

MDSJ *Letters*

Founded in 2001

会員数：930名（2018年11月20日現在）

Controversy

PDの病態はiPS細胞で再現できるか

Yes の立場から

岡田 洋平

愛知医科大学医学部内科学講座（神経内科）

1. はじめに

2007年にヒトiPS細胞が樹立されて以来、疾患iPS細胞を用いた病態解析、治療開発が盛んに行われるようになった。患者由来細胞ならではの究極の疾患モデルとして用いることで、新たな病態の発見や従来の治療開発・創薬における「死の谷」の克服が期待されてきた。一方で、そもそも疾患iPS細胞がどこまで病態を再現し得るかという根源的な問いはいまだ解決されていない。本稿では、「パーキンソン病（PD）の病態はiPS細胞で再現できるか」という課題に対して、これまでの報告に基づいて「Yes」の立場から考察したい。

2. ドパミン神経の脱落

PDは、疾患iPS細胞を用いた解析の中では最もよく解析されている疾患のひとつであり、その最初の報告は2008年に遡る。最初の論文では孤発性PDの疾患iPS細胞の樹立が、翌年には7例の孤発性PDの疾患iPS細胞の樹立とドパミン神経への分化誘導が報告されたが、いずれも明確な表現型は示されなかった^{1,2)}。2012年の解析では、7例の孤発性PD患者、および4名の家族性PD [LRRK2 (G2019S)] 患者からiPS細胞が樹立され、ようやく神経突起伸長の阻害とドパミン神経細胞死の増加という表現型が示された³⁾。

3. 酸化ストレスとミトコンドリア障害

2011年から2012年になると、様々な家族性PD (*Parkin*、*PINK1*、*LRRK2*、*SNCA*などの変異) の疾患iPS細胞を用いた詳細な病態解析が行われ、酸化ストレスや、酸

No の立場から

鈴木 英文¹⁻³⁾ 江川 斉宏¹⁻³⁾ 井上 治久²⁻⁴⁾ 高橋 良輔¹⁾

1) 京都大学大学院医学研究科脳病態生理学講座臨床神経学（脳神経内科）

2) 理化学研究所バイオリソース研究センター

3) 京都大学iPS細胞研究所

4) 理化学研究所革新知能総合研究センター

「PDの病態はiPS細胞で再現できるか」という問いを考えるために、まず、PDの病態を、以下の4つとする。①肉眼的に中脳黒質の色素脱失が観察される。②同部位におけるドパミン作動性神経の細胞死が認められる。③残存する神経細胞にはリン酸化 α シヌクレインを主な構成成分とするレビー小体の出現を伴う。④中脳黒質のみならず青斑核や迷走神経背側核、交感神経節などにおいても神経細胞が脱落している。次に、「病態をiPS細胞で再現する」ことは、「患者体内で生じている現象を培養皿の中で模倣する」こととする。つまり、「PDの病態をiPS細胞で再現する」とは、上記に挙げた4つの病態を培養皿の中で模倣することである。そうすると、冒頭の問いに対するわれわれの立場は「No」である。なぜなら、上記4つのうち一部しかiPS細胞で再現されていないからである。

2007年に誕生したヒトiPS細胞とその作製技術は、開発当初より再生医療への応用が期待されていた。一方で、疾患の病態研究や薬剤探索を担うリソースとして応用できる可能性も見出され¹¹⁾、翌年の2008年にPDを含む複数の患者の体細胞から初めてiPS細胞が樹立されたことにより¹²⁾、その流れが一気に加速した。現在ではほぼ全ての疾患領域において、この疾患特異的iPS細胞を利活用した研究が精力的に進められている。PDに関して言えば、2009年に患者から作製したiPS細胞を、さらにドパミン作動性神経へと分化させることに成功した論文が発表され¹³⁾、これを端緒として、家族性PD患者に

化ストレスに対する脆弱性の亢進、ミトコンドリアの形態異常や呼吸障害、ミトコンドリアDNA障害などが報告された^{4,8)}。特に興味深いのは、これまで細胞モデルを用いて詳細に解析されてきたPINK1-Parkin経路を介したMitophagyの異常や、ミトコンドリアをモータータンパクにアンカーするMiro/LRRK2の制御異常などによるミトコンドリア恒常性維持機構の破綻が、患者由来神経で再現されたことであろう^{4,8)}。

4. α -synucleinの蓄積

PDの代表的な病理所見は、何といても α -synucleinを主成分とするレビー小体の形成である。2012年、2016年の報告では、レビー小体病理が知られるLRRK2変異(G2019S)のPD患者iPS細胞由来神経において α -synucleinの蓄積が示されたが、レビー小体の出現頻度が低いとされるLRRK2変異(R1441G、I2020T)の患者iPS細胞由来神経では、この所見はみられなかった^{3,9)}。また剖検脳でレビー小体が観察されたPARK2患者と同じGenotypeの患者iPS細胞由来神経では α -synucleinの蓄積がみられたが、剖検脳でレビー小体が観察されなかったPARK2患者iPS細胞由来神経ではみられなかった⁴⁾。これらの結果は、疾患iPS細胞由来神経が α -synucleinの蓄積、さらには患者脳の実際の病態をよく再現し得ることを示している。一方で、レビー小体の形成については、SNCA(A53T)変異の患者iPS細胞を用いた報告で、ThioflavinT陽性のOligomeric β sheetの形成やリン酸化 α -synuclein(pS219)陽性のレビー小体様蓄積が報告されているが⁵⁾、いまだ明確に示されているとはいえない。

5. 今後の課題と展望

疾患iPS細胞由来神経によりPD患者における様々な病態が再現されているが、レビー小体の形成など、いまだ完全には再現されていない病態もある。この原因として、iPS細胞由来神経が幼弱で表現型が出にくいこと、

由来するiPS細胞を用いて異常表現型を捉えようとする試みがなされてきた。主にSNCAやLRRK2、Parkin変異を有する患者を対象とした研究が既に数多く報告されている¹⁴⁾。

疾患特異的iPS細胞を用いた研究で得られた知見と、上記で確認したPDの病態を照らし合わせてみると、再現できている項目の一つには②ドパミン作動性神経の細胞死が挙げられる。大半の報告が酸化ストレスなどを加えた特定の条件下において細胞死を観察しているが、LRRK2変異を有する患者から誘導したドパミン作動性神経に関しては、外因性の因子を付加することなく自然に細胞死を認めたと報告されている¹⁵⁾。また、 α シヌクレイン蛋白の蓄積を確認した報告も多数存在する¹⁴⁾。厳密には、病的意義があると判明しているリン酸化 α シヌクレイン蛋白を捉えたわけではなく、加えてレビー小体の出現を認めるには至っていないが、③も部分的に再現できていると考えて良いかもしれない。

他方、①肉眼的な中脳黒質の色素脱失、および④青斑核や迷走神経背側核、交感神経節などにおける神経細胞の脱落に関しては再現できていない。①の再現が困難である理由は、誘導されたドパミン作動性神経が生体内における特徴を十分に兼ね備えていないことに起因する。すなわち、従来の方で誘導されたドパミン作動性神経では中脳黒質の色調を決定づけているニューロメラニンが観察されず、そのためにPDの病態として中脳黒質の色素脱失を再現できない。3D培養系を用いて作製した中脳様オルガノイドでニューロメラニンを認めたという報告があり¹⁶⁾、今後の研究が期待されるが、成熟したドパミン作動性神経を得るためには長期にわたる培養期間を要するなどの課題もある。また、PDにおいてはノルアドレナリンやセロトニン作動性神経などドパミン作動性神経以外にも障害が及んでいるが、それらの神経をiPS細胞から誘導する方法は技術的に確立されていない。



患者さんのために
信頼と愛がいっぱいつまった



藤本製薬グループ | **エフピー株式会社**

【お問い合わせ先】 〒580-0011 大阪府松原市西大塚1丁目3番40号
TEL:0120-545-427 FAX:0120-728-093
URL: <http://www.fp-pharm.co.jp/>

平成30年4月作成

クローン間差が大きいこと、*in vivo*の環境を完全には再現し得ないことなどが挙げられる。これらを解決するために、iPS細胞由来神経の成熟促進法の開発や、ゲノム編集の応用、自己組織化技術（オルガノイド）や動物脳への移植による*in vivo*に近い環境での解析が進められており、より多くの病態がiPS細胞で再現されると思われる。さらに、PDの疾患iPS細胞は、CRISPR/Cas9を応用した孤発性PDのRisk variantの同定¹⁰⁾や創薬への展開もなされており、近い将来に病態解明や治療開発における究極の疾患モデルとしての地位を確立すると思われる。

よって④も再現できていない。

以上より、PDの病態をiPS細胞で全て再現するには数多くの課題が残されている。疾患特異的iPS細胞の最大の利点は、それが生体由来することであり、障害組織に直接アプローチすることが難しい神経疾患においては特に汎用性が高い。しかしながら、PDを含めた多くの神経疾患は複数部位にまたがる神経回路網の機能不全であり、その点も今後の課題であると考えられる。

文献

- 1) Park IH, Arora N, Huo H, et al. Disease-specific induced pluripotent stem cells. *Cell* 2008 ; 134 : 877-886.
- 2) Soldner F, Hockemeyer D, Beard C, et al. Parkinson's disease patient-derived induced pluripotent stem cells free of viral reprogramming factors. *Cell* 2009 ; 136 : 964-977.
- 3) Sánchez-Danés A, Richaud-Patin Y, Carballo-Carbajal I, et al. Disease-specific phenotypes in dopamine neurons from human iPS-based models of genetic and sporadic Parkinson's disease. *EMBO Mol Med* 2012 ; 4 : 380-395.
- 4) Imaizumi Y, Okada Y, Akamatsu W, et al. Mitochondrial dysfunction associated with increased oxidative stress and α -synuclein accumulation in PARK2 iPSC-derived neurons and postmortem brain tissue. *Mol Brain* 2012 ; 5 : 35.
- 5) Ryan SD, Dolatabadi N, Chan SF, et al. Isogenic human iPSC Parkinson's model shows nitrosative stress-induced dysfunction in MEF2-PGC1 α transcription. *Cell* 2013 ; 155 : 1351-1364.
- 6) Chung SY, Kishinevsky S, Mazzulli JR, et al. Parkin and PINK1 Patient iPSC-Derived Midbrain Dopamine Neurons Exhibit Mitochondrial Dysfunction and α -Synuclein Accumulation. *Stem Cell Reports* 2016 ; 7 : 664-677.
- 7) Sanders LH, Laganière J, Cooper O, et al. LRRK2 mutations cause mitochondrial DNA damage in iPSC-derived neural cells from Parkinson's disease patients: reversal by gene correction. *Neurobiol Dis* 2014 ; 62 : 381-386.
- 8) Hsieh CH, Shaltouki A, Gonzalez AE, et al. Functional Impairment in Mito Degradation and Mitophagy Is a Shared Feature in Familial and Sporadic Parkinson's Disease. *Cell Stem Cell* 2016 ; 19 : 709-724.
- 9) López de Maturana R, Lang V, Zubiarrain A, et al. Mutations in LRRK2 impair NF- κ B pathway in iPSC-derived neurons. *J Neuroinflammation* 2016 ; 13 : 295.
- 10) Soldner F, Stelzer Y, Shivalila CS, et al. Parkinson-associated risk variant in distal enhancer of α -synuclein modulates target gene expression. *Nature* 2016 ; 533 : 95-99.
- 11) Inoue H, Nagata N, Kurokawa H, et al. iPS cells: a game changer for future medicine. *EMBO J* 2014 ; 33 : 409-417.
- 12) Park IH, Arora N, Huo H, et al. Disease-specific induced pluripotent stem cells. *Cell* 2008 ; 134 : 877-886.
- 13) Soldner F, Hockemeyer D, Beard C, et al. Parkinson's disease patient-derived induced pluripotent stem cells free of viral reprogramming factors. *Cell* 2009 ; 136 : 964-977.
- 14) Cobb MM, Ravisankar A, Skibinski G, et al. iPS cells in the study of PD molecular pathogenesis. *Cell Tissue Res* 2018 ; 373 : 61-77.
- 15) Skibinski G, Nakamura K, Cookson MR, et al. Mutant LRRK2 toxicity in neurons depends on LRRK2 levels and synuclein but not kinase activity or inclusion bodies. *J Neurosci* 2014 ; 34 : 418-433.
- 16) Jo J, Xiao Y, Sun AX, et al. Midbrain-like organoids from human pluripotent stem cells contain functional dopaminergic and neuromelanin-producing neurons. *Cell Stem Cell* 2016 ; 19 : 248-257.

命のために、
できること
すべてを。



大日本住友製薬

Innovation today, healthier tomorrows

たった
一度の
いのちと
歩く。

協和発酵キリン

RBDの臨床

角 幸頼¹⁾ 松尾 雅博¹⁾ 角谷 寛²⁾

1) 滋賀医科大学精神医学講座、2) 滋賀医科大学睡眠行動医学講座

Keywords : rapid eye movement sleep behavior disorder, alpha-synucleinopathies, phenoconversion, disease notification, clonazepam

はじめに

レム睡眠行動障害 (rapid eye movement (REM) sleep behavior disorder : RBD) は睡眠時の暴力的な異常行動を特徴とする睡眠時随伴症状である。RBD は、その症状だけでなく、将来高率にパーキンソン病 (Parkinson's Disease : PD) やレビー小体型認知症 (Dementia with Lewy Bodies : DLB) や多系統萎縮症 (Multiple System Atrophy : MSA) などの神経変性疾患に進展する (phenoconversion という) 点でも、重要な疾患である。本稿では、RBDの診断・治療の要項および、phenoconversion への臨床的対応を概説する。

診断に至るまで

①RBDの基本的特徴

RBDは、レム睡眠中に、夢に関連した異常行動を特徴とする睡眠時随伴症の一つである。RBDは一般的に男性に多く¹⁾、一般人口における推定有病率は0.38~0.5%とされる^{2,3)}。

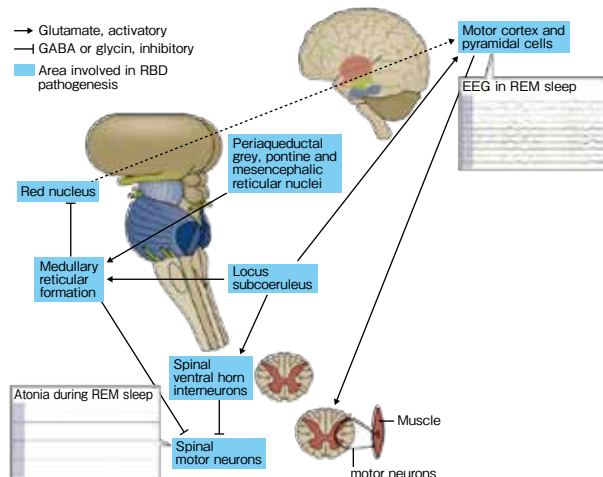
典型的には、暴力的なもの (動物に襲われる、取っ

組み合いの喧嘩をする)・不快なものなど感情価の高い夢内容を経験し、覚醒時に夢内容を明確に想起できる。夢内容に関連して、大声で怒鳴る、暴力的な行動を認め受傷する場合がある。睡眠関連の行動により、RBD患者およびベッドパートナーの33~65%が受傷している^{4,5)}。

RBD患者の異常行動は、REM睡眠中の筋制御の異常によるとされる。通常、REM睡眠では、中脳水道灰白質および橋・中脳網様体が、青斑核・延髄網様体を介してグリシン・GABA作動性ニューロンを活性化することで、脊髄の運動ニューロンを抑制する (atonia) 機序が働いている (図1a)⁶⁾。しかし、RBD患者では中脳水道灰白質および橋・中脳網様体の機能障害によりREM睡眠中に筋活動を認めるため (図1b)⁶⁾、夢の行動化に至ると考えられている (REM without atonia : RWA)。

またRBDは、PD, DLB, MSA など神経変性疾患 (α -シヌクレイノパチー) の前駆症状として注目されている。これに関しては、「 α -シヌクレイノパチーへの進展に対して」の項で後述する。

a Normal REM sleep



b REM sleep behaviour disorder

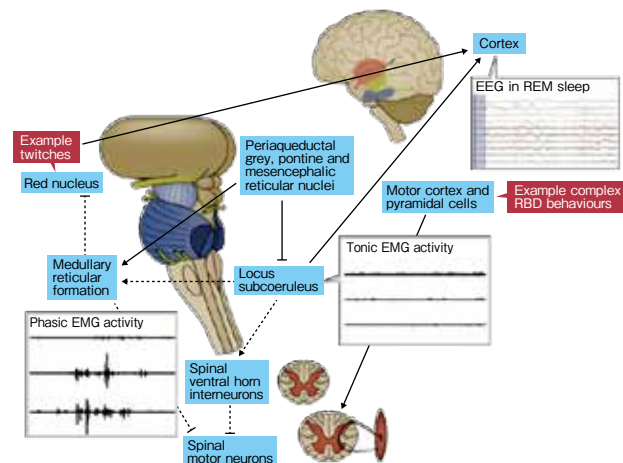


図1 通常のREM睡眠での運動ニューロン抑制 (a)。RBD患者ではREM睡眠中に筋活動を認める (b)

文献6) より引用

②RBDの診断

表1に睡眠障害国際分類 第3版 (International Classification of Sleep Disorders, Third Edition : ICSD-3) の診断基準を示す⁷⁾。睡眠ポリグラフ検査 (Polysomnography : PSG) では、REM睡眠中のオトガイ筋電図や四肢筋電図において、筋緊張消失の欠如を認めること (RWA) が確定診断に必要である。

RBDのスクリーニングを目的とした質問紙が開発されている。RBDSQ (REM sleep behavior disorder screening questionnaire)⁸⁾ は Miyamotoらにより日本語版が作成され、PSGで確認したRBD患者群は、健常者群 (および閉塞性睡眠時無呼吸症候群) に対して、カットオフ4/5として、感度88.5% (88.5%)、特異度96.9% (90.9%) で検出可能であったと報告されている⁹⁾。

鑑別診断を表2に示した¹⁰⁾。特に、てんかんや睡眠時無呼吸症候群・他の睡眠時随伴症との鑑別にはPSGの所見が必要である。このため、RBD疑いの患者は、睡眠医療の専門機関でPSGを行うことが望ましい。

表1 RBD診断基準

●診断基準 (基準A-Dを満たす)

- A. 睡眠に関連した発声や複雑な運動行動のエピソードが繰り返される 注1、2
- B. これらの行動は、睡眠ポリグラフ検査によりレム睡眠中に生じていると記録され、あるいは夢内容の行動化の病歴によって、レム睡眠中に生じていると推定される
- C. 睡眠ポリグラフ検査により、筋緊張消失を伴わないレム睡眠 (RWA) が記録される 注3
- D. この障害は、その他の睡眠障害、精神疾患、薬物や物質使用ではよく説明できない

注

1. この基準は1夜のビデオ睡眠ポリグラフ検査中に、繰り返されるエピソードを観察することで満たされる
2. 観察された発声や行動は、同時に起こっている夢体験と関連していることが多く、「夢の行動化」とよく報告される
3. 米国睡眠医学会による睡眠と随伴事象判定手引きの最新版にあるレム睡眠行動障害 (RBD) の睡眠ポリグラフ検査上の特徴の判定指針によって定義される
4. 目覚めた際には、患者は一般的には覚醒し、機敏で、筋が通っており、見当識がある
5. 時に、夢の行動化といった典型的なRBDの病歴をもち、ビデオ睡眠ポリグラフ検査中に典型的なRBD行動がみられても、現行の医学的根拠ではRWAが十分ではなく、RBD診断のための睡眠ポリグラフ検査基準を満たさないことがある。このような患者では、臨床的判断に基づいて、暫定的にRBDと診断してよい。ビデオ睡眠ポリグラフ検査が容易に利用できない場合も、このルールを適応してよい
6. 現在の専門家の見解によれば、元々RWAが存在する潜在性RBDが、薬物療法によって顕在化されうる。したがって、将来の縦断研究が明らかにするまでは、薬物誘発性RBDは臨床的判断によりRBDと診断してよい

文献7) より引用

夜間異常行動への対応

RBDの診療では、夢の行動化や大声への対応が重要である。夢の行動化により骨折など大きな受傷に至るケース、大声のため近隣住民から苦情が出たり、泊まり旅行が億劫になったりするケースがある。非薬物的介入および薬物的介入により、受傷の予防や症状自体の改善が可能である。

①非薬物的介入

RBD症状の言動の激しさ・症状頻度を聴取し、受傷の危険性を評価する。本人が症状を自覚しない場合もあるため、家族からの聴取が必要である。寝室環境についても聴取する。電気スタンドや本棚などの危険物が近くにある場合、除去しておく事が望ましい。行動化が激しくベッドから転落する場合は、安全のため布団に変えることが望ましい。またベッドパートナーが受傷する恐れがある場合は、寝室を別にする事を検討する。これらの環境調整により受傷の危険性は軽減しうる。夜間異常行動出現時は、一般に声かけにより容易に覚醒する。このため、異常行動出現時に家族が呼びかけることで、受傷を予防できる場合もある。

また、夜間異常行動は日中のストレスやアルコール摂取により増悪することがある。日中のストレスへの対処や、節酒・断酒を指導することでも、症状の改善を期待できる。

②薬物的介入

症状の激しさや出現頻度が多い場合には、薬物治療を開始する。

RBD治療のReviewによると¹¹⁾、クロナゼパム (商品名: リボトリール、ランドセン) は約90%の患者で夜間異常行動の改善を認めた。推奨容量は0.5~2.0mg

表2 RBDの鑑別診断

- A. てんかん
- B. せん妄
- C. 覚醒障害
 - i) 一次性-睡眠時遊行症、錯乱性覚醒、夜驚症、(睡眠関連食行動障害)
 - ii) 二次性-睡眠時無呼吸症候群、周期性四肢運動障害、胃食道逆流
- D. 睡眠・覚醒移行障害 (律動性運動異常症、寝言など)
- E. レム睡眠に関連する睡眠時随伴症 (悪夢、睡眠麻痺など)
- F. 外傷後ストレス障害、解離性障害、パニック障害、詐病

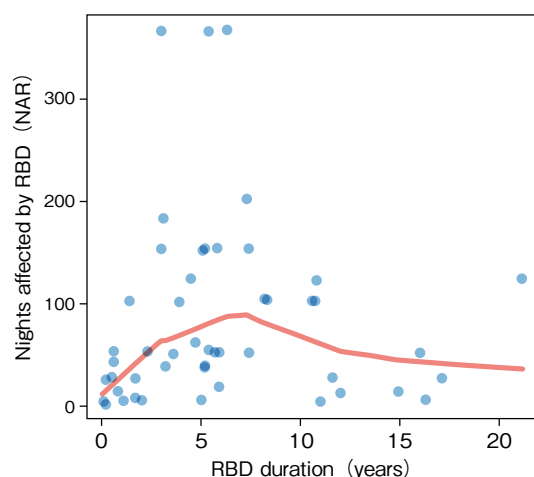
文献10) より引用

である。本邦では保険適応外であるものの、クロナゼパムは0.5mg眠前内服で始め、開始1週間程度で症状が著明に改善する例を多く経験する。注意点としては、眠気の遷延やふらつき、閉塞性睡眠時無呼吸の増悪が挙げられる。これらが見られれば0.25mgに減量するか薬剤変更を検討する。反対に0.5mgで症状改善が乏しい場合、1.0～2.0mgまで増量する場合がある。

クロナゼパム以外の薬物治療としては、海外ではメラトニン（6～12mg）が有効性および安全性の点で勧められている¹²⁾。本邦では、メラトニン受容体作動薬であるラメルテオン（商品名：ロゼレム）が有効であるとの報告がある^{13,14)}。

まとめると、眠気の遷延やふらつき・睡眠時無呼吸などの問題点がなければ、クロナゼパムで治療を始めるのが適切と考える。

なお、夜間異常行動の症状は、自然経過で軽快することが報告されている^{5, 11, 15, 16)}。我々は薬物治療開始前のRBD患者に対して、夜間異常行動の症状頻度（日数/年）とRBDの罹病期間との関係を調査した（図2）¹⁶⁾。罹病期間2～8年で症状頻度は最も大きくなるが、それ以降の年数では症状頻度は減少していた。以上から、夜間異常行動に対する治療薬は、自然経過による症状軽快も考慮しながら、減量・中止を検討することが望ましい。



横軸はRBDの罹病期間（年）、縦軸は年間あたりの症状頻度の概数（症状が週に2回であれば、100日/年と換算）。青色のプロットは、初診時の患者の罹病期間と頻度を示す。赤色の曲線は、locally weighted scatterplot smoothing methodにより示されたトレンドである。

図2 夜間異常行動の症状頻度(日数/年)とRBDの罹病期間との関係

文献16) より引用

α-シヌクレイノパチーへの進展に対して

①phenoconversionの割合は経時的に増加する

RBDは、将来高率にPD、DLB、MSAなどの神経変性疾患に進展する（phenoconversion）。下畑らは、RBD発症後年数に対するphenoconversionの文献を図3にまとめて報告している¹⁷⁾。RBDは80%以上のケースでPD、DLBに進展する一方、少数であるがMSAやアルツハイマー病への進展例もある⁶⁾。特に、PSGで確認されたRBDは、prodromal PD診断において陽性尤度比130であると報告されている¹⁸⁾。

②告知の注意点

このように、RBD患者がphenoconversionを来す可能性は高い。このためRBDの告知やその後のフォローに際して、将来への不安に対する配慮が必要となる。

RBDの告知について定まった見解はない。2017年のReviewでは、患者の知る権利に配慮し、患者が何を話したいのか・どの程度詳細な情報を求めているのか・どの時点での説明を希望しているのか・患者の性格や不安の強さ・教育レベルに留意して説明を行う事を勧めている¹⁹⁾。

筆者らは、RBDの診療を行う中で、医師患者関係がある程度成立してから説明を行うのが望ましいと考える。神経変性疾患の進行予防法は確立されていない事を説明しつつも、全員が神経変性疾患に進展するわけではない事や、症状が出現しても早期の対応が可能であることを伝えるようにしている。患者・家族の理解や不安の強さを考慮した、心理面でのフォローも必要である。

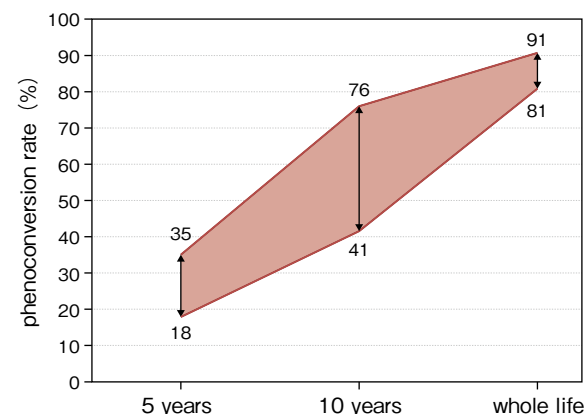


図3 RBD発症5, 10年後およびwhole lifeにおけるphenoconversion rate

文献17) より引用

③経過フォローの内容

先述の通り、夜間異常行動は多くの場合薬物療法で軽快するため、ここではphenoconversionの可能性をふまえた経過フォローの実際について述べる。

現在までに、DAT SPECTはRBD患者における神経変性進行モニタリングとして有用と報告されている²⁰⁾。一方で、他の臨床症状や検査所見（RWA、うつ状態、アパシー、speech and voice, subtle motor sign）は、神経変性の進行指標としての有用性は現在検討が進められている状態である⁶⁾。

我々は、患者が希望する場合、DAT SPECTやMRI、認知機能検査、運動機能検査、嗅覚検査、起立性低血圧の検査などをまとめて行っている。フォロー期間中にパーキンソニズムや注意障害が出現した場合に、それまでの検査結果の推移を参照できるようにRBD以外の神経機能・認知機能検査も定期的に行うようにしている。phenoconversionに対する不安を抱える患者にとって、実際の検査結果は安心材料になる事が多い。また、初期症状が認められた際にも、早期

から具体的な対応を検討できるため建設的である。さらに、経過中に便秘や頻尿・起立性低血圧などの自律神経症状や、パーキンソン症状、不安やアパシーなどの精神症状が出現・悪化する事もある。薬物治療や認知行動療法などの対応が必要となるが、神経内科や精神科など専門医への紹介・相談を行う事が望ましい。

終わりに

RBDの診断・治療・phenoconversionへの対応を概説した。RBDの診断にはPSGが有用であり、睡眠医療の専門機関への紹介が望ましい。症状の治療にあたっては、受傷の危険性や、大声による問題に留意する。phenoconversionについては、不明な点が多いものの、長期の経過ではほとんどの患者が神経変性疾患に進展する可能性を考慮した対応が望ましい。夜間異常行動自体が消退しても、定期的な診察と心理的フォロー、必要であれば専門家へのコンサルテーションを行うことが望ましい。

文献

- 1) Olson EJ, Boeve BF, Silber MH. Rapid eye movement sleep behaviour disorder: demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases. *Brain* 2000 ; 123 : 331-339.
- 2) Chiu HFK, Wing YK, Lam LCW, et al. Sleep-related injury in the elderly - An epidemiological study in Hong Kong. *Sleep* 2000 ; 23 : 1-5.
- 3) Ohayon MM, Caulet M, Priest RG. Violent behavior during sleep. *J Clin Psychiatry* 1997 ; 58 : 369-376.
- 4) Comella CL, Nardine TM, Diederich NJ, et al. Sleep-related violence, injury, and REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease. *Neurology* 1998 ; 51 : 526-529.
- 5) Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ, et al. REM sleep behavior disorder and degenerative dementia: An association likely reflecting Lewy body disease. *Neurology* 1998 ; 51 : 363-370.
- 6) Högl B, Stefani A, Videnovic A. Idiopathic REM sleep behaviour disorder and neurodegeneration - an update. *Nat Rev Neurol* 2018 ; 14 : 40-55.
- 7) 睡眠障害国際分類 第3版 (International Classification of Sleep Disorders, Third Edition: ICSD-3), American Academy of Sleep Medicine. 日本睡眠学会 診断分類委員会訳, ライフ・サイエンス, 2018.
- 8) Stiasny-Kolster K, Mayer G, Schafer S, et al. The REM sleep behavior disorder screening questionnaire - a new diagnostic instrument. *Movement Disorders* 2007 ; 22 : 2386-2393.
- 9) Miyamoto T, Miyamoto M, Iwanami M, et al. The REM sleep behavior disorder screening questionnaire: validation study of a Japanese version. *Sleep Medicine* 2009 ; 10 : 1151-1154.
- 10) 金野倫子, 内山真. レム睡眠行動障害, 日本臨牀71巻 増刊号5, 最新臨床睡眠医学 2013 ; 438-447.
- 11) Aurora RN, Zak RS, Maganti RK, et al. Standards of Practice Committee; American Academy of Sleep Medicine. Best Practice Guide for the treatment of REM Sleep Behavior disorder (RBD). *J Clin Sleep Med* 2010 ; 6 : 85-95.
- 12) McGrane IR, Leung JG, St Louis EK, et al. Melatonin therapy for REM sleep behavior disorder: a critical review of evidence. *Sleep Med* 2015 ; 16 : 19-26.
- 13) Nomura T, Kawase S, Watanabe Y, et al. Use of ramelteon for the treatment of secondary REM sleep behavior disorder. *Intern Med* 2013 ; 52 : 2123-2126.
- 14) Esaki Y, Kitajima T, Koike S, et al. An Open-Labeled Trial of Ramelteon in Idiopathic Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder. *J Clin Sleep Med* 2016 ; 12 : 689-693.
- 15) Nomura T, Inoue Y, Högl B, et al. Comparison of the clinical features of rapid eye movement sleep behavior disorder in patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Psychiatry Clin Neurosci* 2011 ; 65 : 264-271.
- 16) Sumi Y, Matsuo M, Kadotani H, et al. Changes in the symptom frequency of rapid eye movement sleep behavior disorder according to disease duration. *Sleep Science and Practice* 2017 ; 1 : 16.
- 17) 下畑享良, 井上雄一, 平田幸一. Rapid eye movement (REM) 睡眠行動障害の診断, 告知, 治療. *臨床神経* 2017 ; 57 : 63-70.
- 18) Fereshtehnejad SM, Montplaisir JY, Pelletier A, et al. Validation of the MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease: Longitudinal assessment in a REM sleep behavior disorder (RBD) cohort. *Mov Disord* 2017 ; 32 : 865-873.
- 19) Arnaldi D, Antelmi E, St Louis EK, et al. Idiopathic REM sleep behavior disorder and neurodegenerative risk: To tell or not to tell to the patient? How to minimize the risk? *Sleep Med Rev* 2017 ; 36 : 82-95.
- 20) Iranzo A, et al. Serial dopamine transporter imaging of nigrostriatal function in patients with idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder: a prospective study. *Lancet Neurol* 2011 ; 10 : 797-805.

Message

第12回パーキンソン病・運動障害疾患コンGRESを終えて

第12回パーキンソン病・運動障害疾患（MDSJ）コンGRESが2018年7月5日（木）から7日（土）までハイアットリージェンシー京都で開催されました。ちょうど会期中は台風7号のための「平成30年豪雨」に当たり、6日、7日の東京からの新幹線が数時間遅れ、山陽新幹線も7日は運休するなど、交通マヒによる講演者の延着・不着でプログラムが急きょ変更になるなど、講演者・参加者の方には大変ご迷惑をおかけし、申し訳なく存じます。会場でも携帯電話から緊急避難警報が鳴り響き、異様な中での開催となりました。それでも事前登録456名、当日参加415名、招待153名の計1,024名もの参加者に恵まれました。皆様に心より感謝申し上げます。

今年は国際MDSの開催時期が6月から10月に変更された影響で会期が7月になり会場も変更になりましたが、関係者のご尽力で混乱はなく、また169題ものポスター演題を登録していただき、活気のある大会となりました。今大会のテーマは「MDSJ－国際化の時代へ－」とし、4名のアジアからの講演者をまねき、MDSJコンGRESでは初めて、パーキンソン病の国際シンポジウムを開催しました。日本語の講演より聴衆は少なくなってしまいましたが、それでも多くの方が熱心に聴講されていました。一方シンポジウムでは「睡眠とMovement Disorder」を取り上げましたが、多くの参加者に高い評価をいただきました。最終日には初めて

の試みとして、「症例検討とディスカッション」という少人数の若手医師で症例をディスカッションするという2時間のセッションを設けました。症例はLCIGの導入例で、参加者からは非常に好評でした。同じく最終日に開催したパーキンソン病入門編といえる「パーキンソン病道場」にも多くの聴衆があつまり、「PDナース研修会」でも充実した症例提示がありました。

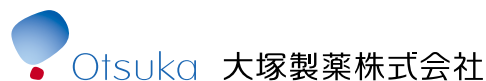
ご存知のように前年度の大会長で「パーキンソン病道場」を発案され、PDナース研修会初代会長も務められた村田美穂先生が本大会終了2か月後の9月9日、惜しくもすい臓がんのために逝去されました。故・村田美穂先生には本大会の運営にも貴重なアドバイスをいただき、ご講演も予定していましたが、ご病気のためご参加はできませんでした。改めて村田先生のこれまでのご厚情に感謝申しあげ、心より哀悼の意を表します。末筆ながら2019年の第13回コンGRES（服部信孝大会長）のご成功を祈念いたします。

第12回パーキンソン病・運動障害疾患
コンGRES大会長
京都大学医学研究科臨床神経学
高橋良輔

高橋 良輔



Otsuka-people creating new products
for better health worldwide



Better Health, Brighter Future

タケダから、世界中の人々へ。より健やかで輝かしい明日を。

武田薬品工業株式会社

第8回PDナース研修会報告

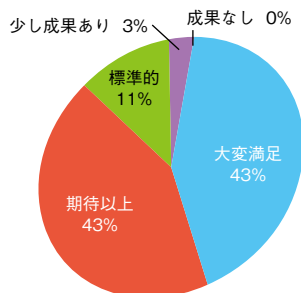
オーガナイザー 山本 光利 高松神経内科クリニック

2018年9月8日（土）に四国地方で初のPDナース研修会を香川県高松市のかがわ国際会議場にて開催したので報告する。一般参加者は68名で、四国地方43名（香川県内25名）、中国地方10名、大阪府7名、遠くは青森と千葉県各2名、その他4名の参加であった。オーガナイザーとして講師には英語の専門用語を使うこと無く平易なスライド作成や講演をお願いしたが、オーガナイザーの意図を十分に汲んでいただけなかった講師もいた。背景は白地でとの原稿要領を無視する講師もいて編集は苦労であり、最終的にはカラー印刷としたが、受講者には好評であった。アンケート結果では参加者もそれなりに参加効果を実感できていると思われた（図）が、医師向けのスライドかと、

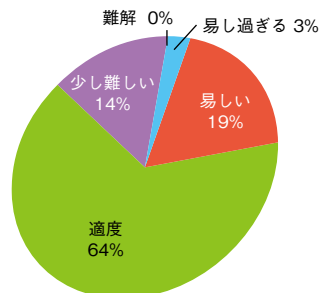
わかりにくい講演もあったことを記さねばならない。

研修会は教育であることを考えれば、対象を定めて基本的内容は各回とも同じ内容とレベルであるべきと考える。今後はMDSJとして各種研修会の標準化を行うことが重要かと思われる。教育研修会を含めてこの提案を検討していただきたい。更にはPDナース研修会開催にあたっては対象者の具体的な存在が見えにくいので今後は広報体制も検討の余地がある。加えて、年間4回開催も同じような講師で行うには開催数が多いと考えられる。MDSJが開催する各種研修会は意義があると思うが方式や内容は再検討の余地が大きいと思われた。

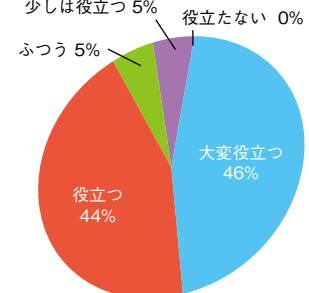
●研修会について 参加の成果



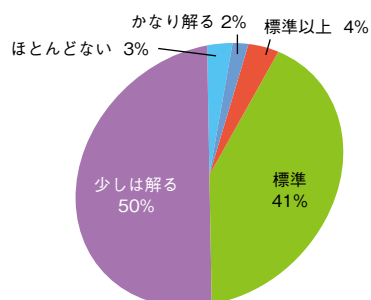
●研修会の内容



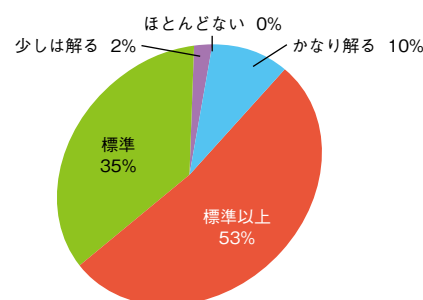
●研修会 有用度



●パーキンソン病知識 研修前



●パーキンソン病知識 研修後



私たちができる全てを、
待っている人のために

アッヴィ合同会社
<http://www.abbvie.co.jp/>

abbvie

症例動画報告コーナー紹介

MDSJ lettersの「症例動画報告コーナー」に投稿しませんか？

武田 篤 国立病院機構仙台西多賀病院

臨床医学において実際に症例を診ることが、診断・治療方針を決めて行く上で何よりも大切であることに異論はないであろう。だからこそスモールグループでの臨床実習が重視され、現在の様な医学教育・臨床研修のプログラムが構築されて来た。しかしなかなか限られた時間内の実習・研修であらゆる症候を網羅的に経験はできない。そこで多くの場合は主に写真を用いた教科書等で体系的に学び、いつの日か実際にそれを経験することでより深く理解することができる。神経学の領域でも全く同じことが言えるが、特に運動障害疾患の症候学を論じる際には、写真（静止画）だけでは全く不十分である。当然ながら実際の動きを診て初めて症候が理解できる。

神経学の祖であるCharcot先生は有名な金曜講義で、多数の運動障害疾患症例を提示したことが知られている。このパリのサルペトリエール病院で毎週行われていた臨床講義から、日本より留学した三浦謹之助先生を含む多くの人材が育ち世界中に神経学が広がって行った。動画を残す技術の無かった当時、Charcot先生はChronophotographyと言われる連続写真を撮影することのできる機器を専任の写真技師に開発させ、実際に提示した症例を記録し出版している。Charcot先生の没後間もなく、Lumière兄弟によって映画が発明された。これにいち早く注目した医学者が、Gehuchten先生である。彼はヨーロッパ各地に自ら赴き、手回し式のカメラでパーキンソン病を含む多彩な症例の記録を進めた。そしてそれを医学会等でプレゼンテーションした記録が残っている（図）。その一部は現在もベルギーのフィルムライブラリーに保管されており、中には世界最古と言われるパーキンソン病症例の動画記録が含まれる¹⁾。

動画記録の技術は進み撮影機器はどんどん小型化された。さらに21世紀に入り、デジタルデータとして動画を手軽に保存できる様になった。デジタル動画は整理するにも編集するにも、それまでのフィルム動画やビデオ動画に比較して格段に容易になった。こうした背景もあり、MDSJでも動画を用いた症例検討会は毎回好評で、年次集会の人気企画になっている。しかし

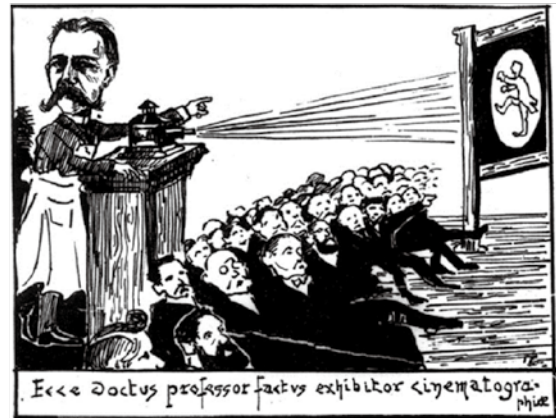


図 動画で症例提示をするGehuchten先生の様子を聴講生の一人がスケッチしたもの

文献1) より引用

検討会だけでは動画の記録が残らないため、貴重な症例記録を何とか残せないものかと考えた。当時はMDSJ lettersの編集長を仰せつかっていた経緯で、役員会にこの企画を提案したところ多くの先生方に賛同を頂くことができた。この中で故・森秀生先生の「この企画は是非実現化すべきだ」との熱いお言葉を忘れることはできない。そして次の編集長の織茂智之先生の時期に様々な困難を克服して実現化され、現在の編集長である高橋一司先生に引き継がれている。

先にも述べた通り、この企画は会員相互の情報交換やスキルアップとともに、研修医や非専門医をも対象として運動障害疾患に関する啓蒙を進めて行くことを目的としている。また症例の蓄積とともに運動障害疾患についての動画データベースとして活用して行ける可能性もある。既に臨床神経等の医学雑誌に動画を含めた症例報告を投稿することができるが、他雑誌の場合、症候としての不随意運動の記載よりも症例としての希少性が主眼となっていることがほとんどである。本誌では一般的な症候であっても、教育的な価値の高いものは採用することとして差別化をして行く方針としている。ぜひ多くの先生方からの投稿をお願いしたいと考えている。

参考文献

- 1) Aubert G. Arthur Van Gehuchten takes neurology to the movies. *Neurology* 2002 ; 59 : 1612-1618.

会告

第13回パーキンソン病・運動障害疾患コンgresへのお願い

この度、2019年7月25日（木）～27日（土）の3日間、第13回日本パーキンソン病・運動障害疾患コンgresを東京の浜松町コンベンションホールにおいて開催させていただくこととなりました。本学会は2001年から日本神経学会のサテライトシンポジウムとして開催され、2007年に第1回の学術集会を東京にて開催され13回目を迎えます。

これまで、MDSJは慣例としてすべての講演を日本語で行うことになっていましたが、2017年の第11回大会（村田美穂会長）には、韓国・ソウル国立大学のBoemseok Jeon教授をお招きし、国際化への第一歩を踏み出しました。2018年の第12回大会（高橋良輔会長）は、さらにこの流れを加速し、アジアオセアニアを中心に海外講演者をお招きし、参加者の皆様が交流を深めるとともに、国際的な視野で運動障害疾患の診療、研究、教育を考える場を提供し、国際化を加速致しました。本大会もこの国際化を維持しつつ、若い先生からベテランの先生までフラットな議論が出来るようプログラムを企画したいと考えております。まさ

しく、難病疾患克服のための真剣勝負に克つために「疾患克服のための横綱相撲を目指して」をテーマに臨床から基礎まで、根治療法・疾患修飾療法を目指した画期的なイノベーションに繋がるような大会を目指しております。

会場である浜松町コンベンションホールは、大門駅から直結、JR浜松町駅から徒歩2分の位置にあり、交通至便な立地です。また26日（金）にはイブニングビデオセッションを、東京プリンスホテルにて予定しております。充実したプログラムとなるよう、鋭意準備を進めてまいりますので、ぜひご参加くださいますようお願い申し上げます。

第13回パーキンソン病・運動障害疾患
コンgres会長
順天堂大学医学部神経学講座
服部信孝



会務報告

望月 秀樹 総務

前回のMDSJレターから現在までの学会事務報告を致します。

1. MDSJ年次集会

第12回パーキンソン病・運動障害疾患コンgresは、大会長：高橋良輔先生のもと2018年7月5日（木）～7日（土）に京都・ハイアットリージェンシー京都で開催された。総参加人数1,024名と大変盛会だった。

第13回パーキンソン病・運動障害疾患コンgresは、大会長：服部信孝先生のもと2019年7月25日（木）～27日（土）に東京・浜松町コンベンションホールにて開催予定である。

2. MDSJ教育研修会

第8回教育研修会は、会長：野元正弘先生のもと2019年2月16日（土）に愛媛県・松山市立子規記念博物館にて開催予定である。

3. PDナース研修会

第7回PDナース研修会が、オーガナイザー：高橋良輔先生で第12回コンgres開催時の2018年7月7日（土）に京都・ハイアットリージェンシー京都で開催された（参加者66名）。そのうちナース研修会のみ単独参加は34名。

第8回PDナース研修会は、オーガナイザー：山本光利先生で2018年9月8日（土）に高松・かがわ国際会議場で開催された（参加者68名）。

第9回PDナース研修会は、オーガナイザー：富山誠彦先生で2018年11月4日（土）に青森・ラ・プラス青い森で開催された（参加者102名）。

4. 国際MDSコンgres

第22回MDSコンgresは、2018年10月5日（金）～9日（火）に中国・香港にて開催された。



The 13th Congress of the Movement Disorder Society of Japan

第13回

パーキンソン病・運動障害疾患 コングレス

東京場所



疾患克服のための
横綱相撲を目指して
—すべて受けて立ち、克つ—

会期 2019年7月25日▶27日

会場 浜松町コンベンションホール

大会長 服部 信孝
(順天堂大学医学部神経学講座 教授)

大会事務局 順天堂大学医学部神経学講座内
〒113-8421 東京都文京区本郷2-1-1

運営事務局 株式会社 コンベンションリンケージ内
〒102-0075 東京都千代田区三番町2
TEL: 03-3263-8688 FAX: 03-3263-8693 Email: mdsj13@c-linkage.co.jp

大会ホームページ <http://www.c-linkage.co.jp/mdsj13>

MDSJ役員 (2017-2019)

高橋 良輔	R. Takahashi
代表	
望月 秀樹	H. Mochizuki
総務	
花島 律子	R. Hanajima
財務	
服部 信孝	N. Hattori
次期代表	
織茂 智之	S. Orimo
次期総務	
花島 律子	R. Hanajima
次期財務	
宇川 義一	Y. Ugawa
前代表	

実行委員

高橋 一司	K. Takahashi (2015-2019)
渡辺 宏久	H. Watanabe (2015-2019)
富山 誠彦	M. Tomiyama (2015-2019)
熊田 聡子	S. Kumada (2017-2021)
深谷 親	C. Fukaya (2017-2021)
村松 慎一	S. Muramatsu (2017-2021)

監事 (2017-2019)

吉井 文均	F. Yoshii
-------	-----------

次期監事

野元 正弘	M. Nomoto
-------	-----------

広報委員会

谷口 真	M. Taniguchi
西川 典子	N. Nishikawa
前田 哲也	T. Maeda
大江田 知子	T. Oeda

編集委員会

高橋 一司	K. Takahashi (2015-2019)
武田 篤	A. Takeda (2015-2019)
花島 律子	R. Hanajima (2015-2019)
斎木 英資	H. Saiki (2015-2019)
波田野 琢	T. Hatano (2015-2019)
永井 将弘	M. Nagai (2015-2019)
坪井 義夫	Y. Tuboi (2017-2021)

ホームページ作成委員会

花島 律子	R. Hanajima
委員長 (編集長)	

熊田 聡子	S. Kumada
次期委員長 (次期編集長)	

Contents

- Controversy: PDの病態はiPS細胞で再現できるか
Yesの立場から: 岡田洋平/Noの立場から: 鈴木英文・江川齊宏・井上治久・高橋良輔 … 1
- Review: RBDの臨床
角 幸頼・松尾雅博・角谷 寛 … 4
- Message: 第12回パーキンソン病・運動障害疾患コングレスを終えて
高橋良輔 … 8
- 第8回PDナース研修会報告: 山本光利 … 9
- 症例動画報告コーナー紹介: MDSJ lettersの「症例動画報告コーナー」に投稿しませんか?
武田 篤 … 10
- 会告: 第13回パーキンソン病・運動障害疾患コングレスへのお誘い 服部信孝 … 11
- 会務報告: 望月秀樹 … 11

MDSJ Letters

Co-Editors	高橋 一司 K. Takahashi
	斎木 英資 H. Saiki
発行	2018年12月10日
発行者	MDSJ©