



Movement Disorders

日本語版 Vol.9 No.2 May 2021

監 修

水野 美邦

順天堂大学 名誉教授

宇川 義一

福島県立医科大学 医学部 ヒト神経生理学講座 教授

梶 龍兒

独立行政法人国立病院機構 宇多野病院 院長

近藤 智善

医療法人社団友志会 リハビリテーション花の舎病院 院長

高橋 良輔

京都大学医学研究科 臨床神経学 教授

坪井 義夫

福岡大学医学部 脳神経内科 教授

野元 正弘

済生会今治医療・福祉センター/今治病院 脳神経内科 センター長

服部 信孝

順天堂大学大学院医学研究科 神経学 教授

望月 秀樹

大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学 教授

山本 光利

医療法人 高松神経内科クリニック 院長

編集委員
(五十音順)

協和キリン株式会社は費用面での援助を行っておりますが、本企画は特定の薬剤の処方誘引あるいは企業の営利を企図するものではありません。一部 国内での承認外の情報が含まれる場合がございますが、本企画はこれを推奨するものではありません。
薬剤の使用については製品添付文書をご参照ください。本資料は医療関係者からの求めに応じて提供するものです。

Movement Disorders

EDITOR-IN-CHIEF

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

Deputy Editors

Christine Klein
Luebeck, Germany

David G. Standaert
Birmingham, Alabama, USA

Associate Editors

Angela Cenci
Lund, Sweden

Raymond Y. Lo
Hualien, Taiwan

Maria C. Rodriguez-Oroz
Pamplona, Spain

John Rothwell
London, United Kingdom

Andrew Singleton
Bethesda, Maryland, USA

Mark Stacy
Greenville, North Carolina, USA

Maria Stamelou
Athens, Greece

David Vaillancourt
Gainesville, Florida, USA

Daniel Weintraub
Philadelphia, Pennsylvania, USA

Scientific Perspectives Editor

Dimitri Krainc
Chicago, Illinois, USA

CME & Hot Topics Editor

Vikas Kotagal
Ann Arbor, Michigan, USA

History of Movement Disorders Section Editor

Kalyan Bhattacharyya
Kolkata, India

Gaps & Controversies Editors

Roberto Erro
Salerno, Italy

Alfonso Fasano
Toronto, Ontario, Canada

Francesca Morgante
London, United Kingdom

International Editorial Board

Roger L. Albin
Ann Arbor, Michigan, USA

Nicole Calakos
Durham, North Carolina, USA

Mark Cookson
Bethesda, Maryland, USA

Jean-Christophe Corvol
Paris, France

Guangwei Du
Hershey, Pennsylvania, USA

Susan Fox
Toronto, Ontario, Canada

Victor Fung
Westmead, Australia

Jennifer G. Goldman
Chicago, Illinois, USA

Zvi Israel
Jerusalem, Israel

Kishore R. Kumar
Sydney, Australia

Simon Lewis
Sydney, Australia

Santiago Perez Lloret
Buenos Aires, Argentina

Katja Lohmann
Luebeck, Germany

Mike McDermott
Rochester, New York, USA

Tiago A. Mestre
Ottawa, Ontario, Canada

Hideki Mochizuki
Osaka, Japan

Atsushi Nambu
Okazaki, Japan

Jose-Alberto Palma
New York, New York, USA

Lucilla Parnetti
Perugia, Italy

Ron Postuma
Montreal, Quebec, Canada

Aldo Quattrone
Catanzaro, Italy

Alvaro Sanchez-Ferro
Madrid, Spain

Anette Schrag
London, United Kingdom

Tanya Simuni
Chicago, Illinois, USA

D. James Surmeier
Chicago, Illinois, USA

Ryosuke Takahashi
Kyoto, Japan

Caroline H. Williams-Gray
Cambridge, United Kingdom

WILEY

Published by Wiley Publishing Japan K.K.

The content of this publication contains abstracts and/or translated articles from *Movement Disorders*, published monthly by the Movement Disorder Society, 555 East Wells Street, Suite 1100 Milwaukee, WI 53202-3823, U.S.A. Copyright ©2020 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 2021

ISSN 1881-901X

© 2021 Wiley Publishing Japan K.K.

Tokyo Office: Koishikawa Sakura Building 4F, 1-28-1 Koishikawa, Bunkyo-ku, Tokyo 112-0002, Japan

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

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

e-mail: ProductionJapan@wiley.com

Project Team Manager: Shintaro Ashika

Project Manager: Yukiko Takahashi

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

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

Movement Disorders



Highlights from the Official Journal of
the Movement Disorder Society

日本語版 Vol.9 No.2 May 2021

監 修

水野 美邦 順天堂大学 名誉教授

編集委員 (五十音順)

宇川 義一 福島県立医科大学 医学部
ヒト神経生理学講座 教授

梶 龍兒 独立行政法人国立病院機構 宇多野病院 院長

近藤 智善 医療法人社団友志会
リハビリテーション花の舎病院 院長

高橋 良輔 京都大学医学研究科 臨床神経学 教授

坪井 義夫 福岡大学医学部 脳神経内科 教授

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

服部 信孝 順天堂大学大学院医学研究科 神経学 教授

望月 秀樹 大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学 教授

山本 光利 医療法人 高松神経内科クリニック 院長

Contents

■ Movement Disorders Society の前駆期パーキンソン病に関する研究向け診断基準改訂版の 前向き妥当性検証	2
■ ドパミン D ₁ 受容体は線条体直接経路および間接経路のニューロン樹状突起棘を調節する	4
■ ¹¹ C-UCB-J 陽電子放出断層撮影による原発性タウオパチー患者のシナプス脱落の所見	6
■ LRRK2 p.Gly2019Ser の発症年齢は環境因子および生活習慣因子と関連する	8
■ パーキンソン病における血漿注入療法の安全性	10
■ 早期パーキンソン病患者の黒質におけるシナプス前終末の障害	12
■ パーキンソン病の進行のバイオマーカーとしての血清ニューロフィラメント軽鎖に関する妥当性検証	14
■ トリプトファン代謝物はパーキンソン病の症状および黒質病変と関連する	16
■ パーキンソン病におけるグルコセレブロシダーゼ遺伝子 (GBA) 変異の浸透率: 血縁コホート研究	18
■ 多系統萎縮症における喉頭運動障害: 診断バイオマーカーとなるか?	20
■ パーキンソン病における GBA 多様体 (バリエント): 臨床病型, メタボロミクス所見, マルチモーダル神経画像所見	22
■ パーキンソン病患者の皮膚組織における α -シヌクレインバイオマーカーの盲検下 RT-QuIC 解析	24
■ Movement Disorders Table of Contents	26

Movement Disorders 日本語版について

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

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

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

Movement Disorders Society の前駆期パーキンソン病に関する研究向け診断基準改訂版の前向き妥当性検証

A Prospective Validation of the Updated Movement Disorders Society Research Criteria for Prodromal Parkinson's Disease

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

¹Parkinson's Disease and Movement Disorders Department, Hygeia Hospital, Athens, Greece

Movement Disorders, Vol. 35, No. 10, 2020, pp.1802-1809

目的

本研究の目的は、近年改訂された International Parkinson's Disease and Movement Disorders Society の前駆期パーキンソン病 (prodromal Parkinson's disease; pPD) に関する研究向け診断基準について、妥当性を検証することである。

方法

65 歳以上の地域住民からなる Hellenic Longitudinal Investigation of Aging and Diet コホートを対象に、pPD に関する 21 のマーカーのうち計 16 のマーカーを検討した。試験開始時にパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) またはレビー小体型認知症 (dementia with Lewy bodies; DLB) を伴わず、中央値 3 年間にわたり追跡調査した被験者 961 例において、pPD の確率を算出した。感度および特異度の推定、受信者動作特性 (ROC) 曲線のプロット、ロジスティック回帰分析により、PD/DLB への進展に関する本診断基準の予測能を評価した。改訂前の当初の診断基準でも、これらの解析を実施した。

結果

試験開始時の pPD のほぼ確実例 (すなわち、pPD の確率が 80% 以上) において、その後、PD/DLB の新規発症はみられなかった。pPD の確率 10%、30% および 50% をカットオフ値とした場合、本診断基準の感度および特異度はそれぞれ 4.5 ~ 27.3% および 85.7 ~ 98.3% であった。ROC 曲線下面積は 0.691 (95% 信頼区間: 0.605 ~ 0.777) であった。ロジスティック回帰モデルにおいて、本診断基準による pPD の検査後オッズは、追跡調査時の進展に関する有意な予測因子であった。改訂版の診断基準の性能は、改訂前の診断基準と同様であったが、感度は若干高かった。

結論

改訂後の新しい診断基準の感度は、今回の地域住民の無作為標本において十分ではなかった。今回のコホートでは、高い尤度比が得られる専門の評価を実施しておらず、これにより高い感度の実証が妨げられた可能性がある。今後の妥当性検証では、このような評価を取り入れる必要がある。

(監訳: 梶 龍児)

● KEY WORD ● パーキンソン病, 前駆期パーキンソン病, 研究向け診断基準, コホート

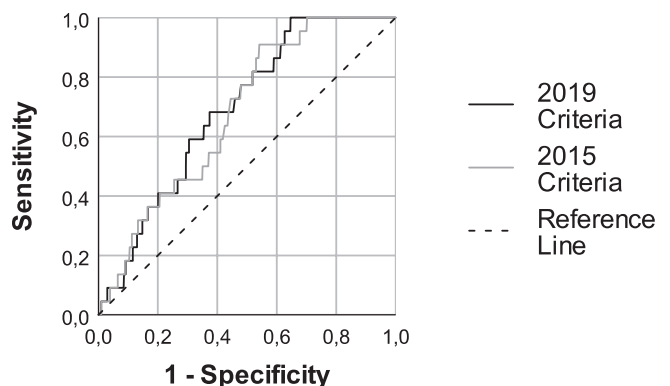


Figure 1 追跡調査期間中の PD/DLB 新規発症例と PD/DLB を発症しなかった被験者との鑑別能に関し、2015 年および 2019 年の前駆期パーキンソン病の診断基準を評価する ROC 曲線。

Table 1 PD/DLB 新規発症例および PD/DLB への非進展例における試験開始時の特徴

Baseline Variables	All, N = 961		PD/DLB, N = 22		No PD/DLB, N = 939		P Value
	N	Statistic	N	Statistic	N	Statistic	
Risk markers							
Age		72.9 (69.5, 76.8)		77.5 (71.6, 79.7)		72.8 (69.5, 76.6)	0.006
Sex, female		560 (58.3)		12 (54.5)		548 (58.4)	
Pesticide exposure	785	103 (13.1)	19	1 (5.3)	766	102 (13.3)	
Nonuse of coffee	950	166 (17.5)		5 (22.7)	928	161 (17.3)	
Nonsmoking	958	599 (62.5)		15 (68.2)	936	584 (62.2)	
First-degree relative with PD	959	38 (4)		2 (9.1)	937	36 (3.8)	
DM2		180 (18.7)		5 (22.7)		175 (18.6)	
Physical inactivity	960	881 (91.8)		22 (100)	938	859 (91.6)	
Prodromal markers							
RBD		63 (6.6)		0		63 (6.7)	
Daytime somnolence		407 (42.4)		10 (45.5)		397 (42.3)	
Depression		183 (19)		8 (36.4)		175 (18.6)	
Depression or anxiety		320 (33.3)		14 (63.6)		306 (32.6)	0.003 ^a
Anxiety (no depression)		137 (14.3)		6 (27.3)		131 (14)	
Orthostatic hypotension	941	42 (4.5)	20	1 (5)	921	41 (4.5)	
Constipation	960	184 (19.2)		4 (18.2)	938	180 (19.2)	
Impotence (males)	102	1 (1)	2	0	100	1 (1)	
Urinary dysfunction		211 (22)		8 (36.4)		203 (21.6)	
Subthreshold parkinsonism		27 (2.8)		3 (13.6)		24 (2.6)	0.021
Cognitive deficit	949	124 (13.1)		6 (27.3)	927	118 (12.7)	
2015 MDS pPD criteria							
LR-risk markers		0.9 (0.8, 1.3)		0.9 (0.9, 1.3)		0.9 (0.8, 1.3)	
LR-prodromal markers		0.6 (0.3, 1.4)		1.2 (0.6, 2.3)		0.6 (0.3, 1.4)	0.01
Total LR		0.6 (0.3, 1.4)		1 (0.6, 2.2)		0.6 (0.3, 1.4)	0.017
Probability of pPD		1.7 (0.8, 3.9)		2.6 (1.8, 8.1)		1.7 (0.8, 3.8)	0.004
Probability ≥10%		77 (8)		3 (13.6)		74 (7.9)	
Probability ≥30%		22 (2.3)		1 (4.5)		21 (2.2)	
Probability ≥50%		10 (1)		1 (4.5)		9 (1)	
Probability ≥80%		3 (0.3)		0		3 (0.3)	
2019 MDS pPD criteria							
LR-risk markers		1.2 (1.1, 1.6)		1.6 (1.1, 1.6)		1.2 (1.1, 1.6)	
LR-prodromal markers		0.6 (0.2, 1.3)		1.2 (0.6, 2.9)		0.6 (0.2, 1.3)	0.004
Total LR		0.8 (0.3, 2.1)		1.8 (0.7, 4.6)		0.7 (0.3, 2)	0.009
Probability of pPD		2.2 (0.8, 5.4)		4.4 (2.2, 10.9)		2.2 (0.8, 5.4)	0.002
Probability ≥10%		140 (14.6)		6 (27.3)		134 (14.3)	
Probability ≥30%		39 (4.1)		2 (9.1)		37 (3.9)	
Probability ≥50%		17 (1.8)		1 (4.5)		16 (1.7)	
Probability ≥80%		8 (0.8)		0		8 (0.9)	

^a この比較では Pearson の χ^2 検定を用いた。

追跡調査時の PD/DLB 新規発症例 (別途記載しない限り 22 例) および PD/DLB との新規診断を受けなかった被験者 (別途記載しない限り 939 例) における試験開始時の特徴の違い。カテゴリ変数は例数 (%), 数値変数は中央値 (第 1, 第 3 四分位) を統計量として示す。カテゴリ変数は、別途記載しない限り、Fisher の直接確率検定で比較した。数値変数は Mann-Whitney *U* 検定で比較した。0.05 未満の *p* 値のみを示す。

PD = パーキンソン病, DLB = レビー小体型認知症, DM2 = 2 型糖尿病, RBD = REM 睡眠行動異常症, MDS = Movement Disorders Society, pPD = 前駆期パーキンソン病, LR = 尤度比。

Table 2 改訂前および改訂後の診断基準で算出した pPD の確率に関する診断精度

Diagnostic Indices	Sensitivity, %	Specificity, %	PPV, %	NPV, %	AUC
2015 MDS pPD criteria					0.679 (0.591, 0.768)
Cut-off (≥)					
10%	13.6 (3.6–31.7)	92.1 (90.3–93.7)	3.9 (1–9.8)	97.9 (96.8–98.7)	
30%	4.5 (0.3–18.5)	97.8 (96.7–98.6)	4.5 (0.3–18.5)	97.8 (96.7–98.6)	
50%	4.5 (0.3–18.5)	99 (98.3–99.5)	10 (0.6–37.2)	97.8 (96.7–98.6)	
2019 MDS pPD criteria					0.691 (0.605–0.777)
Cut-off (≥)					
10%	27.3 (11.9–47.7)	85.7 (83.4–87.9)	4.3 (1.7–8.5)	98.1 (97–98.9)	
30%	9.1 (1.6–25.5)	96.1 (94.7–97.2)	5.1 (0.9–15)	97.8 (96.8–98.6)	
50%	4.5 (0.3–18.5)	98.3 (97.3–99)	5.9 (0.3–23.4)	97.8 (96.7–98.6)	

括弧内の数値は 95% 信頼区間を示す。

PD = パーキンソン病, PPV = 陽性適中率, NPV = 陰性適中率, AUC = 受信者動作特性曲線下面積, MDS = Movement Disorders Society, pPD = 前駆期パーキンソン病。

ドパミン D₁ 受容体は線条体直接経路および間接経路のニューロン樹状突起棘を調節する

Dopamine D1 Receptors Regulate Spines in Striatal Direct-Pathway and Indirect-Pathway Neurons

Luz M. Suarez, PhD,^{1,2} Oscar Solis, PhD, Adrian Sanz-Magro, Samuel Alberquilla, and Rosario Moratalla, PhD

¹Cajal Institute, Spanish National Research Council (CSIC), Madrid, Spain

²Network Center for Biomedical Research in Neurodegenerative Diseases (CIBERNED), Carlos III Institute of Health (ISCIII), Madrid, Spain

Movement Disorders, Vol. 35, No. 10, 2020, pp.1810-1821

背景

ドパミン神経伝達は、直接経路の線条体投射ニューロン (direct-pathway striatal projection neuron; d-SPN) および間接経路の線条体投射ニューロン (indirect-pathway striatal projection neuron; i-SPN) の構造的可塑性の維持に関与する。パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) におけるドパミンの不足は、両タイプの線条体投射ニューロン (striatal projection neuron; SPN) でシナプスのリモデリングを招き、樹状突起の分枝の長さや樹状突起棘の密度は低下し、内因性興奮性は上昇する。一方で、レボドパ投与によりドパミンレベルが上昇すると、i-SPN だけで選択的に、これらの変化が回復する。しかし、こうしたシナプスのリモデリングおよび樹状突起棘の変化におけるドパミン D₁ 受容体 (D1 receptor; D1R) の特異的役割は、ほとんど知られていない。

方法

SPN のシナプスのリモデリングにおける D1R の特異的役割を探索するため、D1R ノックアウト (D1R^{-/-}) マウスと野生型 (wild type; WT) マウスを、細菌人工染色体 -drd2- 増強緑色蛍光蛋白質 (enhanced green fluorescent protein; eGFP) トランスジェニックマウスと交配し、

d-SPN および i-SPN を特定した。6-hydroxydopamine (6-OHDA) 未処置マウスおよび生理食塩水またはレボドパを投与した 6-OHDA 障害 PD マウスにおいて、皮質線条体切片を用い、ルシファーイエロー細胞内注入後における樹状突起の分枝の再構築とホールセルパッチクランプ法の記録 (whole-cell patch clamp recording) を検討した。

結果

D1R の遺伝的不活化により、d-SPN と i-SPN の両タイプの SPN で樹状突起の分枝の長さや樹状突起棘の密度が低下した。これらの低下は d-SPN においていっそう顕著であり、発火 (スパイクング) の増加も認められた。6-OHDA 障害 PD の D1R^{-/-} マウスでは、6-OHDA 未処置の D1R^{-/-} マウスと比較して、i-SPN の樹状突起棘の密度が低下したが、この樹状突起棘の減少はレボドパの長期投与により回復した。

結論

D1R は、d-SPN における樹状突起棘の可塑性の維持に不可欠であるが、i-SPN にも影響を及ぼすことから、これらの 2 種類のニューロン間には重要なクロストークが存在することが示される。

(監訳: 宇川 義一)

● KEY WORD ● ドパミン, パーキンソン病, 樹状突起棘, 線条体, シナプス可塑性

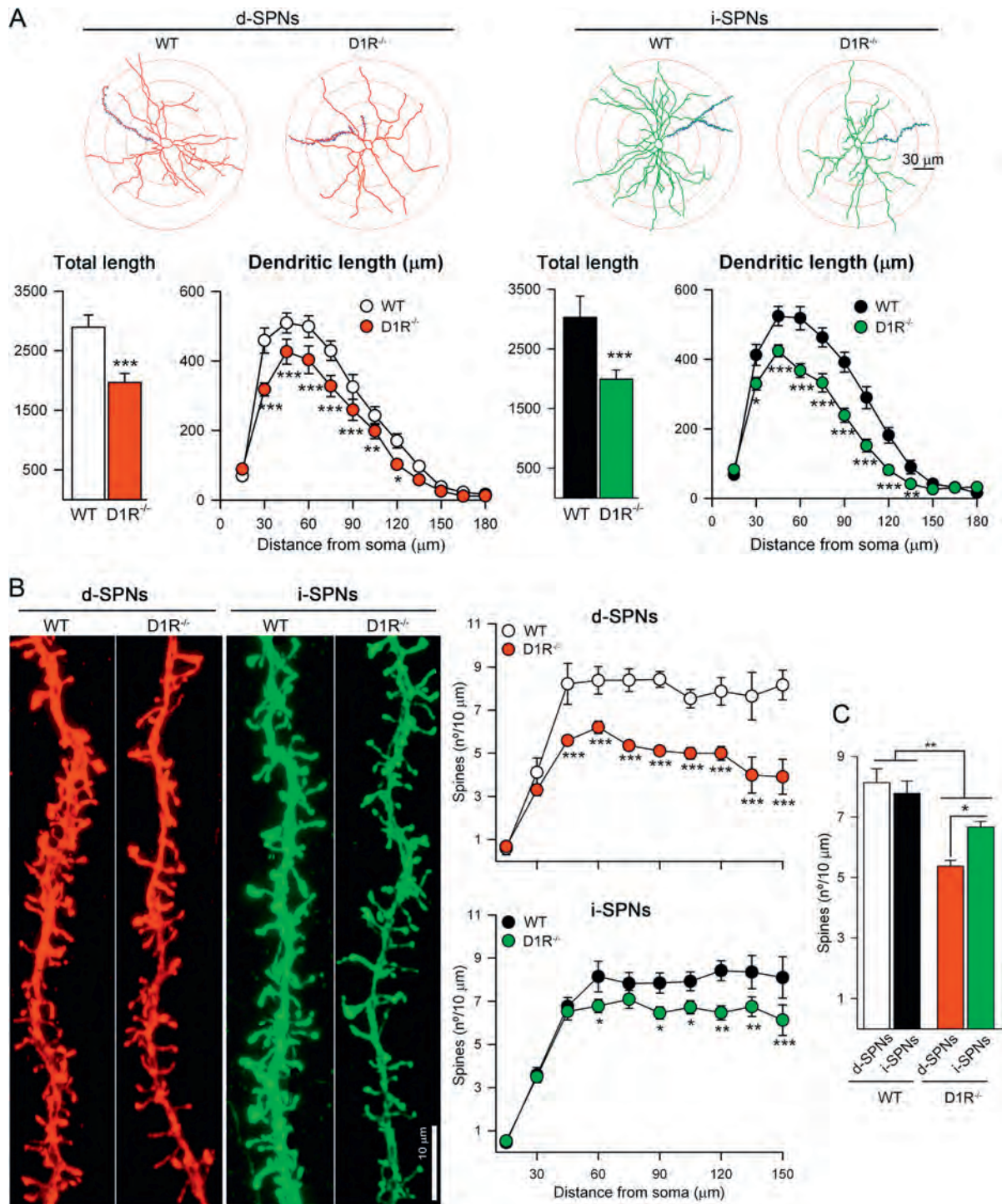


Figure 2 D1R の遺伝的不活化により、両タイプの SPN で樹状突起ツリー (dendritic tree complex) および樹状突起棘密度が低下する。(A) SPN の Sholl 分析を示す図 (上)。d-SPN および i-SPN の全長と、全樹状突起長長の Sholl 分析 (下)。(B) SPN の樹状突起の代表的な共焦点画像と SPN の樹状突起棘密度の Sholl 分析。(C) d-SPN と i-SPN との比較を容易にするため、樹状突起棘密度の平均値を示す (神経細胞体から 45 ~ 120 μm の範囲)。* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, WT マウスと D1R^{-/-} マウスとの比較 (Bonferroni の事後検定を伴う二元配置分散分析)。D1R^{-/-} = ドパミン D₁ 受容体ノックアウト、d-SPN = 直接経路の線条体投射ニューロン、i-SPN = 間接経路の線条体投射ニューロン、SPN = 線条体投射ニューロン、WT = 野生型。

¹¹C-UCB-J 陽電子放出断層撮影による 原発性タウオパチー患者のシナプス脱落の所見

Synaptic Loss in Primary Tauopathies Revealed by [¹¹C]UCB-J Positron Emission Tomography

Negin Holland, MRCP,^{1,2} P. Simon Jones, MSc, George Savulich, PhD, Julie K. Wiggins, BSc, Young T. Hong, PhD, Tim D. Fryer, PhD, Roido Manavaki, PhD, Selena Milicevic Sephton, PhD, Istvan Boros, PhD, Maura Malpetti, MSc, Frank H. Hezemans, MSc, Franklin I. Aigbirhio, DPhil, Jonathan P. Coles, FRCA, PhD, John O'Brien, DM, FMedSci, and James B. Rowe, FRCP, PhD

¹Department of Clinical Neurosciences, University of Cambridge, Cambridge, United Kingdom

²Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust, Cambridge, United Kingdom

Movement Disorders, Vol. 35, No. 10, 2020, pp.1834-1842

背景

シナプスの脱落は、多くの神経変性疾患で早期に認められる重要な所見である。

目的

進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy; PSP) (Richardson 症候群) およびアミロイド陰性大脳皮質基底核症候群 (corticobasal syndrome; CBS) の原発性タウオパチーでは、シナプスの密度が低下しているとの仮説を立て、検証した。

方法

被験者 44 例 (CBS: 15 例, PSP: 14 例, 年齢/性別/学歴をマッチさせた対照被験者: 15 例) を対象に、放射性リガンド ¹¹C-UCB-J による陽電子放出断層撮影 (positron emission tomography; PET) を実施した。

¹¹C-UCB-J は、シナプス密度のマーカーであるシナプス小胞糖蛋白質 2A に結合する。被験者には 3 テスラ MRI と臨床評価および神経心理学的評価も実施した。

結果

CBS 患者 9 例は、¹¹C-Pittsburgh Compound B (PiB) PET でアミロイドバイオマーカー陰性であることが確認され、大脳皮質基底核変性症 (corticobasal degeneration; CBD) を有する可能性が高いと判断された。Richardson 症候群型の進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy-Richardson's syndrome; PSP-RS) およびアミロイド陰性 CBS 患者では、遂行機能、記憶機能および視空間認知機能の課題で障害が認められた。¹¹C-UCB-J 結合は、PSP および CBD の両患者の前頭葉、側頭葉、頭頂葉、後頭葉、帯状回、海馬、島、扁桃体、皮質下構造に

Table 2 皮質および皮質下の関心領域 (region of interest; ROI) における geometric transfer matrix (GTM) 法による部分容積効果補正 (partial volume correction; PVC) を伴う群別 ¹¹C-UCB-J 非遊離性受容体結合能 (nondisplaceable binding potential; BP_{ND}) 平均値 (標準偏差) (18 領域で偽発見率 (false discovery rate; FDR) 補正を実施)

Region	Control	CBD	PSP	F (P)
Frontal lobe	2.96 (0.17)	2.60 (0.29)	2.48 (0.28)	15.05 (<0.0001)
Temporal lobe	2.68 (0.16)	2.30 (0.23)	2.17 (0.27)	19.34 (<0.0001)
Parietal lobe	3.11 (0.19)	2.75 (0.32)	2.63 (0.36)	10.10 (<0.0003)
Occipital lobe	2.98 (0.23)	2.66 (0.29)	2.48 (0.41)	8.80 (0.0008)
Cingulate	3.02 (0.21)	2.56 (0.26)	2.46 (0.28)	20.41 (<0.0001)
Insula	2.76 (0.15)	2.24 (0.26)	2.17 (0.27)	28.55 (<0.0001)
Amygdala	2.71 (0.20)	2.18 (0.34)	2.20 (0.33)	14.67 (<0.0001)
Nucleus accumbens	4.18 (0.31)	3.85 (0.46)	3.54 (0.33)	11.28 (0.0002)
Hippocampus	2.00 (0.20)	1.57 (0.29)	1.57 (0.30)	12.37 (<0.0001)
Caudate nucleus	3.12 (0.22)	2.59 (0.41)	2.48 (0.36)	15.59 (<0.0001)
Pallidum	1.90 (0.22)	1.65 (0.24)	1.27 (0.31)	20.69 (<0.0001) ^a
Putamen	3.99 (0.24)	3.43 (0.32)	3.28 (0.37)	19.94 (<0.0001)
Thalamus	2.86 (0.25)	2.29 (0.45)	2.25 (0.44)	11.23 (<0.0002)
Cerebellum	2.13 (0.22)	1.75 (0.30)	1.69 (0.28)	11.50 (0.0001)
Midbrain	2.61 (0.29)	2.16 (0.38)	1.83 (0.42)	16.61 (<0.0001)
Substantia nigra	2.13 (0.28)	1.72 (0.34)	1.32 (0.59)	12.79 (<0.0001) ^a
Pons	0.93 (0.13)	0.75 (0.18)	0.71 (0.18)	7.69 (0.002)
Medulla	0.62 (0.16)	0.37 (0.17)	0.28 (0.24)	12.04 (<0.001)

CBD は ¹¹C-PiB PET によるアミロイドバイオマーカー陰性の CBS、PSP は PSP-RS を指す。F 統計量および p 値は 3 群間の ANCOVA によるもので、年齢を無関係の共変量 (covariate of no interest) とした。

^a 有意差は PSP 群のみによる。

において、対照被験者と比較して低下し [$p < 0.01$, 共分散分析 (analysis of covariance; ANCOVA), 年齢を無関係の共変量 (covariate of no interest) とする], 低下の中央値は最大 50% に達し, 既報の剖検データと一致した。 ^{11}C -UCB-J 結合の 20 ~ 30% の低下は, 萎縮が最小限の脳領域でも広範囲に認められた。全般的な ^{11}C -UCB-J 結合と, PSP および CBD の疾患重症度の評価尺度との間には負の相関が認められ (それぞれ, $R = -0.61, p < 0.002$ および $R = -0.72, p < 0.001$), Addenbrooke's Cognitive Examination 改訂版 (revised Addenbrooke's Cognitive Examination; ACE-R) との間には正の相関が認められた

($R = 0.52, p = 0.01$) [線形モデル, 年齢を無関係の共変量 (covariate of no interest) とする]。

結論 -----

本研究では, PSP および CBD において疾患重症度に比例した高度のシナプスの脱落が確認され, 原発性変性性タウオパチーの病態生理に関してきわめて重要な知見が得られた。 ^{11}C -UCB-J は, 疾患修飾療法やシナプスの維持または回復を目的とした治療戦略の推進に役立つ可能性がある。

(監訳: 近藤 智善)

KEY WORD ^{11}C -UCB-J PET, PSP/CBS, シナプス小胞蛋白質 2A, タウオパチー

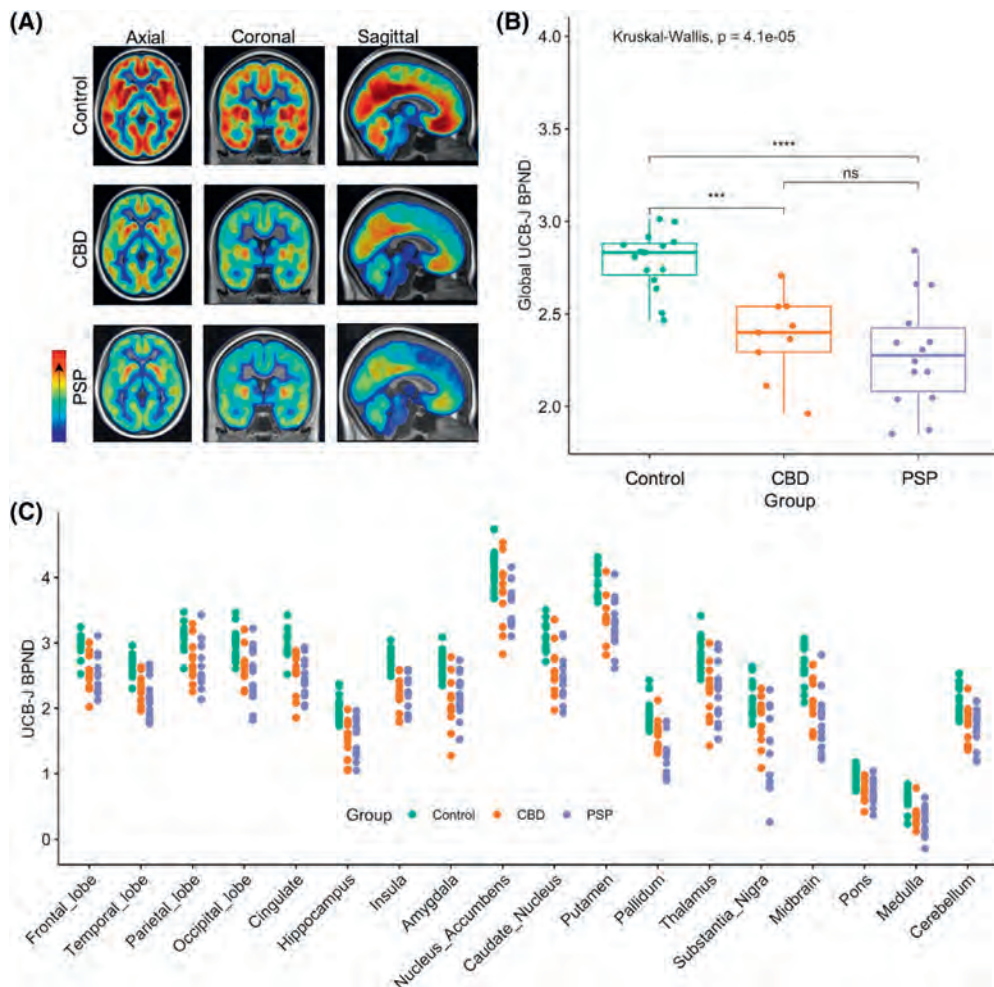


Figure 1 (A) 対照被験者 (上段), CBD 患者 (中段), PSP 患者 (下段) の平均 ^{11}C -UCB-J BP_{ND} マップ。BP_{ND} 高値は赤色, 低値は青色の領域である。(B) CBD および PSP 患者では, 対照被験者との比較において, 全般的 ^{11}C -UCB-J BP_{ND} の低下がみられる ($p < 0.05$, Kruskal-Wallis 検定)。(C) 対照被験者, CBD 患者, PSP 患者の主要 ROI における GTM 法による PVC を伴う領域別 ^{11}C -UCB-J BP_{ND}。CBD および PSP 患者の BP_{ND} では, 図示したすべての領域で, 対照被験者との有意差が認められた ($p < 0.05$, FDR 補正, ANCOVA, 年齢を無関係の共変量 (covariate of no interest) とする)。CBD は ^{11}C -PiB PET によるアミロイドバイオマーカー陰性の CBS, PSP は PSP-RS を指す。

LRRK2 p.Gly2019Ser の発症年齢は 環境因子および生活習慣因子と関連する

Age at Onset of LRRK2 p.Gly2019Ser Is Related to Environmental and Lifestyle Factors

Theresa Lüth, BSc,¹ Inke R. König, PhD, Anne Grünewald, PhD, Meike Kasten, MD, Christine Klein, MD, Faycel Hentati, MD, Matthew Farrer, PhD, and Joanne Trinh, PhD

¹Institute of Neurogenetics, University of Lübeck, Lübeck, Germany

Movement Disorders, Vol. 35, No. 10, 2020, pp.1854-1858

目的

LRRK2 p.Gly2019Ser を保有するパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) ($LRRK2^+/PD^+$) 患者に対する環境因子および生活習慣因子の影響は、孤発性 PD (idiopathic Parkinson's disease; iPD) 患者との比較においてあまり検討されていない。

方法

同一民族のチュニジア・アラブ・ベルベル人集団から、iPD 患者 200 例および LRRK2 p.Gly2019Ser 変異保有者 199 例〔142 例は PD ($LRRK2^+/PD^+$), 57 例は非 PD ($LRRK2^+/PD^-$)〕を検討した。Geoparkinson Questionnaire を含む症例報告書 (case report form; CRF) 用質問票 (運動および非運動症状を評価) を用い、環境および生活習慣因子を評価した。

結果

$LRRK2^+/PD^+$ 患者では、喫煙が発症年齢中央値の上昇と有意に関連した (Spearman の相関分析)。発症年齢中央値は喫煙者では 60 歳〔四分位範囲 (interquartile range; IQR) = 52 ~ 67.25 歳〕, 非喫煙者では 52 歳 (IQR = 45.25 ~ 61 歳) であった ($p = 0.0042$, 補正 $\alpha = 0.025$, Mann-Whitney U 検定)。また、紅茶の摂取と喫煙との間に、独立した相加的効果が認められた。

結論

今回のデータから、喫煙および紅茶の摂取が $LRRK2^+/PD^+$ 患者の発症年齢に対して保護的な効果を示すことが示唆される。

(監訳: 野元 正弘)

● KEY WORD ● LRRK2, 環境, 発症年齢, 喫煙, 紅茶, 修飾因子, 浸透率

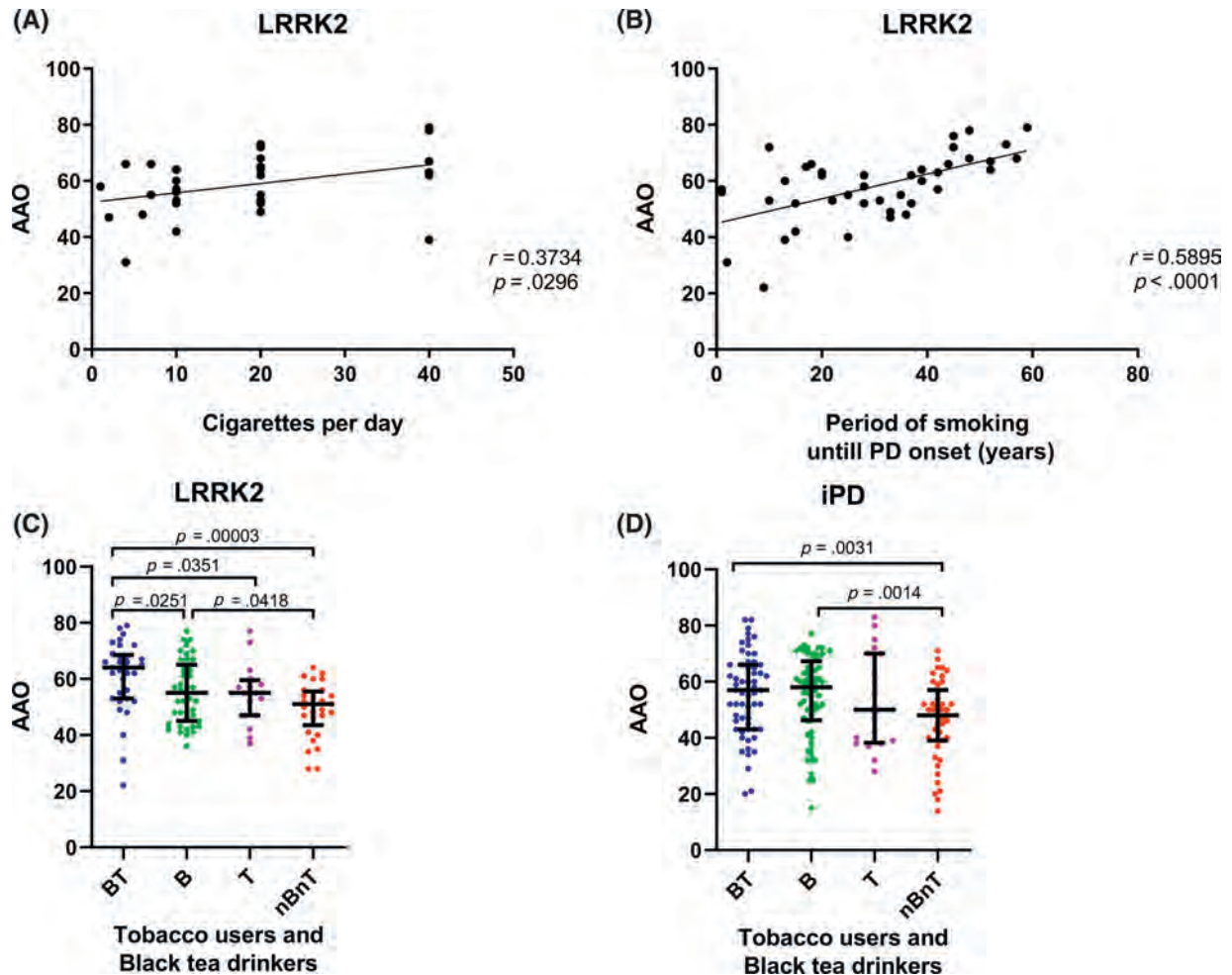


Figure 1 *LRRK2*⁺/PD⁺患者および iPD 患者における発症年齢 (age at onset: AAO) と喫煙量, 喫煙期間, 喫煙+紅茶摂取との関連性。(A)*LRRK2*⁺/PD⁺患者における 1 日あたりの喫煙本数と発症年齢との相関。(B)*LRRK2*⁺/PD⁺患者における喫煙年数と発症年齢との相関。 r = Spearman の順位相関係数, p = Spearman の p 値 (探索的解析)。(C) 喫煙および紅茶摂取で層別化した *LRRK2*⁺/PD⁺患者の発症年齢の散布図。(D) 喫煙および紅茶摂取で層別化した iPD 患者の発症年齢の散布図。中央値と IQR を示す。BT = 紅茶摂取+喫煙, B = 紅茶摂取のみ, T = 喫煙のみ, nBnT = 紅茶摂取なし+喫煙なし。 p 値=対応のある比較について Mann-Whitney U 検定を実施。

パーキンソン病における血漿注入療法の安全性

Safety of Plasma Infusions in Parkinson's Disease

Jordan E. Parker, BA,¹ Amaris Martinez, BA, Gayle K. Deutsch, PhD, Varsha Prabhakar, BA, Melanie Lising, MD, Kristopher I. Kappahn, MS, Chioma M. Anidi, BS, Raumin Neuville, BS, Maria Coburn, BA, Neil Shah, MD, and Helen M. Bronte-Stewart, MD, MSE

¹Department of Neurology and Neurological Sciences, Stanford University School of Medicine, Stanford, California, USA

Movement Disorders, Vol. 35, No. 11, 2020, pp.1905-1913

背景

神経変性疾患の潜在的な治療法として、若年者に由来する血漿を注入する方法が登場している。また、ウイルス感染症のパンデミックの管理では、回復期患者からの血漿療法が安全に使用されている。しかし、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) における血漿療法の効果は不明である。

目的

本研究の目的は、PD 患者における血漿注入療法の安全性、忍容性および実行可能性を検討することである。

方法

臨床的に確実な PD で 1 つ以上の認知機能障害を呈し、安定した治療を受けている患者計 15 例に対し、若年者由来の新鮮凍結血漿 1 単位を週 2 回、4 週間投与した。試験開始時、最終注入直後、最終注入の 4 週間後において、治療オン時および治療オフ時に評価と有害作用の確認を行った。注入中も有害作用を評価した。主要評価項目は安全性、忍容性および実行可能性とした。探索的評価項目は、Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III (運動機能) の薬剤オフ時のスコア、一連の神経心理学的検査、Parkinson's Disease Questionnaire-39 (PDQ-39)、炎症マーカー [腫瘍壊死因子 α (TNF α), インターロイキン-6], 尿酸, 定量的運動学的所見 (kinematics) とした。

結果

アドヒアランス率は 100% であり、重篤な有害作用はなかった。音素流暢性 ($p = 0.002$) および PDQ-39 のステイグマのサブスコア ($p = 0.013$) に改善のエビデンスがみられ (線形混合効果モデルおよび Satterthwaite の F 検定), 最終注入の 4 週間後に実施された評価でも改善は維持された。TNF α レベルは試験開始時には上昇がみられたが、最終注入の 4 週間後には低下していた。

結論

PD 患者において、若年者由来の新鮮凍結血漿の注入は安全かつ実行可能で、忍容性も良好であり、重篤な有害作

用もなかった。また、音素流暢性およびステイグマの改善に関する予備的エビデンスが得られた。本研究の結果から、PD 患者の治療法としてさらに検討を進める必要性が示された。また、本研究の結果は、COVID-19 の重症合併症リスクが高い可能性がある PD 患者において、血漿療法の安全性および実行可能性のデータを示すものである。

(監訳: 坪井 義夫)

● KEY WORD ● 注入, パーキンソン病, 血漿, 若年者由来血漿

Table 2 血漿注入療法との因果関係の可能性に基づく AE の分類

AE	No. (%)
Probably related AE	
Bruising	1 (1.89)
Skin and subcutaneous tissue disorder	13 (24.53)
Possibly related AE (by category)	
Cough	2 (3.77)
Hypotension	1 (1.89)
Unrelated AE	
Nervous system disturbance	4 (7.55)
Bloating	1 (1.89)
Urinary frequency disturbance	2 (3.77)
Stomach pain	1 (1.89)
Back pain	1 (1.89)
Involuntary movements	8 (15.09)
Musculoskeletal and connective tissue disorder	4 (7.55)
Chest tightness	1 (1.89)
Sore throat	1 (1.89)
Fall	1 (1.89)
Flu-like symptoms	2 (3.77)
Tremor	1 (1.89)
Generalized muscle weakness	1 (1.89)
Sleep decrease	2 (3.77)
Headache	2 (3.77)
Skin and subcutaneous tissue disorder	2 (3.77)
Gastrointestinal	1 (1.89)
Pain in extremity	1 (1.89)

No. (%) = 各カテゴリの AE 件数と各カテゴリの総 AE 件数に対する割合 (%). 少なくとも 1 回の注入を受けた患者のデータを示す。AE = 有害事象。

Table 1 各患者の背景データ

Patient	Patient Demographics					
	Age, y	Disease Duration, y	MoCA Score	Baseline UPDRS III Off Therapy	Baseline UPDRS III On Therapy	Hoehn and Yahr (Off Therapy)
1	71	9	28	28	13	2
2	71	7	26	27	15	2
3	51	7	28	38	22	2
4	64	8	27	51	15	3
5	56	9	24	39	16	2
6	55	13	25	54	38	2
7	70	5	27	26	15	3
8	58	7	28	28	12	2
9	51	6	28	51	17	2
10	74	4	27	56	47	2
11	69	14	28	46	31	2
12	55	9	26	11	7	2
13	66	14	23	37	14	3
14	74	4	28	16	8	2
15	60	3	26	12	2	2
M (SD)	63 (8.30)	7.93 (3.51)	26.60 (1.59)	34.67 (15.05)	18.13 (11.99)	2.20 (0.41)

MoCA = Montreal Cognitive Assessment, UPDRS III = Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III (運動機能), M = 平均値, SD = 標準偏差。

Table 3 神経心理学的所見, 気分, 生活の質, 運動に関するすべての検査 / 質問票の探索的評価項目の結果 (平均値および 95%信頼区間)

Test	Baseline	Immediate	Delayed	P
Neuropsychological/cognitive tests				
Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence-II				
Block construction	34.73 (27.45–42.02)	35.60 (28.32–42.88)	37.47 (30.18–44.75)	1
Matrix reasoning	17.47 (14.87–20.06)	17.27 (14.67–19.86)	20.13 (17.54–22.73)	1
Symbol Digit Modalities Test				
Written	44.80 (39.14–50.46)	47.07 (41.40–52.73)	49.40 (43.74–55.06)	0.090
Oral	53.67 (46.89–60.44)	57.40 (50.62–64.18)	57.73 (50.96–64.51)	0.323
Trail Making Test				
Part A	32.53 (27.63–37.44)	29.27 (24.36–34.17)	29.07 (24.16–33.97)	1
Part B	83.20 (62.64–103.76)	72.87 (52.31–93.42)	73.53 (52.98–94.09)	1
Verbal fluency				
Phonemic (COWAT; Letters-FAS)	41.13 (34.75–47.52)	44.73 (38.35–51.12)	48.07 (41.68–54.45)	0.002
Semantic (Animal Naming)	21.40 (19.17–23.63)	22.40 (20.17–24.63)	23.07 (20.84–25.29)	1
CogState (GML)	71.47 (53.15–89.79)	54.87 (36.55–73.19)	60.53 (42.21–78.85)	1
Mood				
Beck Anxiety Inventory	10.66 (6.06–15.25)	7.60 (3.05–12.15)	8.47 (3.92–13.02)	1
Beck Depression Inventory	9.92 (5.69–14.15)	8.13 (3.93–12.34)	8.07 (3.86–12.27)	1
Quality of life				
PDQ-39 (total score)	71.81 (59.51–84.10)	66.73 (54.49–78.98)	64.40 (52.16–76.64)	0.253
Mobility	17.33 (13.38–21.28)	16.47 (12.53–20.41)	15.80 (11.86–19.74)	1
Activities of daily living	12.05 (10.29–13.82)	11.60 (9.85–13.35)	10.53 (8.79–12.28)	0.286
Emotional well-being	10.60 (7.75–13.45)	10.13 (7.30–12.97)	10.00 (7.16–12.84)	1
Stigma	7.42 (6.22–8.63)	6.20 (5.01–7.39)	5.53 (4.34–6.72)	0.013
Social support	5.57 (3.99–7.16)	5.00 (3.43–6.57)	5.33 (3.76–6.90)	1
Cognition	6.90 (5.53–8.28)	6.87 (5.50–8.23)	6.80 (5.43–8.17)	1
Communication	5.33 (4.31–6.36)	5.20 (4.19–6.21)	4.60 (3.59–5.61)	1
Bodily discomfort	6.53 (5.25–7.82)	5.27 (4.00–6.53)	5.80 (4.53–7.07)	0.734
Motor				
Unblinded UPDRS III score	34.67 (27.95–41.38)	26.13 (19.42, 32.85)	25.20 (18.48, 31.92)	< 0.001
More affected	15.27 (12.29–18.24)	11.47 (8.49–14.44)	11.73 (8.76–14.71)	< 0.001
Less affected	9.33 (6.95–11.72)	7.47 (5.08–9.85)	6.60 (4.22–8.98)	0.007
Blinded UPDRS III score (excluding rigidity)	21.43 (15.84–27.01)	19.77 (14.13–25.42)	19.39 (13.74–25.03)	0.483
More affected	9.21 (6.72–11.71)	7.59 (5.06–10.12)	7.66 (5.14–10.19)	0.141
Less affected	4.64 (3.07–6.21)	4.55 (2.95–6.15)	4.84 (3.24–6.44)	0.907
Freezing of Gait Questionnaire	4.57 (2.58–6.56)	4.57 (2.58–6.56)	4.50 (2.51–6.49)	0.995
UPDRS IV	4.77 (3.11–6.43)	3.81 (2.09–5.54)	4.67 (2.98–6.35)	0.188

有意な p 値は太字で示す (線形混合効果モデルおよび Satterthwaite の F 検定)。

CogState = コンピュータ化認知機能検査, COWAT = Controlled Oral Word Association Test, FAS = 音素流暢性に関する F-A-S 尺度, GML = Groton Maze Learning, PDQ-39 = Parkinson's Disease Questionnaire-39, UPDRS III = Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III (運動機能), UPDRS IV = Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part IV (合併症)。

早期パーキンソン病患者の黒質におけるシナプス前終末の障害

Loss of Presynaptic Terminal Integrity in the Substantia Nigra in Early Parkinson's Disease

Aline Delva, MD,^{1,2} Donatienne Van Weehaeghe, MD, Michel Kooze, PhD, Koen Van Laere, MD, PhD, and Wim Vandenberghe, MD, PhD

¹Department of Neurosciences, KU Leuven, Flanders, Belgium

²Department of Neurology, University Hospitals Leuven, Flanders, Belgium

Movement Disorders, Vol. 35, No. 11, 2020, pp.1977-1986

背景 -----
パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の病変は最初にシナプス前終末にみられ、その後、経シナプ斯的に拡大していくとの仮説が立てられている。

目的 -----
本研究の第1の目的は、早期 PD におけるシナプス前終末の脱落の程度と解剖学的範囲を脳全体で評価すること

である。第2の目的は、黒質線条体路においてシナプス前終末の脱落と細胞体の脱落とを比較することである。

方法 -----
早期 PD 患者計 30 例および年齢と性別をマッチさせた健常対照被験者 20 例を対象とした。シナプス小胞蛋白質 2A (synaptic vesicle protein 2A; SV2A) (シナプス前終末のユニバーサルマーカー) のリガンドである

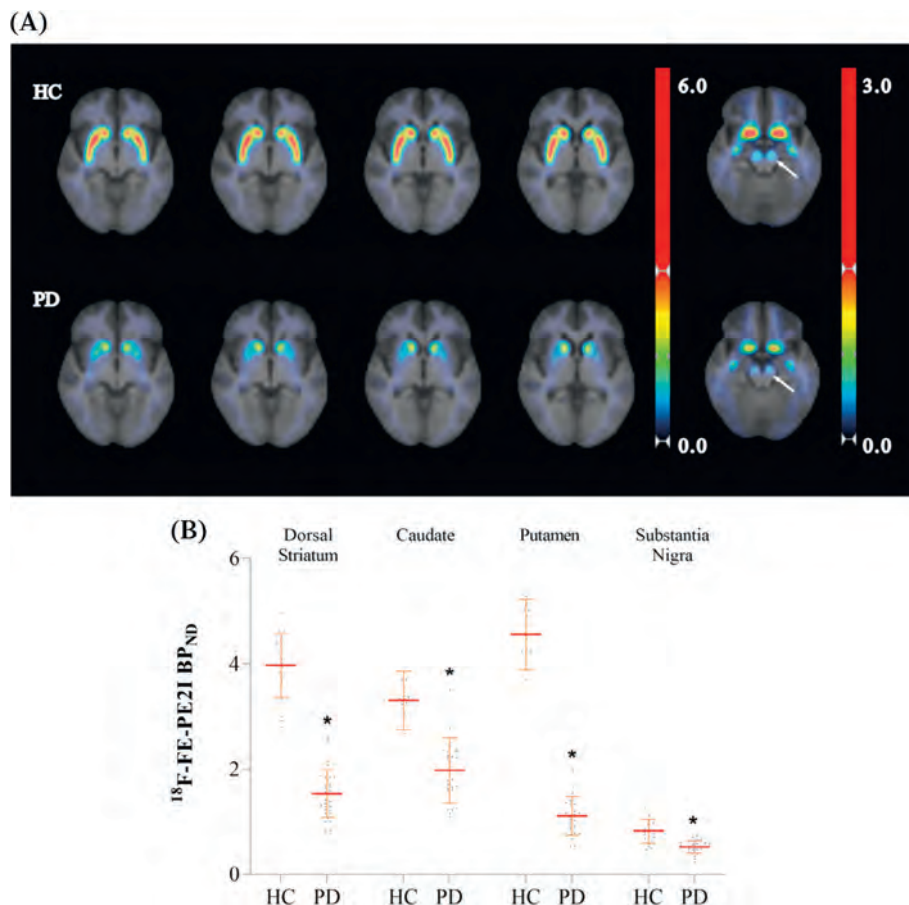


Figure 2 PD 患者および健常対照被験者 (healthy controls; HC) の ¹⁸F-FE-PE2I BP_{ND} 画像。(A) PD 患者 (30 例) および HC (20 例) の ¹⁸F-FE-PE2I 結合の平均 BP_{ND} 画像 (中央横断像)。白色矢印は黒質を示す。カラーバーは BP_{ND} 値を示す。(B) PD 患者および HC の背側線条体、尾状核、被殻および黒質における個別および群平均の ¹⁸F-FE-PE2I BP_{ND} 値。赤色の直線は群平均、橙色の直線は標準偏差を示す (**p* < 0.0001, Fisher の直接確率検定, χ^2 検定, *t* 検定または Mann-Whitney *U* 検定, Bonferroni の修正による多重比較)。部分体積補正は適用しなかった。

^{11}C -UCB-Jとドパミントランスポーターのリガンドである ^{18}F -FE-PE2Iを用い、陽電子放出断層撮影 (positron emission tomography; PET) を実施した。詳細な臨床評価も実施した。関心体積は個々の3次元T1強調MRI画像に基づいて描出した。非遊離性受容体結合能 (nondisplaceable binding potential; BP_{ND}) を算出し、 BP_{ND} 画像を求めた。

結果 ----- PD患者群において、SV2A結合の有意な低下が黒質のみで認められた (Fisherの直接確率検定, χ^2 検定, t 検定またはMann-Whitney U 検定, Bonferroniの修正による多重比較)。PD患者群のドパミントランスポーター結合の低下は、黒質よりも被殻で顕著であった。SV2A結合またはドパミントランスポーター結合と、すべての臨床的な運動または非運動スコアとの間に、相関はみ

られなかった。PD患者群の相同ボクセル・ベース解析 (homologous voxel-based analysis) では、尾状核と黒質において、SV2A結合とドパミントランスポーター結合との間に有意な相関が認められた (Pearson相関分析)。

結論 ----- 早期PDで最も高度の病変がみられる細胞内コンパートメントは、黒質線条体ニューロンのシナプス前終末であると考えられる。さらに、早期PDでは、黒質線条体ニューロンに分布するシナプス前終末の脱落が認められる。黒質のシナプス前ボタンの脱落は、シナプス後標的細胞の欠如に対する軸索の反応を反映している可能性も、疾患過程における病変の経シナプスの伝播様式を示している可能性も考えられる。

(監訳：宇川 義一)

● KEY WORD ● ^{11}C -UCB-J, ドパミントランスポーター, PET, SV2A, シナプス密度

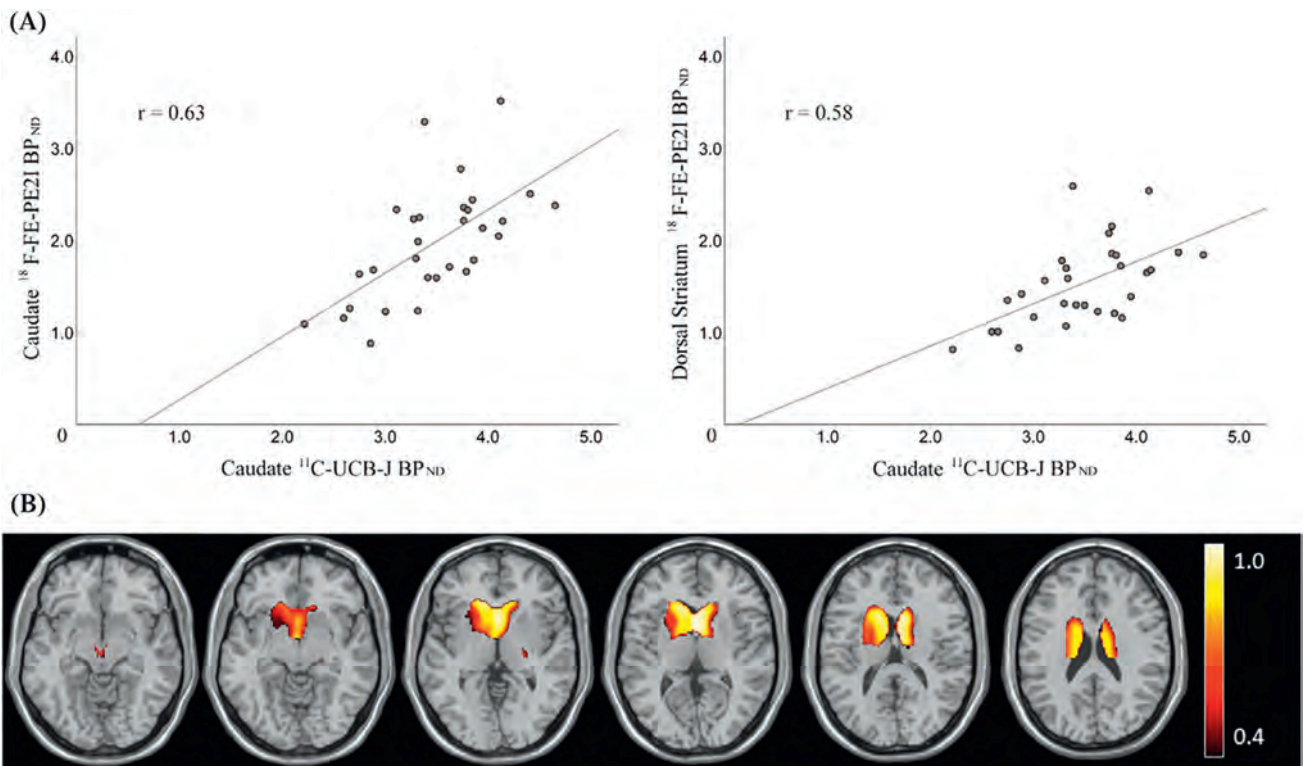


Figure 3 PDにおける ^{18}F -FE-PE2I BP_{ND} と ^{11}C -UCB-J PET BP_{ND} との相関。データには部分体積補正を適用していない。(A) ^{11}C -UCB-J BP_{ND} と ^{18}F -FE-PE2I BP_{ND} との有意な関心体積ベースPearson相関を示すグラフ。(B) ^{18}F -FE-PE2I BP_{ND} と ^{11}C -UCB-J PET BP_{ND} との相同ボクセル・ベースPearson相関分析 (homologous voxel-based Pearson correlation analysis)。 $p < 0.05$ およびノイズ ($r > 0.40$, K_{extent} 20 ボクセル) を最小化するための大脳基底核および黒質マスクに基づき、尾状核 ($r = 0.40 \sim 0.99$) および黒質 ($r = 0.40 \sim 0.63$) における ^{18}F -FE-PE2I BP_{ND} と ^{11}C -UCB-J PET BP_{ND} との間の正の相関を示す。カラーバーは相関係数を示す。明らかな負の相関は認められなかった。

パーキンソン病の進行のバイオマーカーとしての 血清ニューロフィラメント軽鎖に関する妥当性検証

Validation of Serum Neurofilament Light Chain as a Biomarker of Parkinson's Disease Progression

Brit Mollenhauer, MD,^{1,2} Mohammed Dakna, PhD, Niels Kruse, PhD, Douglas Galasko, MD, Tatiana Foroud, PhD, Henrik Zetterberg, MD, Sebastian Schade, MD, Roland G. Gera, MSc, Wenting Wang, PhD, Feng Gao, PhD, Mark Frasier, PhD, Lana M. Chahine, MD, Christopher S. Coffey, PhD, Andrew B. Singleton, PhD, Tanya Simuni, MD, Daniel Weintraub, MD, John Seibyl, MD, Arthur W. Toga, PhD, Caroline M. Tanner, MD, PhD, Karl Kiebertz, MD, Kenneth Marek, MD, Andrew Siderowf, MD, Jesse M. Cedarbaum, MD, Samantha J. Hutten, PhD, Claudia Trenkwalder, MD, and Danielle Graham, PhD

¹Department of Neurology, University Medical Center Goettingen, Goettingen, Germany

²Paracelsus-Elena Klinik, Kassel, German

Movement Disorders, Vol. 35, No. 11, 2020, pp.1999-2008

背景

本研究の目的は、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) のバイオマーカーとしてニューロフィラメント軽鎖 (neurofilament light chain; NfL) を評価することである。

方法

2つの独立したコホートでNfLを定量した。具体的には、(1)新規発症PD患者の経時的コホート〔De Novo Parkinson's disease (DeNoPa) 研究コホート〕における経時的な脳脊髄液 (cerebrospinal fluid; CSF) 検体、(2) PD患者、他の類似疾患/神経変性疾患患者、健常対照被験者、前駆期患者、変異保有者からなる経時的な大規模コホート〔Parkinson's Progression Marker Initiative (PPMI) 研究コホート〕における血清検体を検討した。

結果

PPMI研究コホートにおいて、試験開始時の平均血清NfL濃度は、健常対照被験者 (12 ± 6.7 pg/mL) と比較し、PD患者 (13 ± 7.2 pg/mL) で高かった ($p = 0.0336$, 線

形回帰モデル)。PD患者では、健常対照被験者と比較し、血清NfL濃度の経時的な上昇がみられた ($p < 0.01$, 線形混合モデル, 年齢および性別で補正)。NfLと運動スコアとの間に正の相関、NfLと一部の認知機能スコアとの間に負の相関が認められた。

結論

血清検体中のNfLは、健常対照被験者と比較してPD患者で高値であり、時間および年齢に伴って上昇し、PD重症度の臨床的評価項目との相関を示す。NfLは、PDに関する特異度は低いものの、初の血液に基づくバイオマーカー候補として、PDと他の類似疾患/神経変性疾患との鑑別、臨床的進行の追跡、さらには神経保護療法への反応性の評価に役立つ可能性がある。しかし、神経保護的介入への反応性に関するバイオマーカーとしてのNfLの使用については、今後さらに評価する必要がある。

(監訳: 高橋 良輔)

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

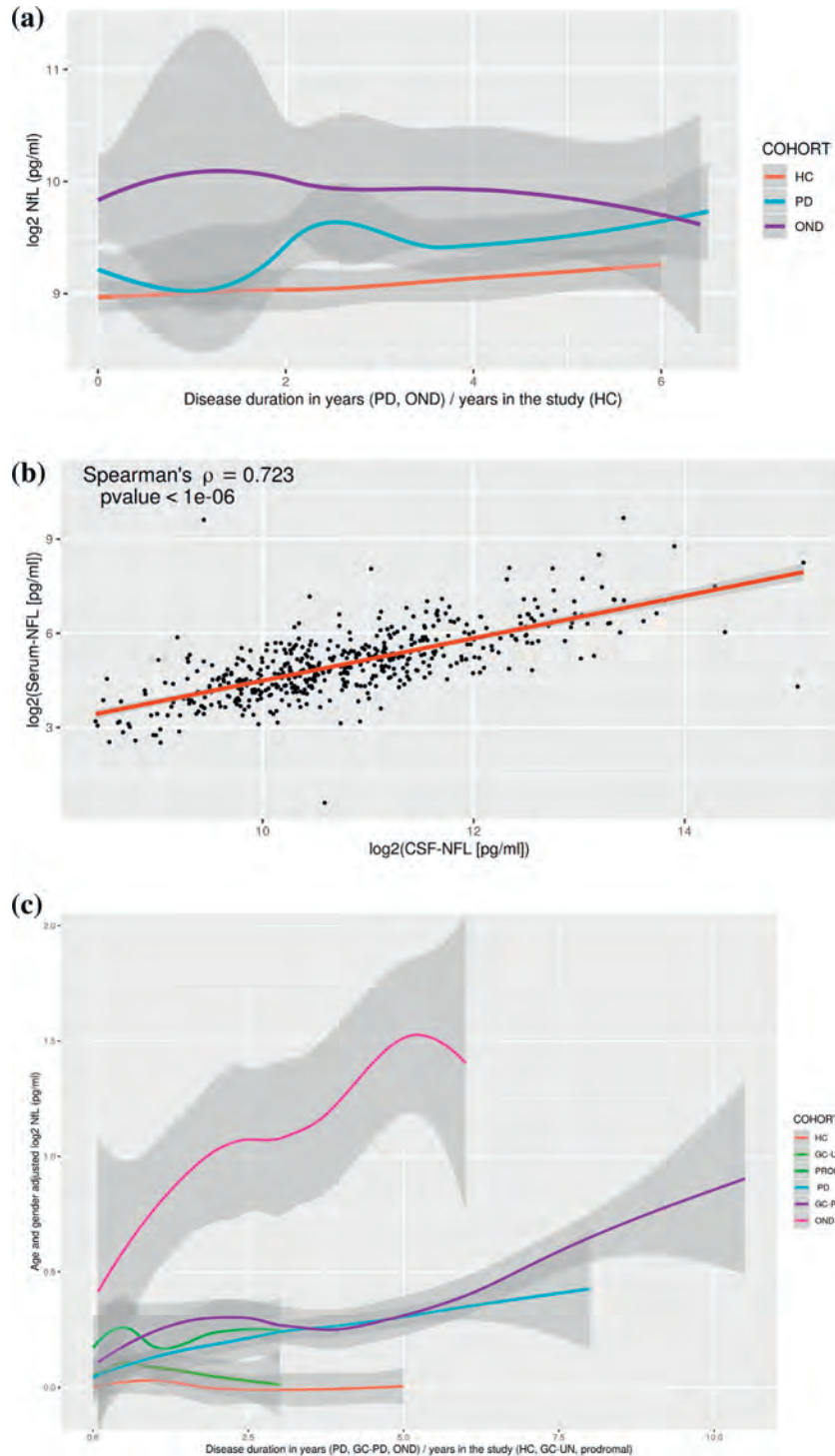


Figure 1 (a) DeNoPa 研究コホート（背景因子は Supplementary Table e1 参照^{*}）の健常対照被験者（healthy controls; HC）、PD 患者、他の神経変性疾患（other neurodegenerative disorders; OND）患者の各受診時における CSF NfL 濃度（log2 変換）。灰色の帯状域は標準誤差の推定値を示す。(b) CSF および血清 NfL 濃度が測定された bridging コホート（背景因子は Supplementary Table e3 参照^{*}）における CSF および血清 NfL の Spearman 相関。(c) PPMI 研究コホート（背景因子は Table 1 参照^{*}）の健常対照被験者、PD 患者、OND 患者、嗅覚障害または単独の REM 睡眠行動異常症を伴う前駆期（prodromal with hyposmia or isolated REM sleep behavior disorder; PROD）患者、病的遺伝子変異保有者〔変異を保有する発症者（affected mutation carrier; GC-PD）および変異を保有する非発症者（unaffected mutation carrier; GC-UN）〕の各受診時における血清 NfL 濃度（年齢および性別で補正、log2 変換）。灰色の帯状域は標準誤差の推定値を示す。

^{*}日本語版注釈：Table 1 および Supplementary Tables は onlinelibrary.wiley.com のオンライン版で閲覧可能。

トリプトファン代謝物はパーキンソン病の症状および黒質病変と関連する

Tryptophan Metabolites Are Associated With Symptoms and Nigral Pathology in Parkinson's Disease

Patrick L. Heilman, PhD,¹ Ernest W. Wang, Mechelle M. Lewis, PhD, Stanislaw Krzyzanowski, Colt D. Capan, MS, Amanda R. Burmeister, PhD, Guangwei Du, MD, PhD, Martha L. Escobar Galvis, PhD, Patrik Brundin, MD, PhD, Xuemei Huang, MD, PhD, and Lena Brundin, MD, PhD

¹Center for Neurodegenerative Science, Van Andel Institute, Grand Rapids, Michigan, USA

Movement Disorders, Vol. 35, No. 11, 2020, pp.2028-2037

背景 -----
トリプトファンの代謝経路であるキヌレニン経路は炎症によって神経毒性のある代謝物を生じさせる。本研究の目的は、血漿および脳脊髄液 (cerebrospinal fluid; CSF) 中の神経毒性のあるキヌレニン代謝物が、炎症によって誘導されるか、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の症状の重症度および黒質病変と関連するかどうかを検討することである。

方法 -----
PD 患者 97 例および対照被験者 89 例から臨床データおよび MRI データを入手した。血漿および CSF を対象に、超高速液体クロマトグラフィーでキヌレニン代謝物を定量し、高感度多重分析により炎症を定量した。キヌレニン代謝物の群間差を検討するとともに、バイオマーカー、運動および非運動症状、黒質 R2* 値 (鉄含有量を反映する MRI の測定値) との関連性も評価した。

結果 -----
PD 患者の血漿では、3-ヒドロキシキヌレニン (3-hydroxykynurenine; 3-HK) の 100% を超える上昇と 3-ヒドロキシアントラニル酸の 14% の低下が認められた。PD 患者の血漿中 3-HK は、症状の重症度および罹病期間の両者と密接に関連した。PD 患者では CSF 中キヌレ

ン酸も 23% 低下していた。興奮性毒性をもつキノリン酸の CSF 中レベル上昇は症状の重症度の上昇と関連し、一方、神経保護作用をもつキヌレニン酸の CSF 中レベル低下は嗅覚欠損と関連した。CSF 中キノリン酸 (quinolinic acid; QUIN) / ピコリン酸 (picolinic acid; PIC) 比の上昇は、PD 患者および対照被験者を含むコホート全体において、黒質の R2* 値の上昇と相関を示した。PD 患者では、血漿中の C 反応性蛋白質 (C-reactive protein; CRP) および血清アミロイド α (serum amyloid alpha; SAA) が CSF のキヌレニン経路活性上昇の徴候と関連を示したのに対し、対照被験者では、このような所見は認められなかった。

結論 -----
PD 患者では、末梢および中枢神経系の両方でキヌレニン経路代謝物レベルが変化しており、症状の重症度との関連が認められる。本研究とは別のコホートで追加の研究を実施し、本結果の再現性を確認する必要がある。それによってキヌレニン代謝物が PD のバイオマーカーとなるかどうか、また、PD の発症機序に関与するかどうかについても、明らかにすることができる。

(監訳: 近藤 智善)

● **KEY WORD** ● 脳脊髄液, 炎症, キヌレニン代謝物, パーキンソン病, トリプトファン

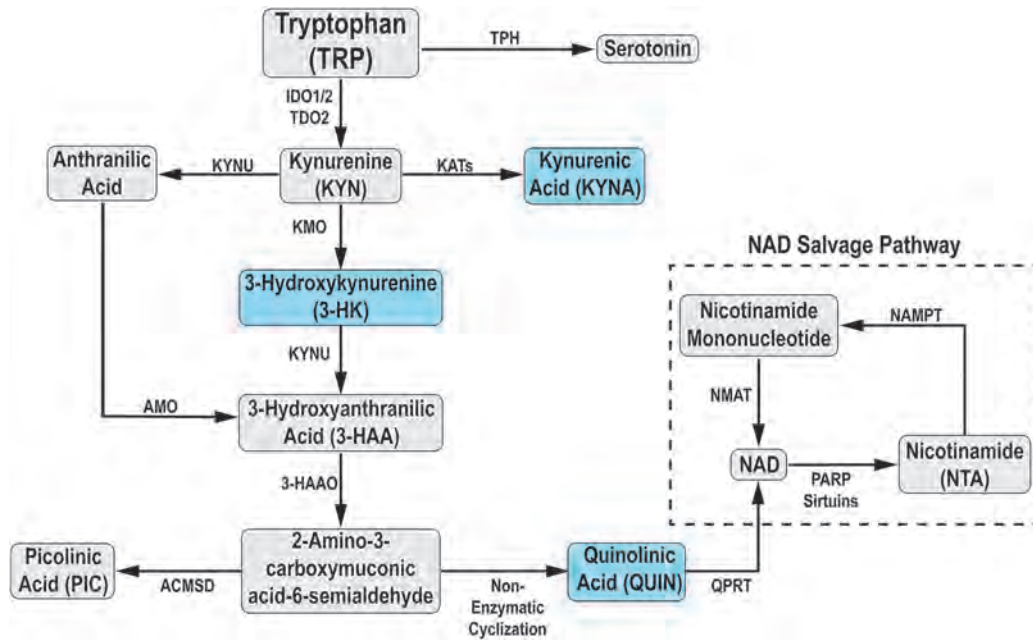


Figure 1 キヌレニン経路の簡略な模式図。IDO = インドールアミン 2,3- ジオキシゲナーゼ, TDO = トリプトファン 2,3- ジオキシゲナーゼ, KAT = キヌレニンアミノトランスフェラーゼ, KYNU = キヌレニナーゼ, KMO = キヌレニン 3- モノオキシゲナーゼ, 3-HAO = 3- ヒドロキシアントラニル酸 3,4- ジオキシゲナーゼ, ACMSD = α - アミノ- β - カルボキシムコン酸- ϵ - セミアルデヒドデカルボキシラーゼ, QPRT = キノリン酸ホスホリボシルトランスフェラーゼ, NAD = ニコチンアミドジヌクレオチド。青色で示す代謝物は、神経刺激性をもつことが知られている。略語を示した代謝物を本研究で解析した。

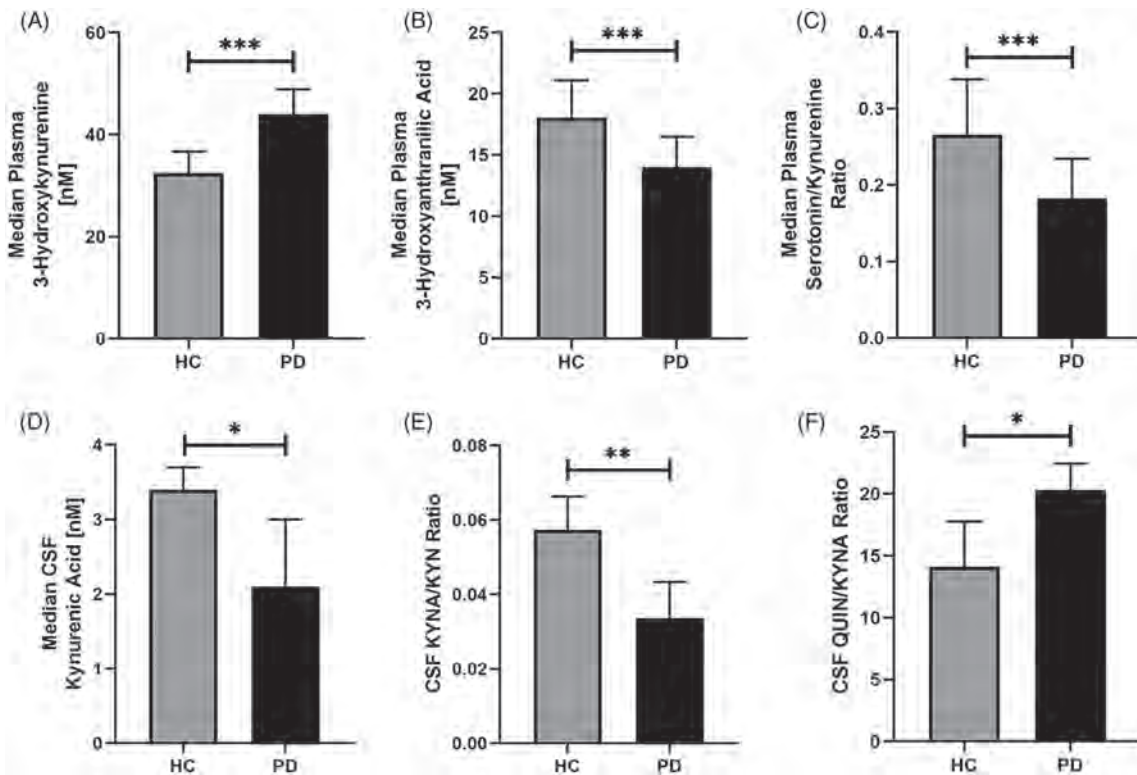


Figure 2 健常対照被験者 (healthy controls; HC) および PD 患者におけるキヌレニン代謝物レベルの比較。健常対照被験者 (89 例) および PD 患者 (97 例) の血漿中 3-HK レベル中央値 (A), 血漿中 3- ヒドロキシアントラニル酸レベル中央値 (B), 血漿中セロトニン / キヌレニン (kynurenine; KYN) 比中央値 (C), CSF 中キヌレニン酸レベル中央値 (D), CSF 中キヌレニン酸 (kynurenic acid; KYNA) / KYN 比 (E), CSF 中 QUIN/KYNA 比 (F)。エラーバーは中央値の 95% 信頼区間を示す。有意性は Mann-Whitney *U* 検定で検討した。****p* < 0.001, ***p* < 0.005, **p* < 0.05。

パーキンソン病におけるグルコセブロシダーゼ遺伝子 (*GBA*) 変異の浸透率：血縁コホート研究

Penetrance of Glucocerebrosidase (*GBA*) Mutations in Parkinson's Disease: A Kin Cohort Study

Roberta Balestrino, MD,¹ Sara Tunesi, PhD, Silvana Tesei, MD, Leonardo Lopiano, MD, PhD, Anna L. Zecchinelli, MD, and Stefano Goldwurm, MD, PhD

¹Department of Neuroscience "Rita Levi Montalcini", University of Turin, Torino, Italy

Movement Disorders, Vol. 35, No. 11, 2020, pp.2111-2114

背景

グルコセブロシダーゼ遺伝子 (*GBA*) のホモ接合変異はゴーシェ病の原因となり、一方で、ヘテロ接合変異はパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の最も重要な遺伝的リスク因子である。PD における *GBA* ヘテロ接合変異の浸透率は、検討された集団によって異なっており (10 ~ 30%)、これまでにゴーシェ病または家族性 PD のみについて評価が行われている。本研究の目的は、任意に抽出した PD 患者を対象に、PD における *GBA* 変異の浸透率を評価することである。

方法

GBA 変異の浸透率を血縁コホート研究で推定した。

結果

血縁関係のない PD 患者 2,843 例を検討したところ、*GBA* 変異保有 PD 患者が 123 例特定され、うち 63 例で家族歴データが入手できた。第一度近親者 381 例を解析した。PD の発症リスクは、60 歳で 10%、70 歳で 16%、80 歳で 19%であった。

結論

任意抽出の PD 患者における *GBA* 変異の推定浸透率は、ゴーシェ病コホートでの推定値より高く、家族性 PD コホートでの推定値より低い。

(監訳：山本 光利)

● KEY WORD ● *GBA*, 遺伝学, パーキンソン病, グルコセブロシダーゼ, 浸透率

Table 1 年齢別の推定浸透率 (95%信頼区間)

Groups	n	PD, n	60 years	70 years	80 years	P ^a
<i>GBA</i> PD	381	20	10.0% (5%–17%)	16.0% (9%–24%)	19.4% (12%–28%)	0.0069
<i>GBA</i> PD severe mutations	189	11	13.5% (5%–23%)	18.2% (9%–29%)	18.2% (9%–29%)	0.014
<i>GBA</i> PD mild mutations	192	9	6.7% (1%–15%)	13.6% (3%–27%)	22.4% (9%–40%)	0.011
Noncarriers	257	3	0.6% (0%–22%)	0.6% (0%–21%)	3.0% (0%–7%)	

n = 対象被験者 (第一度近親者) 数, PD, n = PD に罹患した血縁者数。

各年齢群の相対リスクは, 変異保有者群と非保有者群とを比較して算出した。相対リスクは, *GBA* 変異保有者全体において, 60歳で 17.26 (3.46 ~ 1.87), 70歳で 27.40 (5.99 ~ 2.26), 80歳で 6.73 (2.17 ~ 無限大) であった。相対リスクは, 高度 *GBA* 変異保有者群において, 60歳で 22.32 (4.53 ~ 無限大), 70歳で 30.34 (6.82 ~ 無限大), 80歳で 6.93 (2.36 ~ 無限大) であった。相対リスクは, 軽度 *GBA* 変異保有者群において, 60歳で 11.28 (0.61 ~ 無限大), 70歳で 22.45 (3.31 ~ 無限大), 80歳で 6.93 (1.74 ~ 無限大) であった。

^a 変異保有者と非保有者との比較 (kin-cohort 法およびオープンソースの統計処理環境 R)

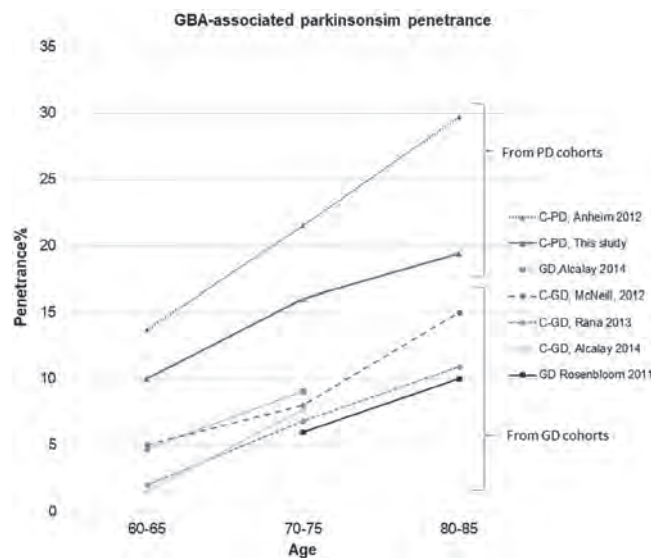


Figure 1 パーキンソニズムにおける *GBA* 変異の浸透率。パーキンソニズムにおける *GBA* 変異の浸透率について, 利用可能な推定値を要約して示している。GD = ゴーシェ病 (■), C-GD = ゴーシェ病コホートの変異保有者 (●), C-PD = PD コホートの変異保有者 (▲)。Anheim et al, 2012: 家族性症例における *GBA* 変異保有 PD 患者とその第一度近親者 (C-PD), Alcalay et al, 2014: GD 患者とその両親 (C-GD), McNeil et al, 2012: GD 患者の両親 (C-GD), Rana et al, 2013: GD 患者とその両親 (C-GD), Rosenbloom et al, 2011: GD 患者。

※日本語版注釈: Figure 1 の参考文献は onlinelibrary.wiley.com のオンライン版で閲覧可能。

多系統萎縮症における喉頭運動障害： 診断バイオマーカーとなるか？

Laryngeal Movement Disorders in Multiple System Atrophy: A Diagnostic Biomarker?

Florin Gandor MD,^{1,2} Annemarie Vogel MSc, Inga Claus MD, Sigrid Ahring BSc, Doreen Gruber MD, Hans-Jochen Heinze MD, Rainer Dziewas MD, Georg Ebersbach MD, and Tobias Warnecke MD

¹Movement Disorders Hospital, Kliniken Beelitz GmbH, Beelitz-Heilstätten, Germany

²Department of Neurology, Otto-von-Guericke University Magdeburg, Magdeburg, Germany

Movement Disorders, Vol. 35, No. 12, 2020, pp.2174-2183

背景

多系統萎縮症 (multiple system atrophy; MSA) はまれな神経変性疾患であり、パーキンソン型 MSA とパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) との鑑別は難しい場合がある。MSA 患者の喉頭機能障害は、平均余命の短縮および生活の質の低下と関連するが、MSA 患者の大規模コホートにおける喉頭機能障害の系統的評価は行われていない。

目的

本研究の目的は、MSA および PD における喉頭機能障害を系統的に評価し、MSA と PD との鑑別を可能にする喉頭症状を特定することである。

方法

「MSA のほぼ確実例 (probable MSA)」または「MSA の疑い例 (possible MSA)」を対象に、フレキシブル内視鏡を用い、系統的課題プロトコール実施時の嚥下機能を評価した。年齢をマッチさせた PD コホートと所見を比較した。

結果

計 57 例の MSA 患者 [年齢: 64 (59 ~ 71) 歳, 女性: 35 例] を対象とした。課題実施時の内視鏡検査所見の評価を PD 患者 57 例 [67 (60 ~ 73) 歳, 女性: 28 例] と比較した。MSA 患者は PD 患者と比較して罹病期間が短く [4 (3 ~ 5) 年 対 7 (5 ~ 10) 年, $p < 0.0001$],

疾患重症度がより高かった [Hoehn & Yahr 病期 4 (3 ~ 4) 対 3 (2 ~ 4), $p < 0.0001$] (対応のないパラメトリックな t 検定, Welch の t 検定または Mann-Whitney の U 検定)。MSA 患者の 43.9% において、吸気性喘鳴を伴う臨床的に明らかな喉頭機能障害が認められた。一方で、課題実施時の内視鏡検査所見の評価では、MSA 患者の 93% で喉頭機能障害がみられたが、PD 患者ではわずか 1.8% であった ($p < 0.0001$, 対応のないパラメトリックな t 検定, Welch の t 検定または Mann-Whitney の U 検定)。MSA 患者の 91.2% で披裂軟骨の不規則運動が認められたが、PD 患者では 1 例も認められなかった ($p < 0.0001$, 対応のないパラメトリックな t 検定, Welch の t 検定または Mann-Whitney の U 検定)。MSA 患者では、声帯運動障害 (75.4%), 声帯の奇異性運動 (33.3%), 声帯固定 (19.3%) も認められた。PD 患者では 1 例で声帯運動障害が認められた。

結論

MSA 患者においても喉頭運動障害は、明らかな臨床症状がなくても、特異的な課題プロトコールによる評価できわめて高頻度に認められる。本研究のデータから、披裂軟骨の不規則運動は、MSA と PD とを鑑別するための臨床マーカー (特異度: 1.0, 感度: 0.9) として利用できることが示唆される。

(監訳: 野元 正弘)

● KEY WORD ● 鑑別診断, フレキシブル内視鏡による嚥下評価 (flexible endoscopic evaluation of swallowing: FEES), 披裂軟骨の不規則運動, 喉頭, 多系統萎縮症

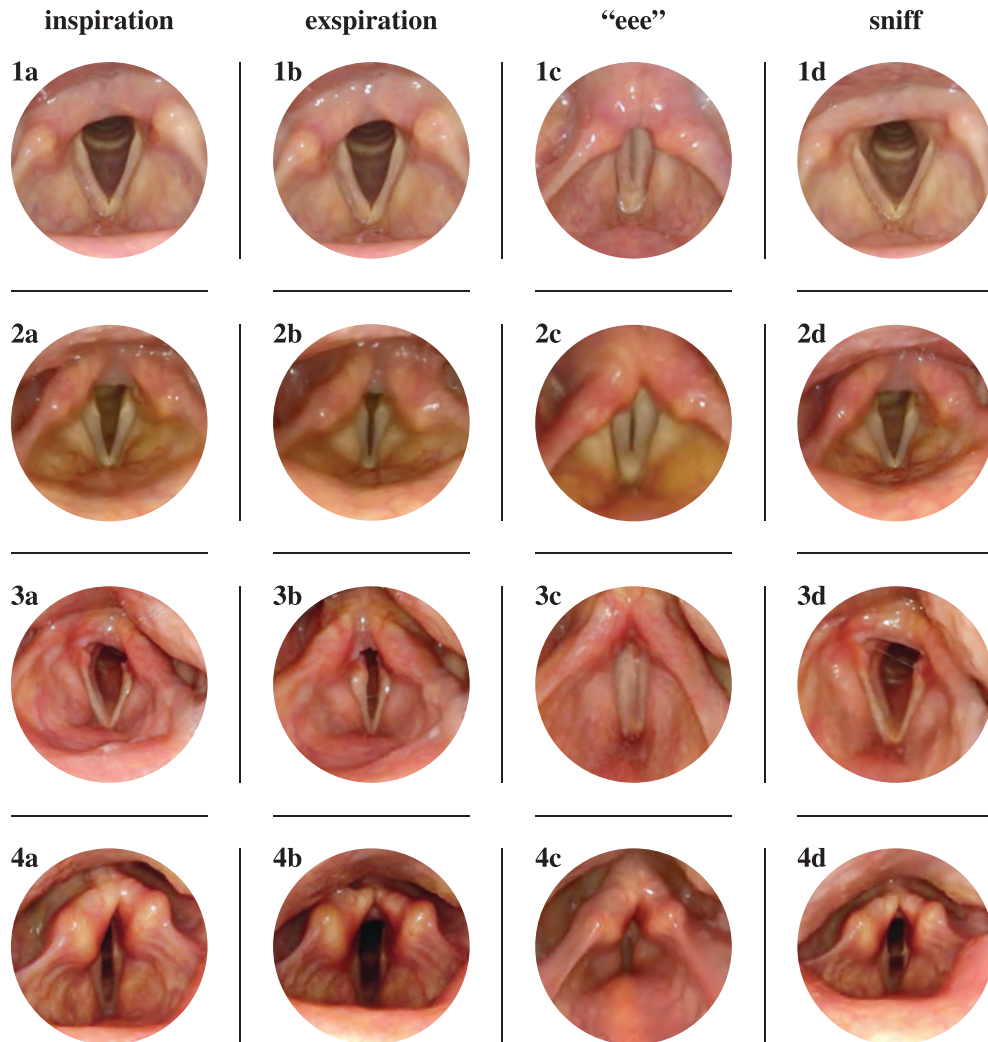


Figure 1 健常被験者 1 例 (1) および複数の MSA 患者 (2, 3, 4) における通常吸気時 (a), 通常呼気時 (b), 「eee」発声時 (c), 嗅ぐ動作時 (d) の声帯位置。(1) 吸気時の外転 (a), 呼気時の軽度の内転 (b), 発声時のほぼ完全な内転 (c), 嗅ぐ動作時のほぼ完全な外転 (d) を伴う正常な声帯運動。(2) 吸気時の声帯の外転の制限 (a), 呼気時の顕著な声帯の内転 (b), 発声時の不十分な声帯の内転 (c), 嗅ぐ動作時の不完全な声帯の外転 (d) を伴う MSA 患者 1 例の声帯運動障害 (vocal fold motion impairment; VFMI) の例。(3) 吸気時 (a), 呼気時 (b), 嗅ぐ動作時 (d) の左声帯運動欠如を伴う MSA 患者 1 例の声帯固定 (vocal fold fixation; VFF) の例。ただし、発声時には正常な声帯の内転がみられる (c)。(4) 吸気時の奇異性声帯内転 (a), 呼気時の奇異性声帯外転 (b), 仮声帯の連続的活性化を伴う発声時の不完全な声帯内転 (c), 嗅ぐ動作時の奇異性声帯内転 (d) を伴う MSA 患者 1 例の奇異性声帯運動 (paradoxical vocal fold motion; PVFM) の例。

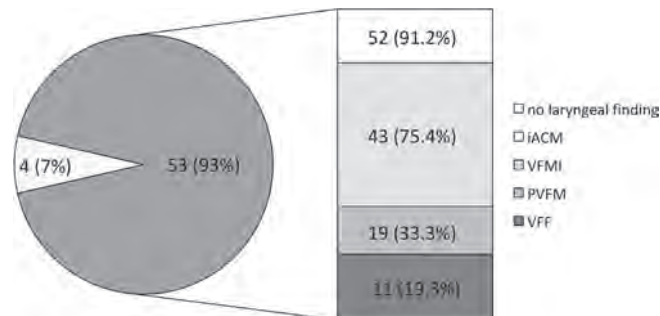


Figure 2 MSA 患者 57 例の喉頭病変の頻度。データは例数 (%)。iACM = 披裂軟骨の不規則運動 (irregular arytenoid cartilages movements), MSA = 多系統萎縮症 (multiple system atrophy), PVFM = 奇異性声帯運動 (paradoxical vocal fold motion), VFMI = 声帯運動障害 (vocal fold motion impairment), VFF = 声帯固定 (vocal fold fixation)。

パーキンソン病における *GBA* 多様体 (バリエーション) : 臨床病型, メタボロミクス所見, マルチモーダル神経画像所見

GBA Variants in Parkinson's Disease: Clinical, Metabolomic, and Multimodal Neuroimaging Phenotypes

Andrea Greuel, MD,¹ Jean-Pierre Trezzi, PhD, Enrico Glaab, PhD, Marina C. Ruppert, MSc, Franziska Maier, MD, PhD, Christian Jäger, PhD, Zdenka Hodak, MSc, Katja Lohmann, PhD, Yilong Ma, PhD, David Eidelberg, MD, Lars Timmermann, MD, Karsten Hiller, PhD, Marc Tittgemeyer, PhD, Alexander Drzezga, MD, Nico Diederich, MD, and Carsten Eggers, MD

¹Department of Neurology, University Hospital Giessen and Marburg, Marburg, Germany

Movement Disorders, Vol. 35, No. 12, 2020, pp.2201-2210

背景 -----
GBA 遺伝子 (NM_000157.3) の変化は、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の最も重要な遺伝的リスク因子である。両アレルの *GBA* 変異は、リソソーム蓄積症であるゴーシェ病を引き起こす。*GBA* 多様体 (バリエーション) p.E365K および p.T408M は PD と関連するが、ゴーシェ病とは関連しない。これらの多様体 (バリエーション) の病態生理学的役割については、さらに探索する必要がある。

目的 -----
本研究では、*GBA* 多様体 (バリエーション) p.E365K および p.T408M を保有する PD 患者において、臨床病型、神経心理学的所見、代謝所見、神経画像所見を検討した。

方法 -----
中期 PD 患者 56 例で *GBA* の塩基配列を決定した。*GBA* 多様体 (バリエーション) 保有者と非保有者において、臨床的経過および症状、神経心理学的所見、メタボロミクス、マルチモーダル神経画像所見を比較した。血漿のガスクロマトグラフィー質量分析、6-¹⁸F-フルオロ-L-ドパ (¹⁸F-FDopa) 陽電子放出断層撮影 (positron emission

tomography; PET), ¹⁸F-フルオロデオキシグルコース (¹⁸F-FDG) PET, 安静時機能的 MRI を実施した。

結果 -----
塩基配列分析により、13 例のヘテロ接合 *GBA* 多様体 (バリエーション) 保有者 (p.E365K : 7 例, p.T408M : 6 例) が特定された。患者 1 例は *GBA* 変異 (p.N409S) を保有し、対象から除外した。臨床的経過および症状について、*GBA* 多様体 (バリエーション) 保有の有無による有意な群間差はなかった。全般的認知機能は多様体 (バリエーション) 保有者で低かった。メタボロミクスに群間差がみられ、多様体 (バリエーション) 保有者では非保有者よりも PD 関連の変化が高度であることが示唆された。¹⁸F-FDopa および ¹⁸F-FDG の両者の PET スキャンでは、多様体 (バリエーション) 保有者において、より進行した疾患の徴候がみられた。また、多様体 (バリエーション) 保有者では、¹⁸F-FDG PET および機能的 MRI において、レビー小体型認知症および認知症を伴う PD との類似所見が認められた。

結論 -----
本研究は、*GBA* 多様体 (バリエーション) 保有 PD 患者の生

Table 1 本研究コホートおよび各評価対象患者 (サブサンプル) の臨床および背景データ

	All Patients	[¹⁸ F]FDopa PET	[¹⁸ F]FDG PET	fMRI	Metabolomics
n	56	39	47	54	54
Gender, M/F (%M)	39/17 (69.6)	24/15 (61.5)	31/16 (66.0)	37/17 (68.5)	37/17 (68.5)
Age, y	65.2 ± 9.9	67.6 ± 8.6	66.7 ± 8.6	65.2 ± 10.1	66.0 ± 9.2
Education, y	14.5 ± 2.8	14.2 ± 2.7	14.1 ± 2.7	14.6 ± 2.8	14.4 ± 2.8
Age at onset, y	60.2 ± 9.7	63.1 ± 8.2	62.1 ± 8.2	60.5 ± 9.5	60.9 ± 9.0
Disease duration, y	5.0 ± 3.9	4.5 ± 3.5	4.5 ± 3.4	4.7 ± 3.6	5.1 ± 4.0
H&Y stage	2 (1-3)	2 (2-3)	2 (2-3)	2 (1-3)	2 (1-3)
UPDRS-III	24.7 ± 9.5	24.7 ± 8.5	25.3 ± 9.8	24.2 ± 9.3	24.9 ± 9.5
LEDD (mg)	481.2 ± 279.9	451.6 ± 264.4	457.0 ± 243.4	477.2 ± 284.3	489.0 ± 277.1

頻度 (カテゴリデータ), 中央値および範囲 (順序データ) または平均値 ± 標準偏差 (連続データ)。遺伝子検査を実施した全患者を含む。
[¹⁸F]FDopa = ¹⁸F-フルオロ-L-ドパ, PET = 陽電子放出断層撮影, [¹⁸F]FDG = ¹⁸F-フルオロデオキシグルコース, fMRI = 機能的磁気共鳴画像, M = 男性, F = 女性, H&Y = Hoehn and Yahr, UPDRS-III = Unified Parkinson's Disease Rating Scale Part III (運動機能), LEDD = レボドパ換算 1 日用量。

物学的表現型を包括的に評価した初めての研究である。メタボロミクスおよび神経画像では臨床評価および行動評価よりも有意な群間差が検出された〔Welchの*t*検定, 2標本*t*検定およびfamily-wise error (FWE)補正, 機能

的結合解析およびFWE補正〕。これらの変化は, グルコセレブロシダーゼ代謝を標的とする疾患修飾療法の効果のモニタリングに役立つ可能性がある。

(監訳: 望月 秀樹)

● KEY WORD ● GBA, パーキンソン病の遺伝学, メタボロミクス, マルチモーダル機能的神経画像

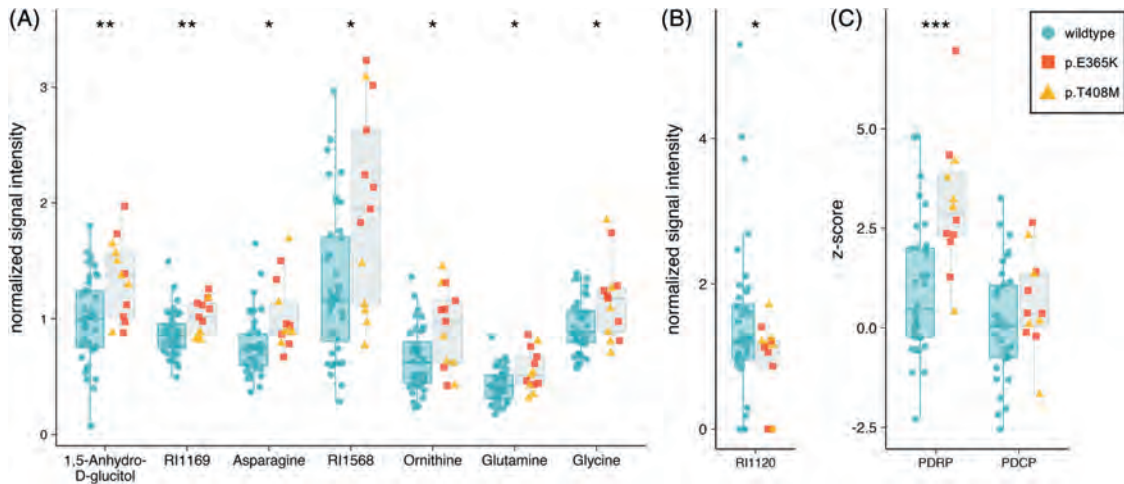


Figure 1 メタボロミクスおよび¹⁸F-FDG PET所見の共分散パターンの群間比較。GBA多様体(バリエント)変異保有者で有意なレベル上昇(A)および低下(B)がみられた代謝物。(C)PDRPおよびPDCPの発現。2種類の多様体(バリエント)を記号の色および形で示し, 多様体(バリエント)保有の有無による群間比較では併合した。有意性レベル: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ (AおよびB: Welchの*t*検定, C: 2標本*t*検定およびFWE補正)。[¹⁸F]FDG PET = ¹⁸F-フルオロデオキシグルコース陽電子放出断層撮影, PDCP = パーキンソン病認知機能パターン (Parkinson's disease cognitive pattern) (認知機能障害に関連), PDRP = パーキンソン病関連パターン (Parkinson's disease related pattern) (疾患の進行および運動症状に関連)。

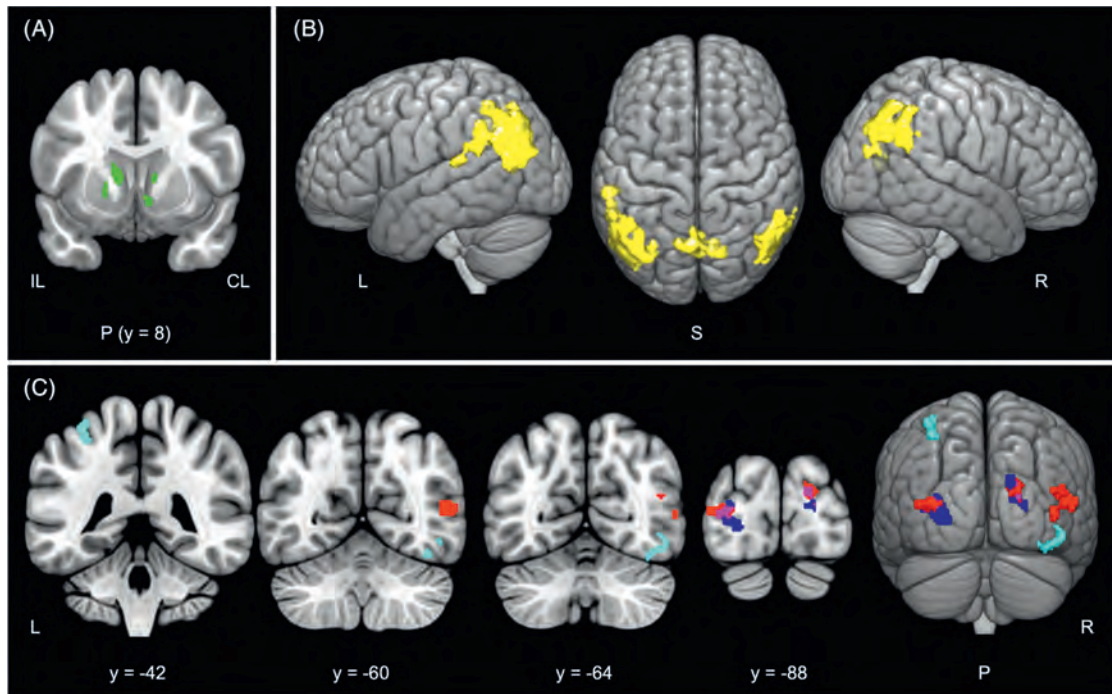


Figure 2 GBA多様体(バリエント)保有者における代謝および機能的結合の低下。(A)¹⁸F-FDopa取り込み(3次元画像, テンプレート: y = 8), (B)¹⁸F-FDG取り込み, (C)機能的結合解析(赤色=左尾状核をシードとする, 濃青色=右尾状核をシードとする, 紫色=重複, 薄青色=右側坐核をシードとする)におけるボクセル単位の群間比較で確認されたクラスター。CL = 対側, IL = 同側, L = 左, P = 後部, R = 右, S = 上部。

パーキンソン病患者の皮膚組織における α -シヌクレインバイオマーカーの盲検下 RT-QuIC 解析

Blinded RT-QuIC Analysis of α -Synuclein Biomarker in Skin Tissue From Parkinson's Disease Patients

Sireesha Manne, DVM, PhD,^{1,2} Naveen Kondru, DVM, PhD, Huajun Jin, PhD, Geidy E. Serrano, PhD, Vellareddy Anantharam, PhD, Arthi Kanthasamy, PhD, Charles H. Adler, MD, PhD, Thomas G. Beach, MD, PhD, and Anumantha G. Kanthasamy, PhD

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

²Department of Neuroscience, Mayo Clinic, Jacksonville, Florida, USA

Movement Disorders, Vol. 35, No. 12, 2020, pp.2230-2239

背景

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) で今後の研究が必要とされる臨床領域として、診断用バイオマーカーの特定が挙げられるが、こうしたバイオマーカーは、皮膚のような末梢組織に由来することが望ましい。これまでの免疫組織化学研究において、PD 患者の皮膚生検により、病的な α -シヌクレイン (α -synuclein; α Syn) が検出されているが、感度を改善する必要がある。

目的

本研究では、PD 患者の皮膚中の病的 α Syn を超高感度に検出する手法を提示する。皮膚の病的 α Syn は PD のバイオマーカーとなる可能性がある。

方法

Real-time quaking-induced conversion (RT-QuIC) 法を用い、剖検例の皮膚組織中の病的 α Syn を検出した。また、この超高感度かつ特異的な検出方法について、皮膚組織

の凍結切片およびホルマリン固定パラフィン包埋切片の両者を対象に最適化した。剖検例から採取した皮膚において、 α Syn のシード (seeding) 活性の動態を検討した。検体の内訳は、PD 25 例および対照 25 例の凍結皮膚組織と、PD 12 例および対照 12 例のホルマリン固定パラフィン包埋皮膚切片であった。

結果

剖検例の皮膚組織を対象とした盲検試験において、凍結皮膚組織を使用した場合には PD 24/25 例および対照 24/25 例 (感度 96%, 特異度 96%), ホルマリン固定パラフィン包埋皮膚切片を使用した場合には PD 9/12 例および対照 10/12 例 (感度 75%, 特異度 83%) を正確に特定できた。

結論

今回の盲検試験の結果から、病的 α Syn の検出による PD の臨床診断に皮膚組織が使用可能であることが明示

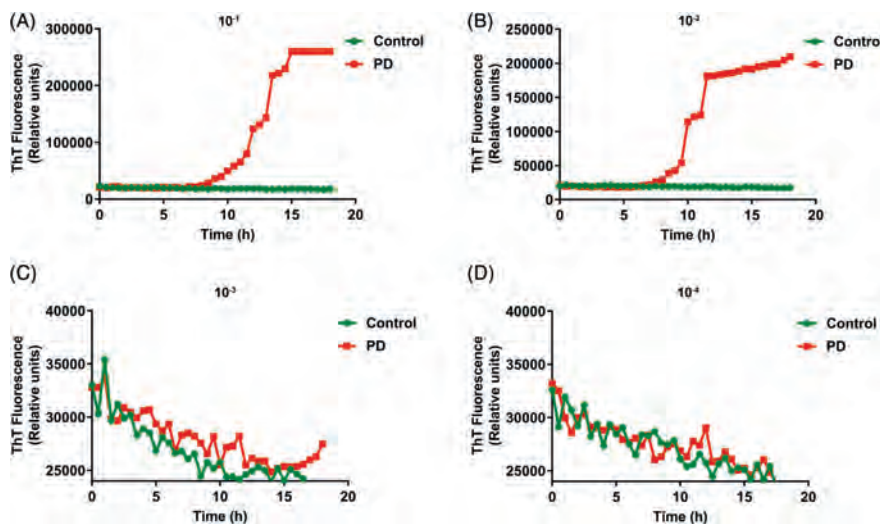


Figure 1 凍結皮膚組織ホモジネートを対象とした RT-QuIC 法の最適化。ドデシル硫酸ナトリウム (sodium dodecyl sulfate; SDS) 0.00125%含有 RT-QuIC 法反応混合液における 10% (w/v) 皮膚ホモジネートから調製した (A) 10^{-1} , (B) 10^{-2} , (C) 10^{-3} , (D) 10^{-4} 希釈液のチオフラビン T (thioflavin T; ThT) 蛍光強度の RT-QuIC 法増幅プロファイル。各トレースは、PD (赤色, 3 例) および対照 (緑色, 3 例) の各被験者における 4 回の反復実験結果の平均値を示す。

された。これにとどまらず、末梢バイオマーカーの発見に至った本研究の結果は、経時的進行のマーカールとして皮膚検体中ミスフォールド蛋白質の検出へとつながる

可能性があり、さらに幅広い価値をもつことが考えられる。

(監訳：服部 信孝)

KEY WORD ホルマリン固定パラフィン包埋, FFPE, 病的な α -シヌクレイン, α Syn, パーキンソン病, real-time quaking-induced conversion 法, RT-QuIC 法

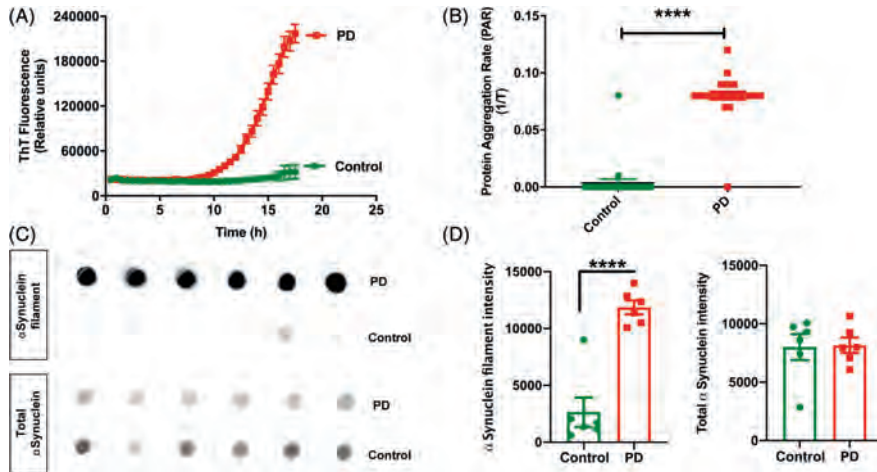


Figure 2 凍結皮膚組織およびクリオスタット切片を用いた RT-QuIC 法による α Syn のシード活性の検出。(A) ThT 蛍光強度の上昇から、PD の皮膚組織では対照と比較して α Syn のシード活性が高いことが示される。(B) PD および対照の皮膚ホモジネートの蛋白質凝集速度 (protein aggregation rate; PAR) から、PD の検体では対照と比較して α Syn 含有量が高いことが示される。PD 22 検体 (赤色) および対照 22 検体 (緑色) (それぞれ凍結組織 20 検体およびクリオスタット切片 2 検体) を対象とし、いずれも 4 回の反復実験を行い、4 回の反復実験結果の平均値および標準誤差を示す。(C) PD 6 検体および対照 6 検体の皮膚における RT-QuIC 法の最終産物を用いた抗 α Syn フィラメント構造特異的抗体 (上段) および抗全 α Syn 抗体 (下段) のドットプロット法の代表的画像。(D) α Syn フィラメントレベルおよび全 α Syn レベルのデンストメトリーによる定量。PD 検体のウェルにおける RT-QuIC 法の最終産物では、対照検体のウェルと比較して、ミスフォールド α Syn のレベルが高く、一方で、全 α Syn レベルには有意な群間差がなかった。結果は Student の 2 標本 t 検定で解析した。データは、4 回の反復実験結果の平均値および標準誤差を示す。**** $p < 0.0001$ 。 $p > 0.05$ の場合は非有意 (not significant; ns) とした。

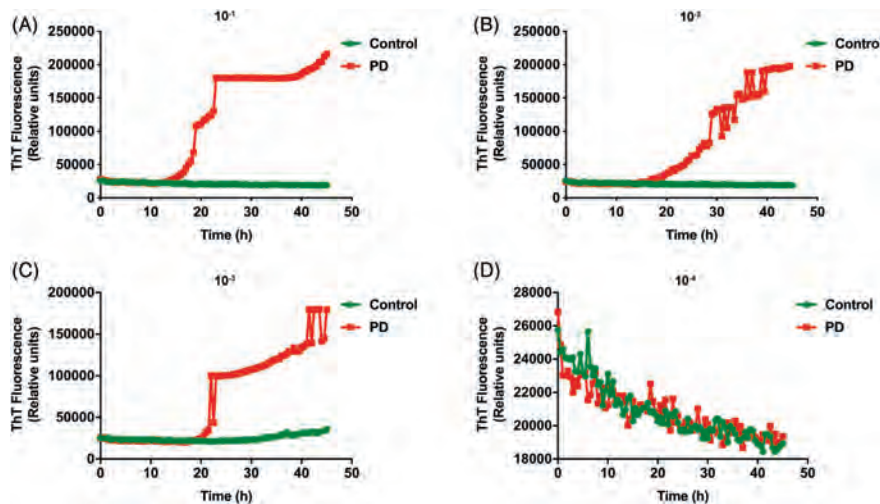


Figure 3 ホルムアルデヒド固定パラフィン包埋 (formaldehyde-fixed paraffin-embedded; FFPE) 皮膚切片を対象とした RT-QuIC 法の最適化。SDS 0.00125%含有 RT-QuIC 法反応混合液の連続希釈液を用いた FFPE 皮膚組織の RT-QuIC 法。PD (赤色, 3 例) および対照 (緑色, 3 例) の皮膚ホモジネートの RT-QuIC 法における (A) 10^{-1} , (B) 10^{-2} , (C) 10^{-3} , (D) 10^{-4} 希釈液の ThT 蛍光強度のプロファイル。各トレースは 4 回の反復実験結果の平均値を示す。

Movement Disorders Vol. 35 No. 10**Special COVID-19 Articles****Brief Reports**

Global Survey on Telemedicine Utilization for Movement Disorders During the COVID-19 Pandemic

Anhar Hassan, et al.

Movement Disorders October 2020 35: 1701–1711

Impact of Coronavirus Disease 2019 Pandemic on Parkinson's Disease: A Cross-Sectional Survey of 568 Spanish Patients

Diego Santos-García, et al.

Movement Disorders October 2020 35: 1712–1716

Letters: New Observations

Impact of Coronavirus Disease 2019 Pandemic on Cognition in Parkinson's Disease

Giovanni Palermo, et al.

Movement Disorders October 2020 35: 1717–1718

Holomedicine: Proof of the Concept of Interactive Three-Dimensional Telemedicine

Satoko Sekimoto, et al.

Movement Disorders October 2020 35: 1719–1720

Coronavirus Disease 2019 and Parkinsonism: A Non-post-encephalitic Case

Ingrid Faber, et al.

Movement Disorders October 2020 35: 1721–1722

Impact of the Coronavirus Disease 2019 Pandemic on Functional Movement Disorders: Lessons From a Specialized Clinic

Celia Delgado, et al.

Movement Disorders October 2020 35: 1723–1724

Letters: Published Articles

Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection and Parkinsonism: Is There Evidence for Concern?

Mariana H.G. Monje and Raul Martínez-Fernández

Movement Disorders October 2020 35: 1725

Reply to: "Can the 2019 Novel Coronavirus Cause Parkinson's Disease?"

Abderrahmane Achbani, et al.

Movement Disorders October 2020 35: 1726

Regular Issue Articles**Editorial**

If LRRK2 Set the Fire, Can Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs Wet the Flames?

Grace F. Crotty, et al.

Movement Disorders October 2020 35: 1727–1730

Review

Continuous Dopaminergic Stimulation as a Treatment for Parkinson's Disease: Current Status and Future Opportunities

C. Warren Olanow, et al.

Movement Disorders October 2020 35: 1731–1744

Viewpoint

A Standardized MR Imaging Protocol for Parkinsonism

Sofia Reimão, et al.

Movement Disorders October 2020 35: 1745–1750

Hot Topics

Blood Flow as a Route for Bidirectional Propagation of Synucleinopathy in Parkinson's Disease?

Véronique Sgambato

Movement Disorders October 2020 35: 1751

Linking Huntington's Disease and X-linked Dystonia Parkinsonism on the Molecular Level

Sokhna Haïssatou Diaw and Katja Lohmann

Movement Disorders October 2020 35: 1752–1753

LRRK2 Loss-of-Function Variants: When Less Is More

Tatiana Usnich and Ana Westenberger

Movement Disorders October 2020 35: 1754

Research Articles

Nonsteroidal Anti-inflammatory Use and LRRK2 Parkinson's Disease Penetrance

Marta San Luciano, et al.

Movement Disorders October 2020 35: 1755–1764

Dietary Antioxidants and Risk of Parkinson's Disease in the Singapore Chinese Health Study

Ariel Fangting Ying, et al.

Movement Disorders October 2020 35: 1765–1773

In Vivo Molecular Signatures of Cerebellar Pathology in Spinocerebellar Ataxia Type 3

Maria do Carmo Costa, et al.

Movement Disorders October 2020 35: 1774–1786

Quantitative Measurement of Metal Accumulation in Brain of Patients With Wilson's Disease

Gaiying Li, et al.

Movement Disorders October 2020 35: 1787–1795

Development and Validation of the Orthostatic Tremor Severity and Disability Scale (OT-10)

Aristide Merola, et al.

Movement Disorders October 2020 35: 1796–1801

★A Prospective Validation of the Updated Movement Disorders Society Research Criteria for Prodromal Parkinson's Disease

Nikolaos Giagkou, et al.

Movement Disorders October 2020 35: 1802–1809

★Dopamine D1 Receptors Regulate Spines in Striatal Direct-Pathway and Indirect-Pathway Neurons

Luz M. Suarez, et al.

Movement Disorders October 2020 35: 1810–1821

High Glucosylceramides and Low Anandamide Contribute to Sensory Loss and Pain in Parkinson's Disease

Katharina Klatt-Schreiner, et al.

Movement Disorders October 2020 35: 1822–1833

★Synaptic Loss in Primary Tauopathies Revealed by [¹¹C]UCB-J Positron Emission Tomography

Negin Holland, et al.

Movement Disorders October 2020 35: 1834–1842

Glutaredoxin 1 Downregulation in the Substantia Nigra Leads to Dopaminergic Degeneration in Mice

Aditi Verma, et al.

Movement Disorders October 2020 35: 1843–1853

Brief Reports

★Age at Onset of LRRK2 p.Gly2019Ser Is Related to Environmental and Lifestyle Factors

Theresa Lüth, et al.

Movement Disorders October 2020 35: 1854–1858

Neuropathological Findings in Ephedrone Encephalopathy

Yanosh Sanotsky, et al.

Movement Disorders October 2020 35: 1858–1862

Subclinical Cardiac Microdamage, Motor Severity, and Cognition in Parkinson's Disease

Chi-un Choe, et al.

Movement Disorders October 2020 35: 1863–1867

A Gain-of-Function Mutation in *KCNMA1* Causes Dystonia Spells Controlled With Stimulant Therapy

Guohui Zhang, et al.

Movement Disorders October 2020 35: 1868–1872

MicroRNA Deregulation in Blood Serum Identifies Multiple System Atrophy Altered Pathways

Alexandra Pérez-Soriano, et al.

Movement Disorders October 2020 35: 1873–1879

Movement Disorders Vol. 35 No. 11**Special COVID-19 Articles****Gaps & Controversies**

Telemedicine in Movement Disorders: Leçons du COVID-19

Eoin Mulroy, et al.

Movement Disorders November 2020 35: 1893–1896

A New Day: The Role of Telemedicine in Reshaping Care for Persons With Movement Disorders

E. Ray Dorsey, et al.

Movement Disorders November 2020 35: 1897–1902

Reply to: "A New Day: The Role of Telemedicine in Reshaping Care for Persons With Movement Disorders"

Eoin Mulroy, et al.

Movement Disorders November 2020 35: 1903–1904

Research Article

★Safety of Plasma Infusions in Parkinson's Disease

Jordan E. Parker, et al.

Movement Disorders November 2020 35: 1905–1913

Letters: New Observations

Coronavirus Disease 2019 Case Fatality and Parkinson's Disease
Qiang Zhang, et al.
 Movement Disorders November 2020 35: 1914–1915

Regular Issue Articles

In Memoriam

Professor Oleh Hornykiewicz, MD (1926–2020): Remembering the Father of the Modern Treatment of Parkinson's Disease and the Man
Ali H. Rajput and Stephen J. Kish
 Movement Disorders November 2020 35: 1916–1921

Conversations With Dr. Oleh Hornykiewicz, Founding Father of the Dopamine Era in Parkinson's: How Do You Wish to Be Remembered?
Michael G. Schlossmacher and Ann M. Graybiel
 Movement Disorders November 2020 35: 1922–1932

Review

Expanding Data Collection for the MDSGene Database: X-linked Dystonia-Parkinsonism as Use Case Example
Martje G. Pauly, et al.
 Movement Disorders November 2020 35: 1933–1938

Viewpoint

Ethical Considerations in Screening for Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder in the General Population
Lisanne J. Dommershuijsen, et al.
 Movement Disorders November 2020 35: 1939–1944

Gaps & Controversies

Gaps, Controversies, and Proposed Roadmap for Research in Normal Pressure Hydrocephalus
Alfonso Fasano, et al.
 Movement Disorders November 2020 35: 1945–1954

Hot Topics

Reversing a Model of Parkinson's Disease With In Situ Converted Nigral Neurons
Zvi Israel and Nir Asch
 Movement Disorders November 2020 35: 1955

Illuminating Cortical Control of Movement in Nonhuman Primates
Sommer L. Amundsen Huffmaster and Colum D. MacKinnon
 Movement Disorders November 2020 35: 1956

Research Articles

A Phase 1 Randomized Trial of Specific Active α -Synuclein Immunotherapies PD01A and PD03A in Multiple System Atrophy
Wassilios G. Meissner, et al.
 Movement Disorders November 2020 35: 1957–1965

Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial of DA-9701 in Parkinson's Disease: PASS-GI Study
Ji-Hyun Choi, et al.
 Movement Disorders November 2020 35: 1966–1976

★Loss of Presynaptic Terminal Integrity in the Substantia Nigra in Early Parkinson's Disease
Aline Delva, et al.
 Movement Disorders November 2020 35: 1977–1986

Tracking Cortical Changes Throughout Cognitive Decline in Parkinson's Disease
Massimo Filippi, et al.
 Movement Disorders November 2020 35: 1987–1998

★Validation of Serum Neurofilament Light Chain as a Biomarker of Parkinson's Disease Progression
Brit Mollenhauer, et al.
 Movement Disorders November 2020 35: 1999–2008

Multicenter Validation of Metabolic Abnormalities Related to PSP According to the MDS-PSP Criteria
Gloria Martí-Andrés, et al.
 Movement Disorders November 2020 35: 2009–2018

Prefrontal Cortex Activity and Gait in Parkinson's Disease With Cholinergic and Dopaminergic Therapy
Samuel Stuart, et al.
 Movement Disorders November 2020 35: 2019–2027

★Tryptophan Metabolites Are Associated With Symptoms and Nigral Pathology in Parkinson's Disease
Patrick L. Heilman, et al.
 Movement Disorders November 2020 35: 2028–2037

Idiopathic Non-task-Specific Upper Limb Dystonia, a Neglected Form of Dystonia
Giovanni Defazio, et al.
 Movement Disorders November 2020 35: 2038–2045

Evaluating the Role of *SNCA*, *LRRK2*, and *GBA* in Chinese Patients With Early-Onset Parkinson's Disease
Yongping Chen, et al.
 Movement Disorders November 2020 35: 2046–2055

The Parkinson's Disease Genome-Wide Association Study Locus Browser
Francis P. Grenn, et al.
 Movement Disorders November 2020 35: 2056–2067

Mutation Analysis of *DNAJC* Family for Early-Onset Parkinson's Disease in a Chinese Cohort
ChunYu Li, et al.
 Movement Disorders November 2020 35: 2068–2076

Residual Injurious Symptoms and Its Association With Neurodegenerative Outcomes in Idiopathic Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder: A Retrospective, Longitudinal Follow-up Study
Jing Wang, et al.
 Movement Disorders November 2020 35: 2077–2085

Brief Reports

Clinical and Demographic Characteristics of Upper Limb Dystonia
Scott A. Norris, et al.
 Movement Disorders November 2020 35: 2086–2089

Parkinson's Disease, *NOTCH3* Genetic Variants, and White Matter Hyperintensities
Joel Ramirez, et al.
 Movement Disorders November 2020 35: 2090–2094

Elevated In Vitro Kinase Activity in Peripheral Blood Mononuclear Cells of Leucine-Rich Repeat Kinase 2 G2019S Carriers: A Novel Enzyme-Linked Immunosorbent Assay-Based Method
Katerina Melachroinou et al.
 Movement Disorders November 2020 35: 2095–2100

Cerebrospinal Fluid Levels of Kininogen-1 Indicate Early Cognitive Impairment in Parkinson's Disease
Ioanna Markaki, et al.
 Movement Disorders November 2020 35: 2101–2105

GBA-Related Parkinson's Disease: Dissection of Genotype-Phenotype Correlates in a Large Italian Cohort
Simona Petrucci, et al.
 Movement Disorders November 2020 35: 2106–2110

★Penetrance of Glucocerebrosidase (*GBA*) Mutations in Parkinson's Disease: A Kin Cohort Study
Roberta Balestrino, et al.
 Movement Disorders November 2020 35: 2111–2114

Movement Disorders Vol. 35 No. 12

Special COVID-19 Articles

Brief Report

The Impact of COVID-19 on Access to Parkinson's Disease Medication
Julia Ling-Yu Cheong, et al.
 Movement Disorders August 2020 35: 2129–2133

Letters: New Observations

The Human Coronavirus Receptor ANPEP (CD13) Is Overexpressed in Parkinson's Disease
Hannah Lowes, et al.
 Movement Disorders August 2020 35: 2134–2136

High Outpatient Attendance During COVID-19 Lockdown When Patients Were Given the Option to Return
Wei-Shan Li, et al.
 Movement Disorders August 2020 35: 2137–2138

Regular Issue Articles

Review

Autosomal Recessive Cerebellar Ataxias With Elevated Alpha-Fetoprotein: Uncommon Diseases, Common Biomarker
Mathilde Renaud, et al.
 Movement Disorders August 2020 35: 2139–2149

Viewpoints

The Lysosome and Nonmotor Symptoms: Linking Parkinson's Disease and Lysosomal Storage Disorders
Shani Blumenreich, et al.
 Movement Disorders August 2020 35: 2150–2155

The Nosology of Lewy Body Disorders From Analytic–Epidemiologic and Statistical Vantage Points

Gilberto Levy, et al.

Movement Disorders August 2020 35: 2156–2161

Hot Topics

“Opening” New Insights Into *LRRK2* Conformation and the Microtubule

Diana A. Olszewska and Anthony E. Lang

Movement Disorders August 2020 35: 2162–2163

Research Articles

Increased Blood Pressure Dipping in Restless Legs Syndrome With Rotigotine: A Randomized Trial

Sofiene Chenini, et al.

Movement Disorders August 2020 35: 2164–2173

★Laryngeal Movement Disorders in Multiple System Atrophy: A Diagnostic Biomarker?

Florin Gandor, et al.

Movement Disorders August 2020 35: 2174–2183

High γ -Aminobutyric Acid Content Within the Medial Prefrontal Cortex Is a Functional Signature of Somatic Symptoms Disorder in Patients With Parkinson’s Disease

Stefano Delli Pizzi, et al.

Movement Disorders August 2020 35: 2184–2192

Clinical Outcomes and Selection Criteria for Prodromal Huntington’s Disease Trials

Douglas R. Langbehn and Steven Hersch

Movement Disorders August 2020 35: 2193–2200

★*GBA* Variants in Parkinson’s Disease: Clinical, Metabolomic, and Multimodal Neuroimaging Phenotypes

Andrea Greuel, et al.

Movement Disorders August 2020 35: 2201–2210

Ganglion Cell Complex Thinning in Young Gaucher Patients: Relation to Prodromal Parkinsonian Markers

Azza Abdel Gawad Tantawy, et al.

Movement Disorders August 2020 35: 2211–2219

DNA Methylation as a Potential Molecular Mechanism in X-linked Dystonia-Parkinsonism

Christin Krause, et al.

Movement Disorders August 2020 35: 2220–2229

★Blinded RT-QuIC Analysis of α -Synuclein Biomarker in Skin Tissue From Parkinson’s Disease Patients

Sireesha Manne, et al.

Movement Disorders August 2020 35: 2230–2239

Motor Cerebellar Connectivity and Future Development of Freezing of Gait in De Novo Parkinson’s Disease

Jin Ho Jung, et al.

Movement Disorders August 2020 35: 2240–2249

Helicobacter pylori Eradication in Parkinson’s Disease: A Randomized Placebo-Controlled Trial

Ai Huey Tan, et al.

Movement Disorders August 2020 35: 2250–2260

Novel Programming Features Help Alleviate Subthalamic Nucleus Stimulation-Induced Side Effects

Viswas Dayal, et al.

Movement Disorders August 2020 35: 2261–2269

Association and Familial Coaggregation of Idiopathic Dystonia With Psychiatric Outcomes

Davide Martino, et al.

Movement Disorders August 2020 35: 2270–2278

GDNF/RET Signaling Pathway Activation Eliminates Lewy Body Pathology in Midbrain Dopamine Neurons

Piotr Chmielarz, et al.

Movement Disorders August 2020 35: 2279–2289

Neural Representations of the Voice Tremor Spectrum

Laura de Lima Xavier and Kristina Simonyan

Movement Disorders August 2020 35: 2290–2300

Clinical Conditions “Suggestive of Progressive Supranuclear Palsy”—Diagnostic Performance

Max-Joseph Grimm, et al.

Movement Disorders August 2020 35: 2301–2313

Brief Reports

Restless Leg Syndrome and Objectively-Measured Atherosclerosis in the Canadian Longitudinal Study on Aging

Sheida Zolfaghari, et al.

Movement Disorders August 2020 35: 2314–2318

Glycopyrrolate Improves Disability From Sialorrhea in Parkinson’s Disease: A 12-Week Controlled Trial

Tiago A. Mestre, et al.

Movement Disorders August 2020 35: 2319–2322

Wilson’s Disease in Finland: A Nationwide Population-Based Study

Jussi O. T. Sipilä, et al.

Movement Disorders August 2020 35: 2323–2326

Echo-Focusing in Transcranial Focused Ultrasound Thalamotomy for Essential Tremor: A Feasibility Study

Ryan M. Jones, et al.

Movement Disorders August 2020 35: 2327–2332

Signs of Chronic Hypoxia Suggest a Novel Pathophysiological Event in α -Synucleinopathies

Antonio Heras-Garvin, et al.

Movement Disorders August 2020 35: 2333–2337

Recovery of Impaired Endogenous Pain Modulation by Dopaminergic Medication in Parkinson’s Disease

Esther Florin, et al.

Movement Disorders August 2020 35: 2338–2342

Paroxysmal Cranial Dyskinesia and Nail-Patella Syndrome Caused by a Novel Variant in the *LMX1B* Gene

Sara Bech, et al.

Movement Disorders August 2020 35: 2343–2347

Concurrent Deep Brain Stimulation Reduces the Direct Cortical Stimulation Necessary for Motor Output

Kurt E. Weaver, et al.

Movement Disorders August 2020 35: 2348–2353

Movement Disorders 日本語版 Vol. 9 No. 2

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。