



Movement Disorders

日本語版 Vol.7 No.3 August 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、ご意見等がございましたら、上記のメールアドレス (ProductionJapan@wiley.com) へご連絡下さい。

Movement Disorders



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

日本語版 Vol.7 No.3 August 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

■ 地中海食への固守は前駆期パーキンソン病の確率の低下と関連する可能性	2
■ ライフスタイルとパーキンソン病の進行および死亡との関連性	4
■ パーキンソン病新規発症コホート (DeNoPa) におけるパーキンソン病診断後 4 年時点の進行に関する 試験開始時の予測因子	6
■ カルビンジンの黒質ドパミンニューロンへの動員は MPTP 誘発性パーキンソニズムに対する保護効果を示す	8
■ ヒト中脳歩行誘発野における正常および病的ニューロン分布	10
■ 米国のパーキンソン病患者の介護提供者における長期の直接的・間接的な経済的負担	12
■ パーキンソン症候群における脳脊髄液由来セルフリーマイクロ RNA のバイオマーカーとしての可能性	14
■ Anle138b は α -シヌクレインのオリゴマー化を調節し、多系統萎縮症マウスモデルの運動機能低下と 神経変性を阻止する	16
■ パーキンソン病患者の意思決定に対する視床下核脳深部刺激術およびレボドパの影響	18
■ 脳コレステロール代謝とパーキンソン病	20
■ Movement Disorders Table of Contents	22

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)】

地中海食への固守は前駆期パーキンソン病の確率の低下と関連する可能性

Mediterranean Diet Adherence Is Related to Reduced Probability of Prodromal Parkinson's Disease

Maria I. Maraki, PhD,¹ Mary Yannakoulia, PhD, Maria Stamelou, MD, PhD, Leonidas Stefanis, MD, PhD, Georgia Xiromerisiou, MD, PhD, Mary H. Kosmidis, PhD, Efthimios Dardiotis, MD, PhD, Georgios M. Hadjigeorgiou, MD, PhD, Paraskevi Sakka, MD, PhD, Costas A. Anastasiou, PhD, Eleni Simopoulou, MD and Nikolaos Scarmeas, MD, PhD

¹Department of Nutrition and Dietetics, Harokopio University, Athens, Greece

Movement Disorders, Vol. 34, No. 1, 2019, pp. 48–57

背景

International Parkinson and Movement Disorder Society は最近、前駆期パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) に関する確率スコア (probability score) の算出方法を発表した。

目的

高齢者集団における前駆期 PD の確率を評価し、地中海食への固守と関連する可能性を検討する。

方法

ギリシアにおける高齢の地域住民を対象としたコホート研究 (Hellenic Longitudinal Investigation of Aging and Diet) のデータを用いた。前駆期 PD の確率は、International Parkinson and Movement Disorder Society の研究向け基準に従って算出した。詳細な食物摂取頻度調査票を用いて食事を評価し、地中海食固守スコアを算出した (スコア範囲: 0 ~ 55, スコアが高いほど固守率が高い)。

結果

65 歳以上の非 PD 被験者 1,731 例 (男性: 41%) にお

ける前駆期 PD の確率は中央値で 1.9% であり、範囲は 0.2 ~ 96.7% であった。地中海食への固守率が高い群では、前駆期 PD の確率が低く ($p < 0.001$, Kruskal-Wallis 検定), この確率の低下の主因は、前駆期 PD の非運動性マーカー (抑うつ, 便秘, 排尿障害および日中の眠気) の抑制にあった。地中海食スコアが 1 単位上昇すると、前駆期 PD の確率は 2% 低下した ($p < 0.001$, 線形回帰分析, 教育年数およびエネルギー摂取量で補正)。地中海食への固守が最高四分位の被験者では、最低四分位の被験者と比較した場合、前駆期 PD の確率は約 21% 低かった。

結論

地中海食に対する固守は、高齢者における前駆期 PD の確率の低下と関連する。この関連性の潜在的な因果関係や、地中海食が PD の発症の遅延または発症率の低下と関連するか否か、また、背景にある神経生物学的機序を明らかにするためには、さらに研究が必要である。

(監訳: 梶 龍児)

● KEY WORD ● 高齢者, 地中海, 神経変性, 栄養, 前駆期

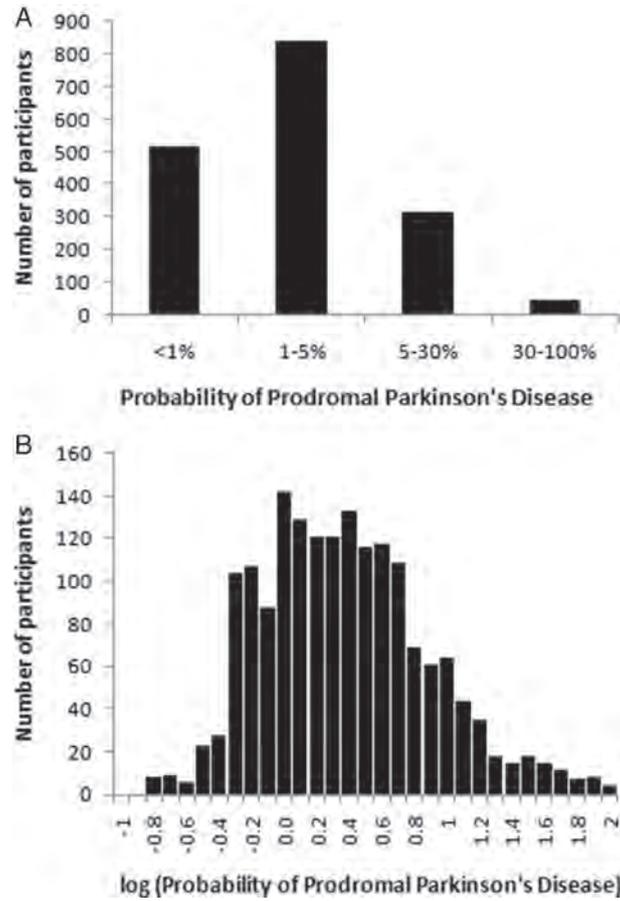


Figure 1 高齢者における International Parkinson and Movement Disorders Society の研究向け基準による前駆期 PD の確率スコアの分布 (A: 確率データ, B: 対数変換した確率データ)

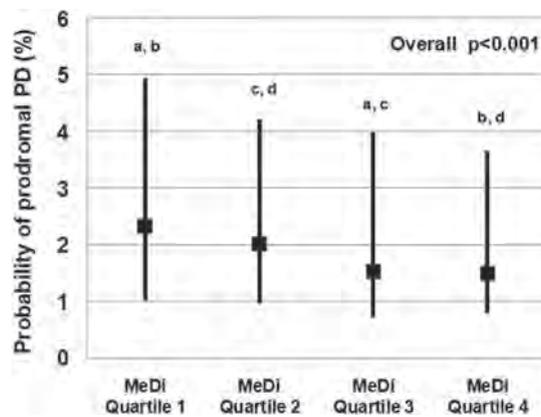


Figure 2 地中海食 (Mediterranean Diet; MeDi) スコアの四分位別の高齢者における International Parkinson and Movement Disorder Society の研究向け基準による前駆期 PD の確率。値は中央値である (第 1 四分位 (Q1), 第 3 四分位 (Q3))。Kruskal-Wallis 検定による p 値を示す。同じ上付き文字を付した値は、事後の Mann-Whitney 順位検定で、互いに統計学的に有意に異なることを示す (多重比較に関する Bonferroni の修正)。MeDi スコア範囲: 第 1 四分位 (Quartile 1): 17 ~ 30, 第 2 四分位 (Quartile 2): 31 ~ 33, 第 3 四分位 (Quartile 3): 34 ~ 36, 第 4 四分位 (Quartile 4): 37 ~ 46。

ライフスタイルとパーキンソン病の進行および死亡との関連性

The Association Between Lifestyle Factors and Parkinson's Disease Progression and Mortality

Kimberly C. Paul, PhD,¹ Yu-Hsuan Chuang, PhD, I-Fan Shih, PhD, Adrienne Keener, MD, Yvette Bordelon, MD, PhD, Jeff M. Bronstein, MD, PhD, and Beate Ritz, MD, PhD

¹Department of Epidemiology, UCLA Fielding School of Public Health, Los Angeles, California, USA

Movement Disorders, Vol. 34, No. 1, 2019, pp.58–66

背景

ライフスタイルはパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の発症に関与する可能性があるが、その進行に影響を及ぼす因子についてはほとんど知られていない。本研究の目的は、カフェインまたはアルコールの摂取、身体活動または喫煙が、PD 患者の進行および生存率に関連するか否かを検討することである。

方法

地域社会ベースの前向きコホート (360 例) において、コーヒー、茶およびアルコールの生涯にわたる摂取、喫煙および身体活動を評価した。すべての PD 患者を対象に、死亡に関する受動的 (passive) な追跡調査を実施した (2001 ~ 2016 年)。244 例については 5.3 ± 2.1 [平均値 \pm 標準偏差 (SD)] 年間 (2007 ~ 2014 年)、能動的 (active) な追跡調査を実施した。運動障害専門医が運動機能 (Hoehn & Yahr 分類) および認知機能 (Mini-Mental State Exam) を反復して評価した。解析には、Cox 比例ハザードモデルおよび打ち切りに対応するための逆確率重み付け法を用いた。

結果

コーヒー、カフェイン含有茶、中程度のアルコール摂取、および身体活動は、少なくとも 1 項目の転帰に関し

て保護的な効果を示した。喫煙と高度のアルコール摂取はリスク上昇と関連した。コーヒーは、HY 病期 III に達するまでの期間 (ハザード比: 0.52, 95% 信頼区間: 0.28 ~ 1.01)、認知機能低下 (ハザード比: 0.23, 95% 信頼区間: 0.11 ~ 0.48) および死亡 (ハザード比: 0.47, 95% 信頼区間: 0.32 ~ 0.69) に関して保護的な効果を示した。蒸留酒を全く飲まない者および高度飲酒者では、中等度の飲酒者との比較において、HY 分類 III のリスクが高かった (それぞれ、ハザード比: 3.48, 95% 信頼区間: 1.90 ~ 6.38, ハザード比: 2.16, 95% 信頼区間: 1.03 ~ 4.54)。競技スポーツの経験は、認知機能低下 (ハザード比: 0.46, 95% 信頼区間: 0.22 ~ 0.96) および HY 分類 III (ハザード比: 0.42, 95% 信頼区間: 0.23 ~ 0.79) に関して保護的な効果を示し、同様に、代謝当量時間で評価した身体活動も保護的な効果を示した。現在の喫煙は、より速やかな認知機能低下と関連した (ハザード比: 3.20, 95% 信頼区間: 1.02 ~ 10.01)。

結論

今回の地域社会ベースの研究から、ライフスタイルが PD の進行および死亡に影響を及ぼすことが示唆された。

(監訳: 坪井 義夫)

● KEY WORD ● アルコール, コーヒー, 認知機能, パーキンソン病, 進行

Table 1 患者コホートの特徴

Characteristic	Mean (SD) or n (%)	Lifestyle factor distribution by median level			
		Duration (y)	Never	<Median	≥Median
PD patient cohort (n = 244)					
Age at diagnosis	66.9 (9.9)				
Sex, male	139 (57)				
European ancestry	195 (80)				
PD duration, baseline exam (y)	2.1 (1.5)				
Follow-up, years	5.3 (2.1)				
Years of schooling	13.7 (4.4)				
Caffeinated coffee		40.1 (19.8)	34 (14)	104 (43)	106 (43)
Caffeinated tea		31.1 (23.3)	67 (27)	80 (33)	93 (39)
Alcohol, ever	221 (91)				
Alcohol, weekly	159 (65)				
Beer (drinks/day)		21.9 (21.4)	94 (39)	80 (33)	70 (29)
Wine (drinks/day)		20.1 (20.4)	104 (43)	67 (28)	72 (30)
Liquor (drinks/day)		21.2 (21.2)	102 (42)	74 (30)	68 (28)
Physical activity, MET-h/wk (IQR)	1.01 (1.2)		N/A	126 (53)	113 (47)
Competitive sports, ever	117 (49)				
Smoking, never	133 (55)				
Former	101 (41)				
Current (at baseline)	10 (4)				
Pack-years	9.4 (19.6)				
MMSE cognition score (n = 242)					
Mean change on MMSE, per 5 years	-1.3 (4.8)				
Cognitive decline (≥4 points in score)	50 (21)				
Observed time from baseline exam (y) ^a	5.1 (2.2)				
Mean change on MMSE, per 5 years among those with cognitive decline	-6.4 (7.1)				
Hoehn & Yahr (n = 243)					
Baseline H&Y ≥ 3	31 (13)				
Conversion from <3 to ≥3	77 (32)				
Observed time from baseline exam (y) ^a	4.7 (2.0)				
Survival					
Registered deaths — PD patients (n = 360)					
Age at death/censor (y)	78.3 (9.1)				
Registered deaths — controls (n = 341)					
Age at death/censor (y)	78.7 (11.5)				

MMSE = Mini-Mental State Exam, H&Y = Hoehn & Yahr 病期, N/A = 該当せず。

^a 事象または打ち切りまでの観察時間であり, 試験開始時に事象が認められた患者は除外した。

Table 2 PD 患者および地域住民の対照被験者におけるライフスタイルと死亡との関連性 (ハザード比 (hazard ratio; HR) および 95%信頼区間 (confidence interval; CI))

Lifestyle factor	Mortality			
	PD patients (n = 360)		Controls (n = 341)	
	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
Caffeinated coffee				
Ever (vs never)	0.47 (0.32-0.69)	9.9 × 10 ⁻⁰⁵	0.56 (0.28-1.12)	0.10
Never vs < median (cups/day) ^a	2.37 (1.57-3.58)	4.5 × 10 ⁻⁰⁵	1.23 (0.57-2.68)	0.60
≥Median vs < median (cups/day) ^a	1.30 (0.94-1.79)	0.11	0.67 (0.38-1.19)	0.18
Caffeinated tea				
Ever (vs never)	0.67 (0.48-0.93)	0.02	0.91 (0.51-1.61)	0.74
Never vs < median (cups/day) ^a	1.81 (1.23-2.65)	0.003	1.01 (0.52-1.94)	0.98
≥Median vs < median (cups/day) ^a	1.41 (0.97-2.03)	0.07	0.77 (0.42-1.44)	0.42
Alcohol				
Ever (vs never)	0.67 (0.42-1.07)	0.10	0.42 (0.20-0.92)	0.03
Weekly (vs never weekly)	0.72 (0.51-1.00)	0.05	0.82 (0.46-1.48)	0.52
Beer				
Ever (vs never)	0.71 (0.51-0.99)	0.04	0.88 (0.48-1.64)	0.71
Never vs < median (cups/day) ^a	1.54 (1.07-2.22)	0.02	1.21 (0.62-2.35)	0.58
≥Median vs < median (cups/day) ^a	1.39 (0.92-2.09)	0.12	1.09 (0.57-2.09)	0.79
Wine				
Ever (vs never)	0.66 (0.49-0.89)	0.006	0.46 (0.27-0.76)	0.003
Never vs < median (cups/day) ^a	1.35 (0.95-1.91)	0.09	2.03 (1.11-3.73)	0.02
≥Median vs < median (cups/day) ^a	0.76 (0.51-1.13)	0.17	0.72 (0.36-1.44)	0.35
Liquor				
Ever (vs never)	0.73 (0.54-0.98)	0.04	0.50 (0.29-0.84)	0.009
Never vs < median (cups/day) ^a	1.46 (1.02-2.07)	0.04	1.86 (1.00-3.48)	0.05
≥Median vs < median (cups/day) ^a	1.11 (0.75-1.63)	0.60	0.75 (0.38-1.47)	0.40
Physical activity				
Competitive sports, ever (vs never)	0.71 (0.52-0.99)	0.04	1.11 (0.65-1.92)	0.70
MET-h/wk (IQR)	0.93 (0.78-1.11)	0.41	1.29 (0.97-1.72)	0.08
≥Median MET-h/wk (vs < median)	0.82 (0.60-1.12)	0.20	1.70 (0.98-2.94)	0.06
Smoking				
Pack-years (per 10)	1.12 (1.06-1.19)	6.2 × 10 ⁻⁰⁵	1.09 (0.98-1.21)	0.12
Former (vs never)	1.47 (1.08-1.99)	0.01	2.15 (1.21-3.81)	0.009
Current, at baseline (vs never)	1.90 (0.84-4.30)	0.12	2.32 (0.88-6.08)	0.09

^a 試験開始時のコホートにおける生存期間で重み付けした 1 日あたり平均飲酒量 (> 0) の中央値であり, 患者および対照被験者別に示す。中央値未満 (< median) を飲酒なし (never) および中央値以上 (≥ median) と比較した。

死亡との関連性は, 試験開始時のコホート全体で評価した。

モデルは, 診断時年齢, 性別, ヨーロッパ系の人種, 教育期間の年数, 喫煙歴, 心臓発作・脳卒中・癌・COPD/ 肺気腫・2 型糖尿病の既往歴, 職業性殺虫剤曝露 [職業曝露マトリックス (job exposure matrix; JEM)] で調整。

パーキンソン病新規発症コホート (DeNoPa) における パーキンソン病診断後 4 年時点の進行に関する 試験開始時の予測因子

Baseline Predictors for Progression 4 Years After Parkinson's Disease Diagnosis in the De Novo Parkinson Cohort (DeNoPa)

Brit Mollenhauer, MD,^{1,2} Johannes Zimmermann, PhD, Friederike Sixel-Döring, MD, Niels K. Focke, MD, Tamara Wicke, MS, Jens Ebentheuer, MD, Martina Schaumburg, MS, Elisabeth Lang, BS, Tim Friede, PhD, and Claudia Trenkwalder, MD, on behalf of the DeNoPa Study Group

¹Paracelsus-Elena-Klinik, Kassel, Germany

²Department of Neurology, University Medical Centre Goettingen, Goettingen, Germany

Movement Disorders, Vol. 34, No. 1, 2019, pp.67-77

目的

本研究の目的は、早期パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) において、健常対照被験者と比較し、(1) 運動症状および認知機能症状の年間進行速度と、(2) 進行の様々な様式に関する試験開始時の予測因子を検討することである。

方法

計 135 例の新規発症 PD 患者および 109 例の健常対照被験者 (De Novo Parkinson コホート) を試験開始時および 24 および 48 ヶ月後に比較検討した。運動症状の進行と認知機能低下の評価では、Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III (運動機能) (MDS-UPDRS III) および Mini-Mental Status Examination (MMSE) を用いた。進行の予測では、試験開始時の変

数として、社会人口学的因子、併存疾患、運動症状 / 非運動症状、ポリグラフ検査、MRI、血清および脳脊髄液 (cerebrospinal fluid; CSF) 中臨床検査バイオマーカーを用いた。

結果

PD 患者の症状は 4 年間に於いて、MDS-UPDRS III で年間 1.8 ポイント、MMSE で年間 0.2 ポイント悪化した。PD の運動症状の悪化に関する試験開始時の予測因子は、男性、起立性血圧低下、冠動脈疾患の診断、高血圧、血清尿酸値上昇、CSF 中ニューロフィラメント軽鎖値上昇であった。PD における認知機能低下の予測因子は、高度のアルコール依存の既往、現在の糖尿病診断、高血圧、睡眠時周期的四肢運動指数の上昇、MRI による海馬体積の低下、試験開始時の尿酸値、C 反応性蛋白質値、高密

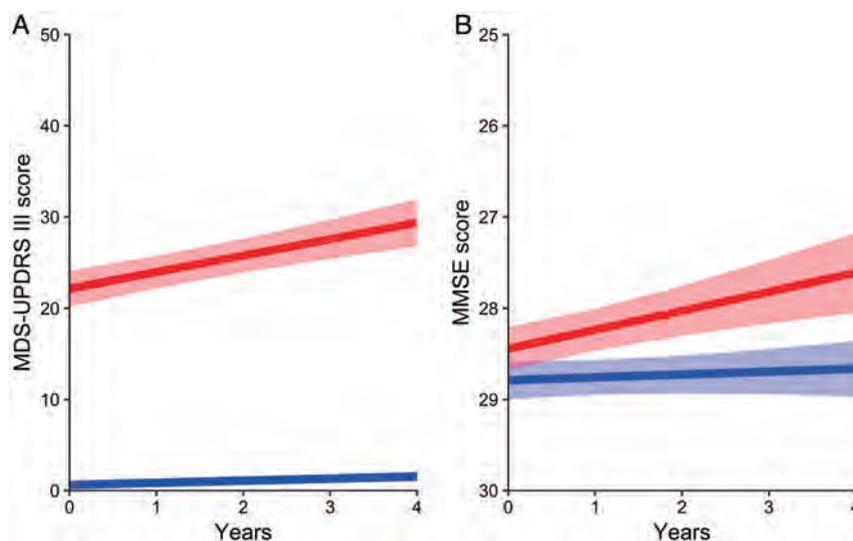


Figure 1 PD 患者 (赤色) および健常対照被験者 (青色) の試験開始時から 48 ヶ月後の追跡調査時における (A) MDS-UPDRS III スコアおよび (B) MMSE スコアの進行の推定値。網掛け部分は 95% 信頼区間である。

度リポ蛋白質 (high density lipoprotein; HDL) コレステロール値および血糖値の上昇であった。

結論 -----
疾患進行を速めるリスクマーカーとして、心血管リスク因子、血糖調節異常、尿酸代謝および炎症が特定された。

今回特定された一連のリスクパラメータは、本研究で継続する追跡調査および別個の患者コホートにおいて、妥当性を検証する必要がある。

(監訳：近藤 智善)

● KEY WORD ● コホート研究, 転帰評価, パーキンソン病 / パーキンソニズム

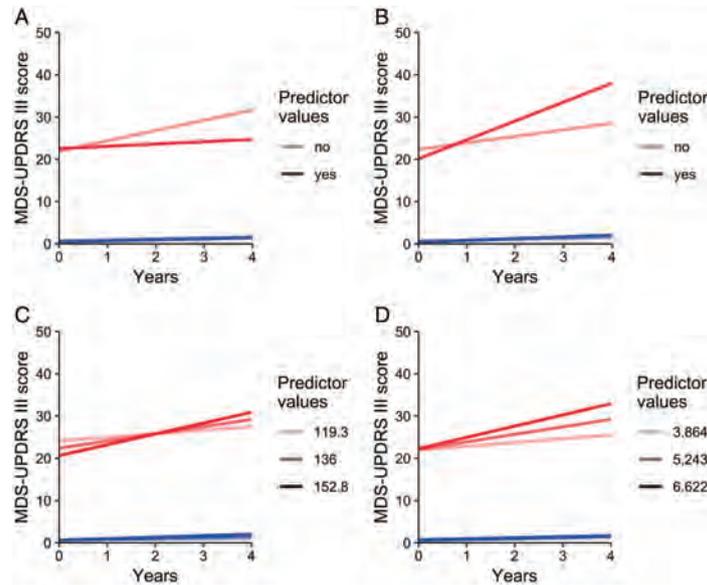


Figure 2 PD 患者 (赤色) および健常対照被験者 (青色) における運動症状進行 (MDS-UPDRS III による) の統計的に有意な試験開始時の予測因子 (潜在成長曲線モデル) : (A) 女性の性別, (B) 冠動脈性心疾患の診断, (C) 血圧 (収縮期), (D) 血清尿酸値。PD 群における低値 (-1 標準偏差), 平均値 (M) および高値 (+1 標準偏差) に基づき, 予測因子の 3 つの値を選択した。

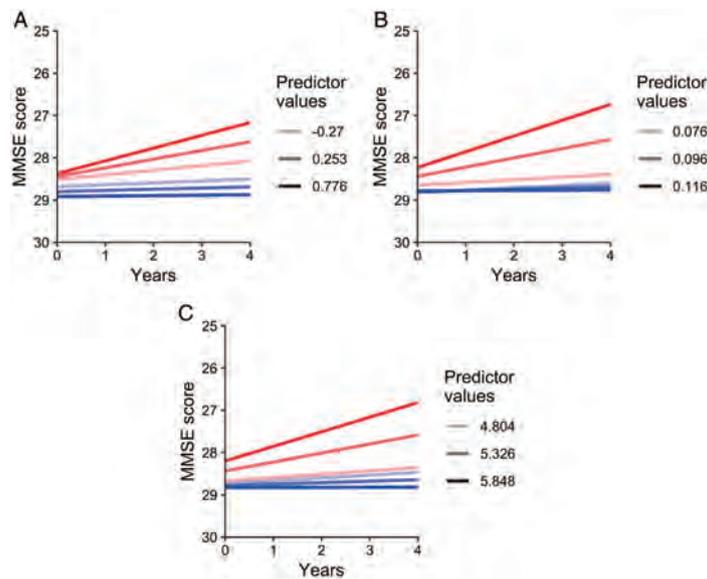


Figure 3 PD 患者 (赤色) および健常対照被験者 (青色) における認知機能低下 (MMSE による) の統計的に有意な試験開始時の予測因子 (潜在成長曲線モデル) : (A) C 反応性蛋白質, (B) 空腹時血糖値, (C) 糖化ヘモグロビン (HbA1c)。PD 群における低値 (-1 標準偏差), 平均値 (M) および高値 (+1 標準偏差) に基づき, 予測因子の 3 つの値を選択した。

カルビンジンの黒質ドパミンニューロンへの動員は MPTP 誘発性パーキンソンニズムに対する保護効果を示す

Recruitment of Calbindin Into Nigral Dopamine Neurons Protects Against MPTP-Induced Parkinsonism

Ken-ichi Inoue, PhD,^{1,2,3} Shigehiro Miyachi, PhD, Katsunori Nishi, MD, Haruo Okado, MD, PhD, Yuji Nagai, DVM, PhD, Takafumi Minamimoto, PhD, Atsushi Nambu, MD, PhD and Masahiko Takada DDS, PhD

¹Systems Neuroscience Section, Department of Neuroscience, Primate Research Institute, Kyoto University, Inuyama, Aichi, Japan

²Tokyo Metropolitan Institute for Neuroscience, Tokyo Metropolitan Organization for Medical Research, Fuchu, Tokyo, Japan

³PRESTO, Japan Science and Technology Agency, Kawaguchi, Saitama, Japan

Movement Disorders, Vol. 34, No. 2, 2019, pp. 200–209

背景

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の原因は線条体のドパミン欠乏にあるが、これは、黒質緻密部のドパミンニューロンの脱落によるものである。カルシウム結合蛋白質のカルビンジンを発現する黒質ドパミンニューロンの亜集団が PD による障害を選択的に免れることについては、コンセンサスが形成されている。本研究の目的は、通常カルビンジンが存在しないドパミンニューロンに対し、ウイルスベクターを介してカルビンジンの遺伝子を送達することで、ドパミンニューロン変性を阻止できるとの仮説を立て、これを検証することである。

方法

マカクザルの線条体にカルビンジン発現アデノウイルスベクターを注入し、逆行性軸索輸送により黒質ドパミンニューロンの細胞体に送達した。もう1つの方法として、カルビンジン発現レンチウイルスベクターを黒質に直接注入した。この手法は、レンチウイルスベクターが細胞体および樹状突起から主に取り込まれることに基づくものであった。黒質ドパミンニューロン

にカルビンジンが良好に動員されたサルに対し、MPTPを全身投与した。

結果

サルに対し、ベクターを一側性に注入し、MPTPを投与したところ、筋強剛および無動/寡動といったPDの運動障害は主に、カルビンジン非動員大脳半球に対応する四肢に認められた。チロシンヒドロキシラーゼ免疫染色およびドパミントランスポーターPETイメージングのデータでは、カルビンジン動員側の黒質線条体ドパミン系がより良好に保存されていた。これとは逆に、カルビンジンを動員しなかった対照側では、ベクター注入側との比較において、 α -シヌクレイン発現ドパミンニューロンがはるかに多く認められた。

結論

今回の結果から、黒質ドパミンニューロンにカルビンジンを動員することで、PDによる障害の発現に対する保護効果が得られ、PDの新たな予防法となることが示された。

(監訳：高橋 良輔)

● KEY WORD ● カルビンジン, ドパミンニューロン, 非ヒト霊長類, パーキンソン病, α -シヌクレイン

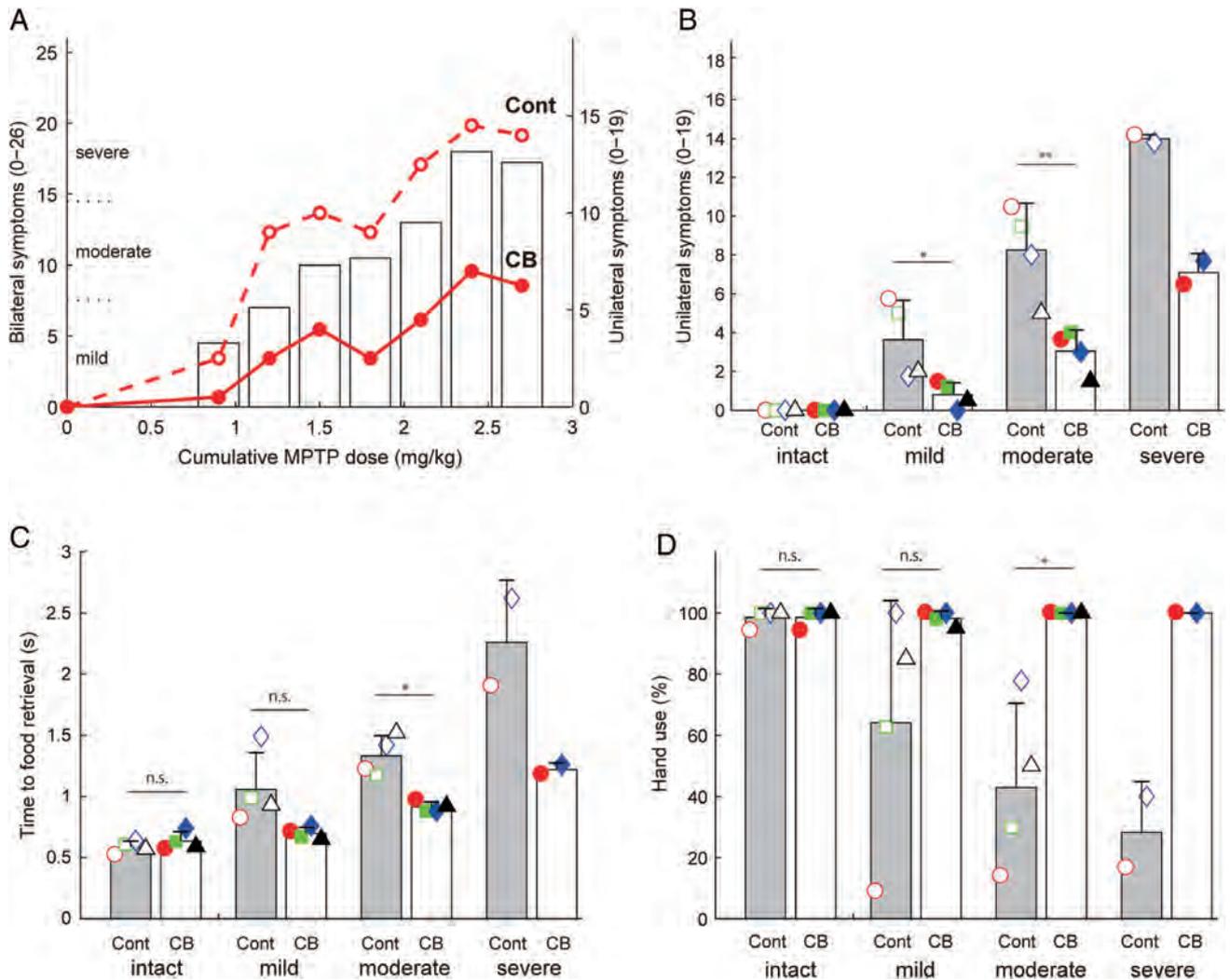


Figure 2 レンチウイルスベクターを黒質に注入したサルにおけるMPTP投与後のパーキンソニズムの全般的進行に対するカルビンジン (calbindin; CB) 動員の保護効果。(A) 代表的なサル (サル6) におけるMPTP投与によるPD症状 (Table S1※ 参照) の用量依存性的変化。両側症状 (白色バー) およびCB動員 (CB, 黒丸と実線) または非動員 (Cont, 白丸と点線) の対側における一側症状をプロットしている。両側症状の総スコアに基づき、パーキンソニズムの全般的進行について4つの病期を設定している (0:「なし」, 1~7:「軽度」, 8~14:「中等度」, 15以上:「重度」)。両側症状および一側症状の各スコアは、少なくとも2日間の分析で得られた平均値である。(B) MPTP投与サル4匹の各病期におけるCB動員 (CB, 黒色記号) または非動員 (Cont, 白色記号) の対側の一側症状。記号 (丸, 四角, 三角および菱形) は各サルのデータを示し、同じ記号は同じサルのデータを示す。各スコアは、各病期における一側症状の平均値である。両側症状および一側症状は少なくとも3日間評価した。(C) 各病期におけるCB動員 (CB, 黒色記号) または非動員 (Cont, 白色記号) の対側の手で食物を獲得するまでの平均時間 (食物獲得試験, Online Methods 参照)。各時間は、各病期における平均値である。食物を獲得するまでの時間は少なくとも3日間評価した。(D) 食物獲得試験における各病期での手の使用の依存性 (CB: CB動員の対側, 黒色記号, Cont: 非動員の対側, 白色記号)。各数値は各病期における平均割合 (%) である。手の使用の依存性は少なくとも3日間評価した。B~Dでは、平均データ (「なし」, 「軽度」および「中等度」の各病期は4匹, 「重度」の病期は2匹) を灰色 (非動員の対側) および白色 (CB動員の対側) バーで示し、エラーバー (標準偏差 (SD)) も示す。* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, 対照側との比較における有意差 (両側分布の対応のあるt検定)。n.s. =有意差なし。

ヒト中脳歩行誘発野における正常および病的ニューロン分布

Normal and Pathological Neuronal Distribution of the Human Mesencephalic Locomotor Region

Sophie B. Sébille, PhD,^{1,2} Anne-Sophie Rolland, PhD, Mathieu Faillot, MD, Fernando Perez-Garcia, MSc, Antoine Colomb-Clerc, PhD, Brian Lau, PhD, Sylvie Dumas, PhD, Sara Fernandez Vidal, PhD, Marie-Laure Welter, MD, PhD, Chantal Francois, PhD, Eric Bardin, PhD, and Carine Karachi, MD, PhD

¹Sorbonne University, Univ. Pierre & Marie Curie Paris 06, Cnrs, Inserm, AP-HP Pitié-Salpêtrière hospital, Brain and Spinal Cord Institute, Paris, France

²Centre de Neuro-Imagerie de Recherche, Paris, France

Movement Disorders, Vol. 34, No. 2, 2019, pp.218–227

背景

大脳脚橋核の脳深部刺激術は、神経変性疾患患者において、ドパミン補充療法に反応しない歩行およびバランス障害の治療に使用されている。しかし、その効果にはばらつきがあり、刺激の標的が解剖学的に明確に特定されていないことが原因である可能性がある。

目的

本研究の目的は、正常なヒト中脳歩行誘発野を構成する大脳脚橋核および楔状核の主要ニューロン集団を特定し、その三次元分布を健常被験者、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者、進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy; PSP) 患者の間で比較することである。

方法

高磁場 MRI、免疫組織化学的手法および in situ ハイブリダイゼーション法を用い、様々な細胞タイプの分布を明らかにした。また、共通の三次元空間内に全データを集約できる新しいソフトウェアを開発し、それを用いて解析した。

結果

中脳歩行誘発野を構成する主要細胞タイプは、コリン作動性、ガンマアミノ酪酸 (gamma-aminobutyric acid; GABA) 作動性およびグルタミン酸作動性ニューロンであり、コリン作動性および GABA 作動性ニューロンの最大密度は大脳脚橋核内吻側部の同様の位置に認められた。コリン作動性および非コリン作動性ニューロンの脱落は、パーキンソン病、進行性核上性麻痺の患者の中脳歩行誘発野に均一に分布しており、残存ニューロンの最大密度の位置は対照被験者と同じであった。大脳脚橋核におけるニューロンの脱落の程度は PSP 患者で最も高く、続いて、転倒を伴う PD 患者で高かった。

結論

コリン作動性および GABA 作動性ニューロンの最大密度は、対照被験者だけでなく病理学的な疾患症例においても、吻側の大脳脚核の同様の位置に認められた。ニューロンの脱落は均一に分布しており、転倒を伴う患者の大脳脚橋核で最も高度であったことから、大脳脚橋核と歩行の間に病態生理学的な関連の可能性が示唆された。

(監訳：宇川 義一)

● KEY WORD ● 楔状核, 歩行障害, パーキンソン病, 大脳脚橋核, 進行性核上性麻痺

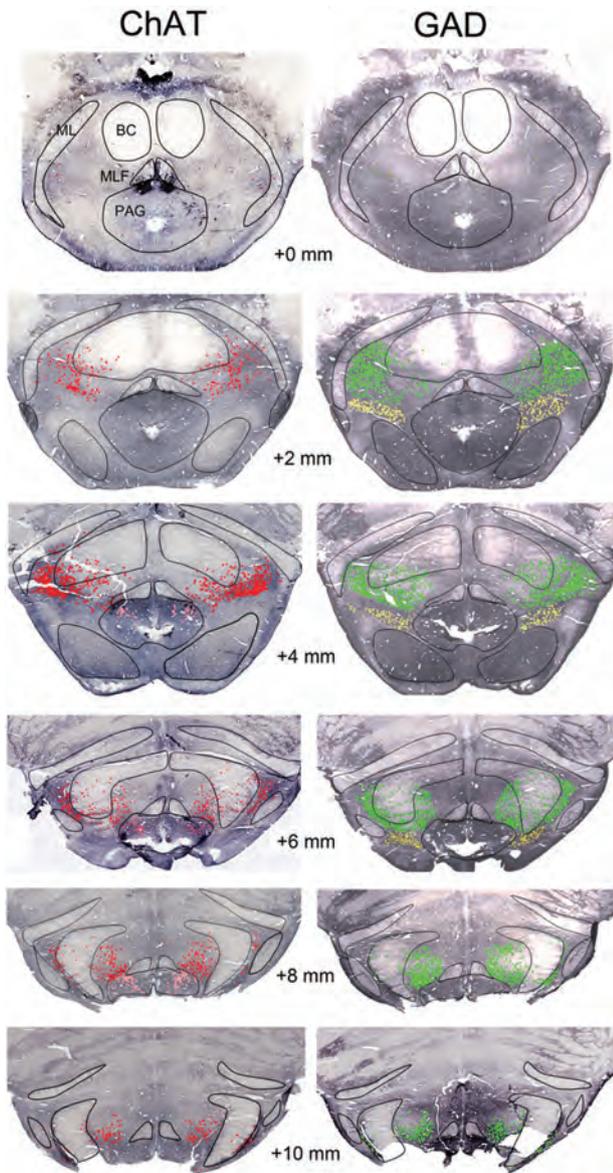


Figure 3 中脳歩行誘発野におけるコリン作動性およびGABA作動性ニューロンの吻側一尾側分布。左：後交連から等間隔（2 mm）に設定した5つの横断像における、大脳脚橋核のChAT陽性ニューロン（赤色）および背外側被蓋核のChAT陽性ニューロン（ピンク色）。右：隣接する5つの横断像における、大脳脚橋核のGAD陽性ニューロン（緑色）および楔状核のGAD陽性ニューロン（黄色）。BC=上小脳脚（結合腕）（brachium conjunctivum）、ChAT=コリンアセチルトランスフェラーゼ（choline acetyl transferase）、GAD=グルタミン酸デカルボキシラーゼ（glutamate decarboxylase）、MLF=内側縦束（medial longitudinal fasciculus）、ML=内側毛帯（medial lemniscus）、PAG=中脳水道周囲灰白質（periaqueductal grey）。

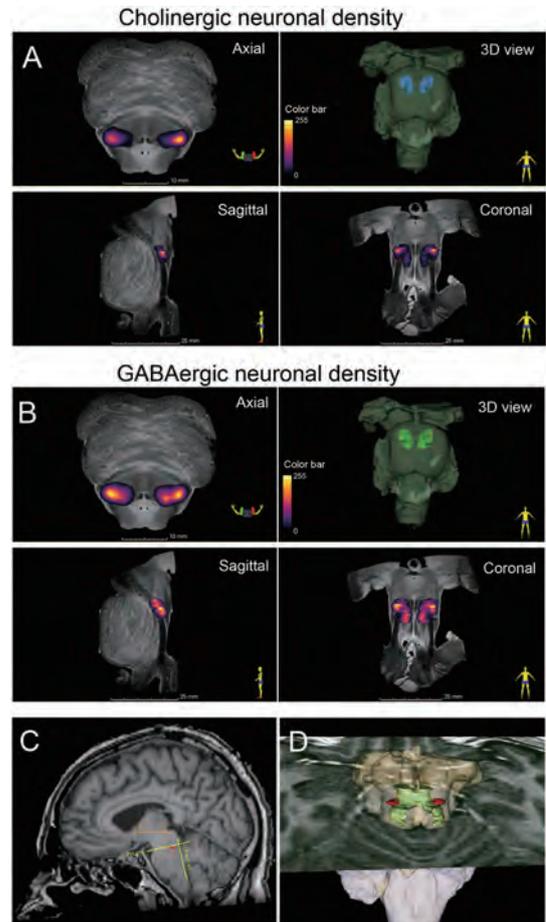


Figure 4 コリン作動性（**A**）およびGABA作動性（**B**）ニューロン密度の三次元画像。密度の三次元マップを11.7T T2強調MRIの横断像、矢状断像および冠状断像の二次元画像に重ね合わせて示し、再構成メッシュを三次元画像の脳幹内に示す。カラーバーの範囲は0（濃紫色、低ニューロン密度）～255（黄色、高ニューロン密度）である。各二次元画像は、各最高密度の位置を選択した。再構成メッシュは、閾値を設定しない密度マップから算出した。（**C**）中脳歩行誘発野におけるコリンアセチルトランスフェラーゼ陽性およびグルタミン酸デカルボキシラーゼ陽性ニューロンの最高密度の位置。テンプレートの脳幹を、大脳基底核のYeBアトラスの全脳剖検T1強調MRIに対し、矢状断像で融合させた⁴⁶。ニューロン密度のピーク（赤色）の位置は、前交連と後交連の間の交連間の線と、第4脳室底から延長した線が横断する橋中脳接合部を基準として示した。（**D**）脳幹のテンプレートと代表的な被験者1例のMRIおよびCTスキャン画像の融合。脳幹テンプレートにおいて、コリン作動性（黄色）およびGABA作動性ニューロンの高密度ピーク（赤色）と上小脳脚（結合腕）（緑色）の境界を示す。

※日本語版注釈：Figure 4の参考文献は下記をご参照下さい。

46. Yelnik J, Bardinet E, Dormont D, et al. A three-dimensional, histological and deformable atlas of the human basal ganglia. I. Atlas construction based on immunohistochemical and MRI data. *Neuroimage* 2007;34:618-638.

米国のパーキンソン病患者の介護提供者における 長期の直接的・間接的な経済的負担

The Long-Term Direct and Indirect Economic Burden Among Parkinson's Disease Caregivers in the United States

Pablo Martinez-Martin, MD, PhD,¹ Dendy Macaulay, PhD, Yash J. Jalundhwala, PhD, Fan Mu, PhD, Erika Ohashi, BA, Thomas Marshall, PharmD, MS and Kavita Sail, PhD

¹National Center of Epidemiology and CIBERNED, Carlos III Institute of Health, Madrid, Spain

Movement Disorders, Vol. 34, No. 2, 2019, pp.236-245

背景

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) は、進行性で患者の日常生活に影響を与える神経変性疾患であり、患者および介護提供者にとって重い経済的負担を伴う。本研究の目的は、米国における PD 患者の介護提供者の直接および間接的な経済的負担を、PD の初回診断後 5 年間を対象に、背景をマッチさせた対照被験者と比較することである。

方法

1998 年 1 月 1 日～2014 年 3 月 31 日を対象に、PD 患者 (PD の診断を 2 回以上受けている患者とし、初回診断を index date とする) とリンクされた保険契約者 (18～64 歳) を、ある民間保険会社請求データベースから選択し、PD 介護提供者として分類した。適格な PD 介護提供者を、PD 以外の患者の介護提供者である保険契約者 (対照被験者) と 1:5 の比率でマッチさせた。ベースライン時の特徴で補正した多変量回帰分析により、直接費用 [あらゆる原因による保険会社の支払い費用 (医療費および処方費用)、併存疾患に関連した医療費、患者自己負担費用] と間接費用 (身体機能障害および医療に関連した頻繁な欠勤による損失) を推定した。所得の推移についてもコホート間で比較した。

結果

計 1,211 例の適格な PD 介護提供者 (平均年齢: 56

歳, 女性: 54%) を対照被験者 6,055 例とマッチさせた。補正した解析において、PD 介護提供者は、1 年目のあらゆる原因による保険会社の支払い費用 (\$8,999 対 \$7,117) および医療費 (\$7,081 対 \$5,568) が有意に大きく (ともに $p < 0.01$)、また、1～5 年目の各年の処方費用 (1～5 年目の費用の範囲: \$2,506～\$2,573 対 \$1,405～\$1,687) および総自己負担費用 (\$1,259～\$1,585 対 \$902～\$1,192) も大きかった (すべて $p < 0.01$) [一般化線形混合モデル, 年齢, 性別, 地域, 医療保険 (health plan), Charlson Comorbidity Index および index year で補正]。PD 介護提供者の 1～3 年目における各年の補正した間接費用も有意に高く (1～3 年目の費用の範囲: \$2,054～\$2,464 対 \$1,681～\$1,857, すべて $p < 0.05$)、さらに、5 年間の累積所得損失もより大きかった (5 年目までの累積所得損失: \$5,967 対 \$2,634, 相互作用に関して $p = 0.03$) [一般化線形混合モデル, 年齢, 性別, 地域, 医療保険 (health plan), Charlson Comorbidity Index および index year で補正]。

結論

PD 介護提供者は、マッチさせた対照被験者との比較において、直接費用および間接費用が高く、所得損失も大きかった。

(監訳: 山本 光利)

● KEY WORD ● 直接費用, 所得, 間接費用, パーキンソン病, 労働損失

Table 3 5年間の試験期間における補正後の間接費用

Indirect costs ^b	Total indirect costs, ^c mean (95% CI)		
	PD caregivers	Matched controls	P ^e
Year 1	\$2054 (\$1778-\$2412)	\$1709 (\$1526-\$1912)	0.02 ^e
Year 2	\$2148 (\$1804-\$2545)	\$1691 (\$1499-\$1908)	0.01 ^e
Year 3	\$2464 (\$1924-\$3307)	\$1857 (\$1602-\$2176)	0.03 ^e
Year 4	\$1631 (\$1330-\$1997)	\$2089 (\$1654-\$2683)	0.06
Year 5	\$1935 (\$1462-\$2591)	\$2145 (\$1695-\$2727)	0.60

CI = 信頼区間, PD = パーキンソン病。

^a 各患者の試験期間は, index date から, 適格性の喪失, 継続雇用終了または患者が 65 歳になるまでとし, これらのうち最早日までとした (最長追跡調査期間は 5 年間)。

^b すべての費用は, 労働統計局 (Bureau of Labor Statistics) の平均時間あたり賃金データを用い, 2014 年の米ドルに対するインフレーションで補正した

^c 総間接費用は, 身体機能障害および医療関連の頻繁な欠勤による損失の総額として算出した。医療関連の頻繁な欠勤による損失は, 適格性のデータファイルから得た個々の被雇用者の賃金情報および医療関連の欠勤日数に基づき, 算出した。医療関連の欠勤日数は, 就労日の医療サービスの利用 (例: 月曜日～金曜日の外来受診または入院患者との面会) および身体機能障害の発症前の期間 (例: 疾患による 5 日間の欠勤) に基づき, 算出した。この方法では, 各入院日および救急外来受診は丸 1 日の労働損失, 各外来受診 / その他の受診は半日の労働損失とした。

^d p 値は両側であり [一般化線形混合モデル, 年齢, 性別, 地域, 医療保険 (health plan), Charlson Comorbidity Index および index year で補正], PD 介護提供者および対照被験者との間の費用における, プートストラップ法による平均値の差の分布に基づき, 算出した。

^e p < 0.05 で統計的に有意。

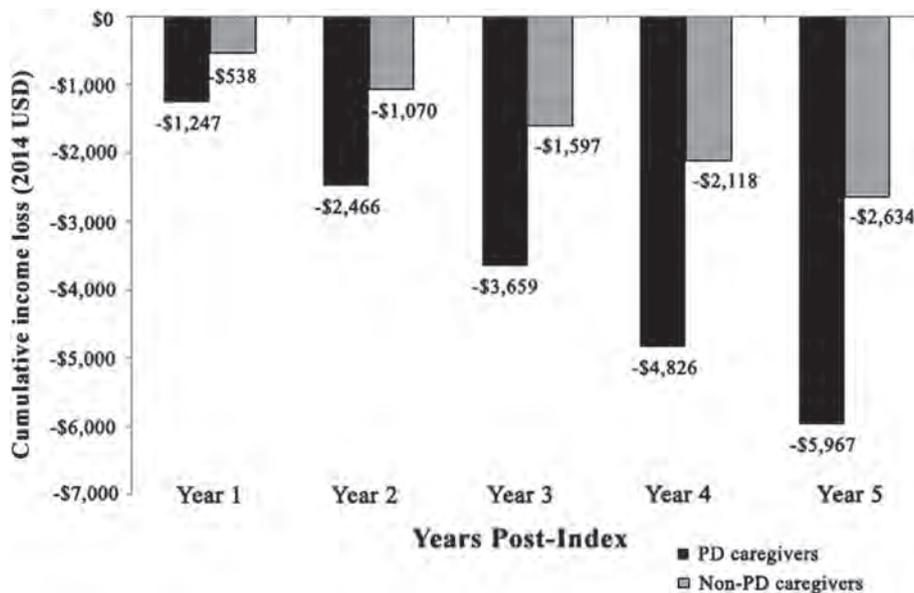


Figure 2 PD 介護提供者およびマッチさせた対照被験者の累積所得損失 (回帰分析で補正) の比較^{a,d}。PD = パーキンソン病, USD = 米ドル。^a 各患者の試験期間は, index date から, 適格性の喪失, 継続雇用終了または患者が 65 歳になるまでとし, これらのうち最早日までとした (最長追跡調査期間は 5 年間)。^b 各患者の適格性のデータ記録から得た雇用者申告による年換算所得 (賃金および給料を含み, 株式オプションなどの可変部分は除く) を使用した。観察期間の各暦年における被雇用者の所得は, データベースの相当する暦年の各月で報告された雇用者申告による年換算所得の平均値として算出した。所得は, 労働統計局 (Bureau of Labor Statistics) の消費者物価指数を用い, 2014 年の米ドルに対するインフレーションで補正した。^c 使用した回帰モデルは, ガンマ分布と対数リンク (log link) を伴う一般化線形混合モデルであり, PD 介護提供者とマッチさせた対照被験者との間の所得の相関, また, 所得の反復測定による患者内の相関について示した。^d 提示した回帰分析で補正した年間所得は, 所得分布の歪みに対処するために相乗平均を示している。これらは, 患者間の自然対数 (ln) 年間所得) の平均値を求めた後, この平均値を累乗して算出した。

パーキンソン症候群における脳脊髄液由来セルフリーマイクロRNAのバイオマーカーとしての可能性

The Biomarker Potential of Cell-Free MicroRNA From Cerebrospinal Fluid in Parkinsonian Syndromes

Charlotte Starhof, MD,¹ Anne-Mette Hejl, MD, PhD, Niels H.H. Heegaard, DMSc, DSc, MD, Anting L. Carlsen, PhD, Mark Burton, PhD, Berit Lilje, PhD, and Kristian Winge, MD, PhD

¹Department of Neurology, Bispebjerg University Hospital, Copenhagen, Denmark

Movement Disorders, Vol. 34, No. 2, 2019, pp.246–254

背景

マイクロRNA (microRNA; miRNA) は、蛋白質合成の転写後調節に関与する低分子ノンコーディングRNAである。細胞外 miRNA は、体液中において安定な形で利用できる。

目的

本研究の目的は、バイオマーカーとしての可能性を有する脳脊髄液 (cerebrospinal fluid; CSF) 中 miRNA を単独および/またはサブセットとして特定し、これらの miRNA が特異的に関与する推定上の病態生理学的経路を明らかにすることである。

方法

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者、多系統萎縮症 (multiple system atrophy; MSA) 患者、進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy; PSP) 患者および対照被験者を対象に、2段階の探索的試験を実施した。第1段階では、予備的コホート (40例) を対象に、372の miRNA をスクリーニングし、CSF 中 miRNA のプロファイルを特定した。第2段階では、独立した試験コホートを対象に、CSF (118例) およびエチレンジアミン四

酢酸血漿 (114例) において、結果の妥当性を検証した。この試験コホートでは46の miRNA を検討したが、うち26の miRNA は予備的コホートから選定し、残りの20の miRNA は既発表論文に基づき追加した。最も診断精度の高い miRNA 識別対象を、年齢および性別で補正した多変量ロジスティック回帰モデルで特定した。

結果

受信者動作特性 (ROC) 曲線で評価したところ、CSF 中の3つの miRNA からなる miRNA 1セットにより、対照被験者から PD 患者および MSA 患者を良好な診断精度で鑑別できた。PD 患者と対照被験者とを鑑別する miRNA は、miR-7-5p, miR-331-5p および miR-145-5p (曲線下面積 = 0.88) であった。MSA 患者と対照被験者とを鑑別する miRNA は、miR-7-5p, miR-34c-3p および miR-let-7b-5p (曲線下面積 = 0.87) であった。MSA 患者と PD 患者とを最も良好に鑑別する識別対象は、2つの miRNA, すなわち miR-9-3p および miR-106b-5p であった (曲線下面積 = 0.73)。CSF 中 miRNA の miR-106b-5p は、単独で PD 患者と PSP 患者とを最も良好に鑑別した (曲線下面積 = 0.85)。

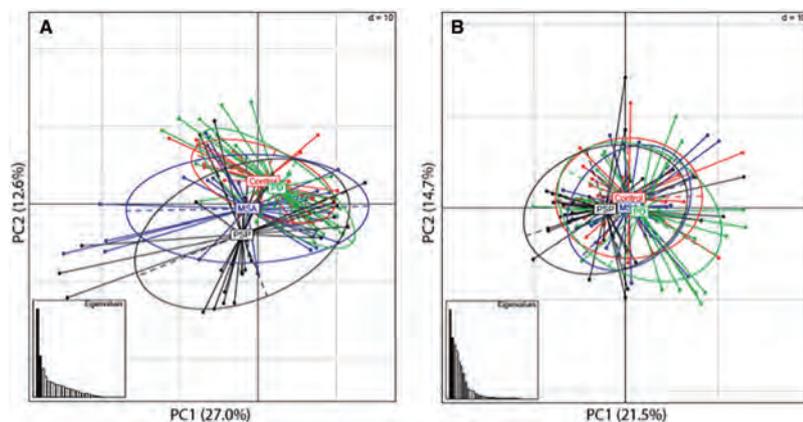


Figure 1 46のCSF中および血漿中miRNAプロファイルの主成分分析 (principal component analysis; PCA) プロット。(A) CSF中および(B)エチレンジアミン四酢酸 (ethylenediaminetetraacetic acid; EDTA) 血漿中における46のmiRNAのプロファイルを示すPCA。プロットは第1主成分と第2主成分 (x軸=主成分 (principal component; PC) 1, y軸=PC2) を示す。括弧内の数値は、各軸が説明する全分散の割合である。挿入図は固有値のプロファイルを示し、黒色バーはプロットしたPC、灰色バーはPCAで保持したPCである。CSFおよび血漿の両方で、PCAプロットは重複パターンを示し、検討した群間は鑑別できない。

結論 -----
 CSF 中 miRNA の特異的な 3 つの組み合わせの発現レベルにより、 α -シヌクレイノパチー (PD および MSA) 患者と対照被験者とを良好に鑑別できる。本研究の結果

の妥当性は、より大規模な独立したコホートで検証する必要がある。

(監訳：服部 信孝)

KEY WORD バイオマーカー, CSF, マイクロ RNA, 多系統萎縮症, パーキンソン病

Table 1 試験コホートの背景因子

	PD	MSA	PSP	Controls	P Value
N (male)	37 (25)	29 (10)	32 (22)	23 (11)	0.017 ^a
Age at sampling (years), mean (SD)	66.3 (12.0)	63.2 (11.9)	69.4 (5.6)	41.5 (17.6)	<0.001 ^a
Disease duration (years), mean (SD)	6.9 (3.8)	5.5 (2.3)	4.7 (2.4)	—	0.010 ^a
Follow-up time (months), mean (SD)	10.7 (10.3)	17.9 (16.7)	20.8 (14.9)	—	0.010 ^a
H & Y stage, median, (IQR)	2 (1)	3 (1)	3 (1)	—	0.001 ^a
L-dopa dose equivalents, mg, SD	536.6 (413.1)	554.9 (440.7)	311.4 (369.3)	—	0.033 ^a
Total alpha-synuclein, ng/mL, median (SD)	898.5 (872.4)	647.2 (627.1)	850.4 (815.6)	1,139.5 (760.8)	0.222
Total protein, CSF, g/L, mean (SD)	0.53 (0.34)	0.52 (0.24)	0.62 (0.27)	0.44 (0.17)	0.418

CSF 中総蛋白質は 11 試料、 α -シヌクレインは 6 試料において欠測。IQR = 四分位範囲, SD = 標準偏差, ns = 有意差なし。
 *0.05 水準で有意 (χ^2 検定, Fisher の直接確率検定, Kruskal-Wallis 検定, Benjamini-Hochberg 法による多重比較の補正)。

Table 2 試験コホートの 90%以上の CSF 試料で検出された miRNA

	Count	Median Normalized Cq Values				Fold Change* (2 ^{-$\Delta\Delta$Cq})				Kruskal-Wallis P Value	FDR q Value	Pilot Cohort Y/N
		MSA	PD	PSP	SC	MSA-PD	MSA-SC	PD-SC	PD-PSP			
miR-106b-5p	118	-5.15	-4.18	-9.07	-5.18	0.51	1.02	2.00	29.65	<0.001	<0.001	Y
miR-184	117	-4.57	-6.24	-3.97	-6.61	3.18	4.11	1.29	0.21	<0.001	0.003	N
miR-218-5p	118	5.53	5.54	5.64	5.07	0.99	1.38	1.39	0.93	0.001	0.007	Y
miR-7-5p	118	4.86	4.57	4.91	4.13	1.22	1.66	1.36	0.79	0.001	0.007	Y
miR-99a-5p	115	-3.92	-3.91	-3.87	-3.16	0.99	0.59	0.59	0.97	0.005	0.030	Y
let-7b-5p	111	-7.67	-7.07	-6.43	-5.86	0.66	0.29	0.43	0.64	0.007	0.032	Y
miR-331-5p	118	-10.64	-10.35	-10.79	-11.01	0.82	1.29	1.58	1.36	0.014	0.047	N
miR-34c-3p	118	11.56	11.56	11.62	11.15	1.00	1.33	1.33	0.96	0.014	0.047	N
miR-145-5p	111	-7.92	-7.79	-8.03	-6.36	0.91	0.34	0.37	1.18	0.021	0.062	Y
miR-92a-3p	108	-4.55	-4.19	-3.77	-3.87	0.78	0.62	0.80	0.75	0.025	0.067	Y
miR-100-5p	117	-3.30	-3.27	-3.25	-2.57	0.98	0.60	0.62	0.99	0.029	0.071	Y
miR-30b-5p	109	-6.05	-5.70	-5.33	-6.92	0.78	1.83	2.33	0.77	0.032	0.075	Y
miR-19b-3p	117	-3.71	-2.75	-2.83	-2.67	0.51	0.49	0.95	1.06	0.041	0.088	Y
miR-30c-5p	118	5.38	5.44	5.19	5.09	0.96	1.22	1.27	1.19	0.050	0.100	Y
miR-9-3p	113	-5.83	-5.31	-5.60	-5.34	0.70	0.71	1.02	1.22	0.072	0.127	Y
miR-204-5p	118	-0.20	-0.34	-0.32	0.25	1.10	0.73	0.66	0.99	0.153	0.242	Y
miR-106a-5p	106	0.14	0.09	0.38	0.64	1.04	0.71	0.68	0.82	0.565	0.736	Y
miR-873-3p	118	5.68	5.61	5.74	5.59	1.05	1.06	1.01	0.91	0.736	0.870	Y

* 倍率変化は、中央値で補正した発現値から算出した。Y = はい, N = いいえ。

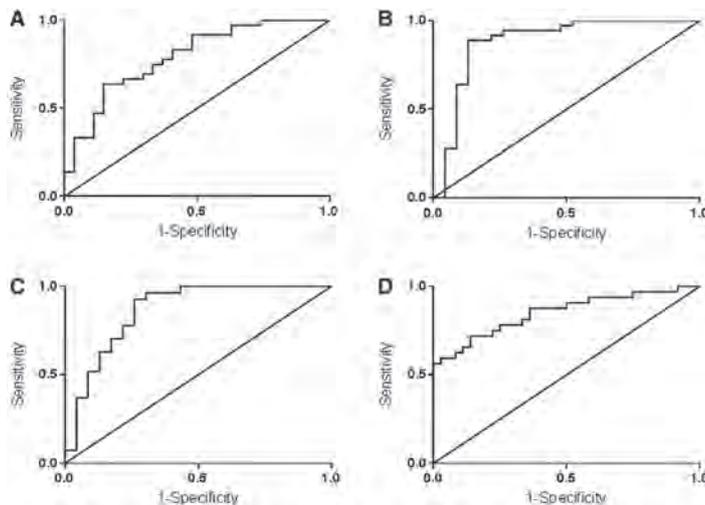


Figure 2 最良の miRNA サブセットの ROC 曲線。補正ロジスティック回帰分析 (年齢, 性別および罹病期間で補正) に基づく最良の CSF 中 miRNA サブセットの ROC 曲線。(A) MSA 対 PD (miR-9-3p および miR-106b-5p, AUC = 0.73, 95%信頼区間 (confidence interval; CI):0.572 ~ 0.858, $p = 0.00878$), (B) PD 対 対照 (miR-7-5p, miR-331-5p および miR-145-5p, AUC = 0.88, 95% CI:0.776 ~ 0.978, $p = 1.885 \times 10^{-7}$), (C) MSA 対 対照 (miR-7-5p, miR-34c-3p および let-7b-5p が最良の組み合わせであった。AUC = 0.87, 95% CI:0.775 ~ 0.974, $p = 2.743 \times 10^{-6}$), (D) PD 対 PSP (miR-106b-5p, AUC = 0.851, 95% CI:0.757 ~ 0.945, $p = 1.402 \times 10^{-7}$).

Anle138b は α -シヌクレインのオリゴマー化を調節し、多系統萎縮症マウスモデルの運動機能低下と神経変性を阻止する

Anle138b Modulates α -Synuclein Oligomerization and Prevents Motor Decline and Neurodegeneration in a Mouse Model of Multiple System Atrophy

Antonio Heras-Garvin, PhD,¹ Daniel Weckbecker, PhD, Sergey Ryazanov, PhD, Andrei Leonov, PhD, Christian Griesinger, PhD, Armin Giese, MD, PhD, Gregor K. Wenning, MD, PhD and Nadia Stefanova, MD, PhD

¹Department of Neurology, Division of Neurobiology, Medical University of Innsbruck, Innsbruck, Austria

Movement Disorders, Vol. 34, No. 2, 2019, pp.255-263

背景

多系統萎縮症 (multiple system atrophy; MSA) は、自律神経障害と重度の運動障害を特徴とする致死的な神経変性疾患である。その主な病理学的所見は、乏突起膠細胞 (oligodendrocyte) における α -シヌクレインの蓄積であり、これがグリアおよびニューロンの機能障害および神経変性をもたらす。これらの所見は、乏突起膠細胞 (oligodendrocyte) にヒト α -シヌクレインを発現するミエリンプロテオリピド蛋白質 (myelin proteolipid protein; PLP) - ヒト α -シヌクレイン (human α -synuclein; h α Syn) マウスモデルでも再現される。現在のところ、MSA に対する有効な疾患修飾療法はない。これまでの実験では、他のプロテノパチーのマウスモデルにおいて、凝集阻害剤 anle138b が神経変性および行動障害を抑制することが示されている。

目的

MSA のマウスモデルで anle138b の治療薬としての可能性を検討する。

方法

2 ヶ月齢の PLP-h α Syn マウスに対し、2 つの異なる用量 (0.6 および 2 g/飼料 kg) において、anle138b 含有ペレットを 4 ヶ月間給餌し、健常対照マウスおよびプラセボペレットを給餌した PLP-h α Syn マウスと比較した。投与終了時、マウスの行動解析および組織学的解析を行った。

結果

PLP-h α Syn マウスに anle138b を投与したところ、いずれの用量においても、運動機能が健常対照マウスのレベルまで改善した。組織学的解析および分子解析では、anle138b 投与マウスにおいて、非投与マウスと比較して α -シヌクレインオリゴマーおよびグリア細胞質内封

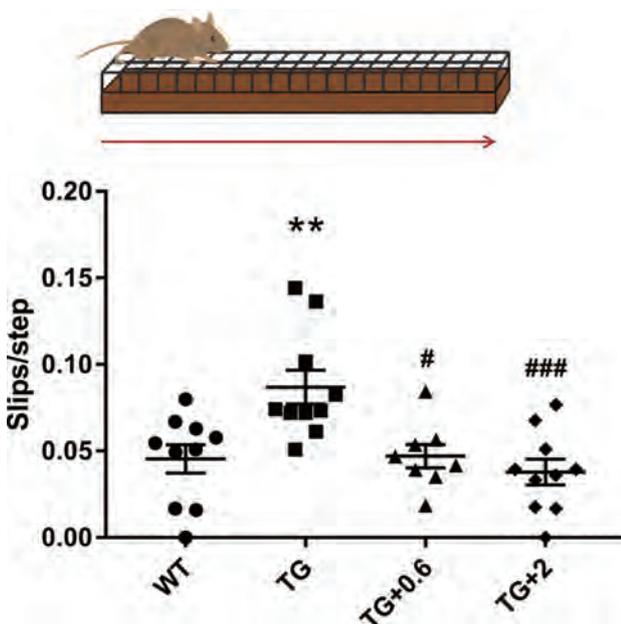


Figure 1 Anle138b 投与は PLP-h α Syn マウスの運動障害を阻止する。行動解析で用いた梁歩行試験 (beam challenge test) の模式図。マウスが梁を渡る際のスリップ回数を測定し、ステップ数あたりの回数として標準化した。実験群あたり 8 ~ 10 匹。エラーバーは平均値の標準誤差 (standard error of the mean; SEM) を示す。分散分析 (analysis of variance; ANOVA), ステップあたりのスリップ回数 / 遺伝子型: ** $p < 0.01$, ステップあたりのスリップ回数 / 投与: * $p < 0.05$, ### $p < 0.001$ (Bonferroni の検定)。WT = 野生型健常対照マウス, TG = プラセボペレットを給餌した PLP-h α Syn マウス, TG+0.6: anle138b 0.6 g/飼料 kg 含有ペレットを給餌した PLP-h α Syn マウス, TG+2: anle138b 2 g/飼料 kg 含有ペレットを給餌した PLP-h α Syn マウス。

入体が有意に減少していた（一元配置分散分析および Bonferroni の検定）。これらのマウスでは、ドパミン作動性ニューロンの保存と、観察された α -シヌクレイン減少と相関を示す（線形回帰分析）黒質のミクログリア活性化の抑制も認められた。

結論

Anle138b の投与により、PLP-h α Syn マウスの α -シヌク

レイン蓄積が減少し、神経保護、ミクログリア活性化の抑制、運動機能の保存の効果が得られる。これらの知見から、MSA を対象とする今後の臨床試験での anle138b の使用が支持される。

（監訳：高橋 良輔）

● KEY WORD ● α -シヌクレイン, anle138b, 運動障害, 多系統萎縮症, 神経変性

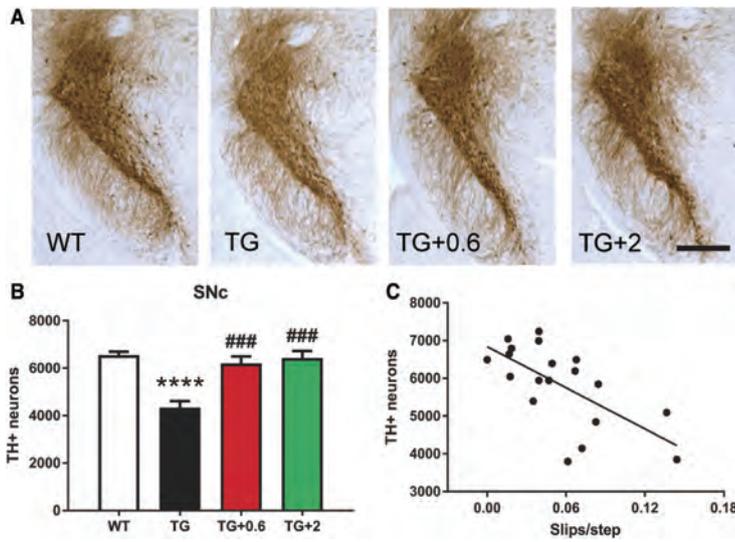


Figure 2 Anle138b は PLP-h α Syn マウスの黒質緻密部におけるドパミン作動性ニューロンの脱落を阻止する。**(A)** チロシンヒドロキシラーゼ (tyrosine hydroxylase; TH) で染色した黒質切片の代表的画像。スケールバー：400 μ m。**(B)** 各群の黒質緻密部全体におけるドパミン作動性 (TH+) ニューロン総数の立体的計数結果。実験群あたり 4~5 匹。エラーバーは平均値の標準誤差 (standard error of the mean; SEM) を示す。分散分析 (analysis of variance; ANOVA), TH+ ニューロン / 遺伝子型: **** $p < 0.0001$, TH+ ニューロン / 投与: ### $p < 0.001$ (Bonferroni の検定)。**(C)** 黒質緻密部の TH+ ニューロン数とステップあたりのスリップ回数との相関分析 (線形回帰分析)。 $p = 0.0021$, $R^2 = 0.4349$ 。

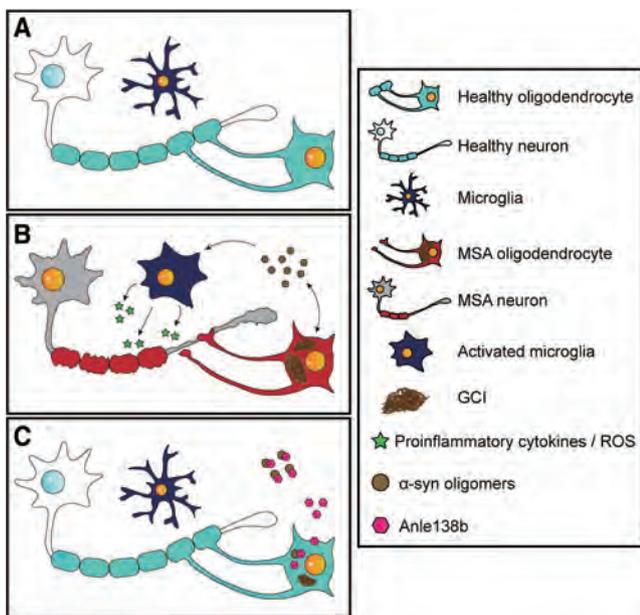


Figure 5 MSA の病態生理学的所見と anle138b の潜在的治療効果。**(A)** 健康状態の中枢神経系の模式図。**(B)** MSA の病理学的機序において、 α -syn は乏突起神経膠細胞 (oligodendrocyte) の細胞質に蓄積し、乏突起神経膠細胞 (oligodendroglia) の機能障害を誘発する。また、 α -syn の毒性オリゴマー分子種も形成され、脳実質を通じて拡大し、ミクログリア活性化と神経炎症を引き起こす。これらのすべての事象が最終的に脱髄と神経変性をもたらす。**(C)** anle138b を投与すると、グリア細胞質内封入体 (glial cytoplasmic inclusion; GCI) や他の毒性 α -syn 分子種の形成が抑制され、MSA 患者の神経炎症、脱髄および神経変性が減弱されると考えられる。

パーキンソン病患者の意思決定に対する 視床下核脳深部刺激術およびレボドパの影響

Effects of Subthalamic Nucleus Stimulation and Levodopa on Decision-Making in Parkinson's Disease

Cyril Atkinson-Clement, MSc, PhD,^{1,2} Émilie Cavazzini, MSc, Alexandre Zénon, MSc, PhD, Tatiana Witjas, MD, PhD, Frédérique Fluchère, MD, PhD, Jean-Philippe Azulay, MD, PhD, Christelle Baunez, MSc, PhD and Alexandre Eusebio, MD, PhD

¹Aix Marseille Université, CNRS, LPL, Aix-en-Provence, France

²Aix Marseille Université, CNRS, INT, Inst Neurosci Timone, Marseille, France

Movement Disorders, Vol. 34, No. 3, 2019, pp.377-385

背景

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) はしばしば行動障害を伴うが、特に、apathy や衝動性など、動機付け行動障害のみられることが多い。これらの障害には薬物治療と脳外科的治療の両者が効果を及ぼす。しかし、視床下核の脳深部刺激術 (subthalamic nucleus deep brain stimulation; STN-DBS) が衝動性行動を引き起こすのか、または抑制するのかについては、なお議論がある。

目的

本研究の目的は、PD 患者の意思決定過程に対する機能神経外科手術の影響を明らかにすることである。

方法

PD 患者 13 例および健常対照被験者 13 例を対象とした。実験課題として、被験者は様々な価値の報酬を得るために、握力計を異なる力で握る動作を行った。課題は、治療なし、L-ドパ投与のみ、STN-DBS のみ、L-ドパ投与 + STN-DBS の 4 つの条件下で実施した。統計解析には、治療条件、報酬の価値、労力レベル、これらの相互作用を含む一般化線形混合モデルを用いた。報酬の価値と要求される労力レベル課題の受け入れ率 [基準に合致した

割合 (%)]、意思決定時間、握力計に加えられた力について解析した。

結果

治療なしの患者では、健常者と比較して、課題の受け入れ率と握力計に加えられた力が低かった。L-ドパ投与のみの患者では、課題の受け入れ率の上昇は認められなかった。STN-DBS を行った場合、L-ドパ投与の併用の有無にかかわらず、すべての評価項目で改善が認められ、患者の行動は健常対照者の行動と区別できなかった。

結論

本研究から、L-ドパ投与は、費用と便益の意思決定過程を完全には回復させないが、STN-DBS は患者の行動を完全に正常化することが示された。これらの結果から、ドパミンは費用と便益の判断に部分的に関与すること、また、STN-DBS は PD 患者の動機付け行動に効果を示し、特定の衝動性行動を改善する可能性があることが示唆される。

(監訳：野元 正弘)

● KEY WORD ● 大脳基底核, 費用と便益, 脳深部刺激術, ドパミン, 労力

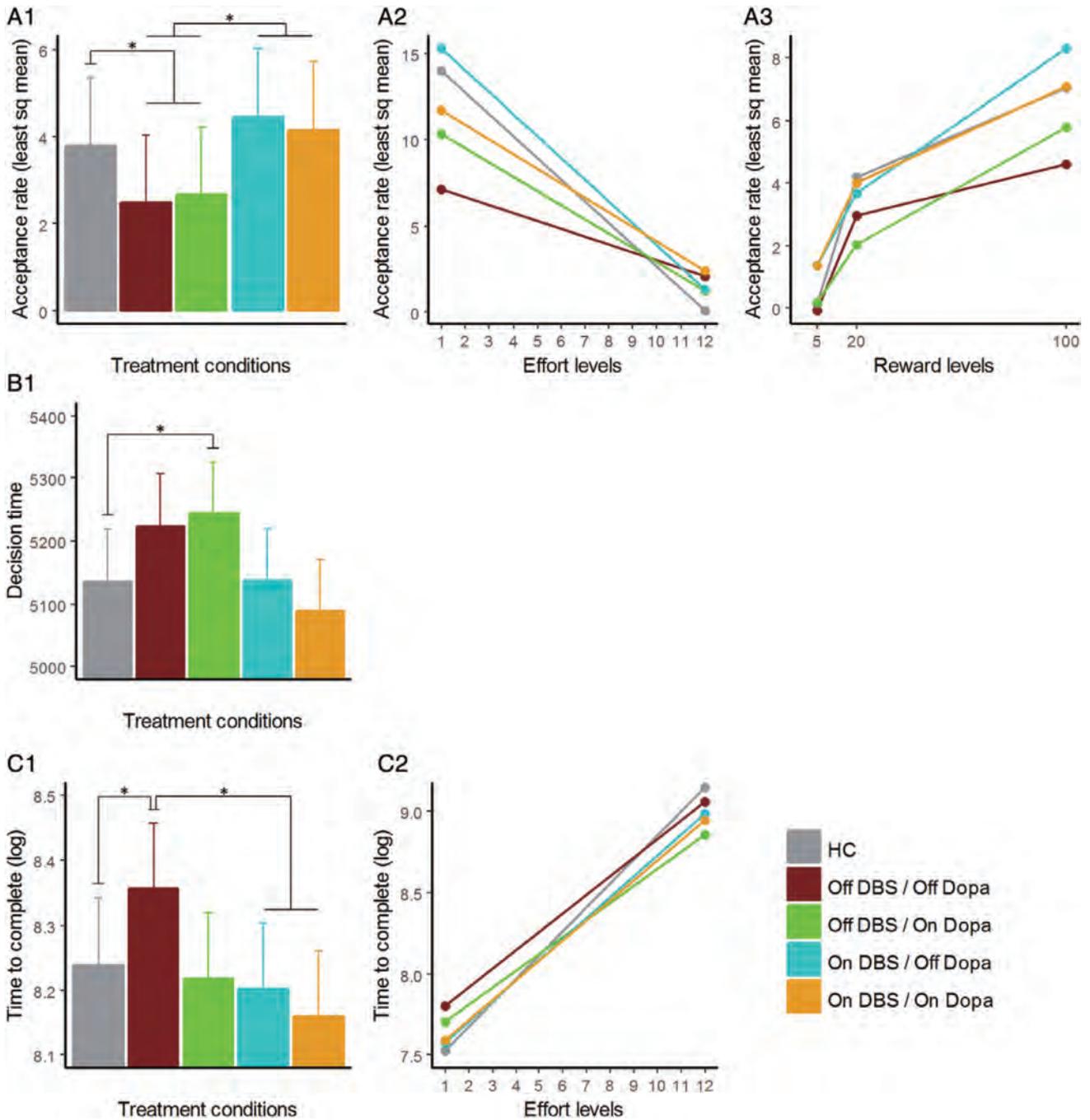


Figure 2 治療 (A1), 必要とされる労力 (A2), 報酬条件 (A3) 別の課題の受け入れ率 (最小二乗平均)。治療 (B1) 別の意思決定時間 (ミリ秒単位)。治療 (C1), 必要とされる労力 (C2) 別の試行完了時間 (対数)。* $p < 0.05$ (一般化線形混合モデルと多重比較に関する Sidak の補正)。

脳コレステロール代謝とパーキンソン病

Brain Cholesterol Metabolism and Parkinson's Disease

Xuemei Huang, MD, PhD,^{1,2,3,4,5} Nicholas W. Sterling, PhD, Guangwei Du, PhD, Dongxiao Sun, PhD, Christina Stetter, BS, Lan Kong, PhD, Yusheng Zhu, PhD, Jeffery Neighbors, PhD, Mechelle M. Lewis, PhD, Honglei Chen, PhD, Raymond J. Hohl, MD, PhD and Richard B. Mailman, Ph.D.

¹Department of Neurology, Pennsylvania State University, Hershey, Pennsylvania, USA

²Department of Neurosurgery, Pennsylvania State University, Hershey, Pennsylvania, USA

³Department of Radiology, Pennsylvania State University, Hershey, Pennsylvania, USA

⁴Department of Pharmacology, Pennsylvania State University, Hershey, Pennsylvania, USA

⁵Department of Kinesiology, Pennsylvania State University, Hershey, Pennsylvania, USA

Movement Disorders, Vol. 34, No. 3, 2019, pp.386-395

背景

循環血中コレステロール濃度はパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) と関連することが報告されているが、脳生理との直接的な関連は認められていない。

目的

脳コレステロール代謝が PD と関連するか否かを評価する。

方法

PD 患者 60 例と対照被験者 64 例を大学関連の運動障害クリニックにおいて登録した (2009 ~ 2012 年)。PD 患者 35 例と対照被験者 33 例が約 36 ヶ月後に再受診した。空腹時血漿中 (S)24-OH- コレステロール (脳由来コレステロール代謝体) および 27-OH- コレステロール (末梢コレステロール代謝体) を定量した。PD に関するオッズ比を、潜在的交絡因子で補正したロジスティック回帰

モデルにより算出した。オキシステロールと臨床評価項目との関連性について Spearman 相関係数を用いて検討した。

結果

PD 患者の平均年齢は 63.8 ± 8.3 歳、罹病期間は 5.0 ± 5.4 年であった。血漿中 (S)24-OH- コレステロール濃度は PD 罹患のオッズと逆相関し、1 ng/mL の上昇あたりのオッズ比は 0.92 (95% 信頼区間: 0.87 ~ 0.97) であった ($p = 0.004$) (ロジスティック回帰モデル, 年齢, 性別, 喫煙, スタチン使用で補正)。最低三分位と比較した場合のオッズ比は、第 2 三分位で 0.34 (0.12 ~ 0.98) ($p = 0.045$), 最高三分位で 0.08 (0.02 ~ 0.31) ($p < 0.001$) であった (ロジスティック回帰モデル, 年齢, 性別, 喫煙, スタチン使用で補正)。(S)24-OH- コレステロール濃度の高値は、良好な嗅覚機能との相関も示した ($r = 0.35$,

Table 1 試験登録時の PD 患者および対照被験者の集団の特徴

Group	PD	Controls	Raw P Value	Adjusted P Value*
Total no. of subjects	60	64		
Gender: male, N (%)	35 (58.3)	32 (50.0)	0.352	NA
Age, years	63.8 (8.3)	59.7 (7.8)	0.005	NA
Statin medication, N (%)	17 (28.3)	12 (18.8)	0.208	0.813
Statin type: lipophilic, N (%)	14 (23.3)	11 (17.2)	0.394	0.841
History of smoking, N (%)	18 (30.0)	15 (23.4)	0.409	0.716
PD-related clinical information				
Disease duration, years	5.0 (5.4)	NA	NA	NA
LEDD	647 (458)	NA	NA	NA
UPDRS total	39.6 (21.7)	NA	NA	NA
I	11.7 (7.9)	NA	NA	NA
II	9.5 (7.8)	NA	NA	NA
III	17.8 (11.5)	NA	NA	NA
MoCA	24.8 (3.4)	26.1 (2.5)	0.025	0.180
HAM-D	8.0 (4.7)	4.0 (2.5)	<0.001	<0.001
UPSIT	21.5 (7.4)	34.0 (5.6)	<0.001	<0.001
Plasma lipid measurements				
Total cholesterol, mg/dL	195 (35)	207 (44)	0.100	0.222
LDL cholesterol, mg/dL	122 (31)	128 (39)	0.396	0.697
HDL cholesterol, mg/dL	52 (15)	54 (18)	0.394	0.951
(S)24-OH-cholesterol, ng/mL	23 (8)	29 (11)	<0.001	0.002
27-OH-cholesterol, ng/mL	51 (20)	57 (17)	0.073	0.346

最初の列で明記していない場合、データは PD 患者および対照被験者について平均値 [標準偏差 (SD)] を示す。単位は、必要に応じ、各評価項目の後に括弧付きで示す。

* p 値は年齢および性別で補正している。有意な群間差は太字で示す ($p < 0.05$) (χ^2 検定または Student の t 検定)。

NA = 該当せず。

$p = 0.01$) (Spearman 相関係数, 年齢, 性別, 喫煙, 罹病期間, スタチン使用, 他のオキシステロールで補正)。臨床評価項目と末梢コレステロール代謝体である 27-OH-コレステロールとの間に, 有意な関連性は認められなかった。また, (S)24-OH-コレステロール濃度は経時的に安定していたのに対し, 27-OH-コレステロールは PD 患者と対照被験者の両者で時間とともに低下した。

結論 -----
本研究の結果から, 血漿中 (S)24-OH-コレステロール (脳コレステロール代謝を反映する可能性がある) は PD と逆相関し, 経時的に比較的安定であり, PD の新たなバイオマーカーとなる可能性があることが示された。これに関する機序および臨床上の意義を明らかにするために, さらなる研究が必要である。

(監訳: 望月 秀樹)

KEY WORD コレステロール, 嗅覚, オキシステロール, パーキンソン病, スタチン

Table 2 試験開始時の血漿中オキシステロール濃度の三分位による PD のオッズ比 (odds ratio; OR)

	(S)24-OH-cholesterol			27-OH-cholesterol		
	OR	95% CI	P Value*	OR	95% CI	P Value*
Model A: adjusts for age, sex, smoking status, and statin usage						
Tertile 1 ^a (PD/C) ^b	1.0 (ref)	—	—	1.0 (ref)	—	—
	(39/21)			(30/21)		
Tertile 2 ^a (PD/C) ^b	0.34	0.12 to 0.98	0.045	0.58	0.23 to 1.46	0.249
	(16/21)			(16/21)		
Tertile 1 ^a (PD/C) ^b	0.08	0.02 to 0.31	<0.001	0.60	0.23 to 1.53	0.282
	(5/22)			(14/22)		
Linear trend**	0.92	0.87 to 0.97	0.004	0.99	0.97 to 1.01	0.377
Model B: model A + adjustment for the other oxysterol level						
Tertile 1	1.0 (ref)	—	—	1.0 (ref)	—	—
Tertile 2	0.34	0.12 to 0.98	0.046	0.73	0.27 to 1.92	0.518
Tertile 3	0.08	0.02 to 0.32	<0.001	0.85	0.31 to 2.39	0.762
Linear trend	0.92	0.87 to 0.98	0.006	1.00	0.98 to 1.02	0.892
Model C: model A + adjustment for total-cholesterol level						
Tertile 1	1.0 (ref)	—	—	1.0 (ref)	—	—
Tertile 2	0.35	0.12 to 1.02	0.054	0.61	0.24 to 1.53	0.290
Tertile 3	0.08	0.02 to 0.33	<0.001	0.62	0.24 to 1.61	0.325
Linear trend	0.92	0.87 to 0.98	0.006	0.99	0.97 to 1.01	0.466
Model D: model A + adjustment for HAMD and UPSIT						
Tertile 1	1.0 (ref)	—	—	1.0 (ref)	—	—
Tertile 2	0.17	0.03 to 1.06	0.057	0.50	0.10 to 2.58	0.411
Tertile 3	0.04	0.004 to 0.48	0.010	1.80	0.39 to 8.31	0.451
Linear trend	0.94	0.87 to 1.01	0.076	1.02	0.98 to 1.06	0.274

* 有意な OR は太字の斜体で示す (ロジスティック回帰モデル)。

^a(S)24-OH-コレステロールの三分位の範囲: 第1三分位 = 10 ~ 24 ng/mL, 第2三分位 = 24 ~ 31 ng/mL, 第3三分位 = 31 ~ 68 ng/mL。27-OH-コレステロールの三分位の範囲: 第1三分位 = 21 ~ 48 ng/mL, 第2三分位 = 48 ~ 61 ng/mL, 第3三分位 = 61 ~ 145 ng/mL。線形傾向はオキシステロール濃度の 1 ng/mL の上昇に基づく。

^b(S)24-コレステロールの三分位による PD および対照 (C) の被験者数を, モデル A の列に括弧付きで示し, 被験者数はモデル B, C および D でも同じである。

Table 4 PD 患者および対照被験者の経時的データ

	PD (n = 35)			Controls (n = 33)		
	Baseline	Follow-up	P Values*	Baseline	Follow-up	P Values*
Baseline characteristics						
Sex: male, N (%)	17 (48.6)	—	—	14 (42.4)	—	—
Age, mean (SD)	62.4 (8.8)	—	—	59.4 (8.0)	—	—
Statin usage, N (%)	8 (22.9)	—	—	6 (18.2)	—	—
History of smoking, N (%)	10 (28.6)	—	—	8 (24.2)	—	—
Longitudinal PD-related clinical information and plasma lipid measurements						
LEDD	613 (467)	956 (537)	0.001	—	—	—
UPDRS total	38.1 (20.5)	43.4 (28.0)	0.060	—	—	—
MoCA	25.2 (2.8)	24.4 (3.3)	0.169	25.9 (2.7)	25.8 (2.5)	0.699
HAM-D	7.3 (4.2)	7.6 (6.4)	0.901	3.6 (1.9)	2.0 (3.7)	0.006
UPSIT	21.6 (7.3)	18.5 (7.3)	<0.001	34.1 (5.2)	33.3 (6.2)	0.085
Total cholesterol, mg/dL	201 (34)	189 (36)	0.010	207 (39)	212 (37)	0.296
LDL cholesterol, mg/dL	128 (30)	113 (30)	<0.001	127 (39)	131 (35)	0.317
HDL cholesterol, mg/dL	52 (16)	54 (16)	0.073	55 (18)	56 (17)	0.674
(S)24-OH-cholesterol, ng/mL	23 (7)	23 (7)	0.812	29 (10)	29 (9)	0.842
27-OH-cholesterol, ng/mL	54 (22)	42 (13)	<0.001	56 (17)	47 (14)	0.013

* 平均 3 年後に 2 回目の受診があった被験者に限定した解析。各群内の試験開始時および追跡調査時の測定値を, 対応のある t 検定で比較した。有意差は太字で示す ($p < 0.05$)。

Movement Disorders Vol. 34 No. 1**Editorials**

We are what we eat — editors' note on the role of diet in Parkinson's disease

Connie Marras and Jose A. Obeso

Movement Disorders March 2018 34: 1

Diet to beat the odds of prodromal Parkinson's disease?

Christy C. Tangney

Movement Disorders March 2018 34: 2–3

Mediterranean diets and prodromal Parkinson's disease: A causal line, or a confound circle?

Ronald B. Postuma

Movement Disorders March 2018 34: 4–6

Lifestyle and Parkinson's disease progression

Alberto Ascherio and Michael A. Schwarzschild

Movement Disorders March 2018 34: 7–8

Review

Glucocerebrosidase mutations and synucleinopathies: Toward a model of precision medicine

Fabio Blandini, et al.

Movement Disorders March 2018 34: 9–21

Scientific Perspective

BDNF provides many routes toward STN DBS-mediated disease modification

D. Luke Fischer and Caryl E. Sortwell

Movement Disorders March 2018 34: 22–34

Viewpoints

In memoriam: Robert E. Burke, MD, 1949–2018

Stanley Fahn, et al.

Movement Disorders March 2018 34: 35–40

Pathogenesis-targeted therapeutic strategies in Parkinson's disease

Joseph Jankovic

Movement Disorders March 2018 34: 41–44

Hot Topics

Complementary motivational roles of nigroaccumbens and nigrostriatal dopaminergic pathways

Roger L. Albin

Movement Disorders March 2018 34: 45

Jumping genes: A quantum leap in tauopathy research

Albert Stezin and Pramod Kumar Pal

Movement Disorders March 2018 34: 46

LRP10: A novel disease gene bridging Parkinson's disease and dementia with Lewy body

Francesca Morgante and Enza Maria Valente

Movement Disorders March 2018 34: 47

Research Articles

★Mediterranean diet adherence is related to reduced probability of prodromal Parkinson's disease

Maria I. Maraki, et al.

Movement Disorders March 2018 34: 48–57

★The association between lifestyle factors and Parkinson's disease progression and mortality

Kimberly C. Paul, et al.

Movement Disorders March 2018 34: 58–66

★Baseline predictors for progression 4 years after Parkinson's disease diagnosis in the De Novo Parkinson Cohort (DeNoPa)

Brit Mollenhauer, et al.

Movement Disorders March 2018 34: 67–77

Disruption of the default mode network and its intrinsic functional connectivity underlies minor hallucinations in Parkinson's disease

Helena Bejr-kasem, et al.

Movement Disorders March 2018 34: 78–86

Long-term GPi-DBS improves motor features in myoclonus-dystonia and enhances social adjustment

Zuzana Kosutzka, et al.

Movement Disorders March 2018 34: 87–94

Cortical dynamics within and between parietal and motor cortex in essential tremor

Arnab Roy, et al.

Movement Disorders March 2018 34: 95–104

MRI Outperforms [18F]AV-1451 PET as a Longitudinal Biomarker in Progressive Supranuclear Palsy

Jennifer L. Whitwell, et al.

Movement Disorders March 2018 34: 105–113

Association of mitochondrial iron deficiency and dysfunction with idiopathic restless legs syndrome

David Haschka, et al.

Movement Disorders March 2018 34: 114–123

Brief Reports

MRI-guided laser interstitial thermal thalamotomy for medically intractable tremor disorders

Meghan Harris, et al.

Movement Disorders March 2018 34: 124–129

Nigral iron deposition in common tremor disorders

Nina Homayoon, et al.

Movement Disorders March 2018 34: 129–132

Utility and implications of exome sequencing in early-onset Parkinson's disease

Joanne Trinh, et al.

Movement Disorders March 2018 34: 133–137

Serum soluble lymphocyte activation gene-3 as a diagnostic biomarker in Parkinson's disease: A pilot multicenter study

Shi-shuang Cui, et al.

Movement Disorders March 2018 34: 138–141

Movement Disorders Vol. 34 No. 2**Editorials**

Parkinson disease, substantia nigra vulnerability, and calbindin expression: Enlightening the darkness?

Javier Blesa and Miquel Vila

Movement Disorders March 2018 34: 161–163

The democratic aspect of machine learning: Limitations and opportunities for Parkinson's disease

Laura Bonanni

Movement Disorders March 2018 34: 164–166

Scientific Perspective

The usual suspects, dopamine and alpha-synuclein, conspire to cause neurodegeneration

Danielle E. Mor, et al.

Movement Disorders March 2018 34: 167–179

MDS Commissioned Review

Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease—an evidence-based medicine review
Klaus Seppi, et al.
 Movement Disorders March 2018 34: 180–198

Hot Topics

The appendix and the risk of Parkinson's disease: Appended notes on correlation and causation
Jonggeol Jeffrey Kim and Sara Bandres-Ciga
 Movement Disorders March 2018 34: 199

Research Articles

★Recruitment of calbindin into nigral dopamine neurons protects against MPTP-Induced parkinsonism
Ken-ichi Inoue, et al.
 Movement Disorders March 2018 34: 200–209

Electroencephalography-based machine learning for cognitive profiling in Parkinson's disease: Preliminary results
Nacim Betrouni, et al.
 Movement Disorders March 2018 34: 210–217

★Normal and pathological neuronal distribution of the human mesencephalic locomotor region
Sophie B. Sébille, et al.
 Movement Disorders March 2018 34: 218–227

Association of brain heptachlor epoxide and other organochlorine compounds with lewy pathology
G. Webster Ross, et al.
 Movement Disorders March 2018 34: 228–235

★The long-term direct and indirect economic burden among Parkinson's disease caregivers in the United States
Pablo Martinez-Martin, et al.
 Movement Disorders March 2018 34: 236–245

★The biomarker potential of cell-free microRNA from cerebrospinal fluid in Parkinsonian Syndromes
Charlotte Starhof, et al.
 Movement Disorders March 2018 34: 246–254

★Anle138b modulates α -synuclein oligomerization and prevents motor decline and neurodegeneration in a mouse model of multiple system atrophy
Antonio Heras-Garvin, et al.
 Movement Disorders March 2018 34: 255–263

Deep brain stimulation for pantothenate kinase-associated neurodegeneration: A meta-analysis
Philippe De Vloo, et al.
 Movement Disorders March 2018 34: 264–273

Sample enrichment for clinical trials to show delay of onset in huntington disease
Jane S. Paulsen, et al.
 Movement Disorders March 2018 34: 274–280

Brief Reports

Statin use and delayed onset of Huntington's disease
Jordan L. Schultz, et al.
 Movement Disorders March 2018 34: 281–285

Comparative sensitivity of the MoCA and Mattis Dementia Rating Scale-2 in Parkinson's disease
Taylor R. Hendershott, et al.
 Movement Disorders March 2018 34: 285–291

Evaluation of *MYORG* mutations as a novel cause of primary familial brain calcification
You Chen, et al.
 Movement Disorders March 2018 34: 291–297

Movement Disorders Vol. 34 No. 3**Editorial**

Etravirine in Friedreich's ataxia: Lessons from HIV?
David R. Lynch, et al.
 Movement Disorders March 2018 34: 305–306

Gaps & Controversies

Gut-brain axis and the spread of α -synuclein pathology: Vagal highway or dead end?
David P. Breen, et al.
 Movement Disorders March 2018 34: 307–316

Viewpoint

Variable Interpretation of the Dystonia Consensus Classification Items Compromises Its Solidity
Martje E. van Egmond, et al.
 Movement Disorders March 2018 34: 317–320

Hot Topics

DNA typos spell trouble: Somatic mutations as a cause of idiopathic neurodegenerative diseases?
Marya S. Sabir and Sonja W. Scholz
 Movement Disorders March 2018 34: 321

Biallelic *MYORG* mutations: Primary familial brain calcification goes recessive
Daniel Alvarez-Fischer and Ana Westenberger
 Movement Disorders March 2018 34: 322

Research Articles

Drug repositioning screening identifies etravirine as a potential therapeutic for friedreich's ataxia
Giulia Alfedi, et al.
 Movement Disorders March 2018 34: 323–334

Longitudinal evaluation of iron concentration and atrophy in the dentate nuclei in friedreich ataxia
Phillip G. D. Ward, et al.
 Movement Disorders March 2018 34: 335–343

¹⁸F-AV-1451 uptake differs between dementia with lewy bodies and posterior cortical atrophy
Zuzana Nedelska, et al.
 Movement Disorders March 2018 34: 344–352

EuroInf 2: Subthalamic stimulation, apomorphine, and levodopa infusion in Parkinson's disease
Haidar S. Dafsari, et al.
 Movement Disorders March 2018 34: 353–365

Sensorimotor subthalamic stimulation: restores risk-reward trade-off in Parkinson's disease
Friederike Irmen, et al.
 Movement Disorders March 2018 34: 366–376

★Effects of subthalamic nucleus stimulation and levodopa on decision-making in Parkinson's disease
Cyril Atkinson-Clement, et al.
 Movement Disorders March 2018 34: 377–385

★Brain cholesterol metabolism and Parkinson's disease

Xuemei Huang, et al.

Movement Disorders March 2018 34: 386–395

Unraveling gut microbiota in Parkinson's disease and atypical parkinsonism

Michela Barichella, et al.

Movement Disorders March 2018 34: 396–405

LRRK2-mediated Rab10 phosphorylation in immune cells from Parkinson's disease patients

Farzaneh Atashrazm, et al.

Movement Disorders March 2018 34: 406–415

Brief Reports

Reproducible detection of nigral iron deposition in 2 Parkinson's disease cohorts

Jason Langley, et al.

Movement Disorders March 2018 34: 416–419

Pallidal beta bursts in Parkinson's disease and dystonia

Roxanne Lofredi, et al.

Movement Disorders March 2018 34: 420–424

Continuous versus intermittent oral administration of levodopa in Parkinson's disease patients with motor fluctuations: A pharmacokinetics, safety, and efficacy study

C. Warren Olanow, et al.

Movement Disorders March 2018 34: 425–429

Risk of Parkinson's disease dementia related to level I MDS PD-MCI

Jeroen Hoogland, et al.

Movement Disorders March 2018 34: 430–435

Movement Disorders

日本語版 Vol. 7 No. 3

後援・提供：協和キリン株式会社

企画・制作：ワイリー・パブリッシング・ジャパン株式会社

112-0002 東京都文京区小石川 1-28-1 小石川桜ビル 4F

電話 03-3830-1221 (代表), FAX 03-5689-7276

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

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

邦訳作成には細心の注意を払い可能な限りその正確性を維持するよう努めていますが、John Wiley & Sons A/S およびワイリー・パブリッシング・ジャパン、日本語版編集機構がいかなる責任を負うものではなく、その情報の完全な正確さを保証するものではありません。

また、掲載されている記事には本邦における未承認薬および適応外、用法・用量外の情報が含まれる場合があります。薬剤の使用については製品添付文書をご参照ください。

本書の内容を無断で複写・転載・修正することを禁じます。