

神経変性疾患の病態と睡眠にまつわる 最近のトピックス

皆川 栄子^{†1)} 齊藤 勇二¹⁾²⁾ 和田 圭司³⁾

IRYO Vol. 73 No. 11 (479–485) 2019

要旨

アルツハイマー病 (AD) やパーキンソン病 (PD) に代表される神経変性疾患の患者はしばしば病初期からさまざまな睡眠の異常を合併する。たとえばAD患者の約半数は、入眠困難・中途覚醒の増加・熟眠感の欠如・日中の眠気といった睡眠にまつわるさまざまな症状を呈する。AD患者における睡眠の異常は、従来、ADの脳病理が睡眠-覚醒や概日リズムの制御に関わる脳部位へ波及したために生じるものと考えられてきた。一方、近年の疫学研究や疾患動物モデルを用いた基礎研究からは、従来の理解とは逆に、睡眠の異常がADや軽度認知障害の危険因子または増悪因子である可能性が示唆され、ADと睡眠の異常との双方向的関係性が注目されている。一方、PDにおいては、ドパミン神経障害による運動症状に加えて、非ドパミン神経系の障害に起因する多彩な非運動症状が出現するが、なかでも不眠、レム睡眠行動障害 (REM sleep behavior disorder: RBD)、日中の過度の眠気、レストレスレッグス症候群などの睡眠の異常は高い頻度で出現する。このうちRBDは、PDをはじめ、 α -シヌクレインの蓄積を病理学的特徴とする一連の神経変性疾患 (α -シヌクレイノパチー) における典型的な運動症状に先行して出現することが近年明らかになった。このためRBDは α -シヌクレイノパチーの発症予測マーカーとしてとくに注目されている。

社会の高齢化にともなって神経変性疾患の患者数は増加しているが、疾患の進行を抑止しうる治療法はまだなく、さらなる病態解明と疾患修飾療法の開発は喫緊の課題である。本稿では神経変性疾患のなかでもとくに頻度の高いADとPDに着目し、これらの疾患の病態と睡眠の異常との関係における共通点や差異、睡眠の異常を標的とした早期診断あるいは疾患修飾療法開発の現状と今後の展望を紹介した。

キーワード 神経変性疾患, アルツハイマー病, パーキンソン病, 睡眠の異常, レム睡眠行動障害

1) 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 疾病研究第四部, 2) 国立精神・神経医療研究センター病院 脳神経内科, 3) 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 †流動研究員

著者連絡先: 皆川 栄子 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 疾病研究第四部
〒187-8502 東京都小平市小川東町4-1-1

e-mail: minakawa@ncnp.go.jp

(2019年4月18日受付, 2019年9月13日受理)

Current Topics in the Pathogenesis of Neurodegenerative Diseases and Sleep

Eiko N. Minakawa¹⁾, Yuji Saitoh¹⁾²⁾ and Keiji Wada³⁾, 1) Department of Degenerative Neurological Diseases, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry, 2) Department of Neurology, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry, 3) National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry

(Received Apr.18, 2019, Accepted Sep.13, 2019)

Key Words: neurodegenerative diseases, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, sleep disturbance, REM sleep behavior disorder

1. 神経変性疾患の病態研究の現状と課題

神経変性疾患とは、各々の疾患に特有の中枢神経領域の神経細胞群が選択的かつ緩徐進行性に変性・脱落する一連の疾患群である¹⁾。臨床的にはアルツハイマー病 (AD) における記憶力低下やパーキンソン病 (PD) における寡動・無動や静止時振戦、筋強剛といった、各疾患に特有のさまざまな神経・精神症状が出現し、緩徐進行性の経過をたどるが、これらは神経細胞の変性・脱落が生じる領域の神経機能不全に対応したものである¹⁾。病理学的には各疾患に特有の蛋白質が細胞内外に蓄積して形成された異常構造物が観察される。たとえばADにおいてはアミロイドβ (Aβ) を主成分とする老人斑や、タウを主成分とする神経原線維変化、あるいはPDにおいてはα-シヌクレイン (α-Syn) を主成分とするLewy小体などが出現する。

神経変性疾患の病態研究は、1990年代初頭からの分子遺伝学・分子細胞生物学・遺伝子工学技術の発展にともなって飛躍的な進展を遂げ、神経変性疾患の患者脳において細胞内外に蓄積する蛋白質分子は異常な立体構造を取っており、凝集しやすい性質を有することが明らかにされた。さらに神経変性疾患は、「体内で生成されたこのような異常蛋白質が、適切に分解されず凝集・蓄積し、神経細胞の機能低下や変性を惹起する」という共通の基盤的病態を持つことが明らかになった¹⁾。このような異常蛋白質は健常者の脳でも産生されるが、これらを除く細胞内外の諸機構が作動するため、生体内の蛋白質の品質の恒常性が維持される。一方、神経変性疾患の患者脳では、異常蛋白質の産生増加や異常蛋白質の除去機構の機能低下などが複合的に生じた結果、脳内の蛋白質の品質恒常性が破綻し、本来除去されるべき異常蛋白質が凝集・蓄積する²⁾。

一方で、神経変性疾患の発症と進行、すなわち異常な蛋白質が蓄積して神経細胞の機能低下や変性が生じる過程には、さまざまな遺伝的要因と非遺伝的要因が複合的に関与することもわかってきた³⁾。このうち遺伝的要因については、家族性神経変性疾患の原因遺伝子が次々と同定されたことに加えて、患者の大多数を占める孤発性神経変性疾患においても、次世代シーケンサーなどの遺伝子解析技術の発展により、リスク遺伝子や防御遺伝子の解明が進んでいる。一方で、非遺伝的要因については、疫学的な観察研究ならびにそれらに基づく基礎研究に基

づき、食事や運動などの生活習慣、あるいは頭部外傷の既往などが一部の神経変性疾患の病態に関与する可能性が指摘されているものの、どのような非遺伝的要因がどのような機構を介して孤発性神経変性疾患の発症や進展に寄与するのかについては未知の点が多く残されている。このような中で近年、神経変性疾患の病態に関わる非遺伝的要因としての睡眠の異常が注目されている⁴⁾。

2. ヒトの睡眠の特徴

ヒトの睡眠は、睡眠ポリグラフ検査(polysomnography; PSG)を用いて睡眠中の脳波や眼球運動、骨格筋の活動などを持続的に記録することにより、レム (rapid eye movement: REM)睡眠とノンレム (non-REM)睡眠に大別される⁵⁾。健常若年成人の睡眠は浅いノンレム睡眠に始まり、次第に深いノンレム睡眠へと移行する。この深いノンレム睡眠は徐波睡眠とも呼ばれ、深く良質な睡眠の指標とされる。ノンレム睡眠がしばらく持続した後に、覚醒時脳波に類似した脳波が短時間出現するとともに急速眼球運動(REM)が観察され、これをレム睡眠と呼ぶ。レム睡眠中は骨格筋の筋活動が抑制されており、PSGで検出される筋活動も非常に微弱であることが特徴である。

健常若年成人の睡眠ではこのノンレム睡眠-レム睡眠のサイクルが1-2時間程度の周期で数回繰り返され、ひとたび入眠すると中途覚醒を認めることはほとんどない。一方このような生理的な睡眠構造は加齢とともに変化する。加齢にともなう最も特徴的な変化は中途覚醒の増加・総睡眠時間の減少・深いノンレム睡眠の減少である。一方、加齢によるレム睡眠の変化は、とくに初老期においてはノンレム睡眠の変化ほど顕著ではない⁶⁾。

3. アルツハイマー病と睡眠

3.1 アルツハイマー病患者における睡眠の異常

AD患者の約半数は、入眠困難・中途覚醒の増加・熟眠感の欠如・日中の眠気といった睡眠にまつわる様々な症状を呈する⁷⁾。また昼夜逆転や、夕方から夜間にかけて徘徊・介護抵抗などの行動異常や不安・焦燥などの精神症状をはじめとする認知症の周辺症状が悪化する、いわゆる夕暮れ症候群 (日没症候群) が介護療養上の問題となることも多い⁷⁾。

PSGを用いた客観的評価においては、AD患者で



図1 アルツハイマー病 (AD) と睡眠の異常との双方向関係性

は脳波上の微小覚醒も含めた中途覚醒が増加し、徐波睡眠ならびにレム睡眠量が減少することが報告されている⁸⁾。中途覚醒の増加と徐波睡眠の減少は、先述の加齢による睡眠構造の変化と同様の特徴であるが、AD患者での変化は同年齢の健常高齢者と比較して顕著であり、さらに、この変化はADの進行にともなって増悪する⁸⁾。

3.2 アルツハイマー病と睡眠の異常との双方向関係性

AD患者における睡眠の異常は、ADの脳病理が睡眠-覚醒や概日リズムの制御に関わる大脳皮質・中脳・視床・脳幹などの部位へ波及したために生じるものと考えられてきた⁹⁾。一方で近年の疫学研究からは、従来の理解とは逆に、睡眠の異常がADの危険因子または増悪因子である可能性も示唆されている (図1)。

最新のメタ解析によると、睡眠時間の延長または短縮・入眠困難・中途覚醒の増加・概日リズム異常・不眠症・睡眠関連呼吸障害を含む、何らかの睡眠の異常を有する群では、ADまたは軽度認知障害の相対危険度が1.68に上昇すると報告されている¹⁰⁾。ただし従来の疫学的観察研究では睡眠の異常とAD病態との因果関係は立証することは困難であり、睡眠の異常がADの前駆症状なのか増悪因子なのかを区別することはできない。実際、これらの睡眠の異常のうち、睡眠時間の延長など少なくとも一部はADの前駆症状でもある可能性が示唆されている¹⁰⁾。

そこで、疾患モデル動物を用いて両者の因果関係を検証する研究も行われている。これまで、ADモデルマウスに対してさまざまな睡眠の異常を人為的に誘発するとマウス脳においてAD病理が悪化することが報告されてきた¹¹⁾⁻¹⁴⁾。ただし従来の研究でマ

ウスに誘発された睡眠の異常は、全断眠・睡眠の制限・レム睡眠優位の剥奪など、AD患者にみられる睡眠の異常とは大きく異なっていた。筆者らは最近、AD患者特有の中途覚醒の増加と徐波睡眠の減少をマウスに誘発することに成功し、患者特有の睡眠の異常がADモデルマウスのAD病理を悪化させること、ならびに、中途覚醒の回数とAD病理の重症度とが有意な正の相関を示すことを見出した¹⁵⁾。この結果は、中途覚醒の増加がAD発症の危険因子であるという疫学研究の結果¹⁶⁾と一致している。

3.3 睡眠の異常がアルツハイマー病の病態を修飾する機構

睡眠の異常がAD病態を修飾する機構、すなわち、中枢神経系における蛋白質の品質恒常性の維持に睡眠や覚醒がどのように関与しているかについても研究が進められている。たとえばAβやタウといったAD病態に関わる蛋白質は神経活動にともなって細胞外に放出され¹⁷⁾、覚醒が持続すると脳脊髄液中のAβ濃度やタウ濃度が上昇する¹⁸⁾¹⁹⁾。逆に睡眠中には神経細胞外にあるAβなどの異常蛋白質をはじめ、各種の代謝物が脳内から効率的に除去されることが報告されている²⁰⁾。したがってAD患者では、覚醒の増加にともなって異常蛋白質の産生が増加するとともに、睡眠の減少にともなってこれらの除去効率が低下することにより、異常蛋白質の沈着が増加する可能性がある。

また近年、ADをはじめとする神経変性疾患の脳病理の進展経路が脳内の機能的神経ネットワークに類似していることが明らかになった²¹⁾²²⁾。脳内の異常蛋白質がシナプス等を介して神経回路に沿って他の細胞へと伝播すること²³⁾や、睡眠-覚醒に応じて神経ネットワーク内の機能的結合のパターンや強度が変化すること²⁴⁾に鑑みると、睡眠の異常により機能的神経ネットワークが変調をきたし、異常蛋白質の伝播の増悪を介してAD病態が増悪する可能性もあろう。

3.4 睡眠の異常はADに対する新たな治療標的か?

先述のとおり睡眠の異常がAD病態を悪化させることを示唆する報告が相次いでいるものの、睡眠の異常に対する治療介入がAD病態を改善させることはまだ実証されていない。したがって現時点ではたとえばAD患者や非認知症高齢者に対してADの予防や改善を期待して睡眠薬を処方することは厳に慎まれるべきである。しかし一方で、睡眠の異常がADに対す

る新たな予防と治療の標的である可能性については、今後いっそうの研究推進が待たれるところである⁴⁾。

とりわけ、AD病態の改善にむけて睡眠のどのような要素が重要であるのか、たとえば睡眠時間の長さやノンレム睡眠の深さのどちらがより重要なのか、あるいは、このような「より良質な」睡眠をもたらすためにどのような手法を用いて治療介入を行うべきなのかは重要な課題である⁴⁾。

現在睡眠薬として頻用されるGABA_A-ベンゾジアゼピン受容体作動薬（ベンゾジアゼピン系および非ベンゾジアゼピン系睡眠薬）は、過鎮静によるふらつきにともなう転倒などの副作用や依存性への懸念から、とくに高齢者の多い神経変性疾患患者への使用が難しいことも多い。また、これらの薬剤は生理的な睡眠とは異なる睡眠を誘導することも知られている。一方、概日リズムや睡眠-覚醒を制御するメラトニンやオレキシンとその関連分子群が同定され、メラトニン受容体作動薬やオレキシン受容体拮抗薬が不眠症治療薬として使用されているが、これらを通じた睡眠の変化がAD病態に与える影響についても今後の研究が待たれる。

また、不眠症に対する非薬物療法の有効性も確立されている。とくに欧米では不眠症に特化した認知行動療法(cognitive behavioral therapy for insomnia: CBT-I)は標準治療に位置づけられており、高齢者の不眠にも有効であると報告されている²⁵⁾²⁶⁾。認知行動療法の実施にあたっては人的リソースの確保が課題となることが多いが、軽症ないし中等症の不眠症患者においては、パソコンやスマートフォンを利用したオンラインの非対面式CBT-Iプログラムも有用であることが示されている²⁷⁾。薬物療法と非薬物療法の組み合わせによる多様な治療選択肢の中で、AD病態を改善させうる睡眠を得るための治療手法についても研究開発がのぞまれる。

なお、AD発症前の睡眠の重要性を示唆する疫学的報告もある。たとえば非認知症高齢者を前向きに追跡した研究では、追跡開始時において中途覚醒による睡眠の断片化が重症であった群の方が、軽症群に比べて、約6年間の追跡期間中にADを発症するリスクが約1.5倍上昇していた¹⁶⁾。また非認知症高齢者では、自己申告による睡眠時間が短いほど、アミロイドPETで検出される脳内A β 沈着量が増加していた²⁸⁾。AD患者では脳内におけるA β 蓄積開始から認知機能低下の発症までに15-20年が経過していることが示唆されており²⁹⁾、認知機能低下を発症する前にAD病態

を検出して介入する先制医療の重要性が注目されている。ヒトの睡眠時間は近現代の文明の発展とともに短縮傾向にあり、わが国は世界有数の短眠国家である³⁰⁾。とりわけ中壮年期の睡眠時間はさまざまな社会的制約を受けて十分に確保されないことが多いが、ADに対する先制医療あるいはADの一次予防の観点から、この時期に十分な睡眠時間を確保することが重要である可能性もあり、公衆衛生学的な見地からも今後の研究成果が待たれるところである。

4. パーキンソン病と睡眠

4.1 パーキンソン病患者における睡眠の異常

PDは中脳黒質のドパミン神経細胞の変性・脱落により寡動・無動や静止時振戦、筋強剛といったパーキンソニズムを呈する神経変性疾患である。PDは加齢とともに有病率が増加し、超高齢化社会に突入した全世界においてますますPD患者が増加することが予想される³¹⁾。PDの病理学的な特徴は、先述のとおり、 α -Synと呼ばれる蛋白質が神経細胞に蓄積し、Lewy小体と呼ばれる異常構造物が出現することである。Braakらの仮説³²⁾によれば、PD病理は延髄や嗅球から病変が始まり、橋・中脳を経て大脳皮質に進展するとされ、中脳黒質に病変が及んで臨床的にPDと診断される時期にはすでに50-80%のドパミン神経細胞が変性・脱落しているとされている³³⁾。昨今開発が進められているPDの疾患修飾療法の観点から、いかにして中脳黒質に病変が及ぶ前、すなわち運動症状発症前の患者をみつけ出すかということに世界中が注力している。

PD患者はドパミン神経障害による運動症状に加えてドパミン神経以外の神経細胞障害に起因する多彩な非運動症状を呈し、これらの症状は運動症状と同様にPD患者のADL・QOLを強く障害する³⁴⁾。中脳に先んじて病変がみられる延髄や橋には睡眠覚醒やレム睡眠中の筋活動に関わる神経核も存在するため、PDでは高頻度に睡眠に関連する症状が出現する。イタリアでのPD患者1,072人の多施設研究では、睡眠に関連する障害は64.1%に認め、内訳は不眠が最も多く36.9%、次いでレム睡眠行動障害(REM sleep behavior disorder: RBD)が29.6%、日中の過度の眠気(excessive daytime sleepiness: EDS)が21.2%、レストレスレッグス症候群(restless legs syndrome: RLS)が15.2%にみられた³⁵⁾。本邦でのPD患者436人の多施設研究では、EDSが最多の

37.8%, RBDとPDの運動・非運動症状に関連する睡眠の問題が同じく35.1%であり, 一人の患者に複数の睡眠に関連する症状がみられることも多かった³⁶⁾. このようにPDでは睡眠に関連する異常が高率にみられ, 睡眠の異常を丁寧な問診などで見出し, 原因に応じて治療を行うことが必要である. ただし, PDにおける睡眠に関連する症状はPD固有の病変によって一次的に生じるものだけでなく, PDの運動症状や非運動症状, あるいはPDの治療薬によって二次的に生じるもの, 加齢にともなうものなど, その原因が多岐にわたることを念頭におく必要がある.

4.2 パーキンソン病の発症予測マーカーとしてのレム睡眠行動障害

本来レム睡眠中には筋活動が抑制され, 夢をみたとしても身体そのものは動かない. RBDにおいてはこの機構が障害され, レム睡眠中に見た夢の内容に沿った行動が実際に現れると考えられている. 具体的な症状としては夢に沿っていると推測される寝言や四肢を少し動かすという程度のものから, 大声で怒鳴る, ベッドから起き上がり, ベッドパートナーや寝室の壁などを殴るあるいは蹴るといった攻撃的な行動, 寝室内を歩くあるいは走るなど, さまざまな程度の異常行動が出現する. これらの異常行動中に本人を覚醒させて夢の内容を尋ねると, 異常行動の内容と一致していることが多い. これらの異常行動により患者ならびにベッドパートナーに危害が及んだり, 不眠になったりすることがあり, その場合には治療が必要になる. 診断は米国睡眠医学会から2014年に発表されたInternational Classification of Sleep Disordersの第3版の診断基準に則る. この基準では筋活動抑制をとまなわないレム睡眠 (REM sleep without atonia: RWA)をPSGで検出することが必要であるが, PSGが可能な施設が近隣にない場合や費用の問題から質問紙法 (RBD screening questionnaire: RBDSQ³⁷⁾, 日本語版RBDSQ-J³⁸⁾もある)などで代用することもある. RBDの責任部位としては動物を用いた研究を中心に, 中脳および橋の背側を中心とした脳幹の関与が示唆されているものの, ヒトでの研究が困難なことから未解明な点も多い³⁹⁾.

近年, RBDは, PDの発症予測マーカーとしてとくに注目されている. 1986年にSchenckらがRBD患者を報告し, 新しい睡眠随伴症 (パラソムニア)として報告したが, この患者の中に神経変性疾患患者が含まれていた⁴⁰⁾. その後, 彼らは特発性RBD

(idiopathic RBD: iRBD)患者を16年間追跡した中で, 81%の患者がPD関連疾患や認知症を発症したと報告し⁴¹⁾, 別のグループからも同様の報告がなされた⁴²⁾⁴³⁾. iRBDに続発する主要な神経変性疾患としては, PD以外にレビー小体型認知症や多系統萎縮症といった疾患が挙げられる. これらの疾患やPDは病理学的に α -Synが蓄積するために α -シヌクレイノパチーと総称され, RBDはこれら α -シヌクレイノパチーの発症予測マーカーとして有用であると認識されるようになった. ドパミントランスポーターシンチグラフィでドパミン神経細胞の機能異常がみられたiRBD患者では, 異常がみられなかったiRBD患者よりも α -シヌクレイノパチーを発症するリスクが高かった⁴⁴⁾. さらに, iRBD患者の皮膚や消化管, 顎下腺から α -Synを含有する異常構造物が検出されたという報告⁴⁵⁾⁴⁷⁾もあり, RBDはPD発症予測マーカーとして最も診断的価値が高いとされている⁴⁸⁾. 疾患修飾療法は理論的にはより早期から開始した方が効果を期待しやすく, 発症早期マーカーとしてのRBDは今後ますます注目されていくことが予想される. ただし, 長期間経過してもすべてのiRBD患者がPDなどの神経変性疾患を発症するわけではなく, RBD以外の発症予測マーカーを組み合わせるとより高リスクな群を見出すことが必要である.

5. むすびに

これまで述べたように, 昨今ADあるいはPDの疾患の病態と睡眠の異常との関係が明らかになりつつあり, ADにおいては睡眠の異常を標的とした予防法や治療法開発への期待が高まっており, PDにおいては睡眠の異常による早期診断の可能性が広がっている.

先述のとおり神経変性疾患は, 異常蛋白質の凝集・蓄積と神経細胞の機能低下・変性という共通の基盤的病態を持つ. またAD患者に出現する中途覚醒の増加や徐波睡眠の減少といった睡眠の異常は, PD患者の7割以上をはじめ, さまざまな神経変性疾患の患者にもしばしばみられる. 睡眠の異常がAD病態における異常蛋白質の蓄積を悪化させる機構の理解が今後進むことにより, ADに限らず神経変性疾患全般に対する疾患修飾療法の新たな標的としての睡眠の役割が明確になっていくことが期待される.

一方, 神経変性疾患の疾患修飾療法が存在しない現在, iRBDを診断し将来神経変性疾患へと移行するリスクを告知することは非常にデリケートな問題

である。患者の「知る権利」と「知らされない権利」は同等に尊重されるべきであるが、一方で、さまざまな情報が溢れた現代においてiRBDの診断のみを伝えるということも難しいであろう。現時点においては患者の性格などを考慮しながら、良好な関係を築きつつ、適切な時期に正しい情報を告げ、告知後は精神的なサポートと神経診察を定期的に行うことが重要である。このような早期診断が可能になりつつあるからこそ、今後さらなる病態研究が神経変性疾患の疾患修飾療法の開発へとつながることが切望される。

著者の利益相反：本論文発表内容に関連して申告なし。

[文献]

- 1) Nagai Y, Minakawa EN. Drug Development for Neurodegenerative Diseases. In: Wada K, ed. Neurodegenerative Disorders as Systemic Diseases. Tokyo : Springer ; 2015 : p183-216.
- 2) Labbadia J, Morimoto RI. The biology of proteostasis in aging and disease. *Annu Rev Biochem* 2015 ; **84** : 435-64.
- 3) Van Bulck M, Sierra-Magro A, Alarcon-Gil J et al. Novel Approaches for the Treatment of Alzheimer's and Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci* 2019 ; **20** : 719.
- 4) Minakawa EN, Wada K, Nagai Y. Sleep Disturbance as a Potential Modifiable Risk Factor for Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci* 2019 ; **20** : 803.
- 5) Moser D, Anderer P, Gruber G et al. Sleep Classification According to AASM and Rechtschaffen & Kales : Effects on Sleep Scoring Parameters. *Sleep* 2009 ; **32** : 139-49.
- 6) Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C et al. Meta-Analysis of Quantitative Sleep Parameters From Childhood to Old Age in Healthy Individuals : Developing Normative Sleep Values Across the Human Lifespan. *Sleep* 2004 ; **27** : 1255-73.
- 7) Peter-Derex L, Yammine P, Bastuji H et al. Sleep and Alzheimer's disease. *Sleep Med Rev* 2015 ; **19** : 29-38.
- 8) Petit D, Gagnon J-F, Fantini ML et al. Sleep and quantitative EEG in neurodegenerative disorders. *J Psychosom Res* 2004 ; **56** : 487-96.
- 9) Lim ASP, Ellison BA, Wang JL et al. Sleep is related to neuron numbers in the ventrolateral preoptic/intermediate nucleus in older adults with and without Alzheimer's disease. *Brain* 2014 ; **137** : 2847-61.
- 10) Bubu OM, Brannick M, Mortimer J et al. Sleep, Cognitive impairment, and Alzheimer's disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sleep* 2017 ; **40**(1) ; doi : 10.1093/sleep/zsw032.
- 11) Kang J-E, Lim MM, Bateman RJ et al. Amyloid-beta dynamics are regulated by orexin and the sleep-wake cycle. *Science* 2009 ; **326**(5955) : 1005-7.
- 12) Rothman SM, Herdener N, Frankola KA et al. Chronic mild sleep restriction accentuates contextual memory impairments, and accumulations of cortical A β and pTau in a mouse model of Alzheimer's disease. *Brain Res* 2013 ; **1529** : 200-8.
- 13) Di Meco A, Joshi YB, Praticò D. Sleep deprivation impairs memory, tau metabolism, and synaptic integrity of a mouse model of Alzheimer's disease with plaques and tangles. *Neurobiol Aging* 2014 ; **35** : 1813-20.
- 14) Qiu H, Zhong R, Liu H et al. Chronic Sleep Deprivation Exacerbates Learning-Memory Disability and Alzheimer's Disease-Like Pathologies in A β PP (swe)/PS1 (Δ E9) Mice. *J Alzheimers Dis* 2016 ; **50** : 669-85.
- 15) Minakawa EN, Miyazaki K, Maruo K et al. Chronic sleep fragmentation exacerbates amyloid β deposition in Alzheimer's disease model mice. *Neurosci Lett* 2017 ; **653** : 362-9.
- 16) Lim ASP, Kowgier M, Yu L et al. Sleep Fragmentation and the Risk of Incident Alzheimer's Disease and Cognitive Decline in Older Persons. *Sleep* 2013 ; **36** : 1027-32.
- 17) Palop JJ, Mucke L. Network abnormalities and interneuron dysfunction in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurosci* 2016 ; **17** : 777-92.
- 18) Ju Y-ES, Ooms SJ, Sutphen C et al. Slow wave sleep disruption increases cerebrospinal fluid amyloid- β levels. *Brain* 2017 ; **140** : 2104-11.
- 19) Holth JK, Fritschi SK, Wang C et al. The sleep-wake cycle regulates brain interstitial fluid tau in mice and CSF tau in humans. *Science* 2019 ; **363**(6429) : 880-4.
- 20) Xie L, Kang H, Xu Q et al. Sleep Drives Metabolite Clearance from the Adult Brain. *Science* 2013 ; **342**(6156) : 373-7.
- 21) Zhou J, Gennatas ED, Kramer JH et al. Predicting regional neurodegeneration from the healthy brain functional connectome. *Neuron* 2012 ; **73** : 1216-27.
- 22) Raj A, Kuceyeski A, Weiner M. A Network Diffusion Model of Disease Progression in Dementia.

- Neuron 2012 ; **73** : 1204–15.
- 23) Guo JL, Lee VMY. Cell-to-cell transmission of pathogenic proteins in neurodegenerative diseases. *Nat Med* 2014 ; **20** : 130–8.
- 24) Picchioni D, Duyn JH, Horovitz SG. Sleep and the functional connectome. *Neuroimage* 2013 ; **80** : 387–96.
- 25) Trauer JM, Qian MY, Doyle JS et al. Cognitive Behavioral Therapy for Chronic Insomnia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015 ; **163** : 191–204.
- 26) van Straten A, van der Zweerde T, Kleiboer A et al. Cognitive and behavioral therapies in the treatment of insomnia : A meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2018 ; **38** : 3–16.
- 27) Kay-Stacey M, Attarian H. Advances in the management of chronic insomnia. *BMJ* 2016 ; **354** : i2123.
- 28) Spira AP, Gamaldo AA, An Y et al. Self-reported sleep and β -amyloid deposition in community-dwelling older adults. *JAMA Neurol* 2013 ; **70** : 1537–43.
- 29) Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TLS et al. Clinical and Biomarker Changes in Dominantly Inherited Alzheimer' s Disease. *N Engl J Med* 2012 ; **367** : 795–804.
- 30) Takahashi M. Sleep and health in adulthood (workers). *J Natl Inst Public Health* 2015 ; **64** : 18–26.
- 31) Dorsey ER, Bloem BR. The Parkinson Pandemic-A Call to Action. *JAMA Neurol* 2018 ; **75** : 9–10.
- 32) Braak H, Tredici KD, Rüb U et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson' s disease. *Neurobiol Aging* 2003 ; **24** : 197–211.
- 33) Dickson DW, Braak H, Duda JE et al. Neuropathological assessment of Parkinson' s disease : refining the diagnostic criteria. *Lancet Neurol* 2009 ; **8** : 1150–7.
- 34) Schapira AHV, Chaudhuri KR, Jenner P. Non-motor features of Parkinson disease. *Nat Rev Neurosci* 2017 ; **18** : 509.
- 35) Barone P, Antonini A, Colosimo C et al. The PRIAMO study : A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson' s disease. *Mov Disord* 2009 ; **24** : 1641–9.
- 36) Suzuki K, Okuma Y, Uchiyama T et al. Impact of sleep-related symptoms on clinical motor subtypes and disability in Parkinson' s disease: a multicentre cross-sectional study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017 ; **88** : 953–9.
- 37) Stiasny-Kolster K, Mayer G, Schäfer S et al. The REM sleep behavior disorder screening questionnaire-a new diagnostic instrument. *Mov Disord* 2007 ; **22** : 2386–93.
- 38) Miyamoto T, Miyamoto M, Iwanami M et al. The REM sleep behavior disorder screening questionnaire: validation study of a Japanese version. *Sleep Med* 2009 ; **10** : 1151–4.
- 39) Boeve BF, Silber MH, Saper CB et al. Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease. *Brain* 2007 ; **130**(Pt11) : 2770–88.
- 40) Schenck CH, Bundlie SR, Ettinger MG et al. Chronic behavioral disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia. *Sleep* 1986 ; **9** : 293–308.
- 41) Schenck CH, Boeve BF, Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder or dementia in 81% of older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder : a 16-year update on a previously reported series. *Sleep Med* 2013 ; **14** : 744–8.
- 42) Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M et al. Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology* 2009 ; **72** : 1296–300.
- 43) Iranzo A, Fernández-Arcos A, Tolosa E et al. Neurodegenerative disorder risk in idiopathic REM sleep behavior disorder : study in 174 patients. *PLoS One* 2014 ; **9** : e89741.
- 44) Iranzo A, Santamaría J, Valldeoriola F et al. Dopamine transporter imaging deficit predicts early transition to synucleinopathy in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Ann Neurol* 2017 ; **82** : 419–28.
- 45) Antelmi E, Donadio V, Incensi A et al. Skin nerve phosphorylated α -synuclein deposits in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology* 2017 ; **88** : 2128–31.
- 46) Stokholm MG, Danielsen EH, Hamilton-Dutoit SJ et al. Pathological α -synuclein in gastrointestinal tissues from prodromal Parkinson disease patients. *Ann Neurol* 2016 ; **79** : 940–9.
- 47) Vilas D, Iranzo A, Tolosa E et al. Assessment of α -synuclein in submandibular glands of patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a case-control study. *Lancet Neurol* 2016 ; **15** : 708–18.
- 48) Berg D, Postuma RB, Adler CH et al. MDS research criteria for prodromal Parkinson' s disease. *Mov Disord* 2015 ; **30** : 1600–11.