

パーキンソン病臨床像の包括的検討

服部 信孝
順天堂大学 神経学講座

当グループは3年間の研究期間において、①パーキンソン病の自然史、②パーキンソン病におけるcerebral microbleeds (CMBs)の頻度と危険因子に関する調査、③パーキンソン病における早期診断バイオマーカーの探索研究、以上を完遂し、技術的介入を含めたパーキンソン病臨床像の包括的検討を行った。ではPDと診断され、フォロー後に死亡した症例を調査し、発症年齢・認知症合併年齢（そのフォロー期間）・死亡原因の相関を多面的に検討し、実臨床における患者・患者家族への有用な情報提供に資する成果を挙げた。ではPD患者の17.4%にCMBsを認め、多変量解析では高血圧・起立性低血圧・虚血性脳卒中の既往と深部・テント下型CMBsと相関を認めた。本成果はPD臨床像における起立性低血圧の管理の重要性を示す貴重な治験と考えられた。③ではPD患者血漿における長鎖アシルカルニチン群が低下していることを明らかにし、かつ軽症例においてその傾向が強いことを証明するなど、PD早期診断に重要な知見を得ることが出来た。以上からPD臨床像を包括的に検討し、多面的な特徴を証明した。

以下研究 - についてそれぞれ詳述する。

パーキンソン病の自然史

A.研究目的

パーキンソン病(PD)は無動，固縮，振戦，姿勢反射障害などの運動機能障害が前景に認められる神経変性疾患である。予後が改善したことで，様々な非運動症状が生活の質に影響を与える事が明らかになっており，症状に応じて治療方針の的確な選択や日常生活指導などの対応が求められる。そのため本疾患の経過を正確に把握して，予後に影響を与える因子を抽出することは治療の選択，患者本人や介護者への生活指導に有用である。本研究はPDの自然史を把握するために当院で死亡したPD患者の経過において予後に影響を与える因子について検討した。

B.研究方法

当院でPDと診断され2009年2月から2014年9月までの間に死亡した35症例（男性18症例，女性17症例）の経過に関して，診療記録をもとに後ろ向きに調査を行った。診断基準は無動に加えて，固縮，姿勢反射障害，振戦のうち一つ以上の症状をみとめ，経過と共に進行し，抗PD薬の投与で有効性をみとめる症

例とした。また，パーキンソニズムの原因となり得る既往を持つ症例，神経放射線検査でパーキンソン症候群を疑わせるような症例は除外した。統計はGraphPad Prismによりpaired t-test, Dunette's multiple comparison testを行いp値が0.05以下を有意とし，相関関係はPearsonの相関係数を求めた。また，Cox回帰分析はSPSSにより解析を行った。データに関しては全員を匿名化し，ファイルにパスワードを設定しており倫理的に配慮した。

C.研究結果

発症時の平均年齢 67.6 歳，死亡時平均年齢 78.9 歳，平均経過年数 11.3 年であった。認知症を発症するまでの平均年数は 8.7 年であり，認知症発症から死亡までの平均年数は 2.4 年であった。運動合併症に関してはウェアリングオフ現象の方が有病者多く平均 7.6 年で発症した。L-ドパ誘発性ジスキネジアは必ずウェアリングオフと同時に発症しており，平均 7.8 年で発症していた。約 3 分の 1 の症例に骨折を合併しており，骨折するまでの平均年数は 8.4

年であった。また、胃瘻を作成してから死亡までの平均日数は94.8日であり、最長でも半年であった。

パーキンソン病の死亡に関する因子として最もリスクが高いものは発症年齢と精神症状の有無であった。

死亡原因の内訳としては肺炎が最も多く51%であった。肺炎が原因で死亡した症例と、それ以外が原因で死亡した症例についての死亡時平均年齢および死亡までの年数に有意差は認めなかった。

発症年齢と経過年数には負の相関($r=0.72$)をみとめ、発症年齢と死亡年齢は正の相関を示した($r=0.829$)。さらに、発症が60歳未満、60歳から69歳、70歳以上の3群で比較検討を行った。60歳未満で発症した群の平均死亡年齢は73.3歳、平均経過年数は19.34年であり、60歳から69歳で発症した群の平均死亡年齢は77.23歳、平均経過年数は12.6年、70歳以上で発症した群では平均死亡年齢は82.9歳、平均経過年数は6.3年であった。各群に関して分散分析による統計学的処理を行ったところ、平均死亡年齢は60歳未満と比較して70歳以上発症した症例の方が有意に高かったが、発症年齢が上昇するに従い平均経過年数は有意に低下した($p<0.01$)。

発症年齢と認知症が出現する期間は負の相関を認めた($r=0.761$)。認知症を合併した症例について、70歳未満でPDを発症した症例と70歳以上でPDを発症した症例の二群に分けて検討を行った。70歳未満でPDを発症し認知症を合併した群は平均死亡年齢76.3歳、平均経過年数14.9年、認知症までの発症年数11.9年、認知症発症から死亡までの年数3年であり、70歳以上でPDを発症し認知症を合併した群は平均死亡年齢83.6歳、平均経過年数5.9年、認知症までの発症年数4.4年、認知症発症から死亡までの年数1.55年であった。これらの群について統計学的処理を行ったところ、70歳以上でPDを発症し認知症を合併した群の方が有意に平均死亡年齢は高いが($p=0.013$)、平均経過年数、認知症までの発症年数は70歳未満でPDを発症し認

知症を合併した群の方が有意に長かった($p<0.0001$)。

D. 考察

Kempsterらは病理学的な検討でPDと診断された129症例について後方視的検討を行い、死亡時の年齢と発症年齢に相関は認めないと報告している(Brain 2010: 133; 1755-1762)。しかし、本検討では早期に発症した症例ほど死亡年齢が有意差を持って低かった。死亡原因は既報告と同様に肺炎が最も多く約半数であった。肺炎と肺炎以外の疾患で経過に差は無く、必ずしも肺炎が生存期間を縮める因子ではないことが判明した。認知症が出現してからの予後は平均2.3年であった。Kempsterらの報告でも約3.3年で死亡すると報告されており(Brain 2010: 133; 1755-1762)、認知症は予後不良の因子である事が判明した。つまり、認知症の早期発見及び治療介入が重要であると考えられた。既報告と同様、高齢で発症した場合は認知症の発症期間が短かった。認知症が前景となるLewy小体型認知症と、パーキンソンソニズムが前景となる認知症を伴うPDとの違いは加齢変化の始まりに規定されている可能性があると考えられた。胃瘻を作成した症例は5症例のみであったが作成後の予後は著しく悪かった。そのため、胃瘻の適応は慎重に検討すべきと考えられた。本研究では35症例の検討であり少人数のためデータの解釈は慎重に行う必要がある。また、当院は特定機能病院であり急性期の症例のみが対象になっているため病院の特性によるバイアスが結果に大きな影響を与えている可能性を考慮する必要がある。これらの点を考慮すると、今後は多施設による検討が必要と考えられる。また、prospectiveな検討を行うことでどのような因子が症状に影響を与えるかが明らかにする事が可能となる。

E. 結論

PDの自然史を明らかにすることは経過を踏まえた治療の選択を判断する際に役立つ事が期待できる。

今後は 多施設で死亡した症例の自然史を後方視的な検討を行うと同時に 前方視的な経過観察試験を行い本邦における PD の自然史を明らかにする事が必要である。

パーキンソン病における cerebral microbleeds (CMBs)の頻度と危険因子に関する調査

A.研究目的

Cerebral microbleeds (CMBs)は、頭部 MRI T2*強調画像でドット状の低信号域としてみられる脳小血管病変マーカーで、病理学的検討により血管周囲の局所的なヘモジデリン沈着を反映していることが報告されている。基底核や脳幹、小脳などの穿通枝領域にみられる CMBs (深部・テント下型 CMBs) は高血圧性血管障害と関連し、脳梗塞や脳出血の患者に多く認める。一方で皮質や皮質下に限局性にみられる CMBs (脳葉限局型 CMBs) はアミロイドアンギオパチーと関連しておりアルツハイマー病患者において多く認める。CMBs の出現には年齢や高血圧、糖尿病、抗血栓薬など、様々な臨床的要因が関連している (Brain 2007: 130; 1988-2003)。

起立性低血圧はパーキンソン病 (PD) で高頻度に認める自律神経障害であるが、MRI でみられる大脳白質障害と関連していることが報告されている (J Mov Disord 2013: 6; 23-27)。今回、我々はパーキンソン病における CMBs の頻度とその危険因子について、起立性低血圧を含め検討した。

B.研究方法

当科で PD と診断され 2010 年 1 月から 2014 年 6 月までの間に入院し、T2*強調画像を含む頭部 MRI を施行した 185 名の診療録を後ろ向きに調査をおこなった。起立性低血圧の有無の記載がない (n = 12)、アーチファクトにより画像評価が困難 (n = 2)、50 歳以下 (n = 4) の症例は除外し、167 名について解析をおこなった。

CMBs の場所は Microbleed Anatomical Rating Scale (MARS) (Neurology 2009: 73; 1759-1766)

を用いて評価し、深部・テント下型 CMBs と脳葉限局型 CMBs の 2 つに分類した。

統計解析は JMP Version 9.0 (SAS Inc. Cary, NC, USA) を用いて、連続変数に関しては Student t test あるいは Mann-Whitney U test、また名義変数に関してはカイ 2 乗検定にて群間比較をおこなった。さらに CMBs と独立変数との関連性を検討するために多変量解析をおこなった。独立変数の決定には変数減少法を用いた。

C.研究結果

パーキンソン病患者の 17.4% に CMBs がみられ、そのうち 55.2% で 1 個、34.5% で 2 から 4 個、10.3% で 5 個以上の CMBs を認めた。CMBs の約半数は視床と基底核に認めた。CMBs (+) 群のうち深部・テント下型 CMBs を有する患者は 65.5%、脳葉限局型 CMBs を有する患者は 34.5% であった。

CMBs (+) 群は CMBs (-) 群と比較して年齢が有意に高く (p = 0.03)、さらに起立性低血圧 (p = 0.02)、高血圧 (p < 0.0001)、脳梗塞の既往 (p < 0.0001)、抗血小板薬の使用 (p < 0.0001) および抗凝固薬の使用 (p < 0.0001) の頻度が有意に高かった。CMBs のタイプ別にみると深部・テント下型 CMBs の有無では年齢 (p = 0.04) および高血圧 (p < 0.0001)、虚血性脳卒中の既往 (p < 0.0001) の頻度に有意差を認めた。また脳葉限局型 CMBs の有無では、高血圧 (p = 0.02)、また抗血小板薬 (p < 0.0001) および抗凝固薬の使用 (p = 0.01) の頻度に有意差を認めた。

多変量解析では、年齢 (オッズ比 1.07、95% 信頼区間 1.00-1.14、p = 0.04)、高血圧 (オッズ比 5.88、95% 信頼区間 2.19-16.8、p < 0.001)、虚血性脳卒中 (オッズ比 16.5、95% 信頼区間 2.48-150.9、p = 0.003) と抗血小板薬の使用 (オッズ比 8.57、95% 信頼区間 2.17-35.4、p = 0.002) が、CMBs と関連していた。

また高血圧 (オッズ比 4.46、95% 信頼区間 1.41-14.9、p < 0.01)、起立性低血圧 (オッズ比 5.11、95% 信頼区間 1.57-17.5、p = 0.007) と虚血性脳卒

中の既往(オッズ比 18.5、95%信頼区間 3.58-115.5、 $p < 0.001$)が深部・テント下型 CMBs と、抗血小板薬の使用(オッズ比 16.0、95%信頼区間 3.67-74.9、 $p < 0.001$)が脳葉限局型 CMBs と関連を認めた。

D. 考察

本研究ではパーキンソン病の 17.4%に CMBs を認めた。一般住民における CMBs の頻度は 5%で、年齢とともに頻度は増加することが報告されている。アルツハイマー病では 23%と、より多く CMBs を認めることが報告されている。脳血管障害においては、脳梗塞で 34%、脳出血では 60%と高頻度に CMBs がみられる (Brain 2007: 130; 1988-2003)。我々の結果は、韓国より報告されたパーキンソン病における CMBs の頻度 (17.7%) とほぼ同じであった (Eur J Neurol 2015: 22; 377-383)。しかしながら、パーキンソン病患者の CMBs の頻度が健康成人と比較して多いかどうかについては、年齢をマッチングさせた健康成人との比較が必要である。

本研究では年齢と高血圧、虚血性脳卒中の既往及び抗血小板薬の使用が CMBs と関連していた。また部位別にみた場合には、高血圧と起立性低血圧、虚血性脳卒中の既往が深部・テント下型 CMBs と関連し、また抗血小板薬の使用が脳葉限局型 CMBs と関連していた。CMBs と高血圧および虚血性脳卒中との関連は、多くの研究から報告されている (Brain 2007: 130; 1988-2003)。CMBs と抗血小板薬と関連については、いくつかの研究において関連が示されているが、関連がないとする報告もある (Stroke 2014: 45; 2811-2817)。

本研究では起立性低血圧と深部・テント下型 CMBs に関連を認めた。起立性低血圧による脳血流循環障害や臥位高血圧の合併が CMBs の形成に影響している可能性が考えられる。しかしながら本研究では臥位高血圧の有無はわからないため、今後の検討課題である。

CMBs は無症候性病変ではなく、認知症のない高齢者 (Cerebrovasc Dis Extra 2014: 4; 212-220) や脳卒中患者 (Stroke 2013: 44; 1267-

1272) の認知機能障害と関連していることが報告されている。我々の研究では CMBs のある患者とならない患者で認知症の頻度に有意差は認めなかったが、より詳細な認知機能の評価が必要と考える。

E. 結論

パーキンソン病患者の 17.4%に CMBs を認めた。深部・テント下型 CMBs の頻度が高く、これらの CMBs は高血圧の他に起立性低血圧とも関連していることが示唆された。CMBs は認知機能と関連することが報告されており、パーキンソン病における CMBs の影響について、今後さらなる検討が必要である。

⑨パーキンソン病における早期診断バイオマーカーの探索研究

A. 研究目的

血漿成分からパーキンソン病 (PD) 早期診断に資する代謝産物を同定すること。

B. 研究方法

I. 患者群

PD 診断基準は Movement Disorders Society clinical diagnostic criteria (*Mov Disord* 30:1591, 2015)を使用した。PD 群からは炎症性疾患・嚔下性肺炎・腫瘍性疾患に罹患歴のある症例を除外した。コントロールは中枢神経変性疾患に罹患しておらず、炎症性疾患・現在進行形の感染症・膠原病を伴わないものとした。以下それぞれの患者群の特徴を示す。

コホート 1 (1st cohort)

- 1) PD: 109 例 (67.3 ± 9.99 歳)
- 2) コントロール: 32 例 (62.9 ± 12.4 歳)

コホート 2 (2nd cohort)

- 1) PD: 145 例 (67.5 ± 10.2 歳)
- 2) コントロール: 45 例 (63.8 ± 15.3 歳)

II. 代謝産物解析方法

採血当日 0 時から絶食 (飲水・内服は可) とし、採血当日の朝食を欠食とし、AM9:00-12:00 に静脈血を採血し、4℃ で保存し 2 時間以内に遠心分離を

行い、血漿を 500 ml ずつ分注し、液体窒素中に保存した。代謝産物の解析には液体クロマトグラフィー・質量分析計およびキャピラリー電気泳動・質量

1 st cohort	Compound name	H&Y I/control		H&Y II/control		H&Y III/control		H&Y IV/control		Kruskal-Wallis test
		N=26		N=52		N=21		N=9		
		Mean	P	Mean	P	Mean	P	Mean	P	
Carnitine	1.04	NS	1.03	NS	0.981	NS	0.939	NS	NS	
AC(2:0)	1.05	NS	1.05	NS	1.04	NS	1.00	NS	NS	
AC(4:0)	1.08	NS	1.37	*	1.10	NS	1.33	NS	NS	
AC(8:0)	1.01	NS	1.04	NS	1.23	NS	1.26	NS	NS	
AC(12:0)	0.445	***	0.475	***	0.583	***	0.662	NS	NS	
AC(12:1)	0.492	***	0.487	***	0.635	**	0.852	NS	NS	
AC(13:1)	0.452	***	0.640	***	0.581	**	0.909	NS	NS	
AC(14:0)	0.472	***	0.535	***	0.584	**	0.878	NS	NS	
AC(14:1)	0.674	NS	0.563	*	0.819	NS	0.858	NS	NS	
AC(14:2)	0.525	***	0.566	***	0.772	*	0.930	NS	NS	
AC(16:0)	0.485	***	0.581	***	0.497	***	0.724	*	NS	
AC(16:1)	0.530	***	0.544	***	0.669	**	0.745	NS	NS	
AC(18:0)	0.487	***	0.654	***	0.564	***	0.667	*	NS	
AC(18:1)	0.510	***	0.575	***	0.548	***	0.731	NS	NS	
AC(20:1)	0.604	*	0.704	*	0.737	NS	0.796	NS	NS	

2 nd cohort	Compound name	H&Y I/control		H&Y II/control		H&Y III/control		H&Y IV/control		Kruskal-Wallis test
		N=41		N=60		N=35		N=8		
		Mean	P	Mean	P	Mean	P	Mean	P	
Carnitine	0.961	NS	0.947	NS	0.963	NS	0.873	NS	NS	
AC(2:0)	0.921	NS	0.946	NS	0.949	NS	0.943	NS	NS	
AC(4:0)	0.817	*	0.983	NS	1.02	NS	0.835	NS	NS	
AC(8:0)	0.807	*	1.04	NS	1.05	NS	0.853	NS	*	
AC(12:0)	0.542	**	0.683	NS	0.816	NS	0.826	NS	NS	
AC(12:1)	0.671	*	0.743	NS	0.885	NS	0.781	NS	NS	
AC(12:1)-1	0.571	**	0.635	**	0.690	NS	0.623	NS	NS	
AC(13:1)	0.591	NS	0.832	NS	0.971	NS	0.772	NS	NS	
AC(14:0)	0.646	*	0.761	NS	0.913	NS	0.771	NS	NS	
AC(14:1)	0.607	*	0.678	NS	0.910	NS	0.710	NS	NS	
AC(14:2)	0.620	*	0.718	NS	0.890	NS	0.714	NS	NS	
AC(16:0)	0.664	*	0.795	NS	0.836	NS	0.769	NS	NS	
AC(16:1)	0.719	*	0.820	NS	0.923	NS	0.881	NS	NS	
AC(18:0)	0.701	NS	0.849	NS	0.899	NS	0.867	NS	NS	
AC(18:1)	0.704	NS	0.812	NS	0.882	NS	0.876	NS	NS	
AC(20:1)	0.837	NS	0.953	NS	1.06	NS	0.970	NS	NS	

Abbreviations: H&Y: Hoehn and Yahr stage; AC: acylcarnitine; *p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001; NS: not significant

分析計を用いた。

III. 統計解析

JMP Version 9.0 (SAS Inc. Cary, NC, USA) を用いて、連続変数に関しては Student t test または Mann-Whitney U test (Wilcoxon test)、また名義変数に関してはカイ 2 乗検定にて群間比較をおこなった。さらに CMBs と独立変数との関連性を検討するために多変量解析をおこなった。独立変数の決定には変数減少法を用いた。

C. 研究結果

I. PD 群とコントロール群の比較

図 1 に示すように、PD 群において長鎖アシルカルニチン群の著明な低下を認めた。特に AC(12:0)、AC(12:1)、AC(14:0)、AC(14:1)、AC(14:2)、AC(16:0)、AC(16:1)については両コホートにおいて PD 群は有意な低下を示した。

化合物名	PD群のコントロールに対する比率			
	1 st cohort		2 nd cohort	
	Ratio	P-value ^a	Ratio	P-value ^a
Creatinine	1.08	0.0876	0.894	0.0073
Creatine	1.01	0.758	0.943	0.143
3-Methylhistidine	0.991	0.718	0.998	0.816
Carnitine	1.02	0.635	0.949	0.0491
AC(2:0)	1.04	0.444	0.94	0.198
AC(4:0), Isobutyrylcarnitine	1.25	0.0354	0.934	0.109
AC(4:0), Butyrylcarnitine	-	-	1.15	0.235
AC(8:0)	1.09	0.645	0.956	0.312
AC(12:0)	0.505	<0.0001	0.675	0.0146
AC(12:1)	0.546	<0.0001	-	-
AC(12:1)-1	-	-	0.762	0.0176
AC(12:1)-2	-	-	0.632	0.0002
AC(13:1)	0.608	<0.0001	-	-
AC(14:0)	0.532	<0.0001	0.766	0.0252
AC(14:1)	0.662	0.0043	0.72	0.0173
AC(14:2)	0.628	<0.0001	0.735	0.0187
AC(14:3)	0.86	0.0415	-	-
AC(15:0)	1.02	0.449	-	-
AC(15:0)-1	-	-	0.292	<0.0001
AC(15:0)-2	-	-	0.235	<0.0001
AC(16:0)	0.543	<0.0001	0.767	0.0205
AC(16:1)	0.582	<0.0001	0.824	0.0421
AC(16:2)	0.716	0.0006	-	-
AC(18:0)	0.599	<0.0001	0.82	0.0734
AC(18:1)	0.566	<0.0001	0.803	0.0739
AC(18:2)	0.588	<0.0001	-	-
AC(20:1)	0.697	0.0007	0.952	0.664

図 1. PD 群とコントロール群の長鎖アシルカルニチン群

II. PD 重症度と長鎖アシルカルニチン群の相関

さらに Hoehn and Yahr ステージ (H&Y) 毎に長鎖カルニチン群を検討したところ、H&Y I にて長鎖アシルカルニチン群が低下していることを確認した。図 2. H&Y ステージ毎の長鎖アシルカルニチン群

III. 長鎖アシルカルニチン群の PD 診断的意義

さらに同代謝産物群の PD 診断的価値を検討したところ、何れのコホートにおいても Area of under the curve= 0.895 (1st cohort), 0.931 (2nd cohort)、sensitivity= 0.808 (1st cohort), 0.902 (2nd cohort)、specificity= 0.906 (1st cohort), 0.844 (2nd cohort)のように PD 診断的意義が認められた。さらに H&Y I とコントロール群を比較した場合でも、Area of under the curve= 0.895 (1st cohort), 0.846 (2nd cohort)、sensitivity= 0.771 (1st cohort), 0.690 (2nd cohort)、specificity= 0.938 (1st cohort), 0.867 (2nd cohort)のように強い診断的価値が認められたことから、長鎖アシルカルニチン群の低下は PD 早期診断に重要な意義を果たすと考えられた。

D. 考察

長鎖アシルカルニチン群の変化はなぜ生じるか
骨格筋は ATP 産生のエネルギーをグルコースまたは脂肪酸から得るべく、共通回路としてクエ

ン酸回路・酸化リン酸化経路を利用する。脂肪酸はクエン酸回路で利用する AcCoA を脂肪酸β酸化により産生する。本研究では長鎖脂肪酸は何れもコントロールに比し高い傾向を示し(データを示さず)かつ長鎖アシルカルニチン群が低値を示したことから、同経路の機能低下が示唆された。

本変化が H&Y I の軽症例に強く認められる点について考察する。H&Y III-IV においては長期罹患のため l-dopa 誘発性ジスキネジアなどを呈する症例が多く、骨格筋運動による脂肪酸β酸化への影響が考えられる。これまでの報告では、正常人・肥満者における運動直後の長鎖アシルカルニチン群は上昇することが知られており (PLOS ONE 5:e11519) 本研究では誤嚥性肺炎などの合併症をもつ PD を厳密に除外したため、症例数が不十分であったことも考えられる。今後は、PD 運動症状発現前に長鎖アシルカルニチン群が変化を呈する可能性について検討し、その診断的意義について再検討すべきと考えている。

E. 結論

長鎖アシルカルニチン群は PD にて低下しており、早期診断バイオマーカーとして有用であると考えられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hatano T, Funayama M, Kubo SI, et al. Identification of a Japanese family with LRRK2 p.R1441G-related Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2014;35:2656.e17-23
2. Fukae J, Ishikawa KI, Hatano T, et al. Serum uric acid concentration is linked to wearing-off fluctuation in Japanese Parkinson's

disease patients. *J Parkinsons Dis*. 2014;4:499-505

3. Kamagata K, Tomiyama H, Hatano T, et al. A preliminary diffusional kurtosis imaging study of Parkinson disease: comparison with conventional diffusion tensor imaging. *Neuroradiology* 2014;56:251-8.
4. Hatano T, Hattori N, Kawanabe T et al. An exploratory study of the efficacy and safety of yokukansan for neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2014;121:275-81
5. Yamashiro K, Tanaka R, Hoshino Y, Hatano T, Nishioka K, Hattori N. The prevalence and risk factors of cerebral microbleeds in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2015;21:1076-1081.

2. 学会発表

1. Hatano T, Funayama M, Kubo S-I et al. Identification of a Japanese family with Parkinson's disease due to the LRRK2 p.R1441G mutation. *Movement Disorders Society 18th international congress of Parkinson's disease and movement disorders, Stockholm Sweden June 8-12, 2014*
2. 星野泰延、山城一雄、田中亮太、波田野琢、西岡健弥、服部信孝 Cerebral microbleeds in patients with Parkinson's disease 第 56 回日本神経学会学術大会新潟 2015 年 5 月 21 日
3. 斉木臣二、西岡健弥、服部信孝 「神経変性疾患における代謝産物バイオマーカー同定とそれに基づく治療ストラテジー」 タウミーティング 2016 年 8 月 26 日 学習院大学 東京都 (招待講演)

4. 齊木臣二、服部信孝 “Blood biomarkers for Parkinson’s disease” 日本神経学会総会
2016年5月21日 神戸国際会議場 兵庫県 (シンポジウム)
5. 齊木臣二、波田野琢、石川景一、王子 悠、森 聡生、奥住文美、濃沼崇博、藤巻基紀、上野真一、福原武志、服部信孝 「パーキンソン病血液成分バイオマーカーの探索」
平成28年度神経変性疾患領域における基盤的調査研究班会議 2016年12月16日
都市センターホテル 東京都

H.知的所有権の取得状況(予定を含む)

1.特許取得

出願番号 2016-017794、発明者: 服部信孝、齊木臣二、波田野琢、山城一雄、石川景一、王子悠、森 聡生、奥住文美、発明の名称: パーキンソン病診断指標、出願人: 学校法人順天堂、
出願日: 2016年2月2日

2.実用新案登録

特になし

3.その他

特になし