M) 試験開始時の生理食塩液投与対照マウス, LPS 投与後 (B, F, J, N) 1 カ月, (C, G) 3 カ月, (K, O) 4 カ月, (D, H, L, P) 5 カ月のマウスにおける顕微鏡写真。(A ~ D, I ~ L) 小腸, (E ~ H, M ~ P) 大腸の筋層間神経叢における (A ~ H) α -syn 染色, (I ~ P) セリン 129 位のリン酸化を伴う α -syn 染色。注目すべき所見として, α -syn 軽度染色ニューロン (黒色矢印) では, α -syn 免疫反応性は弱く, 細胞周辺に限局している。 α -syn 中等度染色ニューロン (白色矢印) では, 細胞周辺および細胞体に比較的強い α -syn 免疫反応性が見られ, 高度染色ニューロン (黒色矢頭) では細胞体全体にきわめて強い免疫反応性が認められる。時間の経過とともに, LPS 投与マウスの大腸では, 神経節あたりの高度染色ニューロン数が増加し, 軽度染色ニューロン数は減少した。LPS 投与マウス的小腸では, 有意な経時変化は検出されなかった。(O) 大腸では一部の筋層間ニューロンに LPS 投与後 4 カ月から, セリン 129 位のリン酸化を伴う α -syn が観察されはじめ, (P) LPS 投与後 5 カ月まで持続した。黒色矢印は非染色ニューロン, 黒色矢頭はセリン 129 位のリン酸化を伴う α -syn 陽性ニューロンを示す。H (A ~ G にも該当) および P (I ~ O にも該当) のスケールバーは 40 μ m。

レビー小体病の多臓器における α シヌクレイン病変

Multiple Organ Involvement by Alpha-Synuclein Pathology in Lewy Body Disorders

Ellen Gelpi, MD,* Judith Navarro-Otano, MD, Eduardo Tolosa, MD, PhD, Carles Gaig, MD, Yaroslau Compta, MD, María Jesús Rey, MD, María José Martí, MD, Isabel Hernández, MD, Francesc Valldeoriola, MD, Ramon Reñé, MD, and Teresa Ribalta, MD

*Neurological Tissue Bank of the Biobanc-Hospital Clinic-Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain

Movement Disorders, Vol. 29, No. 8, 2014, pp. 1010–1018

レビー小体 (Lewy body; LB) 病は、中枢神経系 (central nervous system; CNS) における α シヌクレイン凝集を特徴とする。末梢自律神経系 (peripheral autonomic nervous system; pANS) の α シヌクレイン病変も次第に認識されてきたが、研究はまだ少ない。本研究の目的は、CNS および pANS における α シヌクレイン病変の分布と程度を系統的に解析することである。脳バンクのドナー 28 例 [パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 10 例、レビー小体型認知症 (dementia with Lewy body; DLB) 5 例、非定型パーキンソニズムと非レビー小体型認知症を含む非レビー小体病 13 例] の剖検で得た脳および末梢組織について、詳細な病理組織学的検討を行った。レビー小体病症例 (PD, DLB) 15 例すべてにおいて pANS に α シヌクレイン凝集体が見られ、星状神経節および交感神経節 (100%)、迷走神経 (86.7%)、消化管 (86.7%)、副腎および/または周囲脂肪 (53.3%)、心臓 (100%)、尿生殖路 (13.3%) で認められた。また、剖検で偶発的

に認められたレビー小体病 (incidental Lewy body disease; iLBD) の 1 例でも、pANS に α シヌクレイン凝集体が見られた。交感神経鎖および消化管では、 α シヌクレインの分布に頭尾方向の勾配が認められた。DLB 症例では PD 症例に比べ、CNS の α シヌクレイン凝集体が多かったものの、pANS ではこのような結果は認められなかった。アルツハイマー病 (Alzheimer's disease; AD) 症例では、CNS の α シヌクレイン凝集体の有無にかかわらず、pANS において α シヌクレイン凝集体は検出されなかった。iLBD の 1 例を含め、病理学的に確認されたすべてのレビー小体病症例で pANS に α シヌクレイン凝集体が見られ、交感神経鎖および消化管では病変分布に頭尾方向の勾配が認められた。いずれの AD 症例でも pANS において α シヌクレインは検出されなかった。これらの所見は、PD の早期診断に向けた末梢 α シヌクレイン凝集体の *in vivo* 検索に役立つものと考えられる。

● KEY WORD ● パーキンソン病, レビー小体型認知症, 認知症を伴うパーキンソン病, 自律神経疾患, α シヌクレイン

Table 2 CNS と pANS における α シヌクレイン凝集体

	PD (n = 10)	DLB (n = 5)	AD (n = 8)	Others (n = 5) ^a
CNS region				
Olfactory	10/10, 100%	5/5, 100%	4/8, 50%	0/5, 0%
Brainstem	10/10, 100%	5/5, 100%	1/8, 12.5%	1/5, 20%
Limbic	10/10, 100%	5/5, 100%	3/8, 37.5%	0/5, 0%
Cortical	9/10, 90%	5/5, 100%	0/8, 0%	0/5, 0%
Spinal cord	10/10, 100%	5/5, 100%	0/8, 0%	1/5, 20%
pANS				
Stellate ganglion	10/10, 100%	5/5, 100%	0/8, 0%	1/5, 20%
Sympathetic chain	10/10, 100%	5/5, 100%	0/8, 0%	1/5, 20%
Abdominal ganglia	8/10, 80%	5/5, 100%	0/8, 0%	1/5, 20%
Vagus nerve	9/10, 90%	4/5, 80%	0/8, 0%	1/5, 20%
GI	8/10, 80%	5/5, 100%	0/8, 0%	1/5, 20%
Cardiac	10/10, 100%	5/5, 100%	0/8, 0%	1/5, 20%
GU	0/10, 0%	2/5, 40%	0/8, 0%	0/5, 0%
Adrenal	6/10, 60%	2/5, 40%	0/6, 0%	0/5, 0%
Psoas	6/10, 60%	0/5, 0%	0/8, 0%	0/5, 0%
Skin	0/10, 0%	0/5, 0%	0/8, 0%	0/5, 0%

値は絶対数 (%) を示す。

^aその他：進行性核上性麻痺 (1)、血管性認知症 (1)、血管性認知症およびアルツハイマー型病変 (1)、前頭側頭葉変性症 (1)、肝性脳症 + 軽度 AD 関連変化 (1)

AS = α シヌクレイン (alpha-synuclein), CNS = 中枢神経系, pANS = 末梢自律神経系, PD = パーキンソン病, DLB = レビー小体型認知症, AD = アルツハイマー病, GI = 消化器系, Cardiac = 心臓, 心臓神経叢および心外膜脂肪, GU = 泌尿生殖器系, Adrenal = 副腎

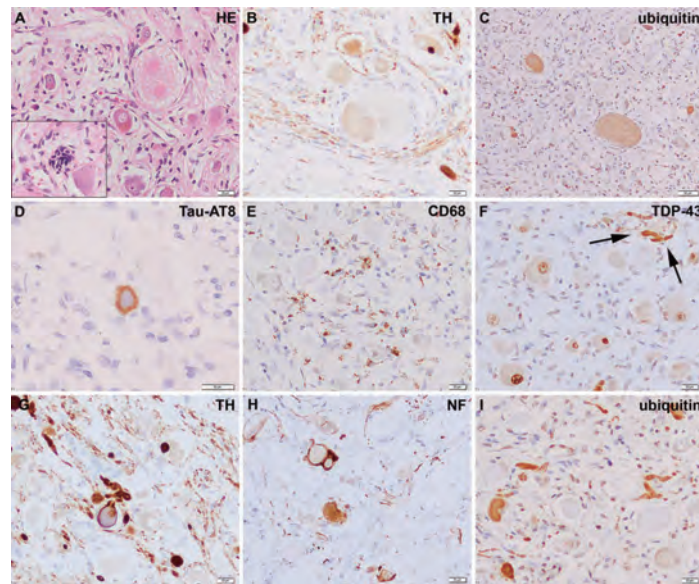


Figure 2 星状神経節。DLB における病変を伴う星状神経節の組織像。一部のニューロンは腫大し (A, ヘマトキシリン - エオシン (HE)), チロシン - ヒドロキシラーゼ (TH) への免疫反応性を示さず (B, 抗 TH), ユビキチンへの免疫反応性が認められる (C, 抗ユビキチン)。外套細胞結節に類似する組織像も検出された (A, 挿入図)。一部の LB 様構造では, CNS でよくみられる, 過リン酸化タウ (hpTau) への免疫反応性を示す微細な周縁部が認められる (D, AT8)。ニューロンの細胞体間には, CD68 陽性ミクログリア / マクロファージが高頻度に認められる (E, 抗 CD68)。TDP43 の免疫組織化学所見では, 交感神経ニューロンの生理学的な核染色と, 蛇行したレビー神経突起 (LN) の非特異的染色が認められた (F, 矢印)。LB と LN の一部は, 抗ニューロフィラメント抗体 (H) および抗ユビキチン抗体 (I) と同様に, 抗 TH 抗体 (G, 画像中央) でも免疫標識された。スケールバー: 20 μ m (A, B, D ~ I), 50 μ m (C)。

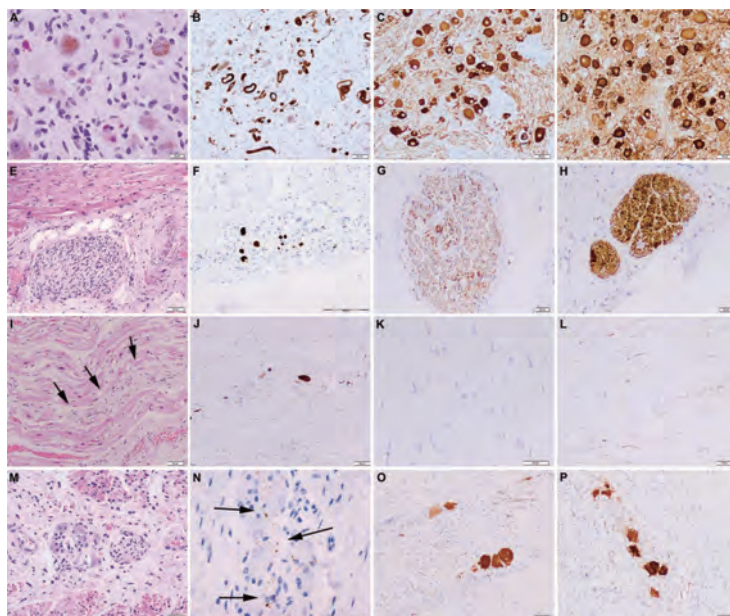


Figure 3 pANS の病変。DLB 症例と非 DLB 症例の様々な器官における pANS 病変の代表像。(A ~ C) は DLB 症例の星状神経節, (E ~ G) は心外膜脂肪組織, (I ~ K) は心筋および神経線維, (M ~ O) は食道の筋層間神経叢。(D), (H), (L), (P) は非 DLB 症例における各構造。A: ヘマトキシリン - エオシン (HE) 染色で既に多くの LB が色素性交感神経ニューロン間にみられる。これらは α シヌクレイン (クローン KM51) に対する強い免疫反応性を示し, 末梢で増強がみられる (B)。非 DLB 症例における密度と比較すると (D), 中でもニューロンの細胞体と神経線維でチロシン - ヒドロキシラーゼ (TH) 免疫反応性の軽度低下が観察される (C)。E ~ H: 心外膜脂肪組織では, HE 染色切片で既に大型の自律神経が認められる (E)。ここでは, α シヌクレイン凝集体が神経線維に沿って粗な沈着物としてみられる (F, クローン KM51)。非 DLB 症例と比較すると (H), TH 免疫反応性線維の密度は低下している (G)。I ~ L: 心筋では, HE 染色切片でいくつかの大型神経線維が認められる (I)。罹病期間の比較的短い症例では, 心筋の線維でも粗な α シヌクレイン凝集体がみられる場合がある (J)。非 DLB 症例と比較すると (L), これらの症例では, 心筋の TH 免疫反応プロファイルが著明に低下している (K)。M ~ P: 消化器系では通常, HE 染色切片 (M) で認められるように, 筋層間神経叢の自律神経節で α シヌクレイン凝集体が検出される。一部の症例では, ニューロンの細胞体を囲む微細な突起として認められる (N, 矢印)。TH 免疫反応性はごく少数のニューロンでのみ認められ (O), この所見は非 DLB 症例と同様である (P)。スケールバー: 20 μ m (A, F, G, H, K, N), 50 μ m (B, C, D, E, I, J, L, M, O, P)。

パーキンソン病における脳脊髄液中リソソーム酵素と α シヌクレイン

Cerebrospinal Fluid Lysosomal Enzymes and Alpha-Synuclein in Parkinson's Disease

Lucilla Parnetti, MD, PhD,* Davide Chiasserini, PhD, Emanuele Persichetti, PhD, Paolo Eusebi, PhD, Shiji Varghese, MSc, Mohammad M. Qureshi, MSc, Andrea Dardis, PhD, Marta Deganuto, PhD, Claudia De Carlo, MD, Anna Castrioto, MD, Chiara Balducci, PhD, Silvia Paciotti, PhD, Nicola Tambasco, MD, Bruno Bembì, MD, Laura Bonanni, MD, PhD, Marco Onofri, MD, Aroldo Rossi, MD, Tommaso Beccari, PhD, Omar El-Agnaf, PhD, and Paolo Calabresi, MD

*Clinica Neurologica, Università degli Studi di Perugia, Perugia, Italy

Movement Disorders, Vol. 29, No. 8, 2014, pp. 1019–1027

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) に関する脳脊髄液 (cerebrospinal fluid; CSF) 中の複数のバイオマーカーの識別能を評価するため、本疾患の発症機序において重要な役割を果たすいくつかの蛋白質を測定した。PD 患者 71 例の CSF において β グルコセレブロシダーゼおよび他のリソソーム酵素の活性、ならびに総 α シヌクレイン、オリゴマー α シヌクレイン、総タウ、リン酸化タウを評価し、その他の神経疾患を有する対照群 45 例と比較した。 β グルコセレブロシダーゼ、 β マンノシダーゼ、 β ヘキソサミニダーゼ、 β ガラクトシダーゼ活性の測定には、確立された酵素アッセイを用い、 α シヌクレインおよびタウのバイオマーカーは免疫アッセイで評価した。PD 患者のサブセット (44 例) では、 β グルコセレブロシダーゼをコードする遺伝子 (*GBA1*) の変異もスクリーニングした。PD 群では、CSF 中 β グルコセレブロシダーゼ活性が低下し ($p < 0.05$)、病期の早

い患者ほど酵素活性が低かった ($p < 0.05$)。これとは逆に、 β ヘキソサミニダーゼ活性は有意に上昇していた ($p < 0.05$)。PD 患者 8 例 (18%) では *GBA1* の遺伝子配列に変異がみられ、うち 3 例は N370S 変異のヘテロ接合体であった。CSF 中の総 α シヌクレインレベルは PD 患者で有意に低下していたが ($p < 0.05$)、 α シヌクレインオリゴマーのレベルは上昇しており、PD 患者のオリゴマー / 総 α シヌクレイン比は対照群よりも高かった ($p < 0.001$)。PD 群と他の神経疾患の対照群との鑑別では、 β グルコセレブロシダーゼ活性、オリゴマー / 総 α シヌクレイン比および年齢の組み合わせにより、最も良好な成績が得られた (感度 82%, 特異度 71%, ROC 曲線下面積 = 0.87)。これらの結果から、CSF でリソソーム機能障害を検出できる可能性が示され、PD の診断精度を改善するには様々なバイオマーカーを併用する必要があることがさらに裏付けられた。

● KEY WORD ● パーキンソン病, CSF 中バイオマーカー, リソソーム酵素, β グルコセレブロシダーゼ, α シヌクレイン

Table 1 CSF を解析した被験者の背景および臨床的特徴

Patient groups	OND	PD
Patients by gender, n (M/F)	45 (17/28)	71 (46/25)
Age at examination (y)	54.5 \pm 18.8	64.5 \pm 9.9 ^a
Age at disease onset (y)	–	58.2 \pm 11.2
Disease duration (y)	–	5.2 \pm 4.5
UPDRS-III	–	23.7 \pm 14.0
H&Y score	–	2.0 \pm 0.7
Education (y)	7.5 \pm 3.2	8.2 \pm 4.5
MMSE	27.5 \pm 2.3	26.6 \pm 2.7

値は平均値 \pm SD を示す。

^a $p < 0.01$

CSF = 脳脊髄液, OND = その他の神経疾患 (other neurological diseases), PD = パーキンソン病, UPDRS-III = Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III (運動機能), H&Y = Hoehn and Yahr (HY) 分類, MMSE = Mini Mental State Examination

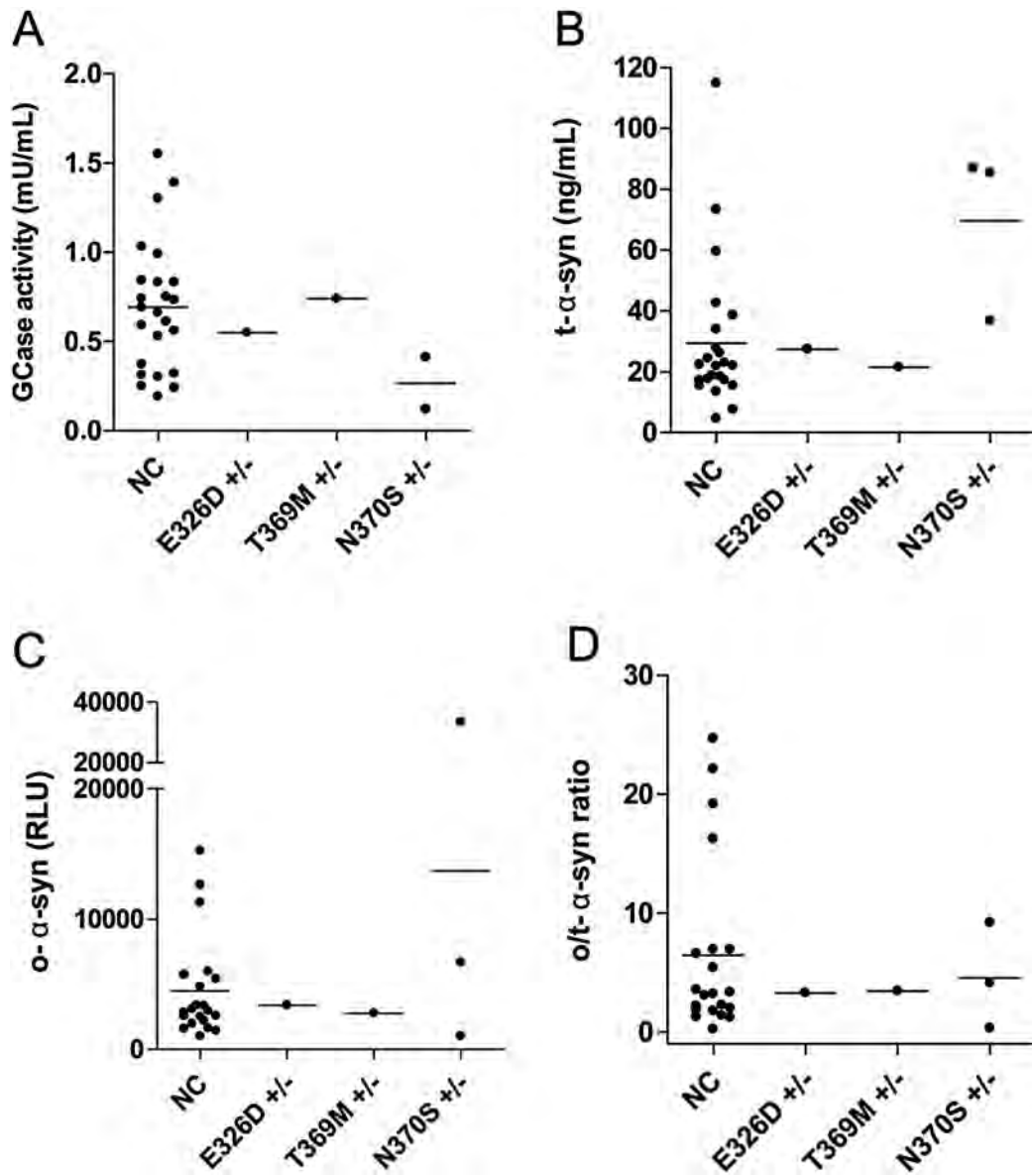


Figure 2 *GBA1* 変異保有 PD 患者と NC における GCase 活性と各 α -syn 種レベル。A: NC の PD 患者と様々な *GBA1* 変異保有 PD 患者における GCase 活性レベル。B: NC および *GBA1* 変異保有 PD 患者における CSF 中の総 α -syn レベル。C: NC および *GBA1* 変異保有 PD 患者における CSF 中の o - α -syn レベル。D: NC および *GBA1* 変異保有 PD 患者における CSF 中 o/t α -syn 比。GCase = β グルコセレブロシダーゼ, α -syn = α シヌクレイン, PD = パーキンソン病, NC = 非保有者 (noncarrier), CSF = 脳脊髄液, o - α -syn = オリゴマー α シヌクレイン, o/t α -syn ratio = オリゴマー / 総 α シヌクレイン比

Table 3 PD 群と他の神経疾患の対照群における複数の CSF 中バイオマーカーに関するロジスティック回帰分析

Parameter	Estimate	SE	Lower 95% CI	Upper 95% CI	P	AUC	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	LR+	LR-	DOR
Intercept	-3.0249	1.3595	-5.6895	-0.3603	0.0261	0.87	0.82	0.71	0.87	0.63	2.82	0.25	11.17
Age	0.0664	0.0214	0.0245	0.1083	0.0020								
GCase	-1.8589	0.6339	-3.1013	-0.6165	0.0034								
o/t α -syn ratio	0.2250	0.0874	0.0537	0.3963	0.0100								

ロジスティック回帰分析では、複数の CSF 中バイオマーカーの組み合わせについて識別能を評価した。各バイオマーカーを考慮し、最適モデルに関する感度、特異度、PPV、NPV、陽性/陰性 LR、DOR を表示している。GCase、 o/t α -syn 比および年齢の組み合わせが、PD 群と OND 群との鑑別において最も良好な成績を示した。

CSF = 脳脊髄液, PD = パーキンソン病, CI = 信頼区間, AUC = ROC 曲線下面積, PPV = 陽性適中率, NPV = 陰性適中率, LR = 尤度比, DOR = 診断オッズ比 (diagnostic odds ratio), GCase = β グルコセレブロシダーゼ, o/t α -syn ratio = オリゴマー / 総 α シヌクレイン比, OND = その他の神経疾患

パーキンソン病におけるドパミンアゴニストへの rasagiline 付加療法に関する無作為化比較試験

Randomized, Controlled Trial of Rasagiline as an Add-on to Dopamine Agonists in Parkinson's Disease

Robert A. Hauser, MD, MBA,* Dee Silver, MD, Azhar Choudhry, MD, Eli Eyal, MSc, Stuart Isaacson, MD, for the ANDANTE study investigators

*Parkinson's Disease and Movement Disorders Center, University of South Florida, Tampa, Florida, USA

Movement Disorders, Vol. 29, No. 8, 2014, pp. 1028–1034

ドパミンアゴニスト (dopamine agonist; DA) は、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の症状の管理を目的に、第一選択の単独療法としてしばしば使用される。しかし、DA 単独療法は一般に 2, 3 年以内に効果不十分となるため、その時点で DA の増量または他の抗 PD 治療薬の追加が必要となる。DA 単独療法に対してモノアミンオキシダーゼ B (monoamine oxidase-B; MAO-B) 阻害薬を追加すると、良好な安全性と忍容性を維持しながら、症状の管理を改善できる可能性がある。それぞれ現行の治療法で十分に管理されていない早期 PD 患者を対象に、DA 療法 (ロピニロール ≥ 6 mg/日またはプラミベキソール ≥ 1.0 mg/日) への rasagiline 1 mg/日の付加療法に関し、18 週間の無作為化二重盲検プラセボ対照試験を実施した。有効性の主要評価項目は、試験開始時から 18 週目までの Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) 総スコア [Part I (精神機能, 行動および気分), II (日常生活動作) および III (運動機能) の合計] の変化とし、

rasagiline 群とプラセボ群とを比較した。修正 intent-to-treat (modified intent-to-treat; mITT) 集団は 321 例であり、年齢 (平均 \pm SD) は 62.6 ± 9.7 歳、PD 罹病期間は 2.1 ± 2.1 年であった。試験の結果、試験開始時から 18 週目までの UPDRS 総スコアの改善は、プラセボ群と比較して rasagiline 群において有意に顕著であった [最小二乗 (least squares; LS) 平均差 \pm SE: -2.4 ± 0.95 , 95% 信頼区間 (confidence interval; CI): $-4.3 \sim -0.5$, $p = 0.012$]。改善の平均値 (LS 平均 \pm SE) は、rasagiline 群で -3.6 ± 0.68 , プラセボ群で -1.2 ± 0.68 であった。Rasagiline の忍容性は良好であり、最もよくみられた有害事象 (adverse event; AE) (rasagiline 群対プラセボ群) は、浮動性めまい (7.4% 対 6.1%), 傾眠 (6.8% 対 6.7%), 頭痛 (6.2% 対 4.3%) であった。DA 療法に対する rasagiline 1 mg/日の追加投与は、統計学的に有意な改善をもたらし、忍容性も良好であった。

● KEY WORD ● rasagiline, パーキンソン病, 治療, ドパミンアゴニスト, ロピニロール, プラミベキソール

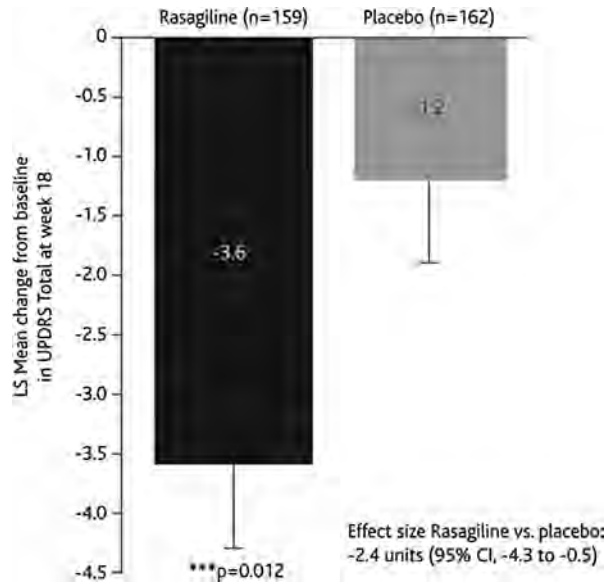


Figure 2 UPDRS 総スコアの変化 (LS 平均 ± SE)。共分散モデルによる反復測定値の解析。

Table 3 試験治療下で発現した有害事象の要約

n(%)	Rasagiline (N = 162)	Placebo (N = 164)
Subjects with an AE	104 (64.2)	100 (61.0)
Subjects with a serious AE	8 (4.9)	5 (3.0)
Subjects with an AE leading to discontinuation	13 (8.0)	7 (4.3)
AEs Occurring in ≥5% of Either Group		
Dizziness	12 (7.4)	10 (6.1)
Peripheral edema	12 (7.4)	7 (4.3)
Somnolence	11 (6.8)	11 (6.7)
Nausea	10 (6.2)	7 (4.3)
Headache	10 (6.2)	7 (4.3)
Fall	9 (5.6)	2 (1.2)
Tremor	7 (4.3)	10 (6.1)

AE = 有害事象

パーキンソン病におけるピサ症候群の発症機序

The Pathogenesis of Pisa Syndrome in Parkinson's Disease

Anna Castrioto, MD, PhD,^{*,**} Céline Piscicelli, Dominic Pérennou, MD, PhD, Paul Krack, MD, PhD, and Bettina Debû, PhD

^{*}Grenoble University Hospital, Psychiatry and Neurology Dept., Grenoble, France

^{**}Grenoble Institute of Neuroscience, INSERM-UJF-CEA U836, Grenoble, France

Movement Disorders, Vol. 29, No. 9, 2014, pp. 1100–1107

姿勢偏位などの姿勢異常は、進行期パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者のほぼすべてに認められ、身体能力障害の重要な要因となっている。こうした姿勢異常は長い間知られてきたが、薬剤、脳手術、理学療法の効果は不良であり、その治療は依然として課題である。治療方法を改善するためには、姿勢変形の基礎にある機序をよりよく理解する必要があると考えられる。

本レビューではピサ症候群の病態生理を取り上げ、こうした体幹側方偏位の説明となり得る中枢性および末梢

性仮説を支持するデータについて検討する。ピサ症候群の病態生理には多元的な因子が関与する可能性が非常に高いものの、データの大半は末梢性仮説よりもむしろ中枢性仮説を支持している。動物試験および臨床データの両方により最も支持されている中枢性仮説として、大脳基底核出力の非対称性と感覚情報の中枢性統合の異常が挙げられる。ピサ症候群の基礎にある病態生理を解明するには、さらなる研究が必要である。

● KEY WORD ● パーキンソン病, 姿勢偏位, 大脳基底核, 感覚統合, 垂直性 (verticality)



Figure 3 脱神経側への脊柱側弯を示す右側一側 6-OHDA 障害ラットの X 線画像。Herrera-Marschitz M, Utsumi H, Ungerstedt U. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1990;53:39-43 より BMJ Publishing Group Ltd. の許可を得て転載。



Figure 2 Paul Richerはこの像により61歳のPD女性患者を提示した。注目すべき点として、この患者はわずかに左側に傾いている。Musées Nationauxの許可を得て転載。本稿の受理・出版時点で、Richerによる“La Parkinsonienne”は、Beaux-arts de Paris, l'école nationale supérieureに掲載されている(http://www.ensba.fr/ow2/catzarts/voir.xsp?id=00101-38041&qid=sdx_q3&n=1&e=)。

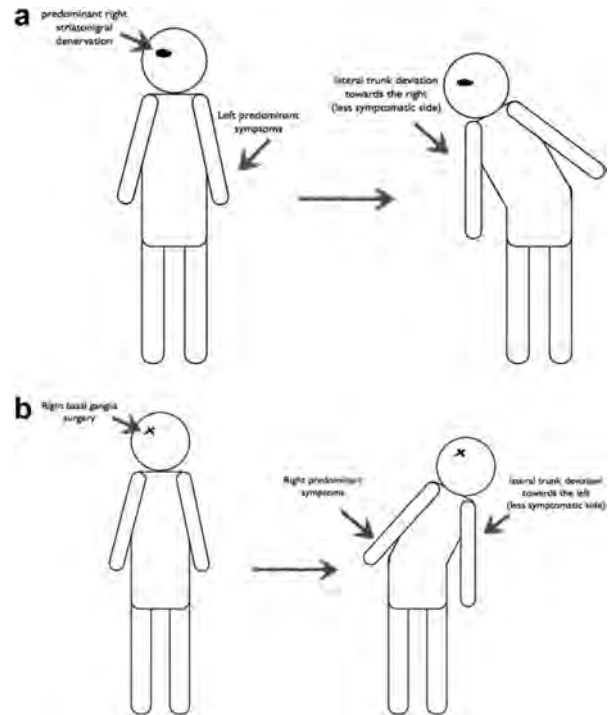


Figure 4 体幹の側方偏位を伴うPD患者の模式図。(A) 右側優位の線条体黒質脱神経を有する患者。症状は左側のほうが重度であり、最終的に右側への側方偏位を示す。(B) 右側大脳基底核手術〔すなわち、淡蒼球破壊術 (pallidotomy)、視床下部破壊術 (subthalamotomy) または視床破壊術 (thalamotomy)〕を受けた患者。手術後、左側〔すなわち、症状が軽い側〕への体幹の側方偏位が認められた。

すくみ足を伴うパーキンソン病では黒質外病変が一般的にみられる：PET 撮像による *in vivo* 研究

Extra-nigral Pathological Conditions Are Common in Parkinson's Disease With Freezing of Gait: An In Vivo Positron Emission Tomography Study

Nicolaas I. Bohnen, MD, PhD,^{*,**,*} Kirk A. Frey, MD, PhD, Stephanie Studenski, MD, MPH, Vikas Kotagal, MD, Robert A. Koeppe, PhD, Gregory M. Constantine, PhD, Peter J.H. Scott, PhD, Roger L. Albin, MD, and Martijn L.T.M. Müller, PhD

^{*}Department of Radiology, Division of Nuclear Medicine, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA

^{**}Department of Neurology, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA

^{***}Neurology Service and GRECC, VAAHS, Ann Arbor, MI, USA

Movement Disorders, Vol. 29, No. 9, 2014, pp. 1118–1124

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) において、コリン作動性神経の脱神経は転倒や歩行速度の低下に関連し、 β アミロイド沈着は比較的重度の体幹運動障害に関連することが報告されている。しかし、黒質外病変の有無とすくみ足との関連性については、ほとんど知見が得られていない。PD 患者 (143 例, 年齢: 65.5 ± 7.4 歳, Hoehn and Yahr 分類: 2.4 ± 0.6 , Montreal Cognitive Assessment スコア: 25.9 ± 2.6) を対象に、ドパミン作動性薬剤「off」時において ^{11}C -methyl-4-piperidinyl propionate (アセチルコリンエステラーゼのマーカ) および ^{11}C -dihydrotrabenazine (ドパミンのマーカ) による PET 撮像とすくみ足を含む臨床評価を実施した。一部の被験者 (61 例) では、 ^{11}C -Pittsburgh Compound B (PIB) による β アミロイドの PET も実施した。 β アミロイドへの PIB の取り込み異常とコリン作動性神経の機能低下については、基準データ (normative data) により二分化して評価した。患者 20 例 (14.0%) にすくみ足が認められた。すくみ足を伴う患者は、すくみ足を伴わない患者に比べ、罹病期間が長く ($p = 0.009$), 運動

症状がより重度であり ($p < 0.0001$), 線条体ドパミン作動性活性が低かった ($p = 0.013$)。すくみ足は、新皮質コリン作動性神経支配が低下した患者でより多くみられたが (23.9%, $\chi^2 = 5.56$, $p = 0.018$), 視床コリン作動性神経の脱神経を伴う患者群ではこの増加はみられなかった (17.4%, $\chi^2 = 0.26$, $p = 0.61$)。サブグループ解析では、新皮質 β アミロイド沈着の増加に伴い、すくみ足の頻度が高くなった (30.4%, Fisher の直接確率検定: $p = 0.032$)。すくみ足の頻度は、新皮質コリンパチー (cholinopathy) およびアミロイドパチーがいずれも存在しない群で最も低く (4.8%), どちらか一方の黒質外病変を有する群では中等度であり (14.3%), 両病変が併存する群で最も高かった (41.7%, Cochran-Armitage の傾向検定, $Z = 2.63$, $p = 0.015$)。すくみ足を伴う患者群内では、患者の 90% において、これらの 2 つの黒質外病変のうち少なくとも一方が認められた。黒質外病変、特に皮質コリンパチーとアミロイドパチーの併存は、すくみ足を伴う PD 患者ではよくみられ、その病態生理に寄与している可能性がある。

● KEY WORD ● アセチルコリン, β アミロイド, ドパミン, すくみ足, パーキンソン病, PET

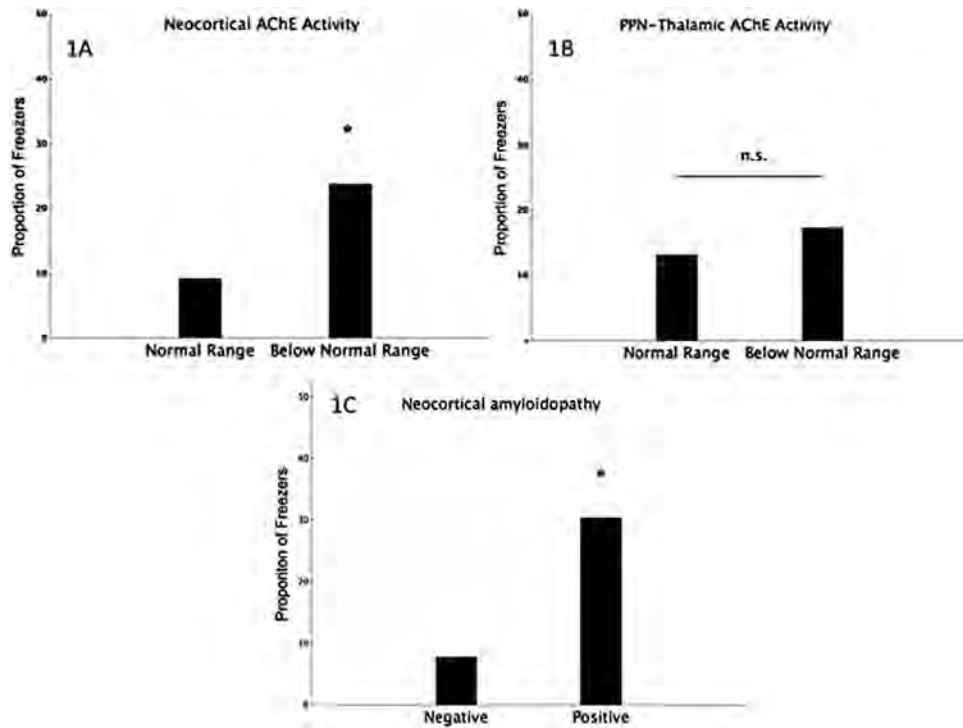


Figure 1 すくみ足を伴う患者の割合 (%) について、皮質 (A) および PPN- 視床 (B) のコリン作動性活性が正常域の場合と低下域の場合とを比較。すくみ足の頻度は、新皮質のコリン作動性神経支配が低下した患者で高かったが、視床のコリン作動性神経の脱神経群ではこの増加は認められなかった。β アミロイドの PET を完了した患者のサブグループ解析では、新皮質 β アミロイド沈着陽性患者では陰性患者に比べ、すくみ足の頻度が高かった (C)。注：* 統計学的に有意な群間差, $p < 0.05$ 。AChE = アセチルコリンエステラーゼ (acetylcholinesterase), FoG = すくみ足 (freezing of gait), PPN = 大脳脚橋核 (pedunculopontine nucleus), PET = 陽電子放出断層撮影 (positron emission tomography)

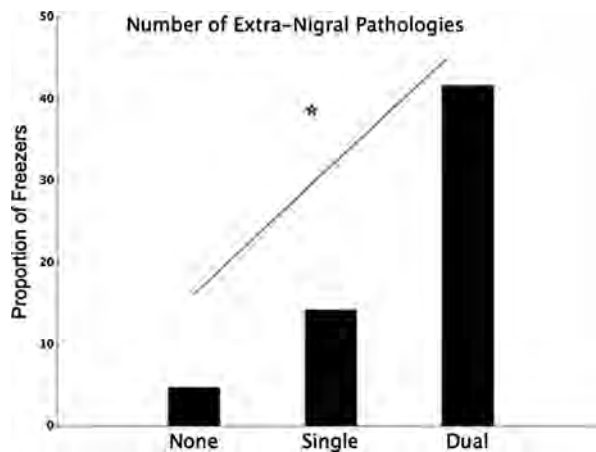


Figure 2 皮質アミロイドパッチまたはコリノパッチがいずれも存在しない、いずれか 1 つのみ存在する、両方存在する患者サブグループにおけるすくみ足を伴う患者の割合 (%)。有意な傾向の効果 (trend effect) がみられ、すくみ足の頻度は、病変がいずれも存在しない群で最も低く、いずれか 1 つの黒質外病変を有する群では中程度であり、新皮質コリノパッチとアミロイドパッチが併存する群で最も高かった (Cochran-Armitage 法による傾向検定, $Z = 2.63$, $p = 0.015$)。* 統計学的に有意な傾向, $p < 0.05$ 。FoG = すくみ足

高齢発症パーキンソニズムおよび前頭側頭葉萎縮に伴う新規の *DCTN1* 変異

A Novel *DCTN1* Mutation With Late-Onset Parkinsonism and Frontotemporal Atrophy

Eiichi Araki, MD,* Yoshio Tsuboi, MD, Justus Daechsel, PhD, Austen Milnerwood, PhD, Carles Vilarino-Guell, PhD, Naoki Fujii, MD, Takayasu Mishima, MD, Takayuki Oka, MD, Hideo Hara, MD, Jiro Fukae, MD, and Matthew J. Farrer, PhD

*Department of Neurology, National Omuta Hospital, Fukuoka, Japan

Movement Disorders, Vol. 29, No. 9, 2014, pp. 1201–1204

背景

抑うつ、パーキンソニズム、低換気を伴うペリー症候群 (Perry syndrome) および家族性運動ニューロン疾患は、ダイナクチン P150^{Glucd} (*DCTN1*) の変異と関連付けられている。

方法

本研究では、患者家系、臨床所見、神経学的所見、MRI 所見を検討するとともに、パーキンソニズムとの関連が示唆されている遺伝子を分析した。また、野生型 (wild-type; WT) および変異型 *DCTN1* について、細胞トランスフェクション、免疫細胞化学、免疫沈降法により分析した。

結果

新規のヘテロ接合変異 *DCTN1* c.156T > G (p.Phe52Leu) により、日本人家族においてパーキンソニズムを分離可

能であった。この塩基置換は、ペリー症候群ではない日本人の家族性パーキンソニズムの罹病発端者または対照被験者では認められず、進化的に保存されていた。ペリー症候群と比較すると、P150^{Glucd} p.Phe52Leu を保有する発症者では高齢発症と緩徐な進行がみられ、MRI では前頭側頭葉の萎縮が検出された。*In vitro* 試験の結果、WT ダイナクチン P150^{Glucd} との比較において、変異型蛋白質における微小管結合の障害が示唆された。

結論

DCTN1 変異は、家族性運動ニューロン疾患、パーキンソニズム、前頭側頭葉萎縮など、性質の異なる神経変性上の診断に関与する可能性があり、今後、ダイナクチン介在性物質輸送に関するさらなる研究が役立つと考えられる。

● KEY WORD ● パーキンソン病、遺伝学、パーキンソニズム、ペリー症候群

Table 1 臨床的特徴

No.	Sex	Age at Onset	Disease Duration (Years)	Age at Death	Initial Symptom	Clinical Features					
						P.	Apathy/Dep	WL	Resp. to L-dopa	HV	Others
II-1	M	NA	NA	70	NA	+	NA	NA	NA	NA	Dementia
II-4	F	60	2	62	Apathy	+	+	NA	NA	+	
III-2	F	50	10	60	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
III-8	F	58	10	68	P	+	+	+	NA	+	
III-10 ^a	F	70	4	Alive	P	+	–	+	+	+	Ventilator bounded
III-11 ^a	F	48	21	Alive	P	+	–	?	+	+	Ventilator bounded
IV-2 ^a	M	53	6	Alive	Dep	+	+	+	+	–	

^a神経内科医による患者の評価。

P = パーキンソニズム, Dep = 抑うつ, WL = 体重減少, Resp = 反応性, HV = 低換気, M = 男性, F = 女性, NA = 該当データなし

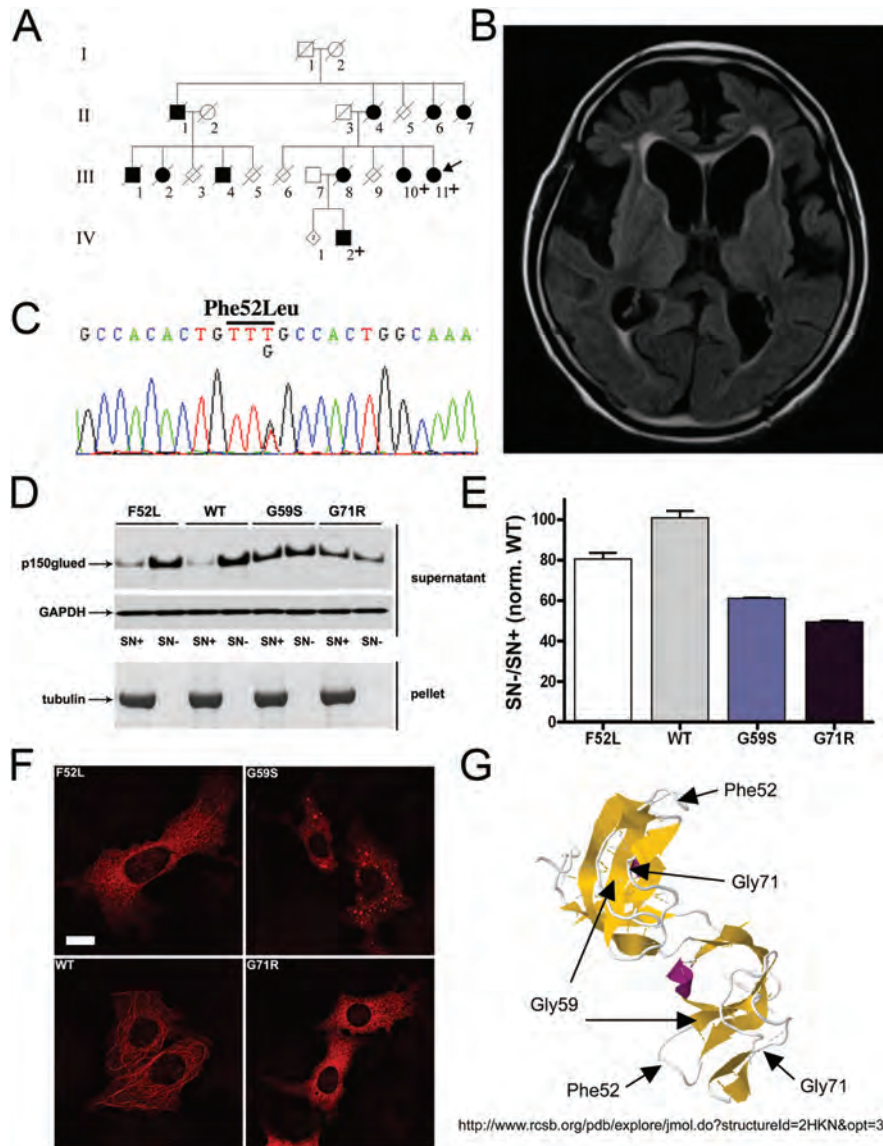


Figure 1 (A) p.Phe52Leu 変異に関する家系図。四角形は男性、円形は女性を示す。塗りつぶしは罹病者、+はDNA入手可能例、矢印は発端者を示す。スラッシュは死亡者を示す。(B) 発端者の T1 強調 MRI では、側脳室およびシルビウス裂の拡大を伴う前頭側頭葉の萎縮が認められた。(C) p.Phe52Leu アミノ酸置換を引き起こすダイナクチン遺伝子 (*DCTN1*) エクソン 2 のヘテロ接合 c.156T > G 点変異。(D) WT および変異型 p150^{Glued} の微小管結合特性。WT または変異型 (p.Phe52Leu, p.Gly59Ser, p.Gly71Arg) p150^{Glued} をコードする cDNA を、HEK293T 細胞にトランスフェクションした。その同量の溶解物を、あらかじめ集合させた微小管の存在下または非存在下で、室温にて培養した。グリセロールをクッションとして懸濁液を室温にて 40 分間 100,000 × g で遠心分離し、微小管結合および非結合 p150^{Glued} を分離した。得られた上澄みとペレットをドデシル硫酸ナトリウムポリアクリルアミドゲル電気泳動に供した。続いて、クマシー染色 (ペレット ± 微小管) と、p150^{Glued} またはグリセルアルデヒド三リン酸デヒドロゲナーゼ (GAPDH) に対する抗体 (ヤギ抗 p150^{Glued} 抗体, 1:1,000, Abcam, Cambridge, MA; マウス抗 GAPDH 抗体, 1:50,000, Biorad, Richmond, CA) をプローブとするウェスタンブロット法 (上澄み) で分析した。(E) 微小管存在下で培養した上澄み (SN+) と非存在下の上澄み (SN-) との p150^{Glued} 比を、WT p150^{Glued} 蛋白質を 100 として任意に設定している。それぞれの変異について平均値と標準偏差を示す。実験 1 回のプロットは 3 回の反復実験結果を反映させたものである。微小管存在下で培養した上澄み (SN+) において WT p150^{Glued} 蛋白質はほぼ認められない。一方、変異型である p.Gly59Ser およびペリー症候群に伴う p.Gly71Arg 蛋白質では、かなりの量の p150^{Glued} 蛋白質が認められ、微小管結合の低下が示されている。他の変異と比較した場合、新規変異 p.Phe52Leu による微小管結合親和性の低下はそれほど顕著ではない。(F) WT および変異型 p150^{Glued} の細胞内分布。HEK293T 細胞に対し、WT または変異型 (p.Phe52Leu, p.Gly59Ser, p.Gly71Arg) p150^{Glued} 蛋白質をコードするプラスミドを、一過性にトランスフェクションした。トランスフェクションから 1 日後、4%ホルムアルデヒドで細胞を固定し、3%ウシ血清アルブミン (BSA) でブロック後、p150^{Glued} を染色した (赤色)。p150^{Glued} 変異は N 末端エピトープおよび抗体親和性に影響する可能性があるため、p150^{Glued} の C 末端を標的とするポリクローナルのヤギ抗体を使用した [アミノ酸番号 (amino acids; aa) 1266-1278, Abcam, リン酸緩衝生理食塩水中 1% BSA において 1:200]。共焦点写真は、LSM510META システム (Carl Zeiss AG, Jena, Germany) を備えた Zeiss Axiovert 200M 顕微鏡の 63 倍油浸対物レンズで撮影した。スケールバーは 10 μm。(G) p150^{Glued} 蛋白質の二量体の三次元構造 (Protein Data Bank 収載: 2hkn¹⁶)。中心部に位置する、家族性運動ニューロン疾患で変異がみられる p.Gly59 を強調して示す。一方、ペリー症候群で変異がみられる p150^{Glued} p.Gly71 および p.74 残基は表面に認められ、CAP-Gly モチーフを乱している。p150^{Glued} p.Phe52 残基は表面上に位置することが予測される。

剖検で偶発的に認められたレビー小体病およびパーキンソン病における病期依存的な黒質ニューロン脱落

Stage-Dependent Nigral Neuronal Loss in Incidental Lewy Body and Parkinson's Disease

Anke A. Dijkstra, MSc,* Pieter Voorn, PhD, Henk W. Berendse, MD, PhD, Henk J. Groenewegen, MD, PhD, Netherlands Brain Bank, Annemieke J.M. Rozemuller, MD, PhD, and Wilma D.J. van de Berg, PhD

*Department of Anatomy and Neurosciences, section of Functional Neuroanatomy, VU University Medical Center, Amsterdam, the Netherlands

Movement Disorders, Vol. 29, No. 10, 2014, pp. 1244–1251

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の疾患進行における α シヌクレイン病変の重要性について理解を深めるため、本研究では、(1) 剖検で偶発的に認められたレビー小体病 (incidental Lewy body disease; iLBD) および PD のドナーにおける黒質ニューロン脱落が、病理学的進行に伴う局所的な α シヌクレイン病変の程度と関連するか否か、(2) α シヌクレイン病変の程度と分布が、疾患進行に関する臨床的評価項目と関連するか否かについて検討した。PD 患者 24 例、iLBD ドナー 20 例、年齢をマッチさせた対照群 12 例の剖検組織と診療録を Netherlands Brain Bank から入手し、形態学的分析を行った。iLBD では、対照群に比べ、黒質神経細胞密度が 20% 低下していた。黒質ニューロン脱落は、黒質における α シヌクレイン凝集体の出現以前から観察された (神

経細胞密度は対照群との比較で 12% 低下)。 α シヌクレインの Braak 病期が 3 から 4 に進行することに伴い、神経細胞密度の有意な低下 (46%) が認められた。黒質のニューロン脱落は α シヌクレインの Braak 病期が進むほど顕著であったが、一連の Braak 病期を通じて連続的に変化するわけではなかった。PD 患者の黒質の神経細胞密度と局所 α シヌクレイン量との間には負の相関が認められたが ($\rho = -0.54$)、Hoehn & Yahr (HY) 分類や罹病期間との関連はみられなかった。結論として、本研究の所見は、高齢者における α シヌクレイン凝集体が疾患発症に及ぼす影響について疑問を投げかけるものであったが、PD 進行中には神経変性の重症度と局所の α シヌクレイン病変の程度が密接に関連することが示唆された。

● KEY WORD ● α シヌクレイン, 黒質, パーキンソン病, α シヌクレインの Braak 病期

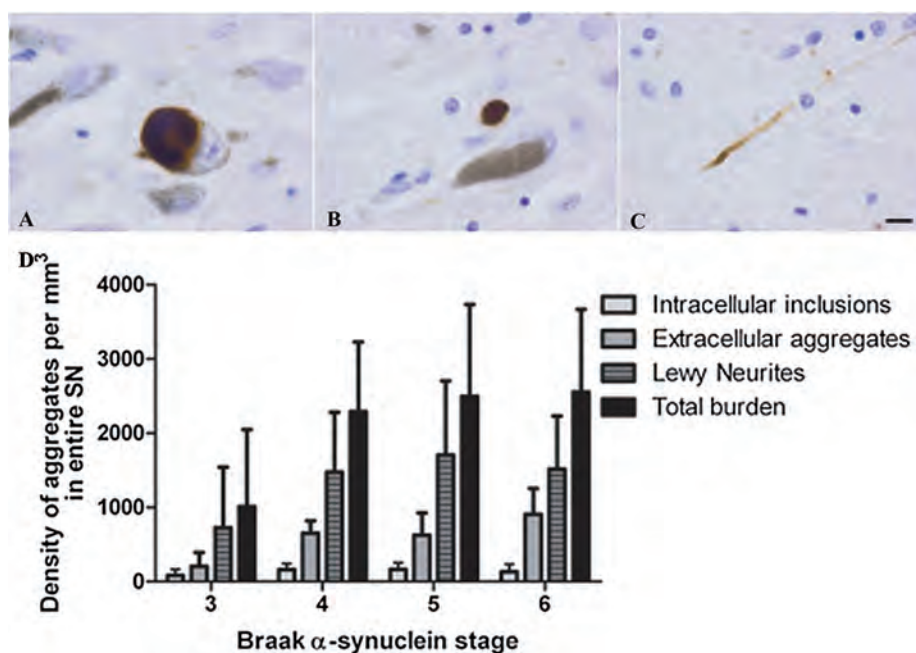


Figure 3 (A ~ C) 黒質で観察された α シヌクレイン免疫反応性凝集体の様々な形態タイプ: (A) 細胞質内凝集体, (B) 細胞外凝集体, (C) レビー神経突起。バー = 10 μ m。 (D) SN の α シヌクレイン凝集体の推定数 (mm^3 あたり) を、 α シヌクレインの各 Braak 病期別に示す。SN = 黒質。

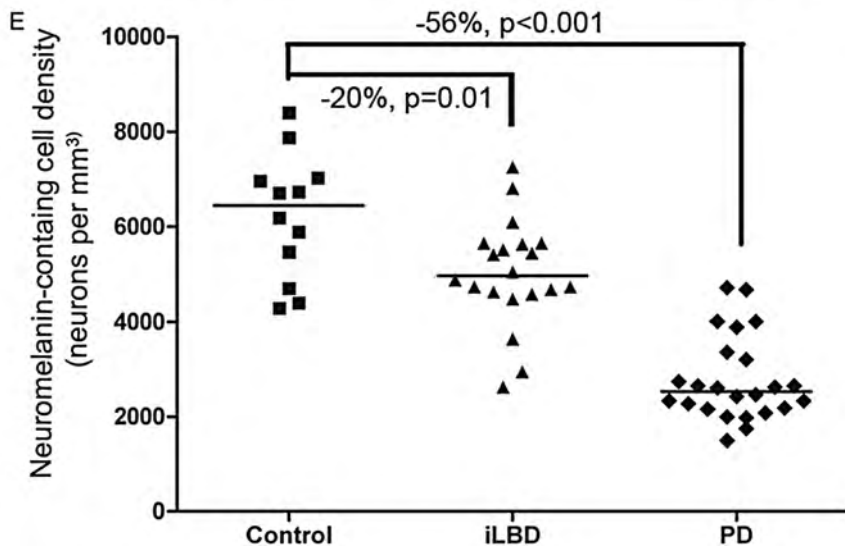
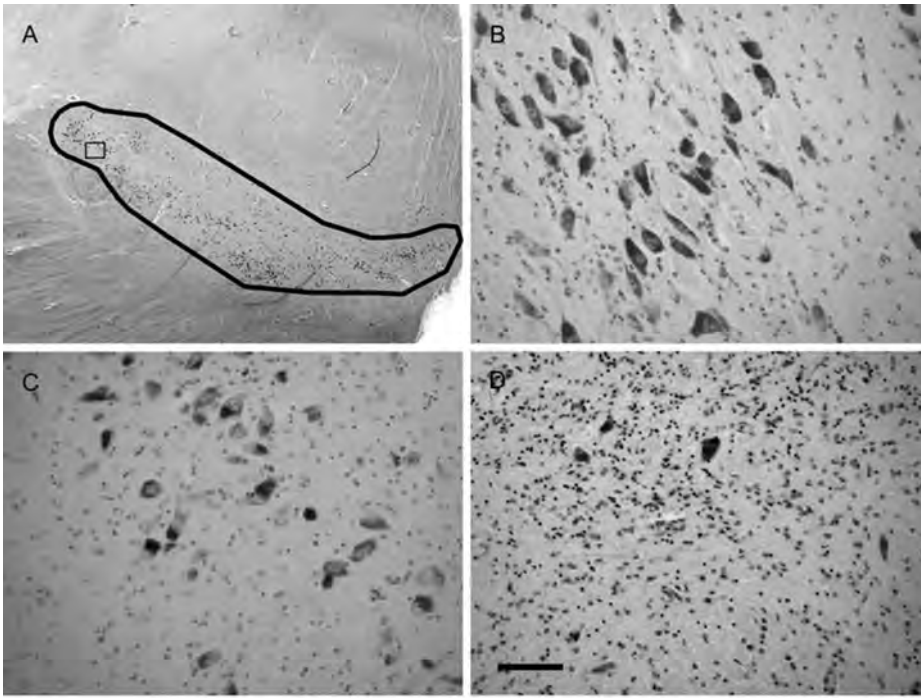


Figure 1 (A) 黒質の全体像。(B～D) (B) 対照群, (C) iLBD, (D) PDの180倍の拡大像。拡大位置は(A)に四角形で示している。バー=50 μm。(E) 対照群, iLBDおよびPDの黒質におけるニューロン数(mm³あたり)。SN=黒質(substantia nigra), iLBD=剖検で偶発的に認められたレビー小体病, PD=パーキンソン病

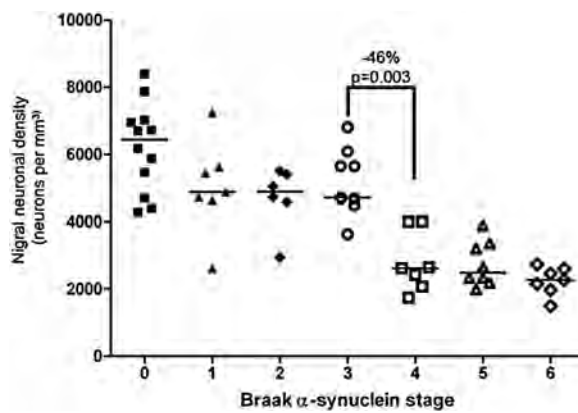


Figure 2 αシヌクレインのBraak病期0～6における黒質のニューロン数(mm³あたり)。SN=黒質

中期～進行期パーキンソン病におけるレボドパへの safinamide 付加療法に関する 2 年間の無作為化比較試験

Two-Year, Randomized, Controlled Study of Safinamide as Add-on to Levodopa in Mid to Late Parkinson's Disease

Rupam Borgohain, DM,* Jozsef Szasz, MD, Paolo Stanzione, MD, Chandrashekhkar Meshram, DM, Mohit H. Bhatt, DM, Dana Chirilăneau, MD, Fabrizio Stocchi, MD, Valentina Lucini, MD, Rodolfo Giuliani, MD, Emma Forrest, PhD, Patricia Rice, PhD, Ravi Anand, MD, and the Study 018 Investigators

*Nizam's Institute of Medical Sciences, Hyderabad, India

Movement Disorders, Vol. 29, No. 10, 2014, pp. 1273–1280

Motor fluctuation を伴うパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者を対象とした 6 ヶ月間の二重盲検プラセボ対照試験では, safinamide 50 および 100 mg/日投与により, ジスキネジアの増悪を伴わない「on」時間の有意な延長が認められた。これらの患者に対しさらに 18 ヶ月間 safinamide を投与し, 長期投与について評価した。各患者は当初の試験で無作為に割り付けられたプラセボ, safinamide 50 または 100 mg/日投与を継続した。主要評価項目は, 24 ヶ月間における「on」時の Dyskinesia Rating Scale 総スコアの変化とした。他の有効性の評価項目として, 患者を悩ませる (troublesome) ジスキネジアのない「on」時間の変化, 各患者日誌に記録されたカテゴリーの変化, 抑うつ症状, 生活の質を検討した。Dyskinesia Rating Scale の平均総スコアは, プラセボ群ではほぼ無変化であったのに対し, safinamide 群では低下したが, Dyskinesia Rating Scale の変化に safinamide 群とプラセボ群との間で有意差はみら

れなかった。試験開始時にジスキネジアが中等度～重度であった患者 (患者の 36%) を対象とした事後 (ad hoc) のサブグループ解析では, プラセボと比較して safinamide 100 mg/日群において低下が認められた ($p = 0.0317$)。6 ヶ月時点で認められた運動機能, 日常生活動作, 抑うつ症状, 臨床状態, 生活の質の改善は, 24 ヶ月時点でも依然として有意であった。有害事象および試験中止率は safinamide 群とプラセボ群で同等であった。今回の motor fluctuation を伴う中期～進行期 PD 患者を対象とした 2 年間の safinamide 付加療法の比較試験では, 全体として投与患者群と対照群との間にジスキネジアの重症度の差はみられなかったものの, 試験開始時に中等度以上のジスキネジアがみられた患者群ではジスキネジアの改善が示された。また, 本試験では, 「on」時間 (患者を悩ませるジスキネジアを伴わない), 「off」時間, 日常生活動作, 運動症状, 生活の質, 抑うつ症状に対する, 有意な臨床的効果が認められた。

● KEY WORD ● safinamide, パーキンソン病, 付加療法, 運動機能, ドパミン, レボドパ

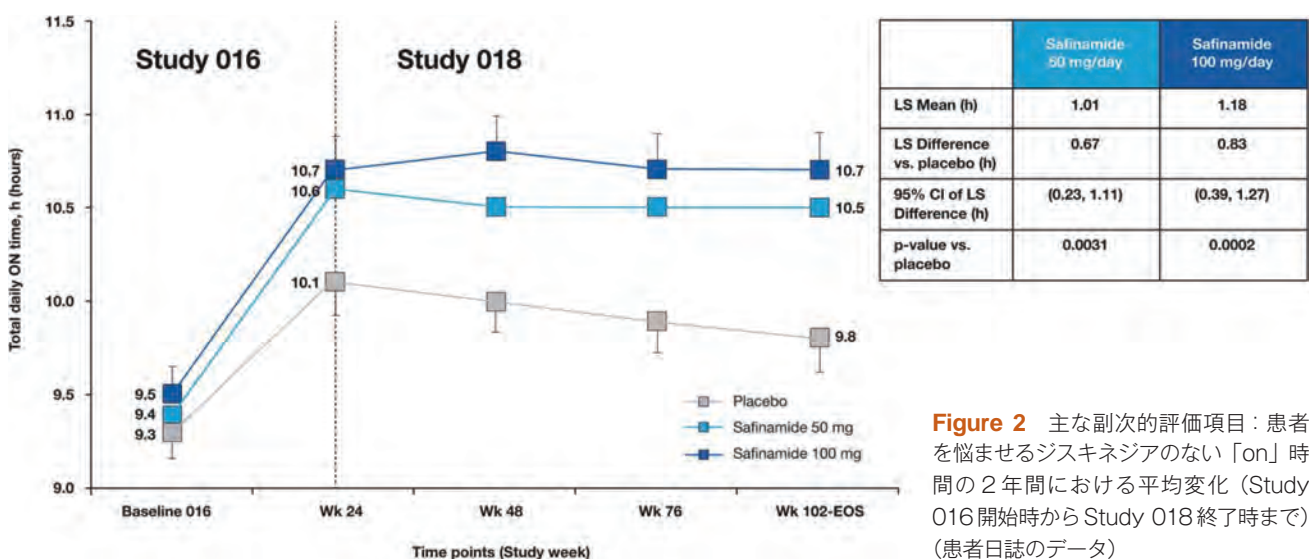


Figure 2 主な副次的評価項目: 患者を悩ませるジスキネジアのない「on」時間の 2 年間における平均変化 (Study 016 開始時から Study 018 終了時まで) (患者日誌のデータ)

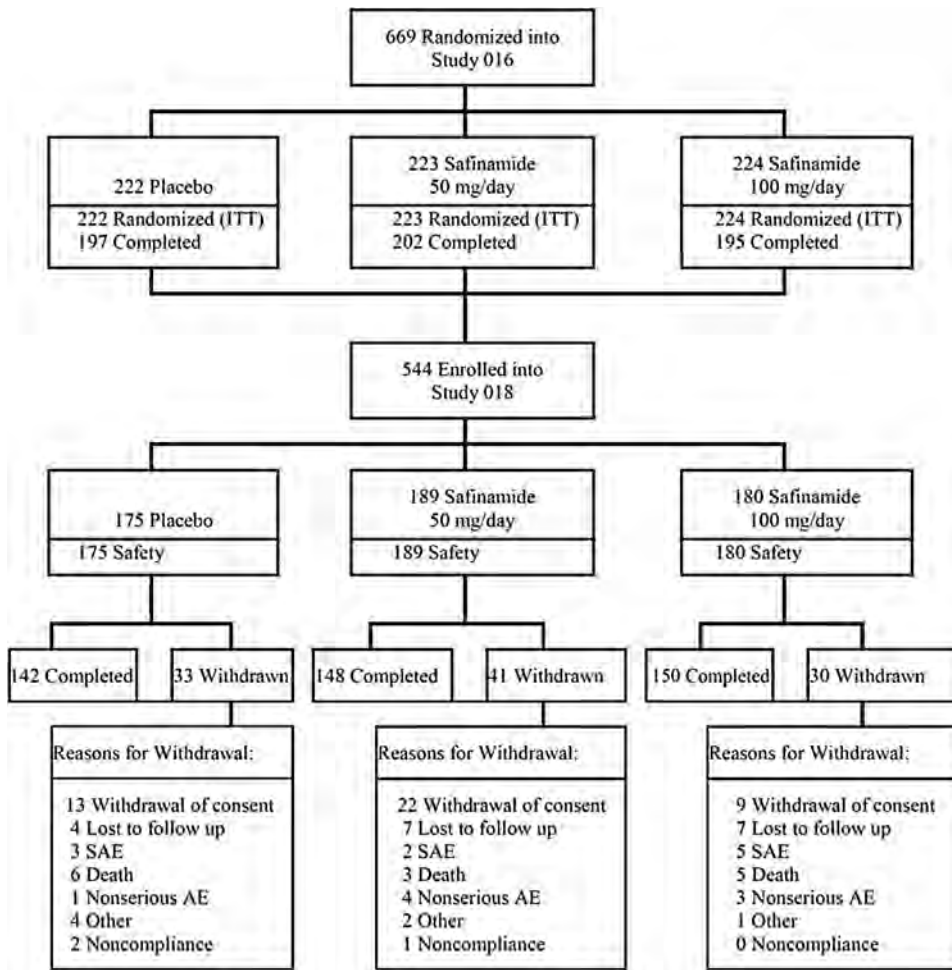


Figure 1 Study 016 と Study 018 を通じた患者構成を示す CONSORT のフローチャート。Intent-to-treat (ITT) 集団には Study 016 のすべての無作為化患者が含まれた (有効性の一次解析集団)。試験中に報告された死亡例はいずれも治験薬関連とは考えられなかった。AE = 有害事象, SAE = 重篤な有害事象

Table 2 ジスキネジア関連パラメータおよび試験開始時 (Study 016 開始時) から 78 週目 (Study 018 終了時) までの変化に関する要約^a

Characteristic		Placebo (n=222)	Safinamide 50 mg/day (n=223)	Safinamide 100 mg/day (n=224)
ON time without troublesome dyskinesia, mean (hours)	Baseline	9.301	9.373	9.520
	LS diff vs. placebo (95% CI)		0.67 (0.23, 1.11)	0.83 (0.39, 1.27)
	P-value vs. placebo		0.0031	0.0002
ON time with troublesome dyskinesia, mean (hours)	Baseline	0.964	0.938	0.731
	LS diff vs. placebo (95% CI)		0.04 (-0.24, 0.32)	0.02 (-0.26, 0.29)
	P-value vs. placebo		NS	NS
OFF time, mean (hours)	Baseline	5.301	5.166	5.193
	LS diff vs. placebo (95% CI)		-0.62 (-0.98, -0.25)	-0.75 (-1.11, -0.38)
	P-value vs. placebo		0.0011	<0.0001
DRS, mean (SD)	Baseline	3.4	3.9	3.7
	LS diff vs. placebo (95% CI)		-0.51 (-1.32, 0.29)	-0.59 (-1.40, 0.21)
	P-value vs. placebo		NS	NS
DRS, mean (SD) population with DRS >4 at baseline ^b	Baseline	7.9	8.0	8.4
	LS diff vs. placebo (95% CI)		-0.73 (-1.84, 0.39)	-1.22 (-2.23, -0.11)
	P-value vs. placebo		NS	0.0317
DRS, mean (SD) population with DRS >4 at baseline with no change in levodopa dose ^c	Baseline	8.0	8.0	8.4
	LS diff vs. placebo (95% CI)		-0.93 (-2.07, 0.22)	-2.04 (-3.23, -0.84)
	P-value vs. placebo		NS	0.0010

DRS = Dyskinesia Rating Scale, LS = 最小二乗, NS = 統計学的に有意でない, SD = 標準偏差

^a特に明記しない限り, intent-to-treat (ITT) 集団。

^b患者 242 例: プラセボ群 76 例, safinamide 50 mg/日群 86 例, safinamide 100 mg/日群 80 例

^c患者 192 例: プラセボ群 64 例, safinamide 50 mg/日群 69 例, safinamide 100 mg/日群 59 例

Movement Disorders Vol. 29 No. 7**Viewpoint**

★ From psychogenic movement disorder to functional movement disorder: It's time to change the name

Mark J. Edwards, et al.

Movement Disorders June 2014 29:849–852

“Psychogenic Movement Disorders”: They Are What They Are

Stanley Fahn and C. Warren Olanow

Movement Disorders June 2014 29:853–856

★ Cognitive impairment in multiple system atrophy: A position statement by the neuropsychology task force of the MDS multiple system atrophy (MODIMSA) study group

Iva Stankovic, et al.

Movement Disorders June 2014 29:857–867

Hot Topics

Will next-generation sequencing also take us to the next level of understanding disease mechanisms?

Alexander Lehn

Movement Disorders June 2014 29:868

REST as a new therapeutic target for neurodegenerative disorders

Nobutaka Hattori

Movement Disorders June 2014 29:869

Medical Images

Globus pallidus involvement as initial presentation of methylmalonic acidemia

Carlos E. Prada and Ives T. Villamizar-Schiller

Movement Disorders June 2014 29:870

Featured Article

The past, present, and future of telemedicine for Parkinson's disease

Meredith Achey, et al.

Movement Disorders June 2014 29:871–883

Research Articles

★ Neuropathological features of multiple system atrophy with cognitive impairment

Y. T. Asi, et al.

Movement Disorders June 2014 29:884–888

Female reproductive factors, menopausal hormone use, and Parkinson's disease

Rui Liu, et al.

Movement Disorders June 2014 29:889–896

★ Apathy in Parkinson's disease is associated with nucleus accumbens atrophy: A magnetic resonance imaging shape analysis

Nicolas Carriere, et al.

Movement Disorders June 2014 29:897–903

Reduced dopamine transporter binding predates impulse control disorders in Parkinson's disease

Chris Vriend, et al.

Movement Disorders June 2014 29:904–911

Pramipexole reverses Parkinson's disease-related motivational deficits in rats

Mathieu Favier, et al.

Movement Disorders June 2014 29:912–920

Genome-wide association study in musician's dystonia: A risk variant at the arylsulfatase G locus?

Katja Lohmann, et al.

Movement Disorders June 2014 29:921–927

The phenotypic spectrum of DYT24 due to ANO3 mutations

Maria Stamelou, et al.

Movement Disorders June 2014 29:928–934

Brief Reports

Safety and tolerability of carbamylated erythropoietin in Friedreich's ataxia

Sylvia Boesch, et al.

Movement Disorders June 2014 29:935–939

HFE p.C282Y heterozygosity is associated with earlier disease onset in Friedreich ataxia

Martin B. Delatycki, et al.

Movement Disorders June 2014 29:940–943

Onset latency of segmental dystonia after deep brain stimulation cessation: A randomized, double-blind crossover trial

Johannes Levin, et al.

Movement Disorders June 2014 29:944–949

The effect of deep brain stimulation randomized by site on balance in Parkinson's disease

Rebecca J. St George, et al.

Movement Disorders June 2014 29:949–953

Deep brain stimulation in the ventrolateral thalamus/subthalamic area in dystonia with head tremor

K. Amande M. Pauls, et al.

Movement Disorders June 2014 29:953–959

Movement Disorders Vol. 29 No. 8**Review**

The clinical spectrum of anxiety in Parkinson's disease

Nadeeka N.N.W. Dissanayaka, et al.

Movement Disorders July 2014 29:967–975

Viewpoints

Gut feelings about smoking and coffee in Parkinson's disease

Pascal Derkinderen, et al.

Movement Disorders July 2014 29:976–979

A reflection on plasticity research in writing dystonia

Anna Sadnicka, et al.

Movement Disorders July 2014 29:980–987

Hot Topics

The prion hypothesis of Parkinson's disease: This hot topic just got hotter

Jeffrey H. Kordower

Movement Disorders July 2014 29:988

Friend or Foe? IgLON5 antibodies in a novel tauopathy with prominent sleep movement disorder, ataxia, and chorea

Bettina Balint and Kailash P. Bhatia

Movement Disorders July 2014 29:989

Ribosomal s15: A novel therapeutic target for Parkinson's disease

Sheila M. Fleming and Alberto J. Espay

Movement Disorders July 2014 29:990

Featured Article

Alpha-synuclein in the appendiceal mucosa of neurologically intact subjects

Madison T. Gray, et al.

Movement Disorders July 2014 29:991–998

Research Articles

★ Progression of intestinal permeability changes and alpha-synuclein expression in a mouse model of Parkinson's disease

Leo P. Kelly, et al.

Movement Disorders July 2014 29:999–1009

★ Multiple organ involvement by alpha-synuclein pathology in Lewy body disorders

Ellen Gelpi, et al.

Movement Disorders July 2014 29:1010–1018

★ Cerebrospinal fluid lysosomal enzymes and alpha-synuclein in Parkinson's disease

Lucilla Parnetti, et al.

Movement Disorders July 2014 29:1019–1027

★ Randomized, controlled trial of rasagiline as an add-on to dopamine agonists in Parkinson's disease

Robert A. Hauser, et al.

Movement Disorders July 2014 29:1028–1034

The Parkinson Anxiety Scale (PAS): Development and validation of a new anxiety scale

Albert F.G. Leentjens, et al.

Movement Disorders July 2014 29:1035–1043

Prospective study of obesity, hypertension, high cholesterol, and risk of restless legs syndrome

Katerina De Vito, et al.

Movement Disorders July 2014 29:1044–1052

Brief Reports

Alpha-synuclein repeat variants and survival in Parkinson's disease

Sun Ju Chung, et al.

Movement Disorders July 2014 29:1053–1057

Motor progression of Parkinson's disease with the leucine-rich repeat kinase 2 G2019S mutation

Gilad Yahalom, et al.

Movement Disorders July 2014 29:1057–1060

Analysis of Parkinson's disease brain-derived DNA for alpha-synuclein coding somatic mutations

Christos Proukakis, et al.

Movement Disorders July 2014 29:1060–1064

Transcranial direct current stimulation for treatment of freezing of gait: A cross-over study

Francesca Valentino, et al.

Movement Disorders July 2014 29:1064–1069

History of smoking and olfaction in Parkinson's disease

Elisabeth B. Lucassen, et al.

Movement Disorders July 2014 29:1069–1074

The mGluR5 negative allosteric modulator dipraglurant reduces dyskinesia in the MPTP macaque model

Erwan Bezard, et al.

Movement Disorders July 2014 29:1074–1079

Combined occurrence of a novel *TOR1A* and a *THAPI* mutation in primary dystonia

Fu-Bo Cheng, et al.

Movement Disorders July 2014 29:1079–1083

BDNF Val66Met polymorphism in primary adult-onset dystonia: A case-control study and meta-analysis

Pilar Gómez-Garre, et al.

Movement Disorders July 2014 29:1083–1086

Movement Disorders Vol. 29 No. 9**Viewpoint**

The pathophysiology of symptomatic propriospinal myoclonus

Marcello Esposito, et al.

Movement Disorders August 2014 29:1097–1099

Reviews

★ The pathogenesis of Pisa syndrome in Parkinson's disease

Anna Castrioto, et al.

Movement Disorders August 2014 29:1100–1107

Paroxysmal dyskinesias revisited: A review of 500 genetically proven cases and a new classification

Roberto Erro, et al.

Movement Disorders August 2014 29:1108–1116

Hot Topics

Hope for Huntington's disease? A novel approach for disease modification

S. Tunc, P. Capetian, et al.

Movement Disorders August 2014 29:1117

Featured Article

★ Extra-nigral pathological conditions are common in Parkinson's disease with freezing of gait: An *in vivo* positron emission tomography study

Nicolaas I. Bohnen, et al.

Movement Disorders August 2014 29:1118–1124

Research Articles

Upregulation of dopamine D3, not D2, receptors correlates with tardive dyskinesia in a primate model

Souha Mahmoudi, et al.

Movement Disorders August 2014 29:1125–1133

Absent movement-related cortical potentials in children with primary motor stereotypies

Elise Houdayer, et al.

Movement Disorders August 2014 29:1134–1140

What's special about task in dystonia? A voxel-based morphometry and diffusion weighted imaging study

Ritesh A. Ramdhani, et al.

Movement Disorders August 2014 29:1141–1150

Multiple system atrophy: Prognostic indicators of survival

Juan J. Figueroa, et al.

Movement Disorders August 2014 29:1151–1157

Cardiac stress test is normal in pre-motor Parkinson's disease

Gilad Yahalom, et al.

Movement Disorders August 2014 29:1158–1162

Photoreceptor layer thinning in idiopathic Parkinson's disease

Nicolas M. Roth, et al.

Movement Disorders August 2014 29:1163–1170

Peptidoglycan recognition protein genes and risk of Parkinson's disease

Samuel M. Goldman, et al.

Movement Disorders August 2014 29:1171–1180

Brief Reports

Prefrontal seizures manifesting as motor stereotypies

Aileen McGonigal and Patrick Chauvel

Movement Disorders August 2014 29:1181–1185

Sensory tricks and brain excitability in cervical dystonia: A transcranial magnetic stimulation study

Stefano Amadio, et al.

Movement Disorders August 2014 29:1185–1188

Dystonia and tremor secondary to thalamic infarction successfully treated with thalamotomy of the ventralis intermedialis nucleus

Mario Álvarez, et al.

Movement Disorders August 2014 29:1188–1190

De novo mutation in the *GNAL* gene causing seemingly sporadic dystonia in a Serbian patient

Valerija Dobričić, et al.

Movement Disorders August 2014 29:1190–1193

Screening of mutations in *GNAL* in sporadic dystonia patients

Claudia Dufke, et al.

Movement Disorders August 2014 29:1193–1196

In vivo dopaminergic and serotonergic dysfunction in *DCTN1* gene mutation carriers

Andre C. Felicio, et al.

Movement Disorders August 2014 29:1197–1201

★ A Novel *DCTN1* mutation with late-onset parkinsonism and frontotemporal atrophy

Eiichi Araki, et al.

Movement Disorders August 2014 29:1201–1204

Olfactory-related cortical atrophy is associated with olfactory dysfunction in Parkinson's disease

Eun-Young Lee, et al.

Movement Disorders August 2014 29:1205–1208

Suprathreshold odor intensity perception in early-stage Parkinson's disease

Richard L. Doty, et al.

Movement Disorders August 2014 29:1208–1212

Study of medication-free children with Tourette syndrome do not show imaging abnormalities

Signe Søndergaard Jeppesen, et al.

Movement Disorders August 2014 29:1212–1216

Magnetic resonance support vector machine discriminates essential tremor with rest tremor from tremor-dominant Parkinson disease

Andrea Cherubini, et al.

Movement Disorders August 2014 29:1216–1219

Movement Disorders Vol. 29 No. 10

Scientific Perspectives

From yeast to patient neurons and back again: A powerful new discovery platform

Daniel F. Tardiff, et al.

Movement Disorders September 2014 29:1231–1240

Hot Topics

VMAT2 and Parkinson's disease: Old dog, new tricks

Javier Blesa

Movement Disorders September 2014 29:1241

Monocytes and Parkinson's Disease: Invaders From Outside?

A. S. Harms and D. G. Standaert

Movement Disorders September 2014 29:1242

Advance in PD research explored a new field on ubiquitin biology

Hodaka Yamakado

Movement Disorders September 2014 29:1243

Research Articles

★ Stage-dependent nigral neuronal loss in incidental Lewy body and Parkinson's disease

Anke A. Dijkstra, et al.

Movement Disorders September 2014 29:1244–1251

Comparison of the Movement Disorder Society Parkinson's disease dementia criteria with neuropsychological testing

Brandon R. Barton, et al.

Movement Disorders September 2014 29:1252–1257

People with Parkinson's disease and normal MMSE score have a broad range of cognitive performance

Daniel J. Burdick, et al.

Movement Disorders September 2014 29:1258–1264

High-frequency oscillations in Parkinson's disease: Spatial distribution and clinical relevance

Jing Wang, et al.

Movement Disorders September 2014 29:1265–1272

★ Two-year, randomized, controlled study of safinamide as add-on to levodopa in mid to late Parkinson's disease

Rupam Borgohain, et al.

Movement Disorders September 2014 29:1273–1280

HD-CAB: A cognitive assessment battery for clinical trials in Huntington's disease^{1,2,3}

Julie C. Stout, et al.

Movement Disorders September 2014 29:1281–1288

Altered corticomotor-cerebellar integrity in young ataxia telangiectasia patients

Ishani Sahama, et al.

Movement Disorders September 2014 29:1289–1298

Thin-slice T2 MRI imaging predicts vascular pathology in hemifacial spasm: A case-control study

Raymond F. Sekula Jr., et al.

Movement Disorders September 2014 29:1299–1303

Brief Reports

Cerebellar stimulation fails to modulate motor cortex plasticity in writing dystonia

Anna Sadnicka, et al.

Movement Disorders September 2014 29:1304–1307

Language impairment in cerebellar ataxia

Judith van Gaalen, et al.

Movement Disorders September 2014 29:1307–1312

The Huntington's disease dysphagia scale

Anne-Wil Heemskerk, et al.

Movement Disorders September 2014 29:1312–1316

Individual and joint prevalence of three nonmotor symptoms of PD in the US general population

Honglei Chen, et al.

Movement Disorders September 2014 29:1316–1319

Flt3 ligand does not differentiate between Parkinsonian disorders

Edina Silajdžić, et al.

Movement Disorders September 2014 29:1319–1322

An enzyme-linked immunosorbent assay for detection of botulinum toxin-antibodies

Dirk Dressler, et al.

Movement Disorders September 2014 29:1322–1324