



Movement Disorders

日本語版 Vol.9 No.3 August 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 Stoessl, CM, MD, FRCPC, FCAHS
University of British Columbia
Vancouver, British Columbia, Canada
E-mail: jon.stoessl@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.3 August 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

■ パーキンソン病またはパーキンソニズム患者における新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) による入院および死亡のリスク	2
■ 薬剤未投与のパーキンソン病患者の不安症状に関連する脳内ネットワーク結合	4
■ パーキンソン病の臨床像と進行における性差	6
■ 起立性低血圧：前駆期パーキンソン病のマーカーか？	8
■ 中年期における地中海食とその後のパーキンソン病のリスク：スウェーデンのコホート研究	10
■ 細胞内パルミトイル化の亢進により α -シヌクレイン蓄積および神経毒性は緩和される	12
■ パーキンソン病の臨床サブタイプに関連する病態生理学的因子	14
■ パーキンソン病における早期治療開始の効果：観察データによる評価	16
■ 多系統萎縮症と炎症性腸疾患に共通する遺伝的病因	18
■ コリン作動性前脳基底部の体積はパーキンソン病における歩行機能低下を予測する	20
■ 前頭側頭葉変性症における運動障害の臨床病理学的研究	22
■ パーキンソン病患者の様々な認知機能領域とコリン作動性ニューロン脱落パターン	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)】

パーキンソン病またはパーキンソニズム患者における新型コロナウイルス感染症（COVID-19）による入院および死亡のリスク

Risk of Hospitalization and Death for COVID-19 in People with Parkinson's Disease or Parkinsonism

Luca Vignatelli, MD,¹ Corrado Zenesini, MSc, Laura M.B. Belotti, MSc, Elisa Baldin, MD, Giuseppe Bonavina, MD, Giovanna Calandra-Buonaura, MD, Pietro Cortelli, MD, Carlo Descovich, MD, Giovanni Fabbri, MD, Giulia Giannini, MD, Maria Guarino, MD, Roberta Pantieri, MD, Giuseppe Samoggia, MD, Cesa Scaglione, MD, Susanna Trombetti, MD, Roberto D'Alessandro, MD, Francesco Nonino, MD, and ParkLink Bologna group

¹IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, Bologna, Italy

Movement Disorders, Vol. 36, No. 1, 2021, pp.1-10

背景

パーキンソン病（Parkinson's disease; PD）またはパーキンソニズム（parkinsonism; PS）患者における新型コロナウイルス感染症（COVID-19）および COVID-19 に関連した死亡のリスクは不明である。本研究の目的は、イタリア北部ボローニャの COVID-19 流行期間（2020 年 3 月～5 月）において、PD または PS 患者コホートの COVID-19 による入院および死亡リスクを、対照集団コホートと比較して評価することである。

方法

PD または PS と臨床的に診断された ParkLink Study の被験者（ParkLink コホート）と、性別、年齢、居住地および Charlson Index を匿名でマッチ（比は 1：10）させた対照被験者（対照コホート）を検討した。COVID-19 による入院率（2020 年 2 月 26 日～5 月 31 日）と原因如何によらない全死因死亡率を評価項目とした。

結果

ParkLink コホートには PD 患者 696 例および PS 患者 184

例が含まれ、対照コホートの被験者は 8,590 例であった。COVID-19 による 3 ヶ月入院率は、PD 患者で 0.6%、PS 患者で 3.3%、対照被験者で 0.7% であった。対照被験者との比較における COVID-19 による入院の補正ハザード比（年齢、性別、居住地、Charlson Index で補正）は、PD 患者で 0.8（95% CI：0.3～2.3, $p = 0.74$ ）、PS 患者で 3.3（1.4～7.6, $p = 0.006$ ）であった（Cox 回帰分析）。全体で感染被験者のうち 29 例が死亡し、30 日致死率は 35.1% であり、3 群間に差はなかった。感染した PD/PS 患者 10 例中 6 例は、入院中または介護施設入所中に感染した。

結論

PD 自体はおそらく COVID-19 による入院のリスク因子ではない。一方、PS は COVID-19 による入院の独立したリスク因子であり、その原因はおそらく、より重症度の高い健康状態、ケアへの高い依存度、感染リスクの高い施設入所にあると考えられる。

（監訳：宇川 義一）

● **KEY WORD** ● 新型コロナウイルス感染症（COVID-19）、パーキンソン病、パーキンソニズム、コホート研究、フレイルの高齢者

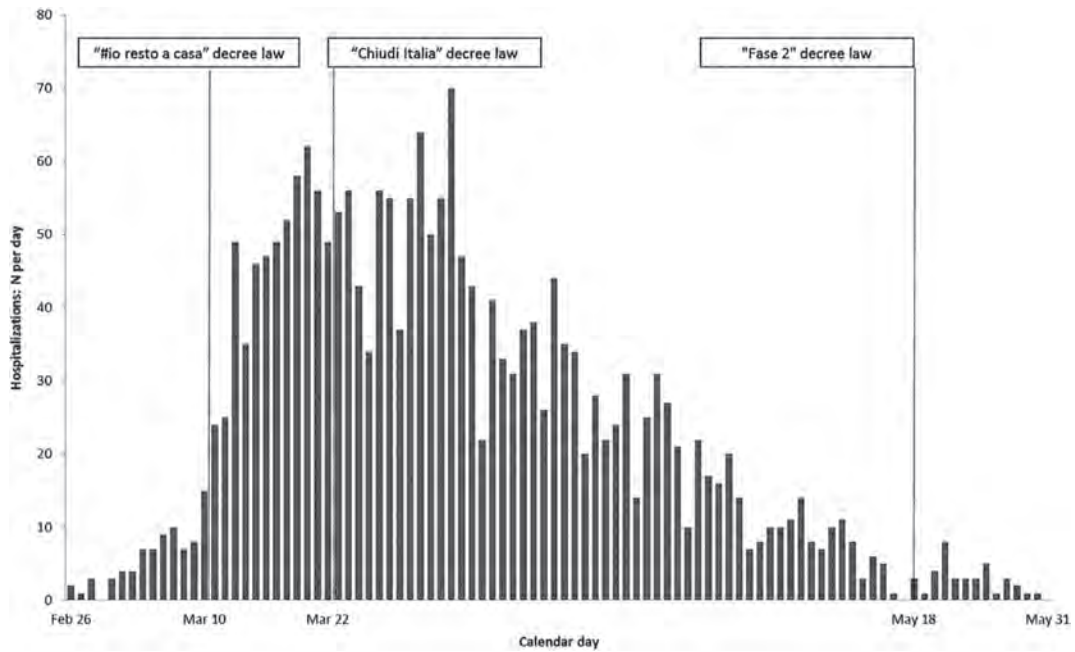


Figure 1 2020年2月26日～2020年5月31日のポローニャの地域保健トラスト (local health trust) における COVID-19 流行期間の経過：地域住民全体における COVID-19 による入院のおおよその件数。記載した日付は、イタリア政府の緊急事態措置の適用日に対応する。2020年3月10日：「I stay home」法令 (decreto legge “#io resto a casa”), 2020年3月22日：「Lock Italy down」法令 (decreto legge “Chiudi Italia”), 2020年5月18日：「Phase 2」法令 (decreto legge “Fase 2”, 住民全体に対して地域内移動を許可)。

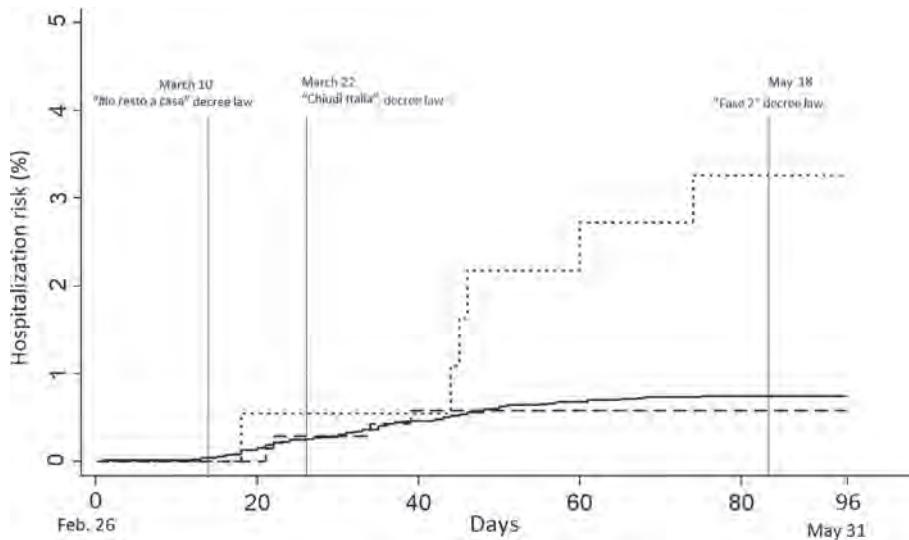


Figure 2 2020年2月26日～2020年5月31日の COVID-19 流行期間中における PD 患者 (破線), PS 患者 (点線), 対照被験者 (実線) の各群の入院リスクを示す Kaplan-Meier 曲線。記載した日付は、イタリア政府の緊急事態措置の適用日に対応する。2020年3月10日：「I stay home」法令 (decreto legge “#io resto a casa”), 2020年3月22日：「Lock Italy down」法令 (decreto legge “Chiudi Italia”), 2020年5月18日：「Phase 2」法令 (decreto legge “Fase 2”, 住民全体に対して地域内移動を許可)。

薬剤未投与のパーキンソン病患者の不安症状に関連する 脳内ネットワーク結合

Connectivity Correlates of Anxiety Symptoms in Drug-Naive Parkinson's Disease Patients

Rosa De Micco, MD, PhD,^{1,2} Sara Satolli, MD, Mattia Siciliano, PhD, Federica Di Nardo, BSc, Giuseppina Caiazzo, BSc, Antonio Russo, MD, PhD, Alfonso Giordano, MD, PhD, Fabrizio Esposito, PhD, Giocchino Tedeschi, MD, and Alessandro Tessitore, MD, PhD

¹Department of Advanced Medical and Surgical Sciences, University of Campania "Luigi Vanvitelli", Naples, Italy

²MRI Research Center, University of Campania "Luigi Vanvitelli", Naples, Italy

Movement Disorders, Vol. 36, No. 1, 2021, pp.96-105

背景

不安症状はパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者によくみられる。これまでの研究で、PD における不安と認知機能障害との関連性が実証されている。

目的

薬剤未投与で認知機能低下がみられない PD 患者コホートにおいて、安静時機能的 MRI を用い、不安症状に関連する内因性脳内ネットワーク結合を検討する。

方法

薬剤未投与で認知機能低下がみられず、不安を伴うまたは伴わない PD 患者各 25 例および背景をマッチさせた健常対照被験者 20 例において、脳領域間の内因性機能的結合を比較した。すべての患者において詳細な行動的・神経心理学的評価を行った。不安の有無と重症度は Parkinson Anxiety Scale で評価した。単一被験者および群レベルでの独立成分分析により、主要安静時ネットワーク内および主要安静時ネットワーク間の機能的結合の差を検討した。

結果

不安を伴う PD 患者では、不安を伴わない PD 患者との比較において、デフォルトモードネットワーク (default-

mode network; DMN) および感覚運動ネットワーク (sensorimotor network; SMN) 内の結合低下、実行制御ネットワーク (executive-control network; ECN) 内の結合上昇、顕著性ネットワーク (salience network; SN) および前頭-頭頂ネットワーク (frontoparietal network; FPN) 内の領域により異なる結合低下および上昇が認められた。また、不安を伴う PD 患者では、不安を伴わない PD 患者との比較において、SN と SMN, ECN および FPN との間のネットワーク間結合の低下が認められた。不安の重症度は、脳内ネットワーク内の機能的異常と相関を示した。

結論

本研究の結果から、これまでの研究で最もよく検討および報告されている大規模ネットワーク内およびネットワーク間の内因性結合の異常が、臨床的に意味のある認知機能障害がみられない場合でも、薬剤未投与 PD 患者の不安症状と神経レベルで潜在的に関連する可能性が示された。仮説として、本研究で認められた認知ネットワークおよび辺縁系ネットワークの特異的な構造変化は、臨床試験における治療反応の潜在的バイオマーカーとなる可能性がある。

(監訳：山本 光利)

● KEY WORD ● パーキンソン病, 薬剤未投与, 不安, 安静時ネットワーク, MRI

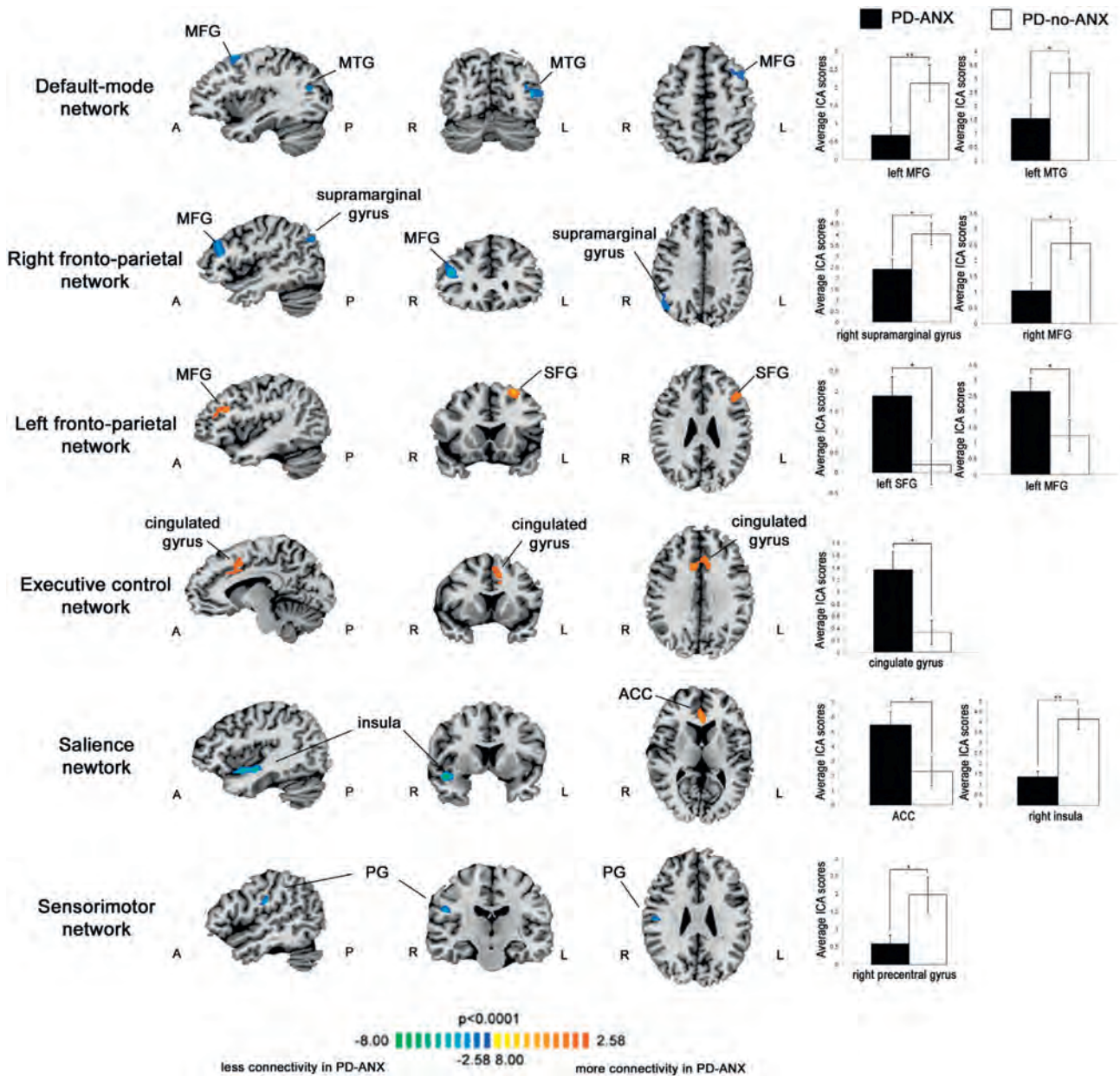


Figure 1 PD 患者の安静時ネットワーク結合の変化。不安を伴う PD 患者 (PD patients with anxiety; PD-ANX) と不安を伴わない PD 患者 (PD patients without anxiety; PD-noANX) との間におけるデフォルトモードネットワーク、前頭・頭頂ネットワーク、実行制御ネットワーク、顕著性ネットワーク、感覚運動ネットワーク内の全脳の結合の有意差 ($p < 0.001$, クラスターレベルで補正) (一元配置分散分析, 年齢, 性別, ベックうつ評価尺度 (Beck Depression Inventory; BDI) スコアを共変量とする)。棒グラフは独立成分分析 (independent component analysis; ICA) の平均 z スコアを示す (左 MFG: PD-ANX 0.7 ± 0.9 , PD-noANX 2.1 ± 1.3 , 左 MTG: PD-ANX 1.4 ± 1.5 , PD-noANX 3.2 ± 1.4 , 右 PG: PD-ANX 0.6 ± 1.1 , PD-noANX 1.9 ± 3.0 , 右縁上回: PD-ANX 2.5 ± 1.9 , PD-noANX 4.0 ± 2.3 , 右 MFG: PD-ANX 0.9 ± 1.1 , PD-noANX 2.5 ± 1.9 , 左 SFG: PD-ANX 2.0 ± 1.9 , PD-noANX 0.2 ± 1.0 , 左 MFG: PD-ANX 2.6 ± 1.8 , PD-noANX 1.2 ± 1.4 , 右島: PD-ANX 1.4 ± 1.2 , PD-noANX 4.1 ± 2.8 , ACC: PD-ANX 5.7 ± 3.7 , PD-noANX 2.2 ± 2.1 , 帯状回: PD-ANX 1.1 ± 1.1 , PD-noANX 0.3 ± 0.4)。寒色は PD-ANX の結合が PD-noANX に比べて小さい場合, 暖色は大きい場合を示す。PD = パーキンソン病, DMN = デフォルトモードネットワーク, SN = 顕著性ネットワーク, RFPN = 右前頭・頭頂ネットワーク, LFPN = 左前頭・頭頂ネットワーク, ECN = 実行制御ネットワーク, SMN = 感覚運動ネットワーク, MFG = 中前頭回 (middle frontal gyrus), MTG = 中側頭回 (middle temporal gyrus), PG = 中心前回 (precentral gyrus), SFG = 上前頭回 (superior frontal gyrus), ACC = 前帯状回 (anterior cingulate cortex), r = 右, l = 左。

パーキンソン病の臨床像と進行における性差

Differences in the Presentation and Progression of Parkinson's Disease by Sex

Hirota Iwaki, MD,^{1,2} Cornelis Blauwendraat, PhD, Hampton L. Leonard, MS, Mary B. Makarious, BA, Jonggeol J. Kim, BA, Ganqiang Liu, PhD, Jodi Maple-Grødem, PhD, Jean-Christophe Corvol, MD, Lasse Pihlstrøm, MD, Marlies van Nimwegen, PhD, Luba Smolensky, MS, Ninad Amondikar, BA, Samantha J. Hutten, PhD, Mark Frasier, PhD, Khanh-Dung H. Nguyen, PhD, Jacqueline Rick, PhD, Shirley Eberly, MS, Faraz Faghri, PhD, Peggy Auinger, MS, Kirsten M. Scott, MRCP, Ruwani Wijeyekoon, MRCP, Vivianna M. Van Deerlin, MD, Dena G. Hernandez, PhD, Raphael J. Gibbs, PhD, Aaron G. Day-Williams, PhD, Alexis Brice, MD, Guido Alves, MD, Alastair J. Noyce, MRCP, Ole-Bjørn Tysnes, MD, Jonathan R. Evans, MRCP, David P. Breen, MRCP, Karol Estrada, PhD, Claire E. Wegel, MPH, Fabrice Danjou, MD, David K. Simon, MD, Ole A. Andreassen, MD, Bernard Ravina, MD, Mathias Toft, MD, Peter Heutink, PhD, Bastiaan R. Bloem, MD, Daniel Weintraub, MD, Roger A. Barker, MRCP, Caroline H. Williams-Gray, MRCP, Bart P. van de Warrenburg, MD, Jacobus J. Van Hilten, MD, Clemens R. Scherzer, MD, Andrew B. Singleton, PhD, and Mike A. Nalls, PhD

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

²Data Tecnica International, Glen Echo, Maryland, USA

Movement Disorders, Vol. 36, No. 1, 2021, pp.106-117

背景

これまでの研究では、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の様々な症状が性別との関連を示すことが報告されている。これらの症状の一部は、研究結果に矛盾があったり、わずか1件の研究で確認されているにすぎない。

目的

本研究では、大規模データを用い、PDの臨床症状と性別との関連性について横断的および経時的に検討した。

方法

40の臨床症状を検討した。経時的なクリニックベースの患者コホート (5,946例) を対象とし、中央値3.1年間の追跡調査を実施した。連続変数の評価項目では、臨床像の性差の検定に試験開始時の線形回帰分析、進行の性差の検定に線形混合効果モデルを用いた。2値変数の評価項目では、試験開始時にはロジスティック回帰モデルを用い、生存分析にはCox回帰モデルを用いた。年齢、罹病期間および薬剤の使用で補正した。二次解析で

は、オンラインのみを通じて実施したPD研究から、PD患者17,719例および非PD被験者7,588例の自己報告データを横断的に評価し、一次解析で特定された性差が一貫しており、PDに特有であるかどうかを検討した。

結果

女性のPD患者は、男性のPD患者と比較して、追跡調査期間中の早期にジスキネジアが発現するリスクが高かったが、日常生活動作の障害の進行は遅く、認知機能障害の発現のリスクも低かった。経時的なクリニックベースの患者コホートで得られた結果は、オンラインのみでデータを入手した患者コホートの結果と概ね一致していた。

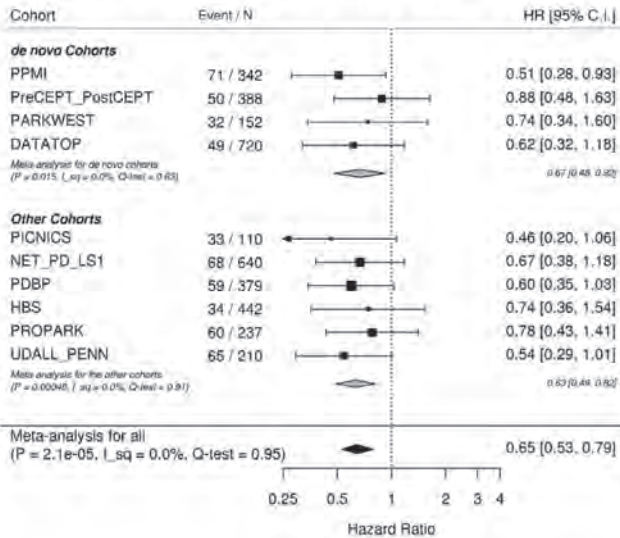
結論

本研究では、PDの不均一性に対する性別の関与が認められた。今回の結果から、性差の背景の機序と各患者に合わせた臨床管理の重要性を明らかにするため、今後の研究が必要であることが強調される。

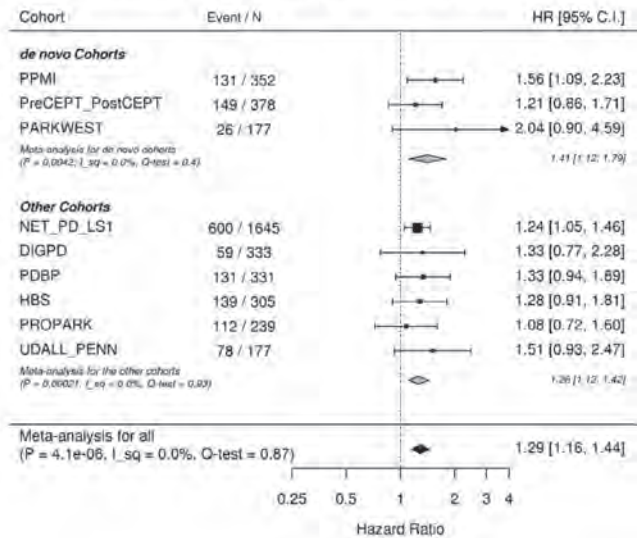
(監訳：梶 龍児)

● **KEY WORD** ● パーキンソン病, 社会的性別 (gender), 生物学的性別 (sex), ジスキネジア, 認知機能障害, 日常生活動作

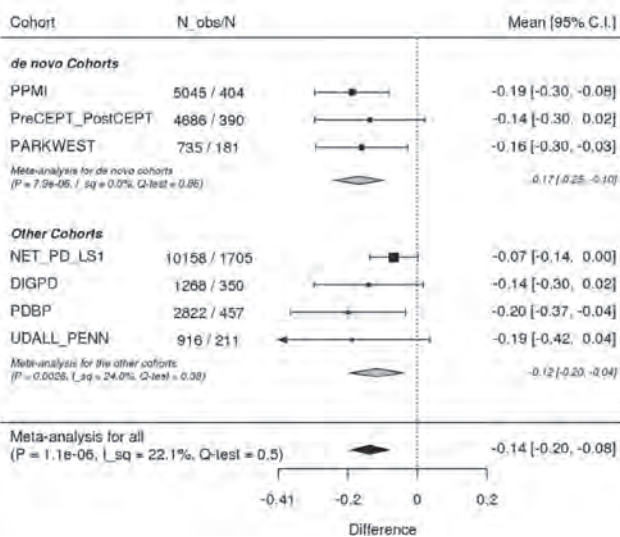
Hazard Ratio (female/male) in Developing Cognitive_Impairment



Hazard Ratio (female/male) in Developing Dyskinesia



Sex Difference (female-male) in Rate of Change in UPDRS2_scaled



Sex Difference (female-male) in Rate of Change in UPDRS2_scaled

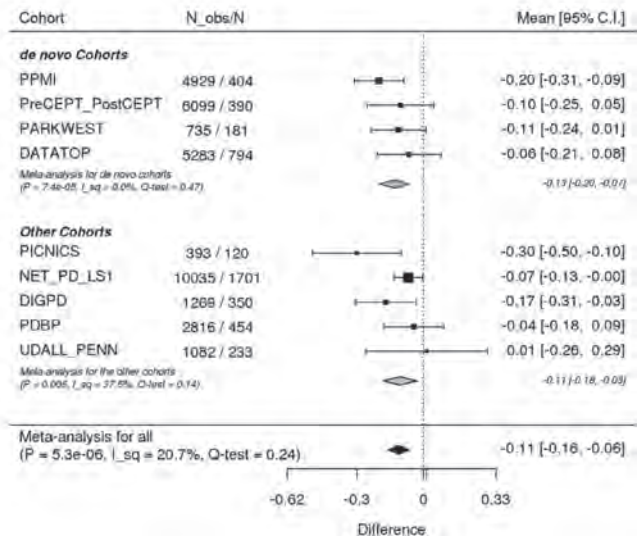


Figure 1 進行の解析における評価項目の性差を示すフォレストプロット。DATATOP = Deprenyl and Tocopherol Antioxidative Therapy of Parkinsonism, DIGPD = Drug Interaction with Genes in Parkinson's Disease, HBS = Harvard Biomarkers Study, NET-PD_LS1 = NIH Exploratory Trials in Parkinson's Disease Large Simple Study 1, PARKFIT = ParkFit Study, PARKWEST = The Norwegian ParkWest Study, PDBP = Parkinson's Disease Biomarker Program, PICNICS = Parkinsonism Incidence and Cognitive and Non-motor heterogeneity In Cambridgeshire, PPMI = Parkinson's Progression Markers Initiative, PreCEPT_PostCEPT = Parkinson Research Examination of CEP-1347 Trial and PostCEPT, PROPARK = Profiling Parkinson's disease Study, UDALL_PENN = Morris K. Udall Centers for Parkinson's Research. P = 非補正 p 値 (逆分散法を用いた変量効果モデル), I_sq = I² 統計値, QEp = 不均一性の検定。[_scaled] と付記したスコアは、元のスコアである試験開始時の分布に対して標準化した (平均値 0, 標準偏差 1)。

起立性低血圧：前駆期パーキンソン病のマーカークか？

Orthostatic Hypotension: A Prodromal Marker of Parkinson's Disease?

Lisanne J. Dommershuijsen, MSc,¹ Alis Heshmatollah, MD, Francesco U.S. Mattace Raso, PhD, Peter J. Koudstaal, PhD, M. Arfan Ikram, PhD, and M. Kamran Ikram, PhD

¹Department of Epidemiology, Erasmus MC University Medical Center, Rotterdam, the Netherlands

Movement Disorders, Vol. 36, No. 1, 2021, pp.164-170

背景

起立性低血圧（orthostatic hypotension; OH）はパーキンソン病（Parkinson's disease; PD）患者によくみられる。しかし、OHが前駆期PDまたは進行期PDのマーカであるかどうかは、依然として不明である。本研究の目的は、OHが前駆期PDのマーカであるかどうかを一般集団で評価することである。

方法

本研究は、オランダの地域住民を対象とした大規模前向きコホート研究である Rotterdam Study の一部として実施された。被験者6,910例においてOHを評価した。まず、PDの罹病とOHとの関連性をロジスティック回帰分析で検討した。次に、PDを伴わない被験者において、PDの発症の有無を2016年まで追跡調査し、OHとPDリスクとの関連性をCox比例ハザードモデルで検討した。すべてのモデルで年齢および性別による補正を行った。

結果

研究開始時、対象集団の平均年齢±標準偏差は69.0±8.8歳であり、59.1%が女性であった。OHは被験者1,245例（19.8%）に認められ、62例（1.0%）がOHの評価時にPDであった。PDの被験者は、OHを有する可能性が有意に高かった（オッズ比：1.88、95%信頼区間：1.09～3.24、ロジスティック回帰モデル、年齢および性別で補正）。中央値（四分位範囲）で16.1年間（8.5～22.7年間）の追跡調査期間中、被験者122例がPDの新規発症と診断された。研究開始時のOHは、PDの新規発症リスクの上昇と関連しなかった（ハザード比：0.97、95%信頼区間：0.59～1.58）。

結論

本研究の結果から、PD患者にOHはよくみられるが、OHはPDの新規発症リスクの上昇と関連せず、一般集団において前駆期PDのマーカではないことが示唆される。

（監訳：高橋 良輔）

● KEY WORD ● 起立性低血圧, パーキンソン病, 自律神経機能障害, 前駆期, 一般集団

Table 2 PDの罹病とOHとの関連性

	Orthostatic hypotension	Neurogenic OH	Symptomatic OH	Early OH
No prevalent Parkinson's disease				
Number of OH participants/all participants	1220/6237	633/6237	167/6237	826/6237
Prevalent Parkinson's disease				
Number of OH participants/all participants	25/62	13/62	8/62	20/62
Odds ratio (95% CI)	1.88 (1.09–3.24)	1.50 (0.79–2.84)	3.34 (1.52–7.35)	1.86 (1.04–3.33)

CI = 信頼区間, OH = 起立性低血圧。

すべてのモデルについて年齢および性別で補正した。

Table 3 OHとPDの新規発症リスク

	Incident Parkinson's disease	
	n/N	Hazard ratio (95% CI)
No orthostatic hypotension	100/5017	1.0 (reference)
Orthostatic hypotension	22/1220	0.97 (0.59–1.58)
No neurogenic orthostatic hypotension	112/5604	1.0 (reference)
Neurogenic orthostatic hypotension	10/633	0.82 (0.39–1.70)
No early orthostatic hypotension	110/5411	1.0 (reference)
Early orthostatic hypotension	12/826	0.74 (0.40–1.38)
No delayed orthostatic hypotension	115/5947	1.0 (reference)
Delayed orthostatic hypotension	7/290	1.23 (0.62–2.40)

CI = 信頼区間, n = パーキンソン病を新規発症した被験者数, N = 総被験者数。

すべてのモデルについて年齢および性別で補正した。

Table 4 様々な追跡調査期間 (5, 10 および 15 年) における OH と PD の新規発症リスク

	Follow-up ≤ 5 years		Follow-up ≤ 10 years		Follow-up ≤ 15 years	
	n/N	Hazard ratio (95% CI)	n/N	Hazard ratio (95% CI)	n/N	Hazard ratio (95% CI)
No orthostatic hypotension	33/5017	1.0 (reference)	57/5017	1.0 (reference)	73/5017	1.0 (reference)
Orthostatic hypotension	11/1220	1.06 (0.53–2.14)	18/1220	1.13 (0.63–2.02)	18/1220	0.93 (0.53–1.63)

CI = 信頼区間, n = パーキンソン病を新規発症した被験者数, N = 総被験者数。

すべてのモデルについて年齢および性別で補正した。

中年期における地中海食とその後のパーキンソン病のリスク： スウェーデンのコホート研究

Mediterranean Dietary Pattern at Middle Age and Risk of Parkinson's Disease: A Swedish Cohort Study

Weiyao Yin, MD, PhD,^{1,2} Marie Löf, MD, PhD, Nancy L. Pedersen, PhD, Sven Sandin, PhD, and Fang Fang, MD, PhD

¹Institute of Environmental Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

²Department of Obstetrics and Gynecology, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu, China

Movement Disorders, Vol. 36, No. 1, 2021, pp.255-260

背景

地中海食 (Mediterranean dietary pattern; MDP) が神経変性を予防する可能性が提唱されている。

目的

本研究の目的は、中年期における MDP の摂取と中年期以降のパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) のリスクとの関連性を評価することである。

方法

スウェーデン人女性 47,000 例超の地域住民コホートを対象とし、1991～1992 年に食物摂取頻度に関する質問票を用いて食事の情報を収集し、MDP の摂取率を算出した。潜在的な交絡因子に関する詳細な情報も収集した。PD の臨床診断は 2012 年までの Swedish National Patient Register により確認した。

結果

MDP の摂取と PD との間には逆相関が認められ、摂取率が低い群と比較した場合の摂取率が高い群の多変数補正ハザード比は 0.54 (95% 信頼区間: 0.30～0.98) であった。この MDP の摂取と PD との関連性は主に 65 歳以降で認められた。MDP 摂取スコアの 1 単位の上昇は、65 歳以上における PD リスクの 29% の低下と関連した (95% 信頼区間: 0.57～0.89)。

結論

中年期における地中海食の高い摂取率は、PD リスクの低下と関連した。

(監訳: 坪井 義夫)

● KEY WORD ● 地中海食, パーキンソン病, コホート, 疫学

Table 1 MDP の摂取と PD リスクとの関連性

Adherence to MDP	No. of Cases/Participants	Minimally Adjusted HR (95% CI) ^a	Fully Adjusted HR (95% CI) ^b
Entire follow-up			
Low (0–3)	37/14163	Reference category	Reference category
Medium (4–5)	47/18181	0.89 (0.58–1.37)	0.87 (0.56–1.35)
High (6–9)	17/9371	0.55 (0.31–0.99)	0.54 (0.30–0.98)
<i>P</i> for trend ^c	—	<i>P</i> = 0.052	<i>P</i> = 0.049
Per unit increase	101/41,715	0.89 (0.79–1.01)	0.89 (0.78–1.01)
Age at follow-up < 65 years			
Low (0–3)	22	Reference category	Reference category
Medium/high (4–9)	48	1.01 (0.61–1.68)	1.00 (0.60–1.66)
Per unit increase	70	0.99 (0.85–1.14)	0.98 (0.85–1.14)
Age at follow-up ≥ 65 years			
Low (0–3)	15	Reference category	Reference category
Medium/high (4–9)	16	0.44 (0.22–0.89)	0.43 (0.21–0.87)
Per unit increase	31	0.71 (0.57–0.89)	0.71 (0.57–0.89)

^a 到達年齢を時間尺度とし、出生年で補正した Cox モデルによる HR および 95% CI。

^b 体格指数 (BMI)、喫煙、身体活動度、全エネルギー摂取量、学歴、糖尿病および高血圧でさらに補正したモデル。

^c 傾向に関する *p* 値は Wald 検定による。

MDP = 地中海食, HR = ハザード比, CI = 信頼区間。太字は統計学的に有意であることを示す。

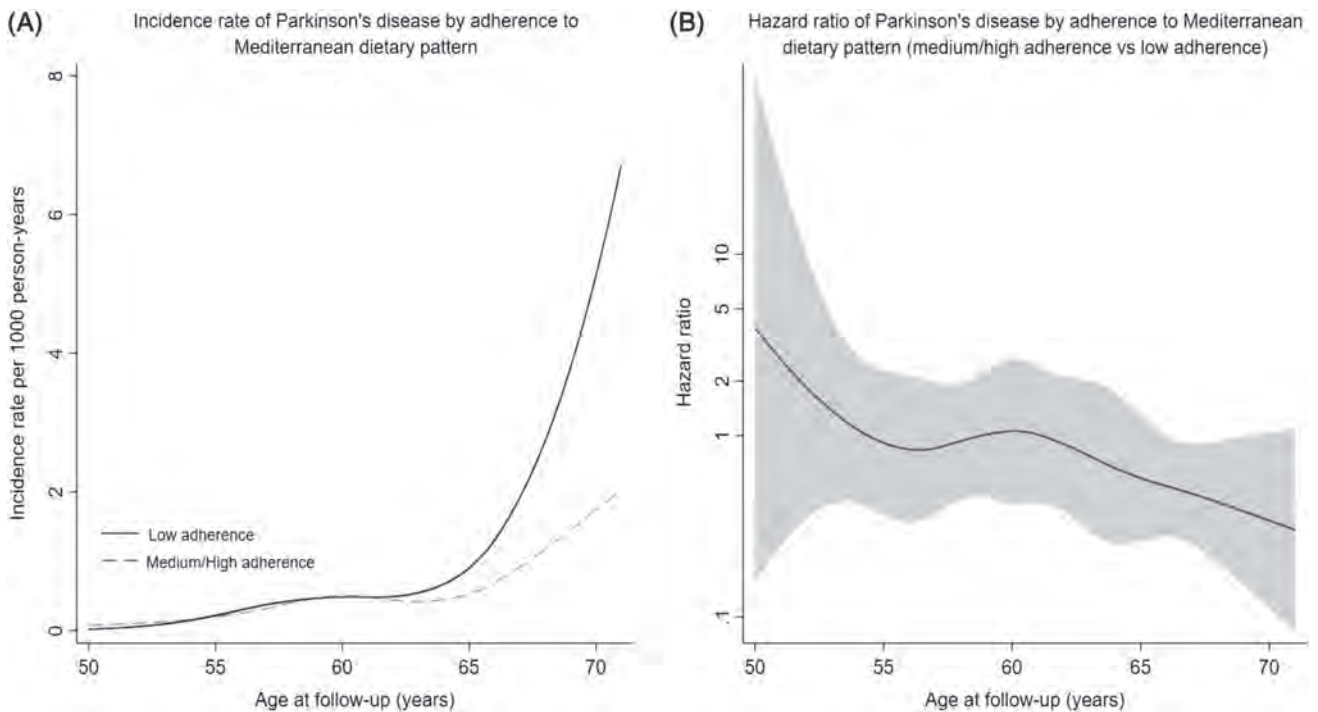


Figure 1 (A) MDP の摂取率が異なる女性における追跡調査時年齢別の PD 発症率。(B) MDP の摂取率が異なる女性における追跡調査時年齢別の PD のハザード比と 95%信頼区間。

細胞内パルミトイル化の亢進により α-シヌクレイン蓄積および神経毒性は緩和される

Upregulation of Cellular Palmitoylation Mitigates α-Synuclein Accumulation and Neurotoxicity

Gary P.H. Ho, MD, PhD, Nagendran Ramalingam, PhD, Thibaut Imberdis, PhD, Erin C. Wilkie, MS, Ulf Dettmer, PhD, and Dennis J. Selkoe, MD

Ann Romney Center for Neurologic Diseases, Department of Neurology, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA

Movement Disorders, Vol. 36, No. 2, 2021, pp.348-359

背景

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) をはじめとするシヌクレイノパチーでは、α-シヌクレイン (α-synuclein; αS) 細胞質内封入体が特徴的にみられる。αS 依存性小胞輸送障害は PD の病理学的機序に重要な役割を果たすが、その機構は十分に解明されていない。蛋白質パルミトイル化とは、脂肪酸であるパルミチン酸のシステインへの翻訳後付加であり、特異的蛋白質を小胞膜にアンカリングすることで輸送を促進する。αS はシステインを欠くため αS 自体はパルミトイル化されないが、パルミトイル化が生じる小胞膜に対して αS は両親媒性ヘリックスを介して結合する。本研究では、異常な αS-膜結合がパルミトイル化を阻害し、輸送トラフィッキングを障害するとの仮説を立てた。この仮説に基づき、細胞内パルミトイル化の亢進による治療効果の可能性について検討した。

目的

本研究では、脱パルミトイル化酵素 (depalmitoylase) であるアシル蛋白質チオエステラーゼ 1 (acyl-protein-thioesterase-1; APT1) の阻害によりパルミトイル化を亢進させることで、αS 病変関連の細胞表現型が改善するかどうかを検討し、その機序の特定を試みた。

方法

ヒト神経芽細胞腫細胞、ラットのニューロン、PD 患者の人工多能性幹細胞 (induced pluripotent stem cell; iPSC)

由来ニューロンを用い、APT1 の薬理的および遺伝的抑制による αS 病変関連の細胞表現型への効果を検討した。

結果

APT1 の阻害またはノックダウンにより、αS 細胞内封入体の減少と αS のセリン 129 位のリン酸化 (PD の神経病理学的マーカー) の抑制がみられ、αS による神経毒性からの保護効果が認められた。微小管関連蛋白質 6 (microtubule-associated-protein-6; MAP6) は APT1 の基質であり、パルミトイル化した MAP6 は小胞に結合するが、この MAP6 が APT1 の阻害による効果の主要メディエーターとして特定された。この機序として、αS 病変が MAP6 のパルミチン酸のターンオーバーを加速し、APT1 を阻害することで αS 病変によるパルミトイル化の阻害が是正されることが示唆された。αS 遺伝子の重複 (triplication) がみられる PD 患者のニューロンでは、MAP6 のパルミトイル化が低下しており、αS 病変による MAP6 のパルミトイル化の阻害という機序がヒトの疾患に関与することが確認された。

結論

本研究の知見から、パルミトイル化の基本過程と αS の病態生理との間の新たなつながりが実証された。パルミトイル化の亢進は、シヌクレイノパチーに対する未開拓の治療戦略であると考えられる。

(監訳：服部 信孝)

● KEY WORD ● パルミトイル化, α-シヌクレイン, 小胞輸送

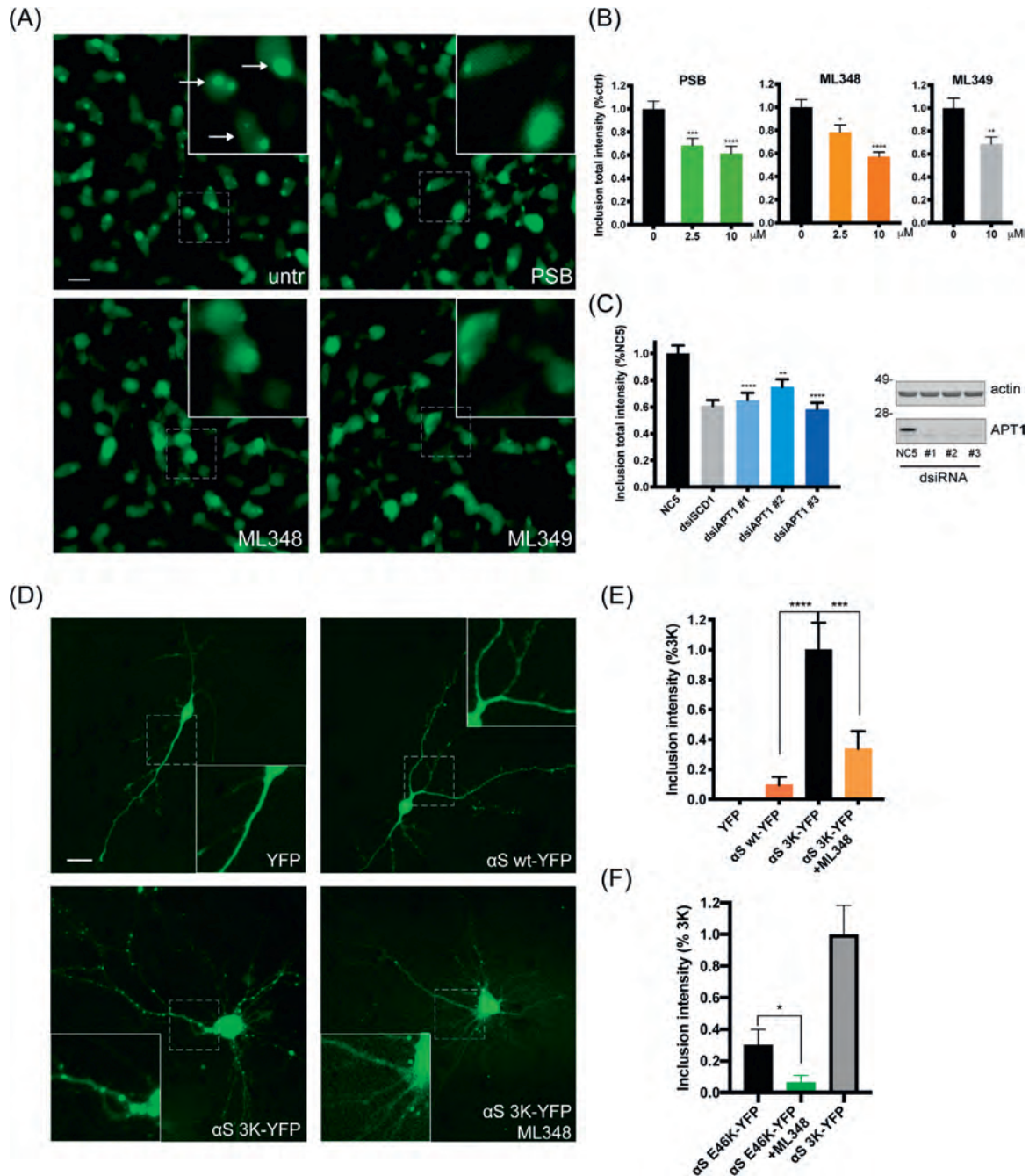


Figure 1 APT1 の阻害により、 α S (3K (E35K + E46K + E61K) 変異) -黄色蛍光蛋白質 (yellow fluorescent protein; YFP) および α S (E46K 変異) -YFP の細胞質内封入体は減少する。(A) APT1 および APT2 の薬理的阻害により、 α S (3K 変異) -YFP 封入体は減少する。10 μ M のパルモスタチン B (PSB), ML348 または ML349 の存在下で、ドキシサイクリンにより M17D 細胞において α S (3K 変異) -YFP の発現を誘導し、24 時間後、*Incucyte* 自動ビデオ顕微鏡システムで封入体を評価した。代表的画像を示す。矢印は代表的な封入体を示す。スケールバー: 10 μ m。(B) 2.5 または 10 μ M の表示した化合物で処理した M17D 細胞における封入体の定量。細胞構成要素の mCherry 蛍光レベルで標準化し、ジメチルスルホキシド (dimethyl sulfoxide; DMSO) 溶媒対照に対する割合 (%) で示す。(N = 30 ウェル)。(C) タイサー基質低分子干渉 RNA (Dicer-substrate small interfering RNA; dsRNA) による APT1 のノックダウンにより、封入体は減少する。M17D 細胞に対し、APT1 に対する 3 つの異なる dsRNA コンストラクトまたは NC5 陰性対照をトランスフェクションした。封入体の定量は (B) と同様に行い (左)、APT1 のノックダウンはウェスタンブロット (western blot; WB) 法で確認した (右)。(N = 25 ウェル)。SCD1 はステアロイル CoA 不飽和化酵素であり、封入体の調節因子として知られ、陽性対照として使用した。(D) APT1 の阻害により、ニューロンの封入体は減少する。ラット皮質ニューロンに対し、ML348 10 μ M の存在下または非存在下で YFP、 α S (野生型 (wild-type; wt)) -YFP または α S (3K 変異) -YFP をトランスフェクションした。代表的画像を示す。スケールバー: 20 μ m。(E) ML348 により、 α S (3K 変異) -YFP 封入体は減少する。封入体は *Incucyte* で評価し、全 YFP シグナルに対して標準化し、DMSO 溶媒対照で処理した α S (3K 変異) -YFP 封入体に対する割合 (%) で示す。(N = 12 ウェル)。(F) ML348 により、 α S (E46K 変異) -YFP 封入体は減少する。(E) と同様である。(N = 20 ウェル)。データはすべて平均値 \pm 標準誤差 (standard error of the mean; S.E.M.) である。DMSO 溶媒対照または NC5 陰性対照 dsRNA に対する有意性の基準は、* p < 0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.001, **** p < 0.0001 である (一元配置分散分析および Dunnett の多重比較検定)。

パーキンソン病の臨床サブタイプに関連する病態生理学的因子

The Pathophysiological Correlates of Parkinson's Disease Clinical Subtypes

Daniele Belvisi, PhD,^{1,2} Andrea Fabbrini, MD, Maria Ilenia De Bartolo, MD, Matteo Costanzo, MD, Nicoletta Manzo, MD, Giovanni Fabbrini, MD, Giovanni Defazio, MD, Antonella Conte, PhD, and Alfredo Berardelli, MD

¹IRCCS Neuromed, Pozzilli, Italy

²Department of Human Neurosciences, Sapienza University of Rome, Rome, Italy

Movement Disorders, Vol. 36, No. 2, 2021, pp.370-379

背景

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の臨床サブタイプの基礎にある潜在的な病態生理学的機序は不明である。本研究の目的は、PD の臨床サブタイプの背景にある病態生理学的な基質を神経生理学的な手法で特定することである。

方法

新規発症 PD 患者 100 例を対象とした。患者の背景および臨床データを収集し、階層的クラスター解析を実施した。経頭蓋磁気刺激検査で一次運動野の興奮性と可塑性を検討し、神経生理学的評価を実施した。また、示指の素早い外転 (fast index finger abduction) について運動学的解析を実施し、運動機能を評価した。感覚機能および感覚運動統合機能を検討するため、それぞれ安静時および運動時の体性感覚時間弁別能の閾値を測定した。

結果

階層的クラスター解析の結果、PD 患者における 2 つの臨床クラスターが特定された。クラスター I は軽度運動障害型 (mild motor-predominant) サブタイプであり、クラスター II の患者よりも運動および非運動症状の重症

度が低かった。一方、クラスター II の患者では、重度の運動および非運動徴候が複合的にみられた [広汎性悪性型 (diffuse malignant) サブタイプ]。広汎性悪性型サブタイプでは、軽度運動障害型サブタイプと比較して、皮質の興奮性の亢進と可塑性の低下が認められた。PD 患者の運動機能を運動学的に解析したところ、広汎性悪性型サブタイプでは軽度運動障害型サブタイプに比較して運動速度が有意に緩徐であった (パラメトリックまたはノンパラメトリックな単変量解析)。一方で、感覚機能および感覚運動統合機能において、2 つの PD サブタイプ間に有意差は認められなかった。

結論

新規発症 PD のサブタイプ間では、異なる運動系機能障害パターンが認められたが、感覚機能および感覚運動統合機能に差はみられなかった。本研究の結果から、PD 患者のサブタイプは単なる臨床分類ではなく、異なる病態生理学的機序を反映することが示唆された。神経生理学的パラメータは、PD のサブタイプとその進行を評価するための有望なバイオマーカーとなる可能性がある。

(監訳：近藤 智善)

● KEY WORD ● パーキンソン病サブタイプ, 運動野, 感覚系, 経頭蓋磁気刺激検査

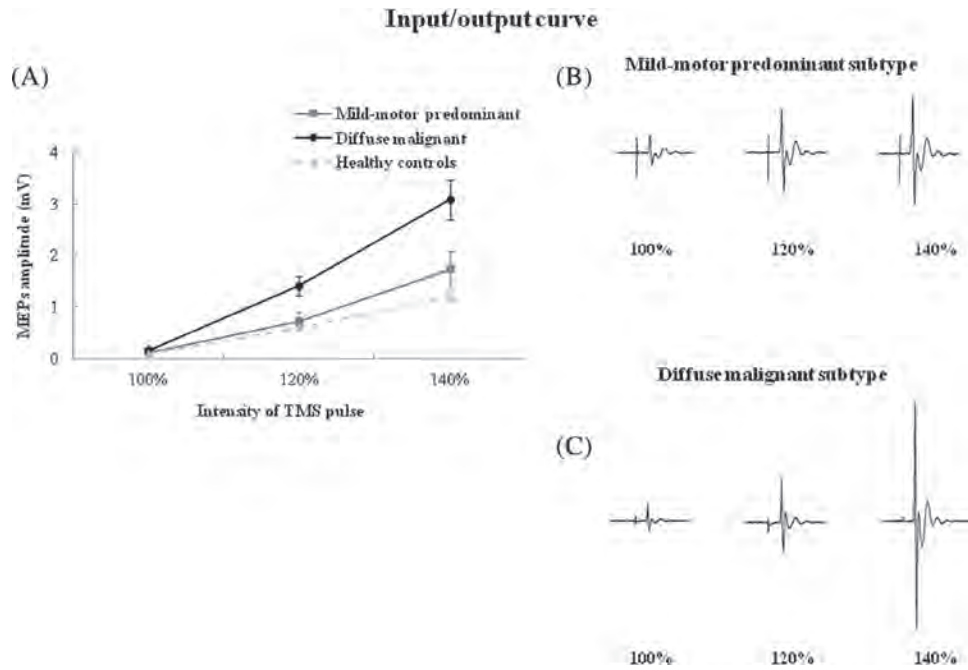


Figure 2 一次運動野の興奮性：入力／出力曲線。(A) 軽度運動障害型サブタイプのPD患者（灰色の線），広汎性悪性型サブタイプのPD患者（黒色の線），健常対照被験者（点線）の入力／出力曲線。X軸：安静時運動閾値に対する割合（%）で示したTMSのパルス強度。Y軸：ミリボルト単位で示したMEPの振幅。各ポイントは平均値，バーは標準誤差を示す。注目すべき点として，広汎性悪性型サブタイプの入力／出力曲線は軽度運動障害型サブタイプよりも有意に急勾配である（パラメトリックまたはノンパラメトリックな単変量解析）。(B, C) 軽度運動障害型 (B) および広汎性悪性型 (C) 患者の代表的トレース。MEP＝運動誘発電位，PD＝パーキンソン病，TMS＝経頭蓋磁気刺激。

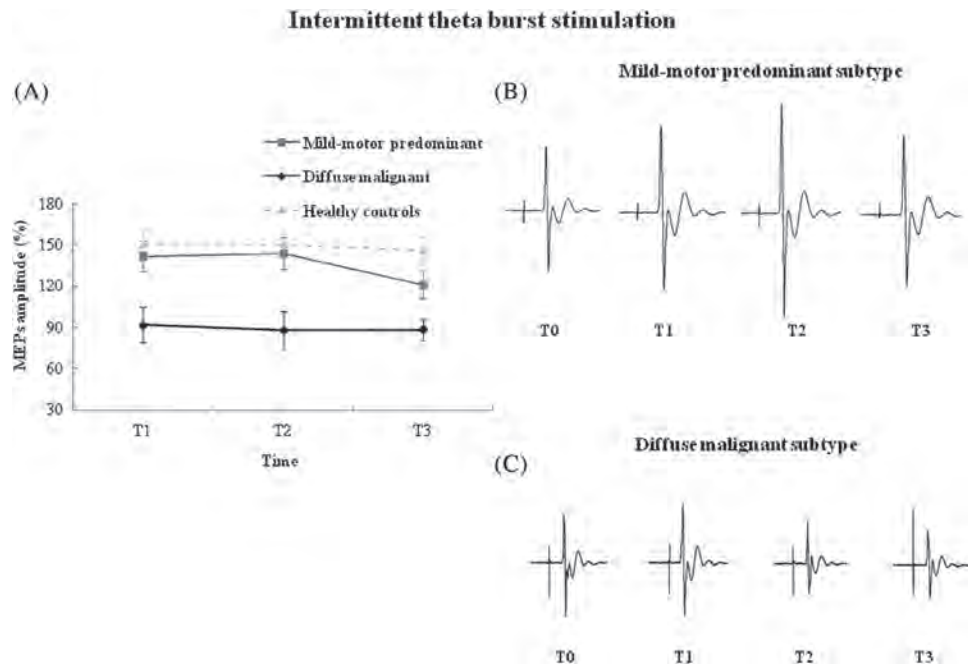


Figure 3 一次運動野の可塑性：間欠的シータバースト刺激。(A) 軽度運動障害型サブタイプのPD患者（灰色の線），広汎性悪性型サブタイプのPD患者（黒色の線），健常対照被験者（点線）におけるMEPの振幅に対する間欠的シータバースト刺激の効果。X軸：時間。Y軸：時間0 (T0) のMEPの振幅に対する割合（%）で示したMEPの振幅。注目すべき点として，軽度運動障害型サブタイプのMEPの振幅は，T1およびT2において，広汎性悪性型サブタイプよりも有意に大きく増加している（パラメトリックまたはノンパラメトリックな単変量解析）。各ポイントは平均値，バーは標準誤差を示す。(B, C) 軽度運動障害型 (B) および広汎性悪性型 (C) 患者の代表的トレース。MEP＝運動誘発電位，PD＝パーキンソン病。

パーキンソン病における早期治療開始の効果： 観察データによる評価

Estimating the Effect of Early Treatment Initiation in Parkinson's Disease Using Observational Data

Lieneke van den Heuvel, MD,¹ Luc J.W. Evers, BSc, Marjan J. Meinders, PhD, Bart Post, MD, PhD, Anne M. Stiggelbout, PhD, Tom M. Heskes, PhD, Bastiaan R. Bloem, MD, PhD, and Jesse H. Krijthe, PhD

¹Center of Expertise for Parkinson & Movement Disorders, department of Neurology, Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour, Radboud University Medical Center, Nijmegen, the Netherlands

Movement Disorders, Vol. 36, No. 2, 2021, pp.407-414

背景

患者および医師の両者が様々な理由により、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) に対するドパミン補充治療薬の投与開始を遅らせる場合がある。本研究では、観察データを用い、PDにおける早期治療の効果を評価した。観察データにより、比較試験を補完する有用なエビデンスが得られる。

方法

本研究では、Parkinson's Progression Markers Initiative (PPMI) 研究の新規発症PD患者コホートを検討し、初回治療開始までの時間における個人間の自然変動を利用することで、追跡調査の最初の2年間におけるPD治療期間の効果を評価した。Movement Disorder Society- Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) Part III (運動機能) (主要評価項目) およびいくつかの機能関連評価項目を、試験開始後2, 3および4年時点で評価した。時間経過とともに変化する交絡因子を補正するため、inverse probability of treatment weighting (IPTW) による周辺構造モデルおよび parametric g-formula を用いた。

結果

PPMI 研究コホートの患者 302 例を対象とした。早期に治療を開始した患者では、治療開始が遅れた患者と比較して、2年間の追跡調査期間後に MDS-UPDRS Part III (運動機能) スコアのわずかな改善がみられ、その後も、統計学的に有意ではないものの同様の群間差が認められた。大部分の副次評価項目〔motor fluctuation, 非運動症状, MDS-UPDRS Part II (日常生活動作) スコア, Schwab and England Activities of Daily Living Scale を含む〕に統計学的な有意差は認められなかった。

結論

早期の治療開始により、MDS-UPDRS 運動スコアは悪化せず、わずかに改善する可能性がある。今回の観察データに基づく結果は、臨床試験で得られたこれまでの知見と一致する。観察データは有用な情報源であり、適切な因果推論方法と組み合わせることで、実臨床での臨床的判断を支える追加のエビデンスが得られる。

(監訳：望月 秀樹)

● **KEY WORD** ● 観察データ, パーキンソン病, Parkinson's Progression Markers Initiative (PPMI) 研究における治療開始

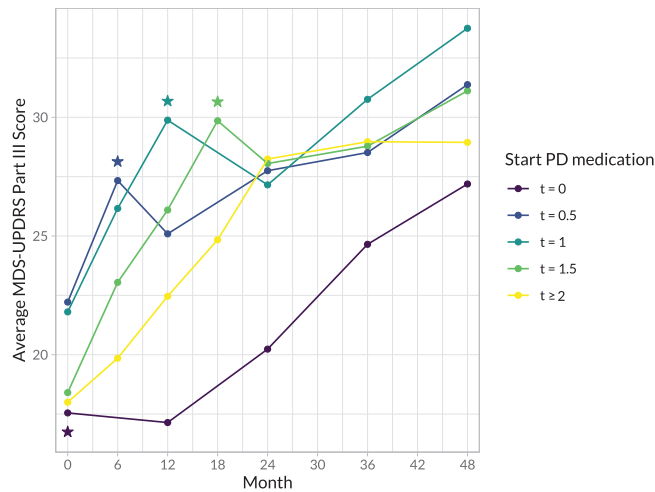


Figure 1 試験開始後4年間のオフ時のMDS-UPDRS Part III (運動機能)の平均スコア。PD治療薬の投与を開始した推定時点で群分けして示す。スコアは、投与開始までは年2回、投与開始後は年1回入手した。星印は、該当する群がPD治療薬を開始した時点を示す。MDS-UPDRS = Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale, PD = パーキンソン病。

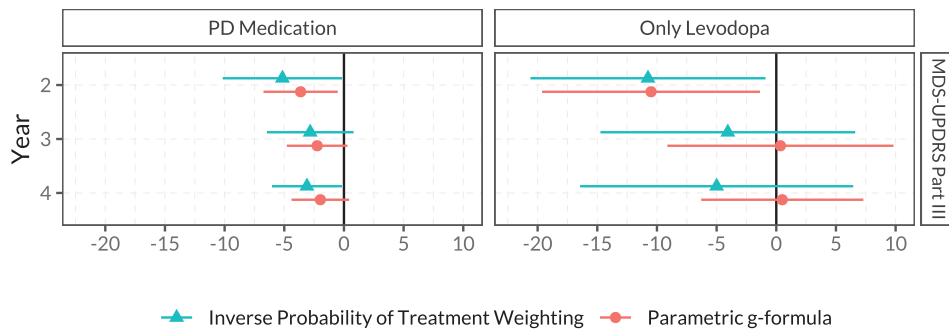


Figure 3 PPMI 研究の追跡調査期間の開始後最初の2年間におけるPD治療1年間の追加による効果 (左:すべてのPD治療薬, 右:レボドパのみ)。試験開始後2, 3および4年時点で評価したオフ時のMDS-UPDRS Part III (運動機能)スコアに対する効果 (IPTWおよびparametric g-formulaによる)。MDS-UPDRS Part III (運動機能)スコアの評価時に治療薬の投与を開始していた患者のみを解析対象としている。MDS-UPDRS = Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale, PD = パーキンソン病。

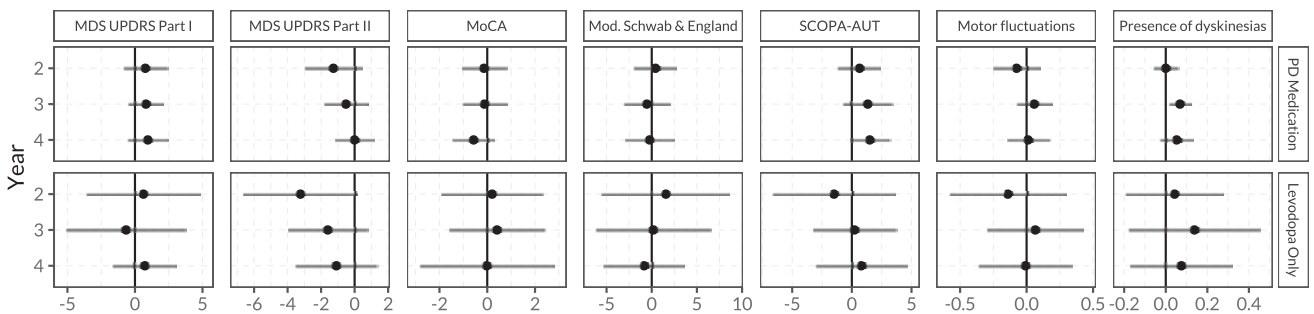


Figure 4 PPMI 研究の追跡調査期間の開始後最初の2年間におけるPD治療1年間の追加による効果 (すべてのPD治療薬)。試験開始後2, 3および4年時点の副次評価項目に対する効果 (IPTWによる)。各項目の評価時に治療薬の投与を開始していた患者のみを解析対象としている。MDS-UPDRS = Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale, MoCA = Montreal Cognitive Assessment Scale, Mod. = 修正版, PD = パーキンソン病, SCOPA-AUT = Scales for Outcomes in PD-Autonomic Dysfunction。

多系統萎縮症と炎症性腸疾患に共通する遺伝的病因

Shared Genetics of Multiple System Atrophy and Inflammatory Bowel Disease

Alexey A. Shadrin, PhD,¹ Sören Mucha, PhD, David Ellinghaus, PhD, Mary B. Makarios, BSc, Cornelis Blauwendraat, PhD, Ashwin A.K. Sreelatha, MSc, Antonio Heras-Garvin, PhD, Jinhui Ding, PhD, Monia Hammer, PhD, Alexandra Foubert-Samier, MD, Wassilios G. Meissner, MD, Olivier Rascol, PhD, Anne Pavy-Le Traon, MD, Oleksandr Frei, PhD, Kevin S. O'Connell, PhD, Shahram Bahrami, PhD, Stefan Schreiber, MD, Wolfgang Lieb, MD, Martina Müller-Nurasyid, PhD, Ulf Schminke, MD, Georg Homuth, PhD, Carsten O. Schmidt, PhD, Markus M. Nöthen, MD, Per Hoffmann, PhD, Christian Gieger, PhD, Gregor Wenning, MD, for the European Multiple System Atrophy Study Group, J. Raphael Gibbs, PhD, Andre Franke, PhD, John Hardy, PhD, Nadia Stefanova, PhD, Thomas Gasser, MD, Andrew Singleton, PhD, Henry Houlden, MD, Sonja W. Scholz, MD, Ole A. Andreassen, PhD, and Manu Sharma, PhD

¹NORMENT, Institute of Clinical Medicine, University of Oslo and Division of Mental Health and Addiction, Oslo University Hospital, Oslo, Norway

Movement Disorders, Vol. 36, No. 2, 2021, pp.449-459

背景

多系統萎縮症 (multiple system atrophy; MSA) はまれにみられる神経変性疾患であり、線条体黒質およびオリブ橋小脳構造における α -シヌクレインの細胞内蓄積と神経細胞の脱落を特徴とする。疫学研究および臨床研究では、MSA の病因に自己免疫機序が関与する可能性が報告されている。しかし、この MSA と自己免疫との相互作用に関する遺伝的病因は、依然として不明である。本研究の目的は、MSA と 7 つの自己免疫疾患との間の遺伝的重複について検討し、両者に共通して関与する遺伝子座を特定することである。

方法

MSA および 7 つの自己免疫疾患に関するゲノムワイド関連研究で得られた要約統計量を、形質間 conjunctive false discovery rate (conjFDR) 解析において併合し、重複する遺伝的背景を探索した。選択した候補遺伝子の発現をトランスジェニック MSA マウスと野生型マウスで比較した。ゲノムワイド関連研究の被験者と重複しない独立した大規模の MSA 患者、自己免疫疾患患者および健常対照被験者コホートの全エクソーム遺伝子型決定データを用い、候補遺伝子の遺伝的変異性をさらに検討した。

結果

MSA と炎症性腸疾患 (inflammatory bowel disease; IBD) との間に顕著な多遺伝子性重複が認められた。両者に共通する 3 つの遺伝子座が特定され、主な多様体 (バリエーション) は *DENND1B* および *RSP04* 遺伝子上流と *C7* 遺伝子のイントロンに認められた。トランスジェニック MSA マウスの変性中脳では、野生型マウスとの比較において、*C7* 遺伝子の有意な発現調節異常が認められた (*t* 検定および多重検定に対する Bonferroni-Dunn 法による補正)。また、ゲノムワイド関連研究の被験者と重複しない独立した MSA および IBD コホートにおいて、*C7* 遺伝子の蛋白質コード領域で多様体 (バリエーション) の増加が認められた。

結論

本研究から、MSA と IBD には共通する遺伝的病因があり、*C7* 遺伝子が両者の表現型に重要な役割を果たすこと、また MSA の病態生理には免疫および腸管機能障害が関与することが示唆された。

(監訳: 野元 正弘)

● KEY WORD ● 多系統萎縮症, 炎症性腸疾患, 遺伝的重複, conjunctive false discovery rate 解析

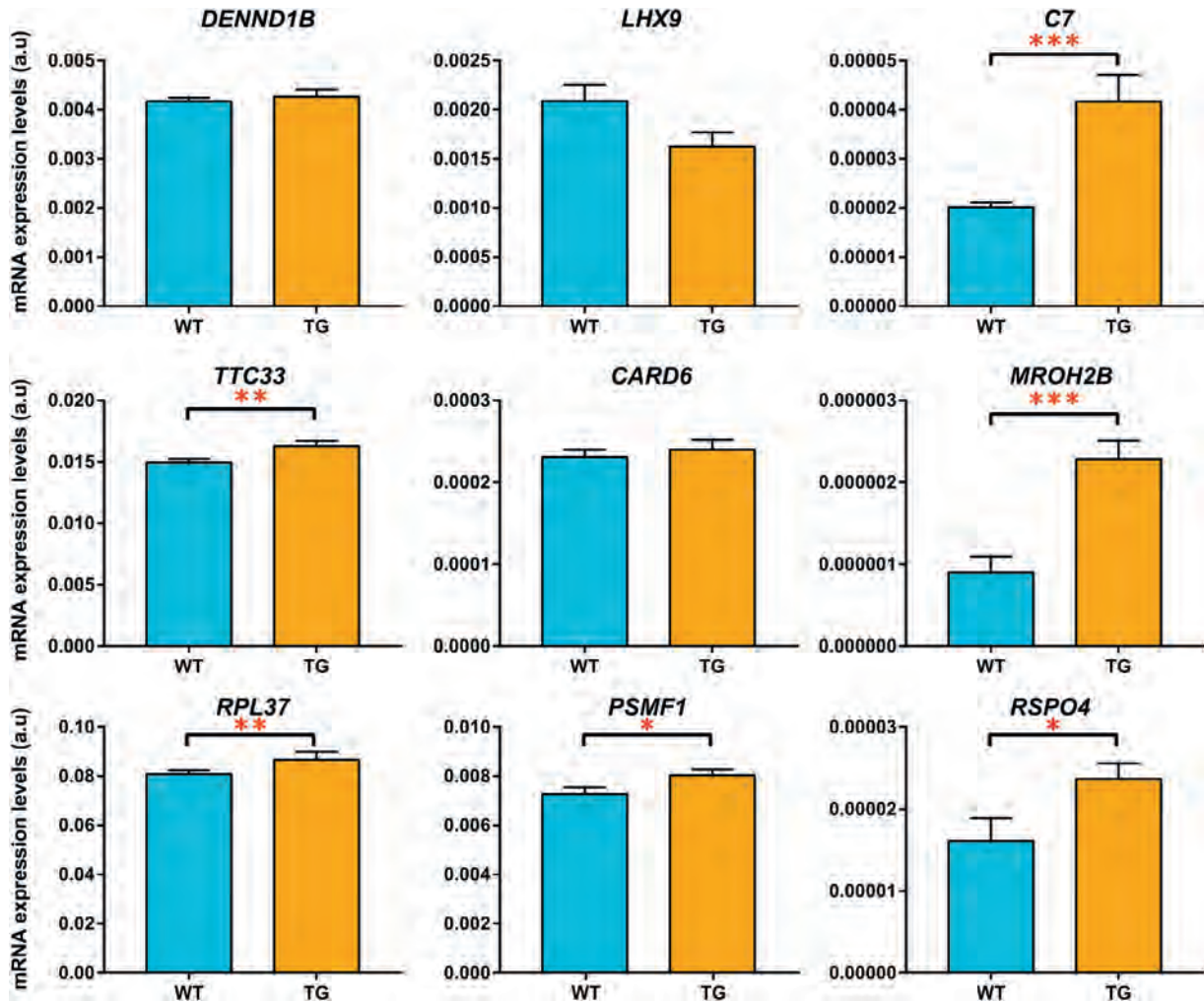


Figure 4 conjFDR 解析および発現量的形質遺伝子座 (expression quantitative trait locus; eQTL) 解析で特定された候補遺伝子について、野生型マウス (青色バー) とトランスジェニック MSA マウス (橙色バー) との間で中脳における発現を比較した。野生型マウスとトランスジェニックマウスとの間で発現に有意差のあった遺伝子を、* (名目上の (nominal) $p < 0.05$), ** (名目上の $p < 0.01$) または *** (名目上の $p < 0.005$) で示す (t 検定)。C7 および MROH2B 遺伝子は、多重検定に関する Bonferroni-Dunn 法による補正後も有意であった (補正後 $p < 0.05$)。エラーバーは平均値の標準誤差を示す。

コリン作動性前脳基底部の体積は パーキンソン病における歩行機能低下を予測する

Cholinergic Basal Forebrain Volumes Predict Gait Decline in Parkinson's Disease

Joanna Wilson, MRes,¹ Alison J. Yarnall, FRCP, PhD, Chesney E. Craig, PhD, Brook Galna, PhD, Sue Lord, PhD, Rosie Morris, PhD, Rachael A. Lawson, PhD, Lisa Alcock, PhD, Gordon W. Duncan, FRCP, PhD, Tien K. Khoo, FRCP, PhD, John T. O'Brien, DM, FMedSci, David J. Burn, FRCP, MD, John-Paul Taylor, MBBS(hons), PhD, MRCPsych, Nicola J. Ray, PhD, and Lynn Rochester, PhD

¹Translational and Clinical Research Institute, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, United Kingdom

Movement Disorders, Vol. 36, No. 3, 2021, pp.611-621

背景

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者では、日常生活に影響を与える早期症状として歩行障害がみられ、通常、ドパミン作動性薬剤は無効である。この歩行障害には、前脳基底部のマイネルト基底核 (nucleus basalis of Meynert; NBM) を起始部とする皮質コリン作動系が関与することが示唆されている。しかし、本脳領域の変性が疾患特異的な歩行障害の悪化に関与するかどうかは不明である。

目的

PD 患者におけるコリン作動性前脳基底部 (cholinergic basal forebrain; cBF) 内部の領域の体積と歩行障害の経時的な進行との間の関連性を評価する。

方法

PD 患者 99 例および対照被験者 47 例が歩行評価 (歩行解析装置上を 2 分間連続歩行) を完了した。この歩行評価は試験開始時およびその後最長 3 年間実施し、16 項目の時空間的特徴を検討した。cBF 内部の領域の体積は、試験開始時、MRI および脳領域マップ (剖検の組織学的所見に基づき作製) によって測定した。単変量解析により、cBF 内部の領域の体積と歩行機能との横断的関連

性を評価した。線形混合効果モデル (linear mixed-effect model; LMEM) を用い、脳内体積が歩行の経時的変化を予測するかどうかを評価した。

結果

cBF 内部の領域の体積と歩行との間に、年齢に依存しない横断的な関連性は認められなかった。しかし、NBM の体積は、PD に特有の経時的な歩行の変化を予測した。具体的には、NBM の体積の低値からステップ時間の変動性の上昇 ($p = 0.019$)、NBM の体積の高値から遊脚時間の短縮 ($p = 0.015$)、後部 NBM の体積の低値から歩幅の短縮 ($p = 0.007$) およびステップ時間の変動性の上昇 ($p = 0.041$) が予測された (LMEM, 試験開始時の年齢、性別、全灰白質体積をモデルの固定効果とする)。

結論

本研究は、皮質コリン作動系の変性が PD 患者の歩行障害の経時的進行を予測することを明らかにした最初のものである。この知見から、皮質コリン作動系の変性に関する測定値は、将来の可動性の低下および転倒の特定に関する新規のバイオマーカーとなる可能性がある。

(監訳：近藤 智善)

● KEY WORD ● パーキンソン病, 構造的 MRI, 歩行, マイネルト基底核, アセチルコリン

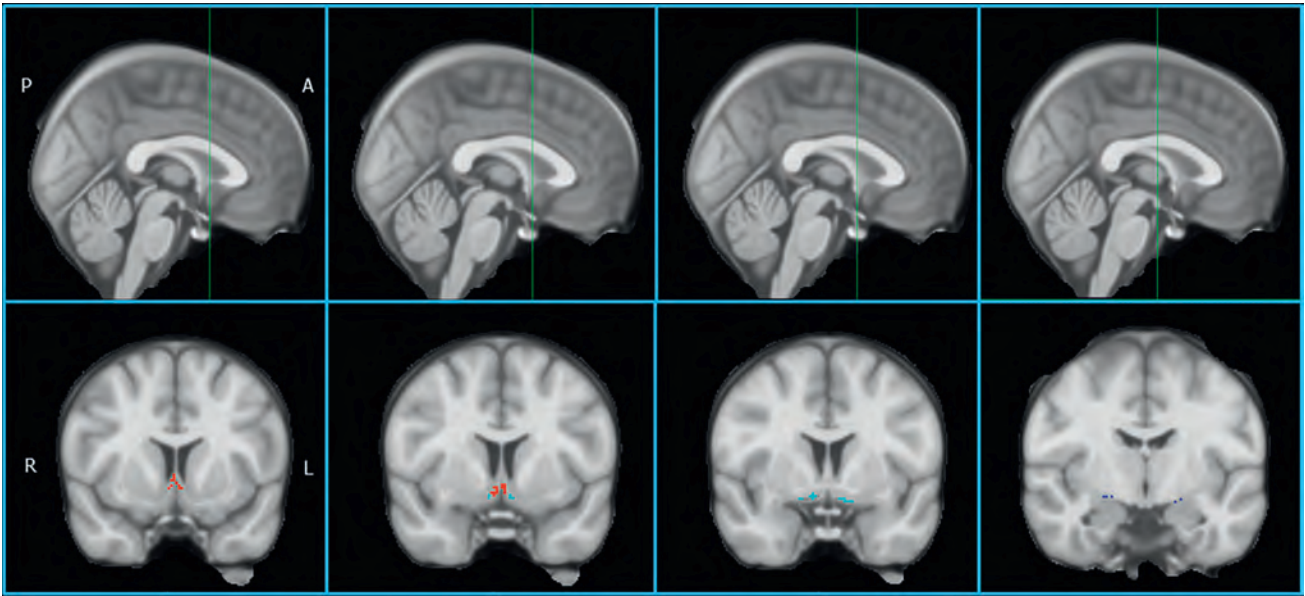


Figure 1 cBFの関心領域。(上段に示すように、左から右へ冠状断像9、6、3、-8である。下段の左から1番目と2番目の画像には関心領域Ch1～2の境界を示し、これらは内側中隔および対角帯の垂直脚に相当する。関心領域Ch4はNBMに相当し、2番目と3番目の画像に示す。関心領域Ch4pは後部NBMに相当し、4番目の画像に示す)。

Table 2 PD患者および対照被験者における36ヵ月間の歩行の変化(モデル化)と変化に関する群×時間の相互作用

	Parkinson's disease				Controls				Group × time interaction			
	Δ per year	SE	t	P-value	Δ per year	SE	t	P-value	β	SE	t	P-value
Step velocity (m/s)	-0.0068	0.0057	-1.21	0.231	0.0037	0.0061	0.61	0.549	-0.0102	0.0089	-1.14	0.257
Step length (m)	-0.0077	0.0023	-3.36	0.001*	0.0003	0.0019	0.16	0.878	-0.0079	0.0034	-2.31	0.024*
Swing time var (ms)	0.6193	0.3819	1.62	0.108	-0.3330	0.1859	-1.79	0.077	0.9321	0.5420	1.72	0.088
Step time var (ms)	0.8789	0.3849	2.28	0.026*	-0.3277	0.2432	-1.35	0.182	1.097	0.5434	2.02	0.046*
Stance time var (ms)	0.9556	0.5418	1.76	0.081	-0.4189	0.3025	-1.39	0.170	1.305	0.7710	1.69	0.093
Step velocity var (m/s)	0.0012	0.0007	1.60	0.114	-0.0004	0.0006	-0.66	0.509	0.0016	0.0011	1.48	0.142
Step length var (m)	0.0014	0.0004	3.56	<0.001*	0.0002	0.0002	0.67	0.507	0.0013	0.0006	2.22	0.029*
Step time (ms)	-3.128	1.210	-2.58	0.011*	-0.814	1.311	-0.62	0.539	-2.320	1.908	-1.22	0.228
Swing time (ms)	-2.821	0.927	-3.05	0.003*	1.462	0.836	1.75	0.091	-4.249	1.415	-3.00	0.003*
Stance time (ms)	-3.357	1.838	-1.83	0.072	-3.057	1.980	-1.54	0.134	-0.345	2.885	-0.12	0.905
Step time asy (ms)	0.3323	0.7680	0.43	0.666	-0.1487	0.4361	-0.34	0.734	0.456	1.097	0.42	0.678
Swing time asy (ms)	-0.6627	0.5495	-1.21	0.232	-0.3995	0.4265	-0.94	0.352	-0.3398	0.8063	-0.42	0.674
Stance time asy (ms)	-0.3704	0.6184	-0.60	0.552	-0.6038	0.4369	-1.38	0.172	0.0785	0.8607	0.09	0.927
Step length asy (m)	0.0011	0.0009	1.31	0.193	-0.0005	0.0006	-0.72	0.474	0.0015	0.0013	1.21	0.228
Step width (m)	0.0008	0.0007	1.14	0.259	-0.0002	0.0008	-0.26	0.798	0.0010	0.0011	0.90	0.369
Step width var (m)	0.0005	0.0003	1.62	0.109	-0.0001	0.0002	-0.28	0.781	0.0006	0.0004	1.25	0.212

有意な関連性 ($p < 0.05$) は太字および*で示す (LMEM, 試験開始時の年齢および性別をモデルの固定効果とする)。

var = 変動性, asy = 非対称性, SE = 標準誤差, CI = 信頼区間。

Table 3 PDにおける歩行の変化に関する予測因子としてcBF内部の領域の体積を評価するLMEM

Gait characteristic	Predictor region	Regression coefficients				
		β	SE	t	P-value	CI
Step length (m)	Ch4p	0.0980	0.0353	2.78	0.007*	(0.028, 0.169)
	Ch4	0.0806	0.0494	1.63	0.107	(-0.017, 0.181)
	Ch1-2	0.0407	0.0421	0.97	0.336	(-0.042, 0.125)
Step time variability (ms)	Ch4p	-14.466	6.027	-2.40	0.019*	(-26.6, -2.57)
	Ch4	-17.195	8.276	-2.08	0.041*	(-34.0, -0.872)
	Ch1-2	-11.376	6.979	-1.63	0.107	(-25.3, 2.42)
Step length variability (m)	Ch4p	-0.0043	0.0064	-0.67	0.506	(-0.017, 0.008)
	Ch4	0.0005	0.0087	0.06	0.955	(-0.017, 0.018)
	Ch1-2	-0.0027	0.0073	-0.37	0.712	(-0.017, 0.012)
Swing time (ms)	Ch4p	-27.91	14.52	-1.92	0.058	(-56.5, 1.24)
	Ch4	-47.88	19.25	-2.49	0.015*	(-85.8, -9.04)
	Ch1-2	-16.08	16.96	-0.95	0.345	(-49.7, 18.6)

試験開始時の年齢, 性別, 全灰白質体積をモデルの固定効果とした。歩行の変化に関する有意な予測因子は太字および*で示す。

前頭側頭葉変性症における運動障害の臨床病理学的研究

A Clinicopathologic Study of Movement Disorders in Frontotemporal Lobar Degeneration

Eduardo de Pablo-Fernández, MD, PhD,^{1,2} Belén González-Herrero, MD, Debora Cerdán Santacruz, MD, Martín N. Rossor, FMedSci, Jonathan M. Schott, MD, FRCP, Tammayn Lashley, PhD, Janice L. Holton, FRCPath, PhD, Nick C. Fox, FMedSci, Tamas Revesz, FRCPath, PhD, Jason D. Warren, PhD, FRCP, Zane Jaunmuktane, FRCPath, Jonathan D. Rohrer, PhD, FRCP, and Thomas T. Warner, PhD, FRCP

¹Department of Clinical and Movement Neurosciences, Queen Square Brain Bank for Neurological Disorders, UCL Queen Square Institute of Neurology, London, United Kingdom

²Department of Clinical and Movement Neurosciences, Reta Lila Weston Institute of Neurological Studies, UCL Queen Square Institute of Neurology, London, United Kingdom

Movement Disorders, Vol. 36, No. 3, 2021, pp.632-641

背景

前頭側頭葉変性症 (frontotemporal lobar degeneration; FTL D) に伴う運動障害は非定型パーキンソニズムと顕著に類似するにもかかわらず、その特徴は系統的に検討されていない。

目的

本研究の目的は、FTLD に伴う運動障害の症候学的所見および神経病理学的な相関因子について、詳細に検討することである。

方法

本コホート研究では、2010年1月～2018年12月の

Queen Square Brain Bank の記録において、剖検で FTL D と診断された患者の診療録から運動障害の臨床データを後ろ向きに収集した。また、剖検脳組織を用い、コンセンサスクライテリアに従って神経変性病変を系統的に評価した。シナプス前ドパミン作動性神経性パーキンソニズム (presynaptic dopaminergic parkinsonism) のマーカーとして、黒質変性を半定量的方法で評価した。

結果

患者計 55 例 [男性: 35 例 (64%)] を対象とし、診断時年齢の中央値 (四分位範囲) は 58.8 (52.6 ~ 63.9) 歳、罹病期間の中央値 (四分位範囲) は 9.6 (6.2 ~ 12.9) 年

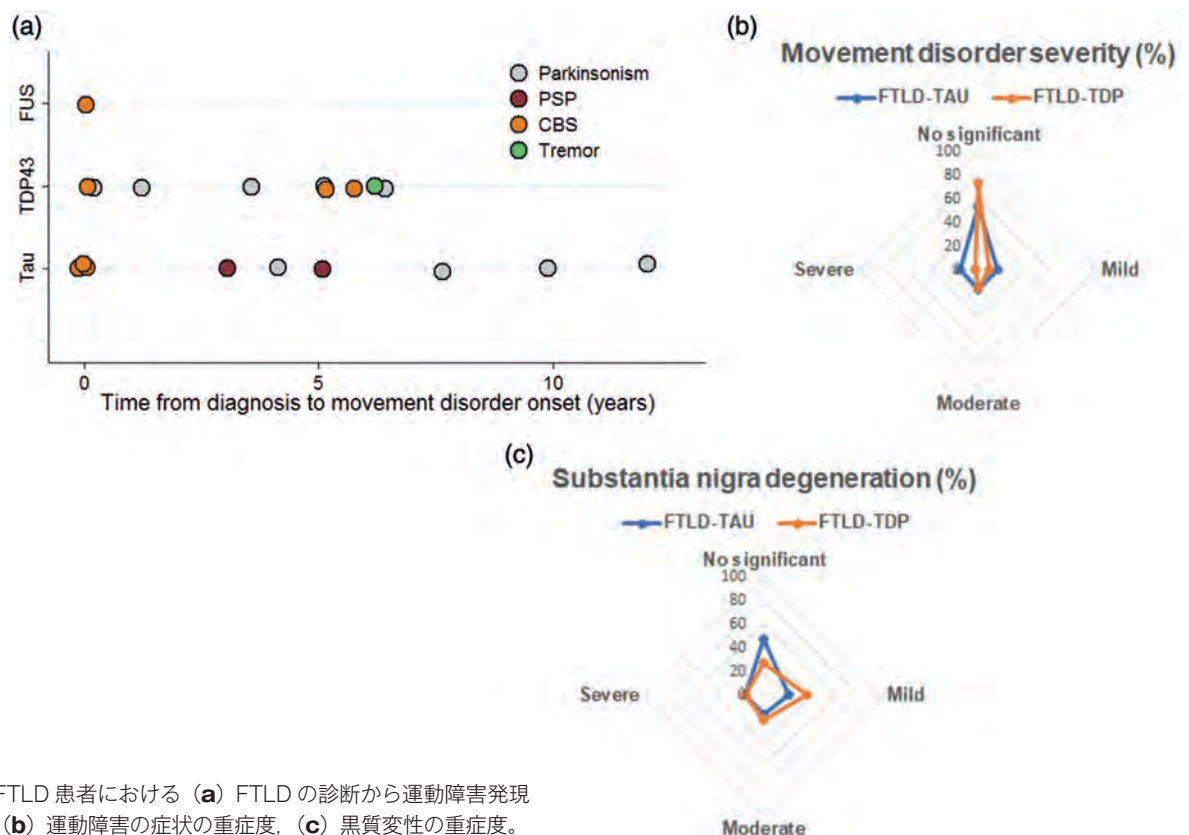


Figure 1 FTL D 患者における (a) FTL D の診断から運動障害発現までの期間、(b) 運動障害の症状の重症度、(c) 黒質変性の重症度。

であった。運動障害がみられた患者は19例(35%)であり、FTLDの神経病理学的サブタイプ間で運動障害の有症率に差はみられなかった。最もよくみられた運動障害は、パーキンソニズム[9例(16%)]および大脳皮質基底核症候群(corticobasal syndrome; CBS)[7例(13%)]であり、前者は通常FTLDの経過の晩期に追加的な所見として、後者はFTLD診断時の初期所見として認められた。黒質変性は37例(67%)に認められたが、運動障害との高い臨床的相関は示されなかった。ピック病患者

は黒質変性が軽度であり、運動障害のレボドパに対する反応性は良好であった。

結論 -----
運動障害はFTLDの全サブタイプでみられ、晩期の追加的な症状(パーキンソニズム)または初期症状(CBS)として認められることが多い。その背景にある病態生理は複雑であり、シナプス前線条体黒質系以外の脳構造が関与する可能性が高い。

(監訳:野元 正弘)

● **KEY WORD** ● 前頭側頭型認知症, 前頭側頭葉変性症, 運動障害, パーキンソニズム, 大脳皮質基底核症候群

Table 1 FTLDの神経病理学的サブタイプの背景, 臨床および組織学的データ

	Total FTLD N = 55	FTLD-Tau N = 19 (35%)	FTLD-TDP-43 N = 33 (60%)	FTLD-FUS N = 3 (5%)	P-value
Demographics and clinical data					
Men, N (%)	35 (64)	12 (63)	21 (64)	2 (67)	>0.99
Age at diagnosis, median (IQR)	58.8 (52.6–63.9)	56.3 (52.5–60.3)	58.9 (55.3–64.9)	61.5 (49.6–66.4)	0.67
Age at death, median (IQR)	68.7 (63.8–72.3)	68.7 (65.6–72.3)	69.3 (63.8–72.5)	68.0 (59.8–69.4)	0.46
Disease duration, median (IQR)	9.6 (6.2–12.9)	7.9 (10.4–15.1)	8.8 (6.1–11.2)	6.5 (2.9–10.3)	0.16
Genetic, N (%)	20 (36)	4 (21)	16 (48)	0	0.08
<i>MAPT</i>	4 (7)	4 (21)	0	0	
<i>C9orf72</i>	9 (16)	0	9 (56)	0	
<i>GRN</i>	5 (9)	0	5 (31)	0	
<i>TBK1</i>	2 (4)	0	2 (13)	0	
Final clinical diagnosis, N (%)					0.14
FTD	44 (80)	16 (84)	26 (79)	2 (67)	
bvFTD	22	10 (53)	10 (30)	2 (100)	
nfvPPA	14	5 (26)	9 (27)	0	
svPPA	8	1 (5)	7 (21)	0	
CBS	3 (5)	1 (5)	1 (3)	1 (33)	
PSP-RS	2 (4)	2 (11)	0	0	
FTD-MND	4 (7)	0	4 (12)	0	
MND	2 (4)	0	2 (6)	0	
Initial symptom, N (%)					0.13
Cognitive	49 (89)	16 (84)	31 (94)	2 (67)	
MD	5 (9)	3 (16)	1 (3)	1 (33)	
MND	1 (2)	0	1 (3)	0	
Predominant symptom, N (%)					0.13
Cognitive	47 (85)	16 (84)	29 (88)	2 (67)	
MD	5 (9)	3 (16)	1 (3)	1 (33)	
MND	3 (5)	0	3 (9)	0	
Neuropathologic data					
Substantia nigra degeneration, N (%)					0.26
Not significant	18 (33)	9 (47)	9 (27)	0	
Mild	17 (31)	4 (21)	12 (36)	1 (33)	
Moderate	11 (20)	3 (16)	7 (21)	1 (33)	
Severe	9 (16)	3 (16)	5 (15)	1 (33)	
Alzheimer's disease pathology (NIA), N (%)					0.20
Not	29 (53)	11 (58)	15 (45)	3 (100)	
Low	24 (44)	7 (37)	17 (52)	0	
Intermediate	2 (4)	1 (5)	1 (3)	0	
Lewy pathology, N (%)	8 (15)	2 (11)	6 (18)	0	0.81

データは、カテゴリー変数では例数(%), 連続変数では中央値(IQR)を示す。p値は、カテゴリー変数ではFisherの直接確率検定, 連続変数では一元配置ANOVA, 順序変数ではKruskal-Wallis検定を用いた比較による。

FTLD = 前頭側頭葉変性症 (frontotemporal lobar degeneration), bvFTD = 行動型前頭側頭型認知症 (behavioral frontotemporal dementia), nfvPPA = 非流暢性原発性進行性失語 (non-fluent primary progressive aphasia), svPPA = 意味性原発性進行性失語 (semantic primary progressive aphasia), PSP-RS = Richardson症候群型の進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy-Richardson's syndrome), MND = 運動ニューロン疾患 (motor neuron disease), CBS = 大脳皮質基底核症候群 (corticobasal syndrome), ANOVA = 分散分析, IQR = 四分位範囲, TDP = トランス活性化応答DNA結合蛋白質, FUS = fused-in-sarcoma蛋白質, MD = 運動障害, NIA = National Institute on Aging.

パーキンソン病患者の様々な認知機能領域とコリン作動性ニューロン脱落パターン

Cholinergic Denervation Patterns Across Cognitive Domains in Parkinson's Disease

Sygrid van der Zee, MSc,^{1,2} Martijn L.T.M. Müller, PhD, Prabesh Kanel, PhD, Teus van Laar, MD, PhD, and Nicolaas I. Bohnen, MD, PhD

¹Department of Radiology, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, USA

²Department of Neurology and Department of Neuropsychology, University of Groningen, University Medical Center Groningen, Groningen, The Netherlands

Movement Disorders, Vol. 36, No. 3, 2021, pp.642-650

背景

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者の認知機能障害にはコリン作動系が重要な役割を果たす。アセチルコリンエステラーゼ PET イメージングを用いたこれまでの研究では、記憶、注意および遂行機能と全般的な皮質コリン作動性ニューロンの脱落との関連性が報告されている。小胞アセチルコリントランスポーター PET イメージングでは、皮質だけでなく皮質下のコリン作動性ニューロンについても、局所部位の変化をより正確に評価できる。

目的

本研究の目的は、PD 患者の認知機能と局所コリン作動性神経支配との間の関連性について検討することである。

方法

認知症を伴わない PD 患者計 86 例〔年齢の平均値 ± 標準偏差 (standard deviation; SD) : 67.8 ± 7.6 歳, 運動症状の持続期間 : 5.8 ± 4.6 年〕および健常対照被験者 12 例 (年齢 : 67.8 ± 7.8 歳) を対象に、コリン作動性 ¹⁸F-fluoroethoxybenzovesamicol PET イメージングを実施

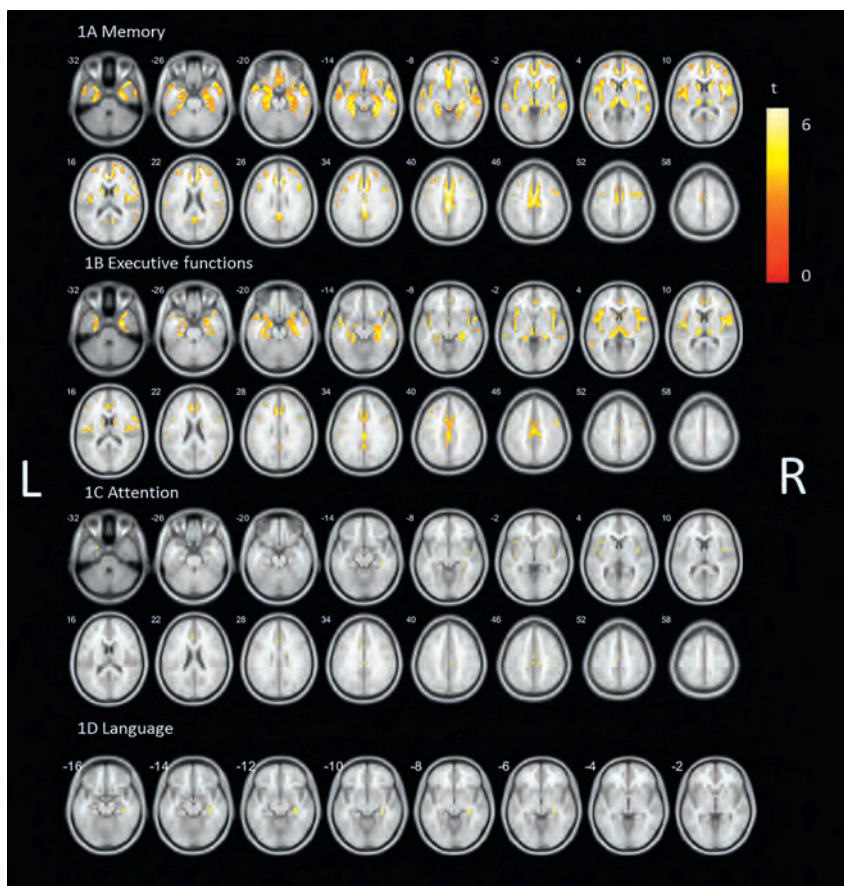


Figure 1 小胞アセチルコリントランスポーター結合と (A) 記憶領域の z スコア, (B) 遂行機能領域の z スコア, (C) 注意領域の z スコア, (D) 言語領域の z スコアとの間の相関に関する統計的パラメトリック・ボクセル・ベース解析 (偽発見率 (false discovery rate) で補正, $p < 0.01$)。PD の運動機能障害およびレポドバ換算用量で補正した。L = 左, R = 右。

した。PD患者には神経心理学的評価も実施した。各認知機能領域の検査結果を示すzスコアは、年齢、性別および教育レベルをマッチさせた対照群を用いて算出した。各認知機能領域とコリン作動性神経支配との相関は、運動機能障害およびレドバ換算用量で補正して検討した。疾患特異的な影響と正常な加齢による影響を分けて評価するため、PDと正常な加齢による結合の差に限定したマスク画像を用い、追加の相関解析を実施した。

結果 -----
ボクセル・ベース全脳解析では、認知機能成績と相関を示す小胞アセチルコリントランスポーター結合の局所部位について、認知機能領域間で部分的な重複が認められ、最も明確な相関は記憶、注意および遂行機能の領域で認められた ($p < 0.01$, 多重比較について補正, ボクセル

単位の統計解析)。これらの3つの認知機能領域に共通する小胞アセチルコリントランスポーター結合の局所部位として、帯状皮質、島/弁蓋および(視覚)視床の脳領域が認められた。

結論 -----
本研究の結果から、コリン作動系がPD患者の認知機能に関与するという、これまでの知見が確認され、さらに新たな知見も得られた。認知機能成績と相関を示す小胞アセチルコリントランスポーター結合の局所部位は、認知機能領域間で重複していたことから、各認知機能領域の背景には部分的に共通するコリン作動性機能があり、疾患特異的な影響と加齢による影響の両者を反映している可能性が考えられた。

(監訳：山本 光利)

● KEY WORD ● パーキンソン病, アセチルコリン, 認知機能, PET

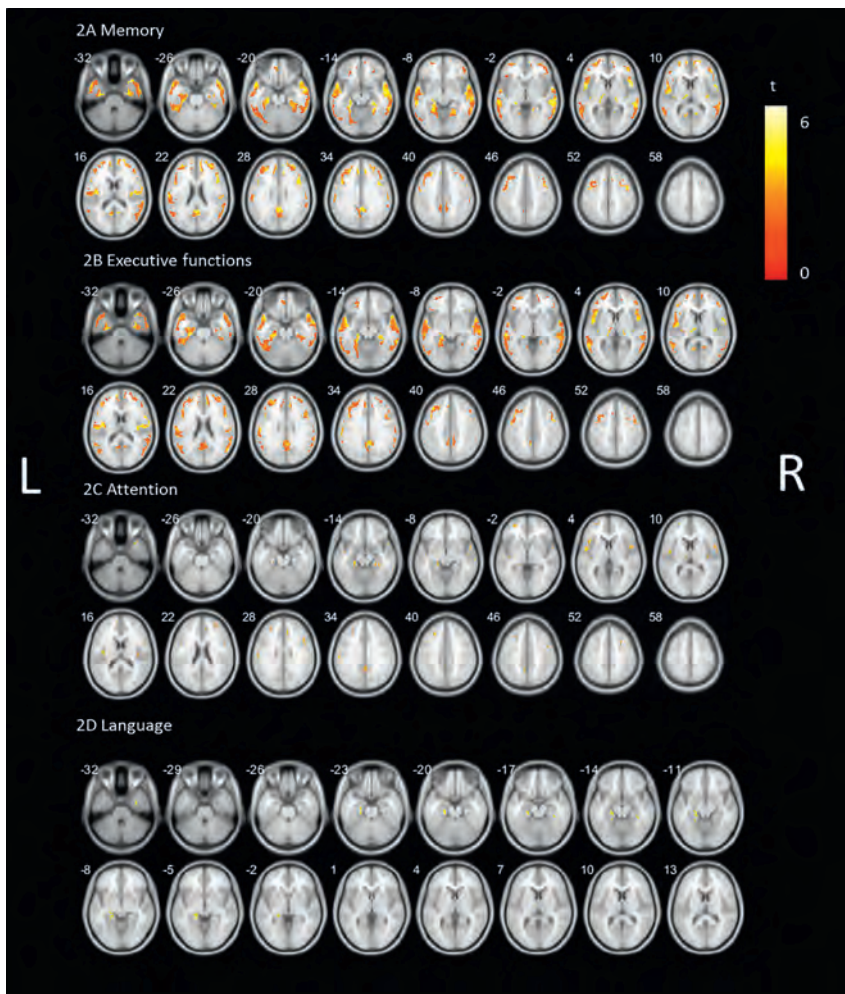


Figure 2 小胞アセチルコリントランスポーター結合と (A) 記憶領域のzスコア, (B) 遂行機能領域のzスコア, (C) 注意領域のzスコア, (D) 言語領域のzスコアとの間の相関に関する統計的パラメトリック・ボクセル・ベース解析〔偽発見率 (false discovery rate) で補正, $p < 0.05$ 〕。PDの運動機能障害およびレドバ換算用量で補正した。PDの認知機能障害に特異的な影響を示すマスク画像上に重ね合わせている。L = 左, R = 右。

Movement Disorders Vol. 36 No. 1**Special COVID-19 Articles****Research Article**

- ★Risk of Hospitalization and Death for COVID-19 in People with Parkinson's Disease or Parkinsonism
Luca Vignatelli, et al.
Movement Disorders January 2021 36: 1–10

Regular Issue Articles**Editorial**

- 2021: Looking Forward
A. Jon Stoessl
Movement Disorders January 2021 36: 11–12
- The Impact of the Basal Ganglia on Working Memory: Evidence from Parkinson's Disease
Karsten Witt
Movement Disorders January 2021 36: 13–15

Reviews

- Ten Unsolved Questions About Neuroinflammation in Parkinson's Disease
Etieme C. Hirsch and David G. Standaert
Movement Disorders January 2021 36: 16–24
- Genetic and Environmental Factors in Parkinson's Disease Converge on Immune Function and Inflammation
Elizabeth M. Kline, et al.
Movement Disorders January 2021 36: 25–36
- Inflammation in Experimental Models of α -Synucleinopathies
Ashley S. Harms, et al.
Movement Disorders January 2021 36: 37–49
- Electroconvulsive Therapy for Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis
Akihiro Takamiya, et al.
Movement Disorders January 2021 36: 50–58

Viewpoints

- A New Approach to the Development of Disease-Modifying Therapies for PD: Fighting Another Pandemic
Karl Kiebertz, et al.
Movement Disorders January 2021 36: 59–63
- Stress and Mindfulness in Parkinson's Disease: Clinical Effects and Potential Underlying Mechanisms
Anouk van der Heide, et al.
Movement Disorders January 2021 36: 64–70
- LRK2 Parkinsonism: Does the Response to Gut Bacteria Mitigate the Neurological Picture?
Elisa Menozzi, et al.
Movement Disorders January 2021 36: 71–75

Gaps & Controversies

- Modernizing Daily Function Assessment in Parkinson's Disease Using Capacity, Perception, and Performance Measures
Walter Maetzler, et al.
Movement Disorders January 2021 36: 76–82

Hot Topics

- Oligodendrocytes, a New Player in the Etiology of Parkinson's Disease
Oihana Errea and Maria Cruz Rodriguez-Oroz
Movement Disorders January 2021 36: 83
- Monogenic Causes of Dystonic Syndromes: Common in Dystonic Cerebral Palsy, Rare in Isolated Dystonia
Lara Mariah Lange and Christine Klein
Movement Disorders January 2021 36: 84
- Neurology and Psychiatry Get Closer Again: Lessons from Dystonia
Roberto Erro
Movement Disorders January 2021 36: 85–86

Research Articles

- The Role of the Subthalamic Nucleus in Sequential Working Memory in De Novo Parkinson's Disease
Zheng Ye, et al.
Movement Disorders January 2021 36: 87–95
- ★Connectivity Correlates of Anxiety Symptoms in Drug-Naive Parkinson's Disease Patients
Rosa De Micco, et al.
Movement Disorders January 2021 36: 96–105
- ★Differences in the Presentation and Progression of Parkinson's Disease by Sex
Hirota Iwaki, et al.
Movement Disorders January 2021 36: 106–117
- Association of *PICALM* with Cognitive Impairment in Parkinson's Disease
María Teresa Perinán, et al.
Movement Disorders January 2021 36: 118–123

- Striatal Dopamine Deficit and Motor Impairment in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus
Nicoló Gabriele Pozzi, et al.
Movement Disorders January 2021 36: 124–132
- Burden of Parkinson's Disease by Severity: Health Care Costs in the U.S. Medicare Population
Nabila Dahodwala, et al.
Movement Disorders January 2021 36: 133–142
- Introduction of a Management Toolkit for Lewy Body Dementia: A Pilot Cluster-Randomized Trial
John T. O'Brien, et al.
Movement Disorders January 2021 36: 143–151
- The Adapted Resistance Training with Instability Randomized Controlled Trial for Gait Automaticity
Bianca Vieira-Yano, et al.
Movement Disorders January 2021 36: 152–163
- ★Orthostatic Hypotension: A Prodromal Marker of Parkinson's Disease?
Lisanne J. Dommershuijsen, et al.
Movement Disorders January 2021 36: 164–170
- Comparison of Patient and Expert Perceptions of the Attainment of Research Milestones in Parkinson's Disease
Patrick Bodilly Kane, et al.
Movement Disorders January 2021 36: 171–177
- Analysis of Heterozygous *PRKN* Variants and Copy-Number Variations in Parkinson's Disease
Eric Yu, et al.
Movement Disorders January 2021 36: 178–187
- Serious Transport Accidents in Tourette Syndrome or Chronic Tic Disorder
David Mataix-Cols, et al.
Movement Disorders January 2021 36: 188–195
- Brain Structural Changes in Focal Dystonia—What About Task Specificity? A Multimodal MRI Study
Aleksandra Tomić, et al.
Movement Disorders January 2021 36: 196–205
- TAF1* Transcripts and Neurofilament Light Chain as Biomarkers for X-linked Dystonia-Parkinsonism
Jamal Al Ali, et al.
Movement Disorders January 2021 36: 206–215
- Prediction of the Age at Onset of Spinocerebellar Ataxia Type 3 with Machine Learning
Linliu Peng, et al.
Movement Disorders January 2021 36: 216–224

Brief Report

- CD4+ T-cell Transcription Factors in Idiopathic REM Sleep Behavior Disorder and Parkinson's Disease
Erika De Francesco, et al.
Movement Disorders January 2021 36: 225–229
- Four-Year Follow-up of [¹⁸F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography-Based Parkinson's Disease-Related Pattern Expression in 20 Patients with Isolated Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder Shows Prodromal Progression
Rosalie V. Kogan, et al.
Movement Disorders January 2021 36: 230–235
- Comprehensive Analysis of Familial Parkinsonism Genes in Rapid-Eye-Movement Sleep Behavior Disorder
Kheireddin Mufti, et al.
Movement Disorders January 2021 36: 235–240
- Automated Analysis of Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging for the Differential Diagnosis of Multiple System Atrophy from Parkinson's Disease
Florian Krismer, et al.
Movement Disorders January 2021 36: 241–245
- Brain 5-HT_{1A} Receptor Binding in Multiple System Atrophy: An [¹⁸F]-MPPF PET Study
Marie Meyer, et al.
Movement Disorders January 2021 36: 246–251
- Low Prevalence of *NOTCH2NLC* GGC Repeat Expansion in White Patients with Movement Disorders
Wai Yan Yau, et al.
Movement Disorders January 2021 36: 251–255
- ★Mediterranean Dietary Pattern at Middle Age and Risk of Parkinson's Disease: A Swedish Cohort Study
Weiyao Yin, et al.
Movement Disorders January 2021 36: 255–260

Movement Disorders Vol. 36 No. 2**Special COVID-19 Articles****Letters: Published Articles**

- Parkinson's Disease and COVID-19: Do We Need to Be More Patient?
Paulina Gonzalez-Latapi, et al.
Movement Disorders February 2021 36: 277

Reply to: "Parkinson's Disease and COVID-19: Do We Need to Be More Patient?"

Tiago F. Outeiro and Anita Krisko
 Movement Disorders February 2021 36: 278–279

Regular Issue Articles

Editorial

Cerebrospinal Fluid Markers of Medium Spiny Neuron Injury in Huntington's Disease

Jee Bang and Christopher A. Ross
 Movement Disorders February 2021 36: 280–282

MDS Commissioned Reviews

Assessment of Ataxia Rating Scales and Cerebellar Functional Tests: Critique and Recommendations

Santiago Perez-Lloret, et al.
 Movement Disorders February 2021 36: 283–297

Scientific Perspectives

Targeting Expanded Repeats by Small Molecules in Repeat Expansion Disorders

Masayuki Nakamori and Hideki Mochizuki
 Movement Disorders February 2021 36: 298–305

Reviews

Seven Solutions for Neuroprotection in Parkinson's Disease

David Devos, et al.
 Movement Disorders February 2021 36: 306–316

Apathy Induced by Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis

Thomas J.C. Zoon, et al.
 Movement Disorders February 2021 36: 317–326

Neuroimaging of Anxiety in Parkinson's Disease: A Systematic Review

Guillaume Carey, et al.
 Movement Disorders February 2021 36: 327–339

Viewpoint

Cancer and Parkinson's Disease: Common Targets, Emerging Hopes

Panagiota S. Filippou and Tiago F. Outeiro
 Movement Disorders February 2021 36: 340–346

Hot Topics

Applying Artificial Intelligence to Multi-Omic Data: New Functional Variants in Parkinson's Disease

Thomas Welton and Eng-King Tan
 Movement Disorders February 2021 36: 347

Research Articles

★Upregulation of Cellular Palmitoylation Mitigates α -Synuclein Accumulation and Neurotoxicity

Gary P.H. Ho, et al.
 Movement Disorders February 2021 36: 348–359

Severity-Dependent Effects of Parkinson's Disease on Perception of Visual and Vestibular Heading

Sinem Balta Beylergil, et al.
 Movement Disorders February 2021 36: 360–369

★The Pathophysiological Correlates of Parkinson's Disease Clinical Subtypes

Daniele Belvisi, et al.
 Movement Disorders February 2021 36: 370–379

Pallidal Connectivity Profiling of Stimulation-Induced Dyskinesia in Parkinson's Disease

Takashi Tsuboi, et al.
 Movement Disorders February 2021 36: 380–388

Serotonergic System Impacts Levodopa Response in Early Parkinson's and Future Risk of Dyskinesia

Jessie F. Fu, et al.
 Movement Disorders February 2021 36: 389–397

Pilot Evaluation of a Pragmatic Network for Integrated Care and Self-Management in Parkinson's Disease

Tiago A. Mestre, et al.
 Movement Disorders February 2021 36: 398–406

★Estimating the Effect of Early Treatment Initiation in Parkinson's Disease Using Observational Data

Lieneke van den Heuvel, et al.
 Movement Disorders February 2021 36: 407–414

Randomized, Controlled Study of Opicapone in Japanese Parkinson's Patients with Motor Fluctuations

Atsushi Takeda, et al.
 Movement Disorders February 2021 36: 415–423

Genome-Wide Association Studies of Cognitive and Motor Progression in Parkinson's Disease

Manuela M.X. Tan, et al.
 Movement Disorders February 2021 36: 424–433

Genome-Wide Analysis of Copy Number Variation in Latin American Parkinson's Disease Patients

Elif Irem Sarihan, et al.
 Movement Disorders February 2021 36: 434–441

Disease Progression in Patients with *Parkin*-Related Parkinson's Disease in a Longitudinal Cohort

Yi-Min Sun, et al.
 Movement Disorders February 2021 36: 442–448

★Shared Genetics of Multiple System Atrophy and Inflammatory Bowel Disease

Alexey A. Shadrin, et al.
 Movement Disorders February 2021 36: 449–459

Automated Categorization of Parkinsonian Syndromes Using Magnetic Resonance Imaging in a Clinical Setting

Lydia Chougar, et al.
 Movement Disorders February 2021 36: 460–470

Prodromal Spinocerebellar Ataxia Type 2 Subjects Have Quantifiable Gait and Postural Sway Deficits

Luis Velázquez-Pérez, et al.
 Movement Disorders February 2021 36: 471–480

Proenkephalin Decreases in Cerebrospinal Fluid with Symptom Progression of Huntington's Disease

Valter Niemela, et al.
 Movement Disorders February 2021 36: 481–491

Brief Reports

Cerebrospinal Fluid Levels of Prodynorphin-Derived Peptides are Decreased in Huntington's Disease

Mhd Rami Al Shweiki, et al.
 Movement Disorders February 2021 36: 492–497

The Spectrum of Repetitive Behaviors Associated with Subacute Sclerosing Panencephalitis

Sanjay Pandey, et al.
 Movement Disorders February 2021 36: 497–503

Plasma Neurofilament Light as a Biomarker of Neurological Involvement in Wilson's Disease

Samuel Shribman, et al.
 Movement Disorders February 2021 36: 503–508

A Novel Duplication in *ATXN2* as Modifier for Spinocerebellar Ataxia 3 (SCA3) and C9ORF72-ALS

Jose Miguel Laffita-Mesa, et al.
 Movement Disorders February 2021 36: 508–514

Expanded CAG Repeats in *ATXN1*, *ATXN2*, *ATXN3*, and *HTT* in the 1000 Genomes Project

Fulya Akçimen, et al.
 Movement Disorders February 2021 36: 514–518

Movement Disorders Vol. 36 No. 3

Special COVID-19 Articles

Letters: New Observations

Covid Proof Self-Management Training for Caregivers of Patients with Parkinson's Disease

Annelien A. Duits, et al.
 Movement Disorders March 2021 36: 529–530

Unsupervised Walking Activity Assessment Reveals COVID-19 Impact on Parkinson's Disease Patients

Diogo Vila-Viçosa, et al.
 Movement Disorders March 2021 36: 531–532

Regular Issue Articles

Editorial

Pallidotomy for Dystonia: A Neglected Procedure?

Marwan Hariz
 Movement Disorders March 2021 36: 533–534

Reviews

Make a Left Turn: Cortico-Striatal Circuitry Mediating the Attentional Control of Complex Movements

Martin Sarter, et al.
 Movement Disorders March 2021 36: 535–546

Bilateral Pallidotomy for Dystonia: A Systematic Review

Liesanne M. Centen, et al.
 Movement Disorders March 2021 36: 547–557

Consensus Guidelines on Rodent Models of Restless Legs Syndrome

Aaro V. Salminen, et al.
 Movement Disorders March 2021 36: 558–569

Impact of Obstructive Sleep Apnea on Cognitive and Motor Functions in Parkinson's Disease

Mohamed Elfil, et al.
 Movement Disorders March 2021 36: 570–580

Variability of Movement Disorders: The Influence of Sensation, Action, Cognition, and Emotions

Rok Berlot, et al.

Movement Disorders March 2021 36: 581–593

Viewpoints

The Logic and Pitfalls of Parkinson's Disease as "Brain-First" Versus

"Body-First" Subtypes

Conor Fearon, et al.

Movement Disorders March 2021 36: 594–598

Lessons From George Floyd: Racial Inequalities in the Treatment of Parkinson's Disease

Disep I. Ojukwu, et al.

Movement Disorders March 2021 36: 599–603

We Must Talk about Sex and Focal Dystonia

Shameer Rafee, et al.

Movement Disorders March 2021 36: 604–608

Hot Topics

VPS16 and VPS41: The List of Genes Causing Early-Onset Dystonia Keeps Expanding

Carolina Gorodetsky and Alfonso Fasano

Movement Disorders March 2021 36: 609

Moving From Wired to Wireless Brain Stimulation to Treat Movement Disorders: Are We Breaking Ground?

Aparna Wagle Shukla, et al.

Movement Disorders March 2021 36: 610

Research Articles

★Cholinergic Basal Forebrain Volumes Predict Gait Decline in Parkinson's Disease

Joanna Wilson, et al.

Movement Disorders March 2021 36: 611–621

A Chlorzoxazone-Baclofen Combination Improves Cerebellar Impairment in Spinocerebellar Ataxia Type 1

David D. Bushart, et al.

Movement Disorders March 2021 36: 622–631

★A Clinicopathologic Study of Movement Disorders in Frontotemporal Lobar Degeneration

Eduardo de Pablo-Fernández, et al.

Movement Disorders March 2021 36: 632–641

★Cholinergic Denervation Patterns Across Cognitive Domains in Parkinson's Disease

Sygrid van der Zee, et al.

Movement Disorders March 2021 36: 642–650

FDG-PET Patterns Predict Amyloid Deposition and Clinical Profile in Corticobasal Syndrome

Jacy Bezerra Parmera, et al.

Movement Disorders March 2021 36: 651–661

Resting-State Functional Connectivity Predicts STN DBS Clinical Response

John R. Younce, et al.

Movement Disorders March 2021 36: 662–671

Levodopa Versus Dopamine Agonist after Subthalamic Stimulation in Parkinson's Disease

Marina Picillo, et al.

Movement Disorders March 2021 36: 672–680

A New MRI Measure to Early Differentiate Progressive Supranuclear Palsy From De Novo Parkinson's Disease in Clinical Practice: An International Study

Andrea Quattrone, et al.

Movement Disorders March 2021 36: 681–689

Novel Protein Biomarkers of Monoamine Metabolism Defects Correlate with Disease Severity

Alba Tristán-Noguero, et al.

Movement Disorders March 2021 36: 690–703

Mitochondrial and Clearance Impairment in p.D620N VPS35 Patient-Derived Neurons

Zoé Hanss, et al.

Movement Disorders March 2021 36: 704–715

Psychosis-Like Behavior and Hyperdopaminergic Dysregulation in Human α -Synuclein BAC Transgenic Rats

Alexia Polissidis, et al.

Movement Disorders March 2021 36: 716–728

A Gain-of-Function Variant in Dopamine D2 Receptor and Progressive Chorea and Dystonia Phenotype

Marlous C.M. van der Weijden, et al.

Movement Disorders March 2021 36: 729–739

Long-Term Safety and Clinical Effects of Nilotinib in Parkinson's Disease

Fernando L. Pagan, et al.

Movement Disorders March 2021 36: 740–749

Brief Report

Impact of Subthalamic Deep Brain Stimulation on Impulse Control Disorders in Parkinson's Disease: A Prospective Study

Marie des Neiges Santin, et al.

Movement Disorders March 2021 36: 750–757

Measuring Functional Status in Huntington's Disease

Jessie S. Gibson, et al.

Movement Disorders March 2021 36: 757–761

Reversal of Temporal Discrimination in Cervical Dystonia after Low-Frequency Sensory Stimulation

Roberto Erro, et al.

Movement Disorders March 2021 36: 761–766

Plasma Phospho-Tau Identifies Alzheimer's Co-Pathology in Patients with Lewy Body Disease

Sara Hall, et al.

Movement Disorders March 2021 36: 767–771

RNF170-Related Hereditary Spastic Paraplegia: Confirmation by a Novel Mutation

Jean-Madeleine de Sainte Agathe, et al.

Movement Disorders March 2021 36: 771–774

Brain Microglial Activation Increased in Glucocerebrosidase (GBA) Mutation Carriers without Parkinson's disease

Stephen Mullin, et al.

Movement Disorders March 2021 36: 774–779

Movement Disorders 日本語版 Vol. 9 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。