

第56回日本神経学会学術大会

抄 録 集

大会長講演

座長：柳澤 信夫 信州大学名誉教授/関東労災病院名誉院長

5月21日（木） 13：30～14：15 第1会場（朱鷺メッセ 2階 メインホールA）



Pr-1

社会の中の神経学—神経内科の社会貢献を考える

西澤 正豊

新潟大学脳研究所臨床神経科学部門神経内科学分野

今年は新潟大学脳研究所に神経内科が開設されて丁度50年の節目の年にあたります。これに合わせて開催される第56回日本神経学会新潟学術大会では、神経内科50年の歴史を踏まえて、「社会の中の神経学—神経内科の社会貢献を考える」を大会のメインテーマとしました。神経内科50年の歴史から何を学ぶべきかをこの機会に改めて考えてみたいという思いからです。

1965年4月1日の初代椿忠雄教授の就任と5月1日の神経内科病棟の開設当初から、1956年に公式確認された水俣病に次ぐ第2のメチル水銀中毒症である新潟水俣病の患者さんが入院してきました。6月12日の新潟県の公式確認の2日後には、教室を挙げて阿賀野川下流域における一斉検診が始められていますから、発足したばかりの教室はてんでこ舞いの忙しさであったことでしょう。その後、当初は奇病とされたSMONの原因が1970年、キノホルムであると判明し、その対策に神経内科医が大いに貢献すると、病棟はSMONの患者さんで溢れることになりました。三井三池三川鉱における炭塵爆発事故で多数の酸化炭素中毒の患者さんが発生したのは1963年11月のことです。折しも1960年に漸く、精神神経学会から独立し、1963年に日本神経学会と改称された神経学会は、その発足当初に、このような大きな社会問題に真正面から取り組むことによって、その存在意義を初めて社会に示すこととなりました。しかし、水俣病問題は未だ解決していません。最近では、裁判所や公権法不服審査会が独自に曝露被害者を水俣病患者と認定するという事態を前にして、神経学会はどのような社会的役割を果たすべきなのでしょう。さらに、神経学が対象とする最も頻度が高い疾患である認知症では、「徘徊と失踪」が大きな社会問題となっています。てんかんでは、大きな事故が起こるたびに「自動車運転の是非」が繰り返し議論されてきました。神経学は今も、こうした数多くの社会問題と向き合わなければならないのです。社会のニーズに応え、社会に対して的確な情報発信を続けることは、神経学会の重要な責務であると信じます。

脳研究所の病理学部門は、世界的にもトップレベルの神経病理標本資源を蓄積してきました。椿教授が臨床を重視された結果、詳細な臨床情報を伴った中枢神経系病理標本が多数集積されてきたのです。1991年に第2代宮武正教授の後を継いだ第3代の辻省次教授は黎明期の分子遺伝学を武器に、遺伝性神経変性疾患の原因遺伝子同定に精力的に取り組みました。Machado-Joseph病の遺伝子座を同定したのを皮切りに、DRPLA、SCA2、EAOH/AOA1の原因遺伝子を同定し、その分子病態の解明に多大の貢献をしました。遺伝子を同定することができたのは、正確な臨床診断が下された家系例が多数、脳研究所に集積されていたからです。臨床の観察と正確な洞察の積み重ねが成功の基礎となったのです。この伝統は最近のCARASILの原因遺伝子解明にも生かされました。既知の疾患に囚われず、詳細な臨床記録を積み上げていくことの重要性を改めて指摘したいと思います。

神経変性疾患の分子病態の解明が進むとともに、神経学は病態に即した根治的な治療法の開発にも挑戦できるようになってきました。しかし、小脳の領域ではまだまだ道は遠いのが現実です。そこで小脳変性症の患者さんの運動機能維持を目的として、神経リハビリテーション法の開発に取り組んできました。変性しつつある小脳においても、繰り返し学習の効果が得られるか否かから未知の分野でしたが、研究代表者を務めた厚労省運動失調症研究班の取り組みとして、短期集中訓練の小脳性運動失調に対する有効性を示すことができました。神経変性疾患の病態に基づいた根治的な治療法を開発することは、神経内科医の長年の夢ですが、治療法が開発されるまでの間も、患者さんとその家族に寄り添い、住み慣れた地域でその生活を支えていくことが求められています。国の施策は現在、地域包括ケアシステムの構築に向かっていきます。今や日本人で有病率が最も高い疾患となりつつある認知症でも、脳卒中の後遺症でも、ノーマライゼーションの理念に基づく地域包括ケアシステムの構築が必要とされています。今年1月1日からは、新たに施行された「難病法」に基づく神経難病の地域包括支援がこれに加わりました。神経内科医はこうした職務にも積極的に関わり、地域包括支援チームにおいて中心的な役割を果たすことが求められています。このため今回の学術大会では、多職種連携による地域包括支援をテーマとしたサテライト・シンポジウムを初めて企画したところです。

神経難病の克服を目指して神経内科医を志して以来、はや40年を迎えます。病態の解明は確かに進みましたが、患者さん一人一人の「personhood」を尊重した地域包括ケアシステムを構築し、現存する大きな地域格差の解消を目指すことはこれからの課題です。神経学はこれからの社会で、最も重要な役割を果たすべき診療科であると確信し、若い世代にしっかりと受け継いでいてもらいたいと願っています。

略 歴

1976年3月 東京大学医学部医学科卒業
 1981年4月 自治医科大学神経内科助手
 1987年4月 国立精神・神経センター神経研究所室長
 1990年9月 自治医科大学神経内科助教授
 1998年4月 国際医療福祉大学臨床医学研究センター教授
 2003年3月 新潟大学脳研究所神経内科学分野教授
 2014年2月 新潟大学脳研究所長
 所属学会
 日本神経学会・内科学会・神経免疫学会理事、認知症学会・神経化学
 会・神経治療学会・脳卒中学会・神経感染症学会評議員、American

Academy of Neurology (Active Corresponding Member)
 厚生労働科研究費「難病患者への支援体制に関する研究」研究代表者
 (H26～)
 新潟県公害被害認定審査会長 (H19～)
 NPO法人新潟難病支援ネットワーク理事長 (H18～)

President Lecture

Chair : Nobuo Yanagisawa Professor emeritus, Shinshu University/ Honorary director,
Kanto Rosai Hospital

5月21日 (木) 13:30~14:15 第1会場(朱鷺メッセ 2階 メインホールA)



Pr-1

The Social Role of Neurology—How can Neurology make social contributions?

Masatoyo Nishizawa

Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University

It is just fifty years since the first Professor Tadao Tsubaki launched the Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University in April, 1965. The history of our Department began with the discovery of Niigata Minamata Disease, which was the second case of methyl mercury poisoning found in Japan. In 1970, the cause of subacute myelo-optico neuropathy (SMON) was identified as quinoform by an effective collaboration of basic analytical chemists and clinical neurologists. At the almost same time, the Japanese Society of Neurology was re-born in 1960, and the history of our Society also began with these serious social issues. We thought that it is worthwhile to review the 50-years history of our Society and to re-consider its social roles, and therefore, we have decided to adopt, as the main theme of the 56th Annual Meeting of our Society, “The Social Role of Neurology – How can Neurology make social contributions?” The social issues relevant to Minamata Disease have not yet been settled since then. The number of people with dementia is constantly increasing in rapidly aging Japanese society, and their wandering and disappearing are becoming serious problems. Serious debates arose each time after car accidents were caused by drivers with seizure activities. We neurologists have to face such kind of diverse social issues and provide our society with proper information useful for their decision-making.

The Department of Pathology of our Brain Research Institute has accumulated one of the largest neuropathological resources in the world, which were associated with detailed clinical data provided by the Department of Neurology. This is why the third Professor Shoji Tsuji could identify the responsible genes of hereditary ataxias, such as DRPLA, SCA2, and EAOH/AOAI, by utilizing these invaluable resources. We have to learn that it is indispensable for neurologists to hand down medical records describing clinical features of each patient in detail.

The Ministry of Health, Labour and Welfare in Japan is aiming at the construction of regional comprehensive medical and social care system, to cope effectively with social issues accompanying rapid aging. We neurologists have to deepen our understanding of philosophy of normalization and person-centered care for people with dementia and for people with intractable neurological diseases. We have to play key roles as an organizer in these care system.

略 歴

Education

Graduated from Faculty of Medicine, University of Tokyo, 1976

Qualification

PhD (University of Tokyo), 1995

Professional Career

Assistant Professor of Neurology, Jichi Medical School, 1981
Research Associate, Department of Neurology (Prof Kunihiko Suzuki), Albert Einstein College of Medicine, 1981-1983
Neurologist, National Niigata Hospital, 1984-1987
Section Chief, Neurological Institute, NCNP, 1987-1990

Associate Professor of Neurology, Jichi Medical School, 1990-1999

Professor of Neurology, Clinical Research Center, International University of Health and Welfare, 1999-2003

Professor & Chairman, Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University, 2003-present

Director, Brain Research Institute, Niigata University, 2014-present

Plenary Lecture 1

Chair : Masatoyo Nishizawa Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University

5月21日 (木) 11 : 20~12 : 05 第1会場(朱鷺メッセ 2階 メインホールA)

E



PL-1

Immunologic mechanisms in multiple sclerosis, Alzheimer's disease and ALS

Howard L. Weiner

Center for Neurologic Disease, Partners Ms Center, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

In multiple sclerosis, the progressive stage is driven by a CNS innate immune response rather than a peripheral adaptive response. In our 2000 patient CLIMB longitudinal cohort study, we have identified biomarkers linked to disease stage and response to therapy (serum microRNAs and antigen arrays). In the gut microbiome, we have identified increased Archaea species in MS. In the animal model of progressive MS, we have found that nasal anti-CD3 suppresses disease by inducing IL-10 secreting Tr1-like cells that reverse the proinflammatory features of astrocytes and microglia. In Alzheimer's disease using unique microglia monoclonal antibodies, we found that resident microglia are impaired in their ability to phagocytose $A\beta$ which results in extracellular $A\beta$ deposition and promotes AD neuropathology. Targeting microglia, increases $A\beta$ clearance. The peripheral innate system may play a role in treatment of AD. We found that a nasally administered proteosome adjuvant activates peripheral monocytes that infiltrate the brain and clear $A\beta$, an $A\beta$ independent form of immunotherapy to treat AD. In ALS we found a role for both resident microglia and peripherally recruited monocytes. In the SOD model, splenic Ly6C^{Hi} monocytes were activated prior to disease and spinal cord recruitment linked to neuronal loss. We found elevated levels of miR155 in Ly6C^{Hi} splenic lymphocytes and microglia in SOD1 mice and in the spinal cord of patients with both sporadic and familial ALS. In the blood, ALS subjects had a disease related microRNA pattern identical to the SOD1 mouse. Systemic anti-Ly6C mAb reduced recruitment of Ly6C^{Hi} monocytes to the spinal cord, diminished neuronal loss and extended survival. Dysregulated proteins that we identified in human ALS spinal cord were restored in SOD1 /miR-155-/- mice and targeting miR-155 by genetic ablation or by peripheral or centrally administered anti-miR-155 inhibitor prolonged survival in SOD1 mice.

略歴

Howard L. Weiner is the Robert L. Kroc Professor of Neurology at the Harvard Medical School, Director and Founder of the Partners MS Center and Co-Director of the Ann Romney Center for Neurologic Diseases at Brigham & Women's Hospital in Boston. The Partners MS Center is the first integrated MS Center that combines clinical care, MRI imaging and immune monitoring to the MS patient as part of the 2000 patient CLIMB cohort study. He has pioneered immunotherapy in MS and has investigated immune mechanisms in nervous system diseases including MS, Alzheimer's Disease, ALS and stroke. He has also pioneered the

investigation of the mucosal immune system for the treatment of autoimmune and other diseases. He is the author of the book *Curing MS* and the award winning film documentary "What is Life: The Movie." In 2004, Harvard Medical School honored him with the establishment of the Howard L. Weiner Professorship of Neurologic Diseases. Dr. Weiner is the 2007 recipient of the John Dystel Prize for MS Research and the Koetser Memorial Prize for Brain Research. He received the NIH Director's Transformative Research Award for investigating the innate immune system in Alzheimer's disease.

Plenary Lecture 2

Chair : Yasuto Itoyama International University of Health and Welfare

5月22日 (金) 11:20~12:05 第1会場(朱鷺メッセ 2階 メインホールA)

E

Plenary Lecture



PL-2

Demyelination and Neurodegeneration in Progressive Multiple Sclerosis

Hans Lassmann

Center for Brain Research, Medical University of Vienna, Austria

Multiple sclerosis is a chronic inflammatory disease of the central nervous system leading to widespread demyelination and neurodegeneration in the white and grey matter of the brain and spinal cord. While in the early relapsing / remitting stage of the disease tissue injury is mainly driven by the inflammatory process, neurodegeneration in the progressive stage is amplified by additional pathogenetic factors, related to age, disease duration and accumulation of lesion burden. Active tissue injury in all stages of MS is associated with inflammatory infiltration of T- and B-lymphocytes in the meninges and the CNS parenchyme. Lymphocytes appear to induce demyelination and neurodegeneration through the production of soluble factors, which diffuse into the surrounding tissue and induce cell damage either directly or indirectly through microglia activation. Active degeneration of oligodendrocytes, neurons and axons is associated with massive accumulation of oxidized molecules and with mitochondrial dysfunction, resulting in energy deficiency, degeneration of cell processes and caspase 3 independent, but apoptosis inducing factor (AIF) dependent cell death. Oxidative injury in the progressive phase of the disease is amplified by disease burden related general microglia activation, progressive accumulation of dysfunctional mitochondria with mitochondrial DNA deletions and by age dependent iron accumulation in the human brain. In a subset of patients demyelinated lesions are in part repaired by remyelination. However, remyelinated areas are prime sites for active new demyelination. These data suggest that the central goal for therapy in MS patients is to halt the destructive inflammatory process and this will be necessary not only in early relapsing, but also in progressive MS patients. In the latter, however, additional neuroprotective strategies will be necessary with particular focus on anti-oxidative therapies and mitochondrial protection.

略歴

Hans Lassmann graduated from Medical School at the University of Vienna in 1975. He then joined the Institute of Neurology of the University of Vienna for training in clinical and experimental neuropathology. In addition he spent one year as a post doc at the Institute for Basic Research in Developmental Disabilities in New York. In 1990 he became director of the Research Unit for Experimental Neuropathology of the Austrian Academy of Science and in 1993 Professor for Experimental Neuropathology in the University of Vienna. From 1999 to 2007 he was the founding director of the Center for Brain Research of the Medical University of Vienna. He is currently Professor for Neuroimmunology at the Medical University

of Vienna. He has received many research awards, including the Charcot Award (2005) of the International Federation of Multiple Sclerosis Societies for Life Long Achievement in Multiple Sclerosis Research, the Research Award (2000) of the SOBEC Foundation for outstanding research in multiple sclerosis and the K.J. Zülch Award (2010) for outstanding basic research in neurology. His current research activities concentrate on the pathogenesis of inflammatory diseases of the central nervous system with special focus on multiple sclerosis.

特別講演

座長：西澤 正豊 新潟大学脳研究所臨床神経科学部門神経内科学分野

5月23日 (土) 14:15~15:15 第8会場(朱鷺メッセ 4階 国際会議室)



SL-1

アクアポリン4：アルツハイマー病予防の救世主？

中田 力

新潟大学脳研究所

近年、脳脊髄液 (cerebrospinal fluid) の生成と循環に関して新しい知見が集約された。脈絡叢 (choroid plexus) で作られ、脳室からも膜下腔を巡回するという古典的な概念では不十分で、実際には、Virchow-Robin間隙の水動態が極めて重要な役割を果たしているとの理解である。Virchow-Robin間隙を流れる水は、古くより、間質流 (interstitial flow) として知られており、脳におけるリンパ系循環の役割を果たすと考えられていた。脳脊髄液循環の新知見は、間質流の持つ重要な生理的役割を改めて浮き彫りにしたが、そのひとつが β -amyloidの排泄である。脳循環関門 (blood brain barrier) 形成の主役を成す「閉じた毛細血管 (tight capillary)」は、tight junctionの形成と、毛細血管の水チャンネル、アクアポリン1の発現抑制から実現化されている。結果として、脳循環関門内部の水動態は、アストロサイトの水チャンネルである、アクアポリン4 (AQP4) により制御されることとなる。間質流を形成する水はVirchow Robin間隙に無数に存在するendfootのAQP4から提供され、 β -amyloidの排泄はこの間質流に強い依存性を示す。また、睡眠時に有意に増加することも知られている。Auto-regulationにより循環圧 (perfusion pressure) が一定に保たれた局所脳血流 (rCBF) は、平滑筋を持たないtight capillaryを囲む、Virchow Robin間隙の水動態で制御される。神経活動は細胞外液の酸化 (extracellular fluid acidification) をもたすが、細胞外液で増加した水素イオンはGrotthuss機序によりtight junctionを自由に通過し、毛細血管内のCarbonic Anhydrase IV (CA-IV) により処理される。この細胞外液の水素イオン濃度がAQP4を制御する分子機構であり、神経活動に伴うrCBFの増加 (neural flow coupling) がAQP4の抑制によりもたらされることの理解は、睡眠時同様のAQP4機能の促進により間質流の増加が起こることを示している。最先端MRI画像法による遺伝子改変動物における脳水動態の検索と、その応用として実施された臨床PET検索により、 β -amyloidの蓄積が起こる動物とアルツハイマー病患者においては、実際に、間質流の高度な低下が起こっていることが確認された。ここから、tight junctionのclaudinとAQP4のdensityを同時に増加させるagrin活性、もしくは、直接的にAQP4活性を促進する薬剤により、アルツハイマー病の予防が可能となることが強く示唆された。

References:Nakada T.: Virchow-Robin space and aquaporin-4: new insights on an old friend. Croat Med J 55: 328-336, 2014.

Nakada T.: The molecular mechanisms of neural flow coupling: A new concept. J Neuroimaging 2015 Feb 20. doi: 10.1111/jon.12219. [Epub ahead of print].

略 歴

1968 学習院高等科卒業
 1976 東京大学医学部医学科卒業
 1976-78 臨床研修 (東京大学)
 1978 渡米
 1978-1982 臨床研修 (カリフォルニア大学, スタンフォード大学)
 1982-1988 カリフォルニア大学・脳神経学・Assistant Professor
 1988-1992 カリフォルニア大学・脳神経学・Associate Professor
 1992-2010 カリフォルニア大学・脳神経学・Professor
 1996-2014 新潟大学脳研究所・教授
 2002-2014 同、統合脳機能研究センター・センター長 (併任)
 2011- カリフォルニア大学・脳神経学・Professor Emeritus
 2015- 新潟大学・名誉教授
 これまで併任した主な職
 筑波大学・臨床医学系・先端学際領域研究センター・東北大学教授

学際科学研究センター・カリフォルニア工科大学教授
 ベックマン研究所
 カリフォルニア大学Helen Wills神経科学研究所客員教授・Affiliated Professor
 日本学術会議・会員 (21期, 22期)
 一般向け著書
 脳の方程式 いちたすいち (紀伊國屋書店)
 脳の方程式 ぶらすあるふあ (紀伊國屋書店)
 天才は冬に生まれる (光文社)
 アメリカ臨床医物語 (紀伊國屋書店)
 脳のなかの水分子 (紀伊國屋書店)
 穆如清風 (日本医事新報社)
 日本古代史を科学する (PHP新書)
 科学者が読み解く日本建国史 (PHP新書)

日本神経学会 2014年度 学会賞 受賞者招待講演

座長：高橋 良輔 京都大学病院 神経内科

西澤 正豊 新潟大学脳研究所臨床神経科学部門神経内科学分野

5月21日 (木) 14:45~15:00 第1会場(朱鷺メッセ 2階 メインホールA)



AW-1

運動ニューロン疾患の分子病態解明に基づく治療標的開発

勝野 雅央

名古屋大学大学院医学系研究科神経内科

運動ニューロン疾患は、運動ニューロンの選択的変性を特徴とする神経変性疾患であり、成人発症のものは筋萎縮性側索硬化症 (ALS) と球脊髄性筋萎縮症 (SBMA) である。いずれの疾患も進行性の筋力低下・筋萎縮を呈し、呼吸不全や誤嚥性肺炎などの合併症により致命的な経過をたどる。SBMAは成人男性に発症し、下位運動ニューロンの変性による四肢筋力低下・筋萎縮および球麻痺を主症状とする疾患であり、その原因はアンドロゲン受容体 (AR) 遺伝子の第1エクソンにおけるCAG繰り返し塩基配列の異常伸長である。CAGリピートを原因とする一群の神経変性疾患 (ポリグルタミン病) では、異常伸長ポリグルタミン鎖を有する異常蛋白質がニューロン内に蓄積することで毒性を発揮すると考えられており、SBMAでは変異ARの核内集積が認められる。我々は、SBMAのモデルマウスを用いた解析により、男性ホルモン (テストステロン) 依存性の変異ARの核内集積がSBMAにおける運動ニューロン変性の病態において中心的な役割を果たしていることを明らかにし、この仮説に基づいたトランスレーショナルリサーチを進めてきた。テストステロン分泌を抑制するLHRHアナログ (酢酸リユープロレリン) はSBMAモデルマウスにおける変異ARの核内集積を抑制することでマウスの運動機能を改善することが示されており、本剤の臨床試験においてもSBMA患者の嚥下機能の進行が抑制される可能性が示されている。また、運動ニューロン核内に蓄積した変異ARがどのように細胞毒性を発揮するかについて、我々は変異ARの集積が核内における転写因子の機能を阻害することなどにより転写障害を惹起することを明らかにしてきた。SBMAモデルマウスの脊髄では発症前から calcitonin/calcitonin-related polypeptide (CGRP) の遺伝子発現が上昇しており、CGRPの発現量増加がc-Junのリン酸化を介してJNKシグナルを活性化することが明らかとなっている。Naratriptanなどのセロトニン受容体アゴニストはCGRPのプロモーター活性を抑制し、培養細胞およびマウス脊髄においてCGRPの発現量を低下させ、SBMAモデルマウスにおける神経変性を抑制することが示されており、CGRPはSBMAの治療標的として重要と考えられる。その他、TGF-betaシグナル、細胞周期異常などについても解析を進めている。近年、神経変性疾患の病態は症状の発症前から出現していると考えられるようになってきており、現在我々はこうした早期病態の分子基盤の解明と、早期・発症前の病態変化を臨床で検出するためのバイオマーカーの開発を進めている。

略 歴

【学歴】

1995年3月 名古屋大学医学部卒業
2003年3月 名古屋大学大学院医学系研究科修了 (医学博士)

【職歴】

1995年4月~ 名古屋第二赤十字病院 研修医
2004年4月~ 長寿科学振興財団 リサーチレジデント
2006年11月~ 名古屋大学高等研究院 特任講師
2011年4月~ 名古屋大学大学院医学系研究科神経内科 特任准教授
2012年12月~ 名古屋大学大学院医学系研究科神経内科 准教授

【賞罰】

2009年 日本学術振興会賞
2014年 日本神経学会賞 (2013年度)

2014年 Mansfield-PhRMA Research Scholars Program

【所属学会】

日本神経学会 (代議員)、日本神経治療学会 (評議員)、日本神経科学会、日本内科学会、Society for Neuroscience
日本神経学会将来構想委員: 2013年~

【委員等】

「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」(厚生労働省) 専門作業班座長 (2011年~)

Neuroscience Frontier Symposium 1

Chairs : Alison M. Goate Department of Neuroscience, Mount Sinai Medical School /
 Department of Psychiatry, Washington University School of Medicine, USA
 Kazuo Fujihara Department of Multiple Sclerosis Therapeutics, Tohoku
 University Graduate School of Medicine, USA

5月21日 (木) 8:00~10:00 第1会場(朱鷺メッセ 2階 メインホールA)



Preface

Nervous system and Immune system are physiological different, but they share some structural and functional features, exemplified by the similarity between “Nerve synapse --- Memory” and “Immune synapse --- Immunological memory”. Additionally, Major Histoconpatibility Complex (MHC) genes, an immunological discovery, is known to play a role in neural plasticity, and recent studies indicate that such immune system molecules as Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells 2 (TREM2), DNAX Activating Protein of 12 kDa (DAP12), and Colony Stimulating Factor 1 receptor (CSF1R) appear to be deeply involved in the pathogenesis of neurodegenerative disorders, attracting massive attention.

In this international symposium, we invited four distinguished investigators active in these fields to discuss updated information of pathomechanisms of intractable neurologic disorders (multiple sclerosis [MS], Alzheimer’s disease [AD], etc) from the viewpoint of both neuroscience and immunology. Prof. Hartmut Wekerle (Max Plank Institute of Neurobiology) will present a wealth of human and experimental data to unravel complex events including immune activation by gut microbiota and transportation of autoantigens that eventually lead to inflammatory (autoimmune) and degenerative changes in MS. Prof. Toshihide Yamashita (Osaka University Graduate School of Medicine) will focus on Repulsive Guidance Molecule a (RGMa) expressed in dendritic cells and draw up a new therapeutic strategy of MS, that is, modulating RGMa which has considerable effect on T cells and other inflammatory responses and some neurodegenerative processes in inflammatory demyelinating diseases. Prof. Daniel W. McVicar (National Cancer Institute-Frederick) is expected to tell us about the potential of the TREM gene cluster, a family of receptors for innate immune cells, to regulate neuroinflammation. Prof. Alison M. Goate (Washington University School of Medicine) will speak on recent developments of comprehensive genetic studies of AD done by her group and others and a pivotal role of TREM2 in determining the risk of AD development.

We expect the audience to take this opportunity to think outside the box and create their original ideas about the future direction of relevant studies and the promotion of interdisciplinary collaboration.

Neuroscience Frontier Symposium 1

Chairs : Alison M. Goate Department of Neuroscience, Mount Sinai Medical School /
 Department of Psychiatry, Washington University School of Medicine, USA
 Kazuo Fujihara Department of Multiple Sclerosis Therapeutics, Tohoku
 University Graduate School of Medicine, USA

5月21日 (木) 8 : 00~10 : 00 第1会場(朱鷺メッセ 2階 メインホールA)

E



NF-1-1

Multiple Sclerosis Basic Immunology

Hartmut Wekerle

Hertie Senior Professor's group, Max Planck Institute of Neurobiology, Germany

Multiple sclerosis is complex in more than one respect. Its clinical manifestation, a composite of motor, sensible and sensory defect and its unpredictable course are determined by a multitude of number, localization and activity of circumscribed lesions distributed throughout the central nervous system. As hallmarks, MS lesions show inflammatory along with degenerative changes. According to a newly emerging concept, MS lesions are caused by an autoimmune response. CNS specific T cells, which are regular components of the healthy immune system, are activated by pathogenic signals to start an autoimmune attack against the brain tissues. This activation happens in the gut by confrontation of the T cells with the commensal gut microbiota. Once activated, the T cells take a complex journey through peripheral immune organs and the cerebrovascular blood-brain barrier until they penetrate into the brain parenchyma. This triggers a cascade of reactions that culminate in destruction of local myelin and axons, and in addition initiated the transport of (myelin) autoantigens into draining cervical lymph nodes, to recruit, expand and activate anti-myelin antibody producing B cells. This autoimmune concept of MS is based on observations collected from studies of human material as well as from experimental animal models. This presentation will review recent developments in the field.

略歴

Hartmut Wekerle completed his medical studies in Freiburg, Germany. After his postdoctoral training in the Department of Cell Biology, Weizmann Institute (Israel) and work as senior scientist at the MPI for Immunobiology, Freiburg, he built up and directed the Clinical Research Unit of Multiple Sclerosis Research of the Max Planck Society in Würzburg (1982-1989). From 1988 - 2012 he has been Member of the Max Planck Society and Director at the MPI of Neurobiology, Martinsried. From 1999 - 2002 he was in charge as Chairman (Dean) of the Biological-Medical Section, (Faculty) of the Max-Planck-Society. He is currently incumbent of a HERTIE

Senior Professorship and leads an extended emeritus research group. Hartmut Wekerle has received several scientific awards, among them the Jung Prize for Science and Research (1982), Zülch Prize (1999), the Charcot Award of the MS International Federation (2001), the Louis D Award (Grand Prix des Academies des Sciences, Paris, 2002) and the Betty and David Koetser Award (2005). He is Honorary Professor at the LMU (University of Munich), Honorary doctor (Medical Faculty of the University of Hamburg and University of Würzburg) and member of the German Academy of Sciences (Leopoldina).

Neuroscience Frontier Symposium 1

Chairs : Alison M. Goate Department of Neuroscience, Mount Sinai Medical School /
 Department of Psychiatry, Washington University School of Medicine, USA
 Kazuo Fujihara Department of Multiple Sclerosis Therapeutics, Tohoku
 University Graduate School of Medicine, USA

5月21日 (木) 8 : 00~10 : 00 第1会場(朱鷺メッセ 2階 メインホールA)



NF-1-2

Multiple sclerosis; neuroscience

Toshihide Yamashita

Department of Molecular Neuroscience, Graduate School of Medicine, Osaka University

In multiple sclerosis (MS), immune cells, such as T cells and monocytes, infiltrate into the central nervous system (CNS) and induce inflammation, demyelination, and neurodegeneration. Previous studies have demonstrated that CD4⁺ T cells play critical roles in inducing CNS inflammation. A more recent study identified T helper type 17 cells (Th17 cell) as critical drivers for MS, and the mechanism of inflammation has been extensively investigated. On the other hand, neurodegeneration, which is often accompanied by demyelination, is the major cause of permanent neurological disability in MS, but this phenomenon has been rather poorly understood. Elucidation of the molecular mechanism of neurodegeneration under MS may provide efficient neuroprotective therapy to treat progressive MS. In recent years, we pursued a strategy with a focus on common pathological feature of MS and other CNS diseases, that elicit neurodegeneration, and found that repulsive guidance molecule-a (RGMa) is a promising target for the treatment of MS. RGMa is expressed in dendritic cells and CD4⁺ T cells express receptor for RGMa. Treatment with neutralizing antibodies to RGMa prevented mouse experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) and reduced invasion by inflammatory cells. In humans, RGMa-specific antibody could modulate T cell proliferative responses and cytokine expression in peripheral blood mononuclear cells isolated from patients with relapsing-remitting MS. These results show that RGMa-specific antibody suppresses T cell response to antigens. Furthermore, we recently demonstrated that RGMa is associated with neurodegeneration in EAE. RGMa was highly expressed in Th17 cells. We induced EAE by adoptive transfer of myelin oligodendrocyte glycoprotein-specific Th17 cells. Inhibition of RGMa improved EAE scores and reduced neuronal degeneration without altering immune or glial responses. Targeting the molecules that induce neurodegeneration would be a promising strategy to treat MS.

略歴

Degrees

1997, Ph.D. (Osaka University)

1990, M.D. (Osaka University)

Professional Experience

2007.12-present Professor, Department of Molecular Neuroscience,
 Grad. Sch. Med., Osaka University

2003.11-2007.11 Professor, Department of Neurobiology, Grad. Sch.
 Med., Chiba University

2001-2003.10 Associate Professor, Department of Anatomy and
 Neuroscience, Grad. Sch. Med., Osaka University

1998-2000 Research Fellow, Department of Neurobiochemistry, Max-
 Planck Institute of Neurobiology

1996-1998 Assistant Professor, Department of Anatomy and
 Neuroscience, Grad. Sch. Med., Osaka University

1994-1996 Graduate Student, Grad. Sch. Med., Osaka University

1990-1994 Internship in Department of Neurosurgery, Osaka University
 Awards

2005 Ameritex Prize (USA)

2010 Japan Society for the Promotion of Science Prize (Japan)

2011 Osaka Science Prize (Japan)

2014 Commendation for Science and Technology by the Minister of
 Education, Culture, Sports, Science and Technology

Neuroscience Frontier Symposium 1

Chairs : Alison M. Goate Department of Neuroscience, Mount Sinai Medical School /
 Department of Psychiatry, Washington University School of Medicine, USA
 Kazuo Fujihara Department of Multiple Sclerosis Therapeutics, Tohoku
 University Graduate School of Medicine, USA

5月21日 (木) 8:00~10:00 第1会場(朱鷺メッセ 2階 メインホールA)

E



NF-1-3

TREM-2 in inflammation and cancer

Daniel W. McVicar

Cancer and Inflammation Program, National Cancer Institute-Frederick, USA

Over the past several years, we have been studying the Triggering receptors expressed on myeloid cells (TREM) gene cluster, a family of receptors that regulate innate immune cells. Our laboratory discovered TREM-like transcript (Trem1)-1 and recently reported initial characterization of Trem14 and demonstrated its association with cardiovascular disease. The recent establishment of genetic associations of variants of the TREM-2 with late onset Alzheimer's disease has greatly increased interest in understanding the immunobiology and biochemistry of this receptor. Our biochemical analysis of TREM-2 signaling revealed the use of the linker for activation of B cells (a.k.a. LAB, NTAL, or LAT2). Engagement of TREM-2 results in rapid, transient phosphorylation of LAB and the recruitment to LAB of multiple signaling proteins. Assessment of macrophages lacking LAB demonstrated that LAB negatively regulates TREM-2 signaling resulting in enhanced tyrosine phosphorylation of multiple substrates and greater interactions between the regulator cCbl and the p85 subunit of phosphoinositol-3-kinase. Unrestrained TREM-2 signaling during macrophage development results in cells skewed towards the production of the immunosuppressive cytokine IL-10 at the expense of the proinflammatory cytokine, IL-12. Consistent with an immunosuppressive role, TREM-2 is also expressed by tumor-associated macrophages and the myeloid-derived suppressor cells that expand in tumor-bearing mice. Curiously however, we find the mice lacking TREM-2 have reduced levels of DSS-induced colitis and, when pretreated with the mutagen AOM, these mice develop fewer advanced tumors than their wildtype counter parts. Together these findings demonstrate the pleiotropic nature of TREM-2 by highlighting the ability of this receptor to exacerbate or repress inflammation depending on the physiologic context and show the TREM gene cluster as important potential regulators of neuroinflammation.

略歴

Dr. McVicar completed his undergraduate work at the State University of New York. He obtained his Ph.D. from the Medical College of Virginia in Richmond Virginia where he studied the immunotherapy of glioblastoma. Dr. McVicar then joined the National Cancer Institute (NCI), where he pursued postdoctoral studies under the guidance of Dr. John O'Shea and Dr. John Ortaldo. While a fellow, Dr. McVicar studied leukocyte signaling with an emphasis on the role of protein tyrosine phosphorylation and the regulation of Natural Killer cells. Dr. McVicar then joined the faculty of the NCI where his laboratory dissected the signaling associated with the adaptor chain DAP12. Dr. McVicar is currently a Senior

Investigator in the NCI and a member of the Cancer and Inflammation Program. His laboratory uses a variety of cellular and molecular techniques to understand the biology and biochemistry of a variety of receptor systems including the triggering receptors expressed on myeloid cells (TREM) that regulate neutrophils, macrophages, monocytes, dendritic cells and platelets, and the killer Ig-like receptors (KIR) that regulate natural killer (NK) cells. Components of signaling cascades identified by the laboratory are interrogated using murine models of infection and/or inflammation-associated cancers such as colorectal cancer.

Neuroscience Frontier Symposium 1

Chairs : Alison M. Goate Department of Neuroscience, Mount Sinai Medical School /
 Department of Psychiatry, Washington University School of Medicine, USA
 Kazuo Fujihara Department of Multiple Sclerosis Therapeutics, Tohoku
 University Graduate School of Medicine, USA

5月21日 (木) 8:00~10:00 第1会場(朱鷺メッセ 2階 メインホールA)

E



NF-1-4

Alzheimer disease Genetics Implicates Innate Immunity in disease risk

Alison M. Goate^{1,2}, Carlos Cruchaga², Sheng-chih Jin², Celeste Karch², Sarah Bertelsen^{1,2}

¹Department of Neuroscience, Mount Sinai Medical School, USA ²Department of Psychiatry, Washington University School of Medicine, USA

During the last five years whole genome approaches have been applied to the study of genetic risk factors for Alzheimer's disease (AD). A multi-center genome-wide association study including over 74,000 individuals, undertaken by the IGAP Consortium identified 20 loci associated with risk for late onset AD. Among these loci more than one third contained genes preferentially expressed in immune cells of the brain. More recently we have used whole exome sequencing to identify a variant within TREM2, R47H as a risk factor for LOAD. Subsequent studies suggest that this same variant may be a risk factor for several other neurodegenerative diseases including parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. Targeted resequencing of TREM2 exons in European and African American samples provides evidence that TREM2 variants influence risk for AD in both populations. Exclusion of the R47H variant demonstrates that there are additional variants in both populations showing association with AD risk. A second gene family member, TREML2, carries a coding variant that is associated with reduced AD risk. Furthermore, weighted coexpression network analysis has identified a major microglial network, that includes TREM2 and TYROBP (DAPI2), as among the most strongly associated with AD. Together, these complementary approaches identify TREM2 signaling as a central player in AD.

略 歴

Prof. Goate completed her undergraduate training in Biochemistry at Bristol University and her PhD in cell biology at the University of Oxford in the UK followed by postdoctoral training in the labs of Dr. Theodore Puck at the Eleanor Roosevelt Institute for Cancer Research, Denver and Dr. Louis Lim at the Institute of Neurology in London. She began her research on Alzheimer's disease when she joined Dr. John Hardy's group at Imperial College in 1987, where she became junior faculty and began her independent research program. Together with Dr Hardy she reported the first mutations to cause Alzheimer's

disease. In 1992 she moved to Washington University where she was head of a research program on dementia genetics for 22 yrs and directed the Hope Center for Neurological Disorders from 2010-2014. During this time her team reported mutations in the presenilins, in tau and progranulin and in TDP43, which cause familial forms of dementia. Using next generation sequencing she identified variants in TREM2 and PLD3 as novel risk factors for AD. In 2015 Prof. Goate moved to the Icahn School of Medicine at Mount Sinai where she is Professor of Neurogenetics and directs the Ronald M. Loeb Center for Alzheimer's disease.

Neuroscience Frontier Symposium 2

Chairs : Werner Poewe Department of Neurology, Innsbruck Medical University, Austria
Ryosuke Takahashi Department of Neurology, Kyoto University

5月22日 (金) 13 : 30~15 : 30 第8会場(朱鷺メッセ 4階 国際会議室)

E

Recent advances in clinical neurology, neuropathology, neurogenetics and molecular neurobiology has promoted a greater understanding of the clinical and pathological disease process as well as molecular mechanisms of Parkinson's disease (PD). In this symposium, Dr. Werner Poewe, a world expert of PD, will provide an overview on the recent conceptual changes in PD, which is characterized by various motor and non-motor symptoms accompanied by stepwise progression of alpha-synuclein pathology. The following speakers will talk about recent remarkable findings in molecular pathogenetic mechanisms underlying PD. Dr. Noriyuki Matsuda and Dr. Yuzuru Imai will talk about the roles of mitophagy disturbances and LRRK2 mutations in PD, respectively. Dr. Dimitri Krainc and Dr. David C. Rubinstein, world leaders in molecular mechanisms of neurodegeneration, will give lectures on lysosomal and autophagy dysfunction in PD and related neurodegenerative diseases. Dr. Krainc have made a seminal finding on the role of glucocerebrosidase deficiency in alpha-synuclein accumulation in PD. Dr. Rubinstein has demonstrated that autophagy induction is protective in models of various neurodegenerative diseases including PD. This symposium will provide the cutting-edge advancement of PD research and a future perspective for development of disease-modifying therapy based on pathogenetic mechanisms underlying PD.

Neuroscience Frontier Symposium 2

Chairs : Werner Poewe Department of Neurology, Innsbruck Medical University, Austria
Ryosuke Takahashi Department of Neurology, Kyoto University

5月22日 (金) 13:30~15:30 第8会場(朱鷺メッセ 4階 国際会議室)



NF-2-1

The evolving concept of PD

Werner Poewe

Department of Neurology, Innsbruck Medical University, Austria

Ever since the seminal description by James Parkinson almost 200 years ago the clinical definition of Parkinson's Disease (PD) is anchored on the presence of motor symptoms. The internationally most widely used UK Brain Bank Criteria require the presence of bradykinesia plus at least one additional feature of tremor, rigidity or deficient postural reflexes for a clinical diagnosis of PD. On the other hand it is now widely acknowledged that a variety of non-motor symptoms form an integral part of the clinical spectrum of this disorder and that their first occurrence may antedate the manifestation of classical motor signs. This has been particularly well studied for REM sleep behavior disorder (RBD), where up to 60 % of affected individuals may convert to clinical PD within 10 years or more. Likewise, healthy subjects with hyposmia, constipation or depression have been found to carry a two- to four-fold risk for Parkinson's Disease in population-based studies. Together with pathological observations of a stagewise progression of PD-specific synuclein pathology with involvement of olfactory or lower brain stem structures, as well as the peripheral autonomic nervous system prior to any change in the nigrostriatal dopamine projection, these observations have begun to challenge the classical diagnostic and clinical concept of Parkinson's Disease. In particular, there is reason to hypothesize that individuals without any distinctive motor features but the combined presence of hyposmia, RBD and constipation might in reality represent patients in the earliest "extranigral" stages of Parkinson's Disease. A new definition and concept of PD needs to be developed that would take into account the prominent non-motor facet of the disease as well as the distinction of a preclinical and premotor phase of the illness.

略 歴

Education
1970 - 1973 Study of medicine - Philipps University of Marburg, Germany
1973 - 1976 Study of medicine - Leopold Franzens University of Innsbruck, Austria (graduation December 23, 2007)
1977-1984 Residency Clinical Neurology and Psychiatry, University of Innsbruck, Austria
1984-1985 British Council Research Fellow, University College and Middlesex Hospital Medical School, London, Great Britain
1986-1989 Senior lecturer ("Universitätsdozent"), Department of Neurology, University of Innsbruck, Austria
1990 Professor for Clinical Neurology, Free University Berlin
1991 - 1995 Rudolf Virchow, Free University Berlin, Germany
Acting Director, Department of Neurology, Universitätsklinikum
1991 Visiting Professor Baylor College of Medicine, Division of Restorative Neurology, Houston, Texas, USA

Present Status
- Professor of Neurology, Chairman Department of Neurology, University of Innsbruck, Austria
- Coordinator of the European MSA Study Group
- President of the Austrian Society of Neurology (2002-2004)
- President of The International Movement Disorder Society (2000-2002)
- President of the Austrian Parkinson's Disease Society (1996-2009)

- Chairman of The International Parkinson and Movement Disorder Society / European Section 2012-2013

Editorial Boards:
o Journal of Neurology
o European Journal of Neurology
o Movement Disorders
o Lancet Neurology
o Annals of Neurology
o Neurology
o Brain

Honorary Memberships:
o American Neurological Association
o German Neurological Society
o Japanese Neurological Society

Awards:
o Walther-Birkmayer-Prize, Austrian PD Society (1995)
o Dingebauer Prize of the German Neurological Society (2006)

Neuroscience Frontier Symposium 2

Chairs : Werner Poewe Department of Neurology, Innsbruck Medical University, Austria
Ryosuke Takahashi Department of Neurology, Kyoto University

5月22日 (金) 13:30~15:30 第8会場(朱鷺メッセ 4階 国際会議室)



NF-2-2

Molecular mechanism of PINK1-Parkin pathway to suppress Parkinson's disease

Noriyuki Matsuda

Protein Metabolism Project, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science

PINK1 and PARKIN are the causal genes responsible for hereditary recessive Parkinsonism. PINK1 is a kinase that localizes on depolarized mitochondria, whereas Parkin is a ubiquitin ligase (E3) that catalyzes ubiquitylation to mitochondrial substrates. PINK1 is an upstream factor of Parkin that activates the latent E3 activity, and recruits Parkin to depolarized mitochondria (Matsuda JCB 2010, Narendra PlosBiol 2010). Consequently, they cooperate for removal of damaged mitochondria via ubiquitylation, and dysfunction of this process predisposes familial Parkinsonism.

Recently, we revealed the molecular bases for Parkin activation and recruitment to depolarized mitochondria by PINK1. PINK1 phosphorylated ubiquitin at Ser65 both in vitro and in cells, and a Ser65 phosphopeptide derived from endogenous ubiquitin was detected in cells in the presence of PINK1 following uncoupler treatment. PINK1-dependent phosphorylation of Parkin has also been reported, and surprisingly, phosphomimetic ubiquitin bypassed PINK1-dependent activation of a phosphomimetic Parkin mutant in cells. Thus phosphorylated ubiquitin is a Parkin activator.

Moreover, we found the phosphorylation-dependent interaction between ubiquitin and Parkin. A linear ubiquitin chain of phosphomimetic tetra-ubiquitin recruits Parkin to energized mitochondria in the absence of PINK1. Under more physiologically relevant conditions, a lysosomal phosphorylated polyubiquitin-chain recruited phosphomimetic Parkin to the lysosome. Furthermore, physical interactions between phosphorylated Parkin and phosphorylated polyubiquitin-chain were detected via in vitro reconstitution using recombinant proteins. A cellular ubiquitin replacement system confirmed that ubiquitin phosphorylation is indeed essential for Parkin activation and translocation. We believe that ubiquitin is the genuine substrate of PINK1, and the phosphorylated ubiquitin functions as both Parkin receptor and activator (Koyano Nature 2014; Okatsu JCB 2015).

略歴

Education

Ph.D. of Biological Sciences, University of Tokyo, Japan (2001).

Career

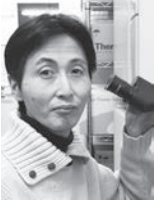
Postdoctoral Researcher, Molecular membrane biology laboratory, RIKEN (2001 - 2002); Postdoctoral Fellow, Department of Molecular Oncology, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science (TMIMS) (2002 - 2006); Postdoctoral Research Fellow of the Japan Society for the Promotion of Science (JSPS) (2006 - 2007); Senior Scientist,

Systems and Structural Biology Center, RIKEN (2007 - 2008); Senior Researcher (2008-2011), Chief Researcher (2011-2013), Associate Director-Researcher (2013 - 2014), and Project Leader (2014 - present) of Protein Metabolism Project, TMIMS, Japan.

Neuroscience Frontier Symposium 2

Chairs : Werner Poewe Department of Neurology, Innsbruck Medical University, Austria
Ryosuke Takahashi Department of Neurology, Kyoto University

5月22日 (金) 13:30~15:30 第8会場(朱鷺メッセ 4階 国際会議室)



NF-2-3

Neurodegenerative mechanism of Parkinson's disease-associated kinase LRRK2

Yuzuru Imai

Department of Research for Parkinson's Disease, Juntendo University Graduate School of Medicine

LRRK2, which encodes a ROCO protein with a Ras of complex proteins (ROC) domain, a conserved C-terminal of ROC (COR) domain, a kinase domain, leucine-rich repeats (LRRs), and WD40 repeats, has been identified as a causative gene for rare autosomal-dominant familial PD. *LRRK2*-associated familial Parkinson's disease (PD) is largely indistinguishable from the common sporadic form of PD in clinical and pathological aspects. *LRRK2* mutations identified in familial PD patients have also been isolated in 1-5% of PD patients without apparent familial PD history. Although various amino acid substitutions have been identified throughout the multiple domains of *LRRK2*, the pathogenic role of *LRRK2* mutations and the biochemical pathways involved remain largely unknown. We have identified two novel *LRRK2*-associated proteins, a HECT-type ubiquitin ligase, *HERC2*, and an adaptor-like protein with six repeated Neuralized domains, *NEURL4*. *LRRK2* binds to *NEURL4* and *HERC2* via the *LRRK2* ROC domain and *NEURL4*, respectively. *HERC2* and *NEURL4* link *LRRK2* to the cellular vesicle transport pathway and Notch signaling, through which the *LRRK2* complex promotes the recycling of the Notch ligand Delta-like 1/Delta through the modulation of endosomal trafficking. This process negatively regulates Notch signaling through *cis*-inhibition by stabilizing Delta-like 1/Delta, which accelerates the differentiation of neural stem cells and modulates the functions and survival of differentiated dopaminergic neurons. These effects are strengthened by the R1441G ROC domain mutant of *LRRK2*. These findings reveal that the alteration of Notch signaling in mature neurons is a component of PD etiology linked to *LRRK2*.

略 歴

Dr. Yuzuru Imai is an associate professor of Department of Research for Parkinson's Disease at Juntendo University. He received his PhD in biophysics from Kyoto University in 1999, and did a Postdoctoral Fellowship in Brain Science Institute at RIKEN and at Stanford University from 1999 - 2007. He moved to Tohoku University as an associate professor in 2007 and to the current institute in 2011. His main research area is neurodegenerative disorders, in particular pathogenic mechanism of Parkinson's disease.

Neuroscience Frontier Symposium 2

Chairs : Werner Poewe Department of Neurology, Innsbruck Medical University, Austria
Ryosuke Takahashi Department of Neurology, Kyoto University

5月22日 (金) 13 : 30~15 : 30 第8会場(朱鷺メッセ 4階 国際会議室)

E



NF-2-4

Lysosomal Dysfunction in Synucleinopathies

Dimitri Krainc

Northwestern University Feinberg School of Medicine, USA

Age related neurodegenerative disorders are characterized by the accumulation of protein aggregates within the nervous system. A major barrier in the treatment of these diseases has been a lack of validated biological targets that can be used to reduce protein aggregates in the brain. We examined rare disorders caused by mutations in genes involved in neuronal clearance pathways that are linked to common neurodegenerative disorders. One example is a link between Gauchers that is caused by mutations in lysosomal glucocerebrosidase GC and Parkinsons disease. We found that inactive GC leads to accumulation of the sphingolipid glucosylceramide in neurons that in turn stabilizes toxic alpha synuclein oligomers. Interestingly, accumulation of alpha synuclein interferes with ER to Golgi trafficking of wild type lysosomal enzymes which leads to decreased lysosomal activity. These findings suggest that this molecular pathway also applies to patients with idiopathic PD or other synucleinopathies who have a normal GC gene. The bidirectional effects of alpha synuclein and GC forms a positive feedback loop that, after a threshold, leads to self propagating disease. To test this model we developed a dopaminergic neuronal model of Parkinsons disease using reprogrammed fibroblasts from patients harboring a triplication mutation in the SNCA gene that encodes a synuclein a syn that accurately simulates a slow, chronic progression of disease phenotypes. Using a natural overexpression model of a syn in human neurons, we demonstrate a time dependent accumulation of a syn that persists for hundreds of days in culture. We demonstrate that reduction of a syn and reversal of these phenotypes can be achieved in aged PD patient neurons through small molecule allosteric activation of GC. This study identifies glucocerebrosidase as specific target for therapeutic development in synucleinopathies and highlights the importance of rare diseases for understanding more common conditions.

略 歴

Dr. Krainc is the Aaron Montgomery Ward Professor of Neurology, Chairman of the Department of Neurology and Director of the Center for Rare Neurological Diseases at Northwestern University Feinberg School of Medicine. Prior to joining Northwestern, Dr. Krainc spent 20 years at Harvard serving on the neurology faculty at the Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School where he also completed neurology residency and fellowship in movement disorders. Dr. Krainc is studying rare genetic diseases that are clinically and genetically linked to more common

neurodegenerative conditions to identify novel therapeutic targets for these disorders.

Neuroscience Frontier Symposium 2

Chairs : Werner Poewe Department of Neurology, Innsbruck Medical University, Austria
Ryosuke Takahashi Department of Neurology, Kyoto University

5月22日 (金) 13 : 30~15 : 30 第8会場(朱鷺メッセ 4階 国際会議室)



NF-2-5

Autophagy in Parkinson's disease and neurodegeneration

David C. Rubinsztein

Cambridge Institute for Medical Research, UK

Intracellular protein aggregation is a feature of many late-onset neurodegenerative diseases, including Parkinson's disease, tauopathies, and polyglutamine expansion diseases (like Huntington's disease (HD)). Many of these mutant proteins, like that causing HD, cause disease via toxic gain-of-function mechanisms. Therefore, the factors regulating their clearance are crucial for understanding disease pathogenesis and for developing rational therapeutic strategies.

The two major intracellular protein degradation pathways are the ubiquitin-proteasome system and (macro)autophagy. Autophagy is initiated by double-membraned structures, which engulf portions of cytoplasm. The resulting autophagosomes ultimately fuse with lysosomes, where their contents are degraded.

I will briefly describe the basic biology of autophagy before outlining its roles in neurodegeneration. We showed that the autophagy inducer, rapamycin, reduced the levels of mutant huntingtin and attenuated its toxicity in cells, and in *Drosophila* and mouse HD models. We have extended the range of intracellular proteinopathy substrates that are cleared by autophagy to other related neurodegenerative disease targets, like Parkinson's disease. While autophagy induction is protective in models of various neurodegenerative diseases, certain other conditions are associated with compromised autophagy. I will discuss how two genetic variants in Parkinson's disease impact on autophagosome biogenesis, focussing on alpha-synuclein duplications and the VPS35 D620N mutation.

略歴

David Rubinsztein did his medical training, BSc(Hons) and PhD at the University of Cape Town. He came to Cambridge in 1993 as the first Senior Registrar in the UK in Genetic Pathology and obtained his MRCPath and Certificate of Completion of Specialist Training in 1997 and FRCPath in 2005. When he came to Cambridge, he became interested in the biology of neurodegenerative diseases, particularly Huntington's disease and established a research group to investigate this area. In 1998, he was the first awardee of a Glaxo Wellcome Research Fellow, and subsequently was awarded a Wellcome Trust Senior Research Fellowship from 2002-2011. Since 2012, he has held a Wellcome Trust Principal Research Fellowship, the most senior of their personal research awards. He is Professor of Molecular Neurogenetics, an Honorary Consultant in Medical Genetics, and Deputy Director of the Cambridge Institute for Medical Research at the University of Cambridge. He has been recognised by various honors including:
2004: Fellow of the Academy of Medical Sciences

2007: Graham Bull Prize in Clinical Science (from Royal College of Physicians)
2009: Spinoza Visiting Professorship (University of Amsterdam)
2011: Elected member of EMBO (European Molecular Biology Organisation)
2014: Selected as one of Thomson Reuters' Highly Cited Researchers

社会の中の神経学 NS-01 : 研究倫理と臨床研究 : 何が社会から求められているか?

5月20日 (水) 9:50~11:50 第3会場(朱鷺メッセ 2階 201)



座長:

大生定義(立教大学 社会学部社会学科)

森豊隆志(東京大学医学部附属病院 早期・探索開発推進室)

近年は、臨床研究の不正、データの信頼性低下など社会から大きな危惧の念を抱かれています。これに呼応するように、文科省・厚生労働省から、2014年12月に「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」が告示された。「人を対象とする医学系研究は、医学・健康科学及び医療技術の進展を通じて、国民の健康の保持増進並びに患者の傷病からの回復及び生活の質の向上に大きく貢献し、人類の健康及び福祉の発展に資する重要な基盤」であり、「研究対象者の福利は、科学的及び社会的な成果よりも優先されなければならない。また、人間の尊厳及び人権が守られなければならない。」と指針は謳い、本指針の実施により、我が国の臨床研究の環境の改革が推進されることが期待される。もちろん、指針を守り、適切な研究が実践されねばならないが、実施を担保するような研究者へのサポート体制・リソースの脆弱性、あるいは研究への教育や研究者自身の認識が十分ではない現実もある。

臨床研究のキーワードには、被験者保護、研究計画の科学性・妥当性の担保、モニタリングを含む研究実施の適正性・公正性の確保、利益相反の管理、などが挙げられるが、一般の臨床医が研究に関わる際には特に「一般診療と研究レベルの診療の線引きを適切にしているか」などが常に問われることであろう。臨床研究の実践は、1) 科学的知識・技能の卓越性、2) 対象者の保護・理解などの人間性、3) 対象者・人類・社会への奉仕をめざす利他主義、4) 社会への説明責任などのチャレンジであり、まさにプロフェッショナリズムの発揮の場である。

このような問題意識を持ちながら、本シンポジウムでは、まず田代氏に研究倫理の概観とともに臨床研究のベネフィットということから倫理的妥当性について考察し考え方の枠組みを示して頂く。

さらに渡邊氏から、新指針を概説して頂きながら、わが国の臨床研究推進への意義を論じて頂く。

次いで、荒川氏に社会からの信頼を得るために重要である、利益相反・研究不正についての管理をどうするか、そのあるべき姿と現実の問題についてお話し頂く。

最後に、臨床研究者や臨床研究支援にあたる人材の教育にあたっておられる、松井氏よりその教育の現状と求められるもの、課題などを共有して頂く。予定である。

さらに時間の許す限り追加の討論も行いたい。参加者各位の理解・実践の一助になればと心から祈念する。

NS-01-1

臨床研究の「利益」とは何か：研究倫理への新たなアプローチ



昭和大学研究推進室

○田代志門

研究倫理 (research ethics) とは、主に研究対象者の人権や福祉が守られつつ科学研究が進む仕組みを考えるための学際的な研究分野である。生命倫理学の一分野として1970年代以降に発展した。動物実験や不正行為の問題を含む場合もあるが、その中心は「人を対象とする研究」の倫理的問題にある。特に1990年代以降は、米国NIHの生命倫理部門が中心となって学問的な体系化が図られ、2003年には代表的な論文を集めたリーディングスが、2008年にはこれまでの研究蓄積を体系的に整理した浩瀚なテキストブックがそれぞれ公刊されている。

ただ残念ながら、日本ではこれまで政策形成の場面や倫理審査委員会での判断において、こうした研究蓄積を踏まえた議論が行われることは稀であり、生命倫理学の分野においても十分な学術的検討は進められてこなかった。そこで本報告では、この分野の歴史と発展を概観したうえで、その中心的論点の一つである研究計画の「リスク・ベネフィット評価」の問題、特に「ベネフィット」に関する論点を取りあげて検討することを試みる。というのも、臨床研究の倫理的妥当性を判断する上でもっとも重要なポイントは、その研究がもたらす様々なリスクと利益の総合的な評価にある、と報告者は考えているからである。

ところで、「リスク・ベネフィット評価」、具体的には「研究のもたらす社会的な利益 (および場合によっては個々の研究対象者に対する臨床上の利益) と研究対象者に対するリスクを比較考量する」という発想は、GCPやヘルシンキ宣言を始め国際的な研究倫理ガイドラインには概ね取り入れられている。しかしその一方で、その具体的な中身に一步踏み込むと、国際的にもほとんどコンセンサスが形成されていない。そもそも評価の際にどのような「リスク」や「利益」を考慮すべきか、許容されるリスクの基準はあるのか、リスクと利益をどのように総合評価すべきか、定説と呼べる見解は無いのが現状である。

そこで本報告は、このなかでも特に論争的だと考えられる「利益」をめぐる議論を整理したうえで、今後の展望を示すことを試みる。具体的には研究対象者への直接的利益と社会への利益の関係に関わる議論、および研究から得られる利益の「還元」に関わる論点を検討したい。

《略歴》

2000年3月、東北大学文学部卒業。

2007年3月、東北大学大学院文学研究科博士後期課程修了(社会学専攻分野)。博士(文学)。

日本学術振興会特別研究員、東京大学大学院医学系研究科特任助教(医療倫理学分野)を経て、現職。

日本生命倫理学会理事、日本医学哲学・倫理学会理事。

専門は社会学および生命倫理学。特に臨床研究の倫理と規制に関する研究を行っている。主な著書に「研究倫理とは何か」(勁草書房、2011年)、「臨床研究のための倫理審査ハンドブック」丸善出版(共著、2011年)「シリーズ生命倫理学第4巻 終末期医療」(共著、丸善出版、2012年)など。

複数の大学や研究機関において倫理審査委員会委員や研究倫理セミナーの講師を務めるとともに、厚生労働省「臨床研究・治験活性化に関する検討会」や厚生科学審議会科学技術部会「臨床研究に関する倫理指針の見直しに係る専門委員会」等の検討会委員として、倫理指針や倫理審査委員会制度に関する政策策定にも関わっている。

社会の中の神経学 NS-01 : 研究倫理と臨床研究 : 何が社会から求められているか？

5月20日 (水) 9:50~11:50 第3会場(朱鷺メッセ 2階 201)



NS-01-2

臨床研究と新たな統合倫理指針の意義

浜松医科大学臨床薬理学講座

○渡邊裕司



臨床研究は新しい医療技術や医薬品の開発に欠かすことの出来ないステップである。しかし残念な事に、コアジャーナルに掲載される臨床研究論文数を国際比較すると、わが国の順位は低下の一途をたどっており、さらに掲載された論文を撤回する事態も生じている。このような危機的状況を打開するためには、臨床研究のもたらす意義を再確認し、被験者保護およびデータの信頼性確保という基本に立ち戻る必要がある。臨床研究には観察研究と介入を伴う臨床試験が含まれるが、臨床試験の中でも新薬の承認を得るために実施される臨床試験、すなわち治験のわが国の質は国際的にも極めて高いことが知られている。治験は薬機法・GCPに則り実施されるが、治験以外の臨床研究は倫理指針に準じており、このような規制の差が上記の事態をもたらしたとの指摘も少なくない。罰則規定のない倫理指針での管理から脱却し、臨床研究の一部には法規制が持ち込まれることも決定している。新たに制定された「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」では、研究の信頼性確保のために、侵襲を伴い、介入を行う研究について、モニタリングや必要に応じた監査の実施が求められることとなった。モニタリングと監査はGCPで定められていることであり、日本で新GCPが適用されるようになった1998年、日本の治験環境には大きな変革もたらされた。その状況と類似して、日本の臨床試験はいま大きな転換点を迎えている。さらに新たな統合倫理指針では、いわゆるバンク・アーカイブに関する規定が新設され、また、研究機関の長及び研究責任者等の責務に関する規定、倫理審査委員会の機能強化と審査の透明性確保についての諸規定、インフォームド・コンセントやアセントに関する規定、個人情報等の保護に関する規定、利益相反の管理に関する規定、研究に関する試料・情報等の保管に関する規定、等が整備された。

本講演では、新たな統合倫理指針導入の意義とともに日本の臨床研究の現状を紹介し、日本から世界へ良質のエビデンスを発信し、世界の患者に貢献する役割を日本が担う、そのような状況を実現するために今われわれが成すべき事について議論を深めたい。

《略歴》

浜松医科大学医学部 臨床薬理学講座・教授、附属病院・臨床研究管理センター長
一般社団法人日本臨床薬理学会理事長

略歴

1983年 北海道大学医学部 卒業
1983年 浜松医科大学医学部附属病院 研修医 (第三内科)
1989年 デュッセルドルフ大学 循環生理学研究所留学
1994年 浜松医科大学医学部 第三内科 助手
1998年 浜松医科大学医学部 臨床薬理学講座 助教授
2005年 浜松医科大学医学部 臨床薬理学講座 教授
2007年 附属病院 臨床薬理内科長 兼任
賞罰等：
第11回日本循環器学会Young Investigator's Award最優秀賞
第2回日本心臓血管動物質学会賞
第3回日本心臓血管動物質学会賞
平成11年度 浜松医科大学同窓会学術奨励賞
第13回日本臨床薬理学会臨床薬理研究振興財団学術奨励賞
専門領域：
臨床薬理学、循環器内科学、血管病態学
学会活動：
日本臨床薬理学会 (理事長)、IUPHAR(国際基礎-臨床薬理学連合)委員、日本循環器学会、日本内科学会、日本薬理学会、日本老年医学会、日本NO学会 (理事)、日本肺循環学会 (理事)、日本適応医学会 (理事)、日本レギュラトリーサイエンス学会 (運営委員)

NS-01-3

臨床研究における利益相反の管理と信頼性確保

東京大学医学部附属病院臨床研究支援センター

○荒川義弘



臨床研究における利益相反やデータ不正に係わる事件が相次いで報道され、アカデミアによる臨床研究に対する信頼を大きく揺るがす事態となった。これを当事者として重く受け止め、国立大学附属病院臨床研究推進会議では「臨床研究の信頼性確保と利益相反の管理に関する緊急対策」を取り纏め、2013年9月に全国立大学附属病院院長宛に通知を发出した。企業資金に関する透明性ガイドラインも業界および国立大学附属病院院長会議の双方から出され、公表が開始された。また、臨床研究に関する倫理指針も大改訂となり(2014年12月)、臨床研究の信頼性確保の章が新設された。ここでは、利益相反の開示と侵襲的介入研究におけるモニタリングの実施が義務づけられた。国立大学では、これに対応すべく、研究者やデータマネージャー等の教育・研修や、記録の保存・品質管理の手順や支援組織等の整備に着手したところである。しかし、求められる目標と現状とのギャップはあまりにも大きく、臨床研究の停滞は避けられないのではないかと懸念も生じている。基礎研究偏重の実態がここに来て大きなつげとなっており、臨床研究の信頼性確保と活性化は、大学病院が喫緊の課題として取り組むべき事項となっている。

《略歴》

昭和51年東大薬卒、56年東大薬博修了、以後平成8年まで製薬会社にて脳神経領域の医薬品の探索研究に従事。昭和63年~平成2年：西独マックスプランク精神医学研究所留学。

平成8年東大医学部助教授・附属病院分院薬剤部長。

平成13年本院に異動し同年10月臨床試験部副部長。平成22年4月臨床研究支援センター副センター長、平成24年6月早期・探索開発推進室副室長(兼)、平成24年7月東京大学医学部附属病院 病院教授。

大学病院臨床試験アライアンス(関東甲信越の8国立大学)大学間連携事業総括責任者、および国立大学附属病院臨床研究推進会議(42大学)事務局長。

社会の中の神経学 NS-01 : 研究倫理と臨床研究 : 何が社会から求められているか?

5月20日 (水) 9:50~11:50 第3会場(朱鷺メッセ 2階 201)



NS-01-4

臨床研究者の教育



国立循環器病研究センター医学倫理研究室

○松井健志

臨床研究に関する倫理指針(以下、「臨床指針」)の2008年改正以降、臨床研究者等には臨床研究の実施に先立って、「臨床研究に関する倫理その他必要な知識についての講習その他必要な教育を受け」る義務が行政指導上課されるようになった。更に、臨床指針と疫学研究に関する倫理指針を統合する形で2015年4月から新たに施行される、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針においては、「研究に関する倫理並びに当該研究の実施に必要な知識及び技術に関する教育・研修を受けなければならない。また、研究期間中も適宜継続して、教育・研修を受けなければならない。」とされ、これまで以上に明確に、あらかじめ習得しておくべき事項と継続的な教育の必要性が示されることとなった。また、最近の医学系基礎研究及び臨床研究をめぐる一連の不正・不祥事を受けて、科学技術振興機構による事業では、採択された研究課題に関与する研究者には、研究者として求められる行動規範について習得するため、指定のe-learningプログラムを履修する義務についても2014年より課されるようになっている。

本報告では、臨床研究者の教育に係わるこうした最近の動向を踏まえながら、今後の臨床研究者の教育の在り方や課題等について検討してみたい。

《略歴》

現職：国立循環器病研究センター 医学倫理研究室長；同バイオバンク 個人情報管理室長（併任）
 最終学歴：滋賀医科大学大学院修了（医学博士）（2005年11月）
 職歴：宇治徳洲会病院 医師（常勤/非常勤）（2001年5月～2004年7月）
 ヘルゲン大学医学部大学院 ノルウェー政府奨学金留学生（2004年8月～2005年11月）
 東京大学大学院医学系研究科 助手/助教（2005年12月～2008年10月）
 東京大学大学院医学系研究科グローバルCOE 特任講師（2008年10月～2010年5月）
 富山大学臨床倫理センター 特命准教授（2010年6月～2011年7月）
 国立循環器病研究センター 予防医学・疫学情報部 研究倫理研究室長（2011年8月～2013年1月）
 国立循環器病研究センター 医学倫理研究室長（2013年2月～現在）
 所属学会：日本臨床薬理学会、日本疫学会、日本公衆衛生学会、日本生命倫理学会、International Association of Bioethics
 政府委員：難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業 事前評価委員会構成員；先進医療会議技術委員；小児と薬情報収集ネットワーク事業 小児と薬情報収集システム検討会構成員

社会の中の神経学 NS-02 : 中毒性神経疾患の診方

5月20日 (水) 9:50~11:50 第13会場(ホテル日航新潟 4階 朱鷺B)

公募日

座長:

玉岡 晃(筑波大学病院 医学医療系神経内科)

福武敏夫(亀田メディカルセンター 神経内科)

わが国の神経内科学は、水俣病やSMONの病態解明など、中毒性神経疾患との密接な関わりの中で発展してきており、「神経中毒学は本邦神経学の原点」(Brain and Nerve 2015; 67:3)とも言われている。本シンポジウムでは、わが国の神経内科学が解明に貢献した有機ヒ素中毒に加え、社会的に大きな影響のあったスギヒラタケ脳症、いまなお無視することが出来ないマンガンや有機溶剤による中毒について、その臨床的特徴を明らかにすることによって、神経内科医として中毒性神経疾患の診方を再確認することを目的とする。

2003年、筑波大学神経内科に入院した複数の患者の臨床経過より、井戸水の飲水による有機ヒ素中毒が明らかにされた。中毒症状は主に中枢神経症状で、脳幹・小脳症状として、姿勢時振戦、四肢協調運動障害、体幹失調、ミオクロームス、眼振を認め、また側頭・後頭葉症状として、視覚異常、記憶力障害、睡眠障害を認めた。曝露中止により数週間以内に中枢神経症状の殆どは軽快、消失するが、小児期では発達遅滞が残存する場合がみられた。その後、環境省や文部科学省、茨城県の支援により、有機ヒ素中毒の疫学、臨床像、代謝などの研究が進められ、有機ヒ素が中枢神経系に蓄積し易く、症状消失後も数年に亘り、中枢神経系に残留することが明らかにされた。また2004年には、新潟県北部で腎機能障害患者がミオクロームス様不随意運動や構音障害、下肢脱力を初発症状とする急性脳症を発症し、重症例は痙攣重積へと進行した。画像検査では前障・外包の病変が認められ、髄液検査では細胞増加を伴わない蛋白の上昇がみられた。発症時期とスギヒラタケ生息・採取時期との関連が認められ、スギヒラタケ摂取との関連が示唆された。一方、マンガンは環境内で広く存在する希少金属であり、慢性曝露による中毒症状は古くより知られているが、いまなお溶接工での報告が散見され、早期診断・早期治療は大きな課題である。有機溶剤も産業界で広く使用されており、主に職業性の曝露が問題となってきたが、新規の有機溶剤による神経障害や有機溶剤と神経変性疾患との関連にも注目が集められている。

本シンポジウムでは、神経内科の社会貢献の一例として、有機ヒ素中毒の研究成果を総括するとともに、種々の環境要因による神経障害の臨床的特徴を明らかにし、社会の中で神経学の果たせる役割について再考したい。

NS-02-1

有機ヒ素中毒 (ジフェニルアルシン酸) による成人健康被害

¹筑波大学 医学医療系 神経内科学, ²筑波大学医学医療系 精神神経科学, ³茨城県立医療大学 小児科, ⁴東京都健康長寿医療センター研究所 PET画像診断研究○石井一弘¹, 根本清貴², 岩崎信明³, 石井賢二⁴, 玉岡 晃¹

2003年3月茨城県神栖市にてジフェニルアルシン酸(DPAA)で汚染された井戸水の飲用による健康被害が発覚して、約10年経つ。不法投棄されたコンクリート塊から旧軍化学剤(赤剤)の原材料でもあるDPAAが溶出し、地下水を汚染した。DPAAの曝露認定は①汚染井戸水を飲用に供した住宅に居住し(居住要件)かつ②生体試料からDPAA検出(曝露要件)に合致した住民が対象になった。30名の高濃度曝露群(A井戸曝露群; 4.5mgAs/L)と127名の低濃度曝露群(非A井戸曝露群; 高濃度曝露者の約1/10濃度での曝露)の計157名に医療手帳が交付され、定期的に健康診査が行われている。DPAAによる急性期症状は中枢神経症状が主で小脳・脳幹症状(運動失調, 振戦, ミオクロームスなど)と側頭・後頭葉症状(視覚異常, 記憶障害, 睡眠障害など)であった。他に肝機能障害, 気道分泌亢進による呼吸困難などの症状を認めた。これら中枢神経症状の出現頻度は高濃度曝露群で有意に出現頻度が高くDPAA曝露濃度依存性が認められた。一方でサル, ラット, マウスなどの動物へのDPAA投与実験から臨床症候の一部が再現され, 中枢神経系への長期に亘る高い残留性が示された。DPAA曝露者に施行した脳血流スペクト画像を経時的に統計画像解析を行ったところ, 高濃度曝露群では曝露中止1~3年後で脳幹・小脳の血流低下が見られた。3~5年以降は高濃度曝露群, 低濃度曝露群ともに前頭弁蓋部, 下前頭回など加齢で血流低下する部位で血流低下が認められた。また脳FDG-PETでは50歳未満のDPAA曝露者28名は健常者と比較して側頭葉内側部, 前脳基底部, 脳幹, 小脳にDPAA曝露が原因の有意な糖代謝低下がみられ, 50歳以上のDPAA曝露者20名は健常者と比較して, 側頭葉内側部, 島, 弁蓋部で有意な糖代謝低下がみられ, 加齢性変化が促進されている可能性が示唆された。形態画像の統計解析では高濃度曝露群はDPAA曝露中止から5年後の頭部MRIで年齢を一致させた健常群と比較したところ, 加齢で萎縮する脳部位に一致した脳萎縮が見られた。低濃度曝露群は健常群と差が見られなかった。これらの結果からDPAA曝露による加齢促進現象が機能画像と形態画像で示された。単一環境汚染物質による加齢促進現象が示された例はなく, 有機ヒ素と加齢が危険因子である様々な認知疾患との関連が注目される。

《略歴》

1988年3月 愛媛大学医学部医学科卒業
 1988年4月 筑波大学附属病院研修医
 1990年4月 東京都老人医療センター 神経内科
 1991年4月 筑波メディカルセンター病院 救命救急部
 1991年10月 筑波大学附属病院 神経内科
 1994年4月 筑波大学大学院博士課程医学研究科生化学専攻
 東京都精神医学総合研究所分子生物学研究部門研究員
 ドイツ連邦共和国 ハイデルベルク大学ZMBH 分子神経生物学部門 客員研究員
 1998年4月 筑波大学 臨床医学系神経内科 講師
 2000年4月 筑波大学 大学院人間総合科学研究科 准教授
 2009年4月

社会の中の神経学 NS-02 : 中毒性神経疾患の診方

5月20日 (水) 9:50~11:50 第13会場(ホテル日航新潟 4階 朱鷺B)

公募 日

NS-02-2

有機ヒ素中毒による小児健康被害

茨城県立医療大学保健医療学部医科学センター
小児科

○岩崎信明

有機ヒ素化合物は魚介類や海藻類に多く含まれており、一般的には無害とされている。しかし、2003年3月に茨城県神栖町(現神栖市)で有機ヒ素化合物であるジフェニルアルシニン酸(diphenylarsinic acid(以下DPAA))を含む飲水井戸水による中毒が明らかになった。DPAAは旧日本軍の化学兵器のくしゃみ・嘔吐剤であるジフェニルシアルノアルシニンやジフェニルクロロアルシニンの原材料で一般の環境下では存在しないものであった。飲水暴露者は150名以上に達した。DPAAの飲水が確認された時点で12歳以下であった小児は約30名で、そのうち8名が比較的高い濃度のDPAAが検出された井戸(通称A井戸)の水を飲水し、22名がそれ以外の井戸水を飲水していた。

A井戸飲水者の臨床症状は、年齢の高い学童では成人と同様に失調、四肢の振戦、ミオクローヌス、記憶力障害、睡眠障害、眼振などの神経症状であった。無機ヒ素に特有の末梢神経障害は認められなかった。これらの症状は飲水中止後に消失した。低年齢の乳幼児では精神遅滞や運動発達遅滞がみられ、飲水中止後も症状が持続する症例が見られた。非A井戸飲水者ではこれらの神経症状はみられなかった。長期的な症状としててんかんが5名に認められ、頭痛を訴える症例が思春期に入った頃から増加してきた。

検査所見では脳血流SPECT検査において小脳や後頭葉、内側側頭葉の血流低下が認められた。そして、5年以上の経過を経て血流が改善してきている症例が散見された。他に、顔色不良、立ち眩みなどの症状を呈する例があり、起立性調節障害を含めた何らかの血管運動神経の検査異常が継続して認められた。

このように、DPAAの飲水暴露によって、小児においても多彩な神経症状が出現していた。また、乳幼児では精神遅滞や運動発達遅滞など成人とは異なった神経症状で発症した。したがって、今回の事例を踏まえ、極めて珍しいケースではあるが、環境における化学物質の暴露が精神遅滞や運動発達遅滞など発達遅滞の原因となる可能性も考慮することが必要かもしれない。

《略歴》

学歴・職歴

昭和59年3月 筑波大学医学専門学群卒業
昭和63年4月 国立療養所晴嵐荘病院小児科医長
平成3年4月 カロリンスカ医科学研究所運動機能研究室研究員(スウェーデン)
平成5年4月 筑波大学心身障害学系講師
平成6年4月 筑波大学臨床医学系講師
平成16年8月 茨城県立医療大学付属病院助教授
平成19年4月 茨城県立医療大学付属病院准教授
平成23年4月 茨城県立医療大学保健医療学部医科学センター教授

専門領域

小児科学、小児神経学

所属学会

日本小児科学会 専門医
日本小児神経学会 専門医 評議員
日本てんかん学会 臨床専門医 評議員
日本リハビリテーション医学会
重症心身障害児学会 など

NS-02-3

"スギヒラタケ"脳症の臨床



上武呼吸器科内科病院 神経内科

○桑原武夫

2004年9月下旬から10月初旬にかけて、新潟県北部で腎機能障害患者6名(60~89歳:男性2名,女性4名)が急性脳症を発症した。その後の調査で、同地区に計10名の患者が見出された。

全例で下痢や腹痛などの消化器系の中毒症状は認められず、初期症状はミオクローヌス様不随意運動や構音障害、下肢の脱力であった。軽症例では無治療で軽快したが、6名は急速に痙攣重積へと進行し人工呼吸器管理が必要であった。10名中4名が死亡した。

CT/MRI画像では両側の被殻外側から前障・外包にかけての低吸収(ないしはMRI T2WI高信号)域を認めた。この所見は経過とともに軽快傾向を認めた。

髄液検索を施行し得た全例で細胞増加を伴わない蛋白の上昇を認めた。髄液の病原体検索では原因となるウイルス、リケッチャ、細菌は検出されなかった。また、患者が共通して服用している薬剤も見いだされなかった。摂食調査では全例でスギヒラタケ摂取が認められ、摂取後平均1週間ほどして発症していたことが判明した。同年11月末までに、秋田、山形、宮城、福島、福井、新潟、石川、福井、岐阜、鳥取の9県から59名の報告があり、17名が死亡した。その発症の時系列をみると、新潟県より早い時期に、秋田県、山形県において、透析患者にまったく同様の急性脳症が発症していることが判明した。発症の時期は秋田県、山形県、新潟県北部・中部へと南下していることが判った。これはスギヒラタケ生息-採取時期の南下と一致していた。

本講演では、私どもが新潟大学神経内科と関連病院の協力で調査し得た発端症例を含む新潟、山形、秋田の40名について臨床経過と検査所見を提示する。

《略歴》

上武呼吸器科内科病院診療部長・神経内科部長

1977年:新潟大学医学部卒業。1980年:新潟大学脳研究所神経内科、1989年:米国Yale大学神経学教室。1998年:新潟県立新発田病院神経内科。2012年より現職。

社会の中の神経学 NS-02 : 中毒性神経疾患の診方

5月20日 (水) 9:50~11:50 第13会場(ホテル日航新潟 4階 朱鷺B)

公募 日

NS-02-4

マンガン中毒の臨床：職業歴とMRI所見から早期診断をしよう



亀田メディカルセンター 神経内科

○福武敏夫

【はじめに】マンガンMnは環境内に広く存在する希少金属であり、慢性曝露による中毒症状は1837年に最初に報告された。20世紀初頭以降、近代戦争と産業発展の中で、鉄鋼需要の飛躍的増大と共に合金や溶接に重要なMn産出も増加し、慢性中毒例が多数報告されてきた。その後は減少傾向にあるが、Mn含有の鋼鉄の切断や溶接にあたる溶接工での報告が目立っている。MRIにおける特異的所見により診断の契機が得られるようになったが、早期診断・早期治療（曝露回避）はなお大きな課題である。

【Mnと中枢神経系】Mnはグルタミン・シンセターゼやミトコンドリアのスーパーオキシド・ディスムターゼなど多くの酵素の補因子として機能しており、脳内では基底核（淡蒼球や尾状核・被殻）と黒質に存在する。

【職業と疫学】Mnは採掘、溶融・精製、各種化合物（乾電池やインクなど）の製造、Mn含有の鋼鉄の切断やMn含有の溶接棒を用いる溶接作業への従事で曝露される。溶接工における低濃度のMn曝露がParkinson病の危険因子であるとか、高濃度のMnに曝露した溶接工ではparkinsonismの発症年齢が非溶接工のそれよりも約17年若いとかの報告がある。

【症状と経過】初発症状は非特異的であり、疲労感・無力感、頭痛、不眠、集中力低下などである。さらに曝露され続けると、manganese madnessとよばれる精神症状や筋強剛・振戦/ジストニアなどの錐体外路症状が現れる。

【診断】Mn中毒の診断は曝露歴があれば必ず考慮すべきである。精神神経症状を呈する重症例では血中・尿中Mn値を参考に他疾患の除外の上で診断される。軽症例の診断は困難であるが、MRI T1強調画像にて淡蒼球の左右対称性の高信号域がみられれば診断価値があり、3か月以上曝露された溶接工などではMRIによるスクリーニングが必要である。キレート剤による尿中排泄の著増があれば診断できる。

【治療】第一段階：中毒症状やMRIの特異的所見を早期にとらえ、Mnの曝露から離脱させれば軽快する。第二段階：体内に蓄積したMnを排泄するためのキレート剤を使用する。早期からの投与は中毒症状の進展を予防し、著しい改善をもたらすが、数年以上曝露をさせた症例では乏しい。第三段階：錐体外路症状の治療であるが、L-Dopaは著効という報告もあるものの、あまり期待できない。

【まとめ】Mn中毒においては早期診断が極めて重要であり、そのためには職業歴の確認とMRI T1強調画像の撮像が肝要である。

《略歴》

1981年3月 千葉大学医学部卒業
 1981年5月 千葉大神経内科（平山惠造教授）に入局
 1990年4月 千葉大学神経内科助手
 1997年4月 千葉大学神経内科講師
 2000年6月 千葉大学神経内科助教授
 2003年4月 亀田メディカルセンター神経内科部長、現在に至る
 学会活動：日本神経学会（用語委員会、教育小委員会、臨床部会設立準備委員会）、日本頭痛学会（理事）、日本脊髄障害医学会（理事）、日本神経治療学会（功労会員）、American Academy of Neurology (Corresponding Active; Royal Member)
 著書：「神経症状の診かた・考えかた—General Neurologyのすすめ」(医学書院, 2014), 「脊髄臨床神経学ノート」(三輪書店, 2014)

NS-02-5

有機溶剤による神経障害



東京女子医科大学医学部 衛生学公衆衛生学 (一)

○松岡雅人

有機溶剤は、水に溶けにくい物質を溶かす性質を有する有機化合物の総称である。塗料、インキ、接着剤の製造および使用、合成樹脂の製造や加工、金属材料の脱脂洗浄やドライクリーニングなど産業界で広く使用され、主に職業性の曝露が問題となる。近年、有機溶剤による中毒の労働災害発生件数は横ばいで、トルエンなどの芳香族炭化水素がその半数を占め、次いでトリクロロエチレンなどの塩化炭化水素が多い。

有機溶剤は、経気道的および経皮的に吸収され、脂質の多い神経組織、肝臓や皮下組織などに分布する。ほとんど全ての有機溶剤に認められる毒性として、皮膚・粘膜刺激症状、麻酔作用および中枢神経系症状がある。特定の有機溶剤によって発生する神経毒性として、精神障害（二硫化炭素）、視神経障害（メチルアルコール、酢酸メチル）や末梢神経障害（二硫化炭素、ノルマルヘキサン、トリクロロエチレン）などが知られている。有機溶剤の代謝や毒性は、相互作用を受ける。例えば、メチルエチルケトン（ノルマルヘキサン）やメチルブチルケトンによる末梢神経毒性を増強する。飲酒は、有機溶剤による神経毒性の相加的・相乗的な増強作用がある。

代表的な有機溶剤であるトルエンおよびそれを含有するシンナーは、中枢神経系に酩酊・興奮作用を引き起こす。そのため、意図的な吸入曝露に使用され、国内外で多くのトルエン中毒患者が発生している。このような極めて高濃度のトルエン曝露では、白質脳症などの非可逆的な中枢神経障害が生じる。一方、職業性の低濃度の有機溶剤曝露に伴う記憶力低下、注意力低下、集中力低下や人格変化などの症状は、有機溶剤症候群あるいは慢性溶剤脳症などと呼ばれるが、その実態については必ずしも明らかではない。低濃度慢性曝露による非顕性の神経影響や聴覚・色覚影響についても検討されている。

近年、新規に産業界に導入された有機溶剤による神経障害が注目されている。フロン代替溶剤である1-プロモプロパンへの職業性曝露では、主な症状として筋力低下、異常感覚や歩行障害が認められており、その神経毒性や取り扱いについて周知がなされているところである。また、従来より着目されている有機溶剤曝露と神経変性疾患との関連性についても知見が出つつある。例えば、トリクロロエチレン、テトラクロロエチレンや四塩化炭素への曝露がパーキンソン病の発症リスクを増加させることを示す疫学研究もある。

《略歴》

1984年 産業医科大学 医学部 卒業
 1988年 産業医科大学大学院 医学研究科 修士
 1992年 産業医科大学 環境中毒学研究室 講師
 1993年 ハーバード大学 公衆衛生大学院 留学
 1994年 産業医科大学 環境中毒学研究室 助教授
 2003年 東京女子医科大 医学部 衛生学公衆衛生学 (一) 講座 主任教授

社会の中の神経学 NS-03 : Patient safetyを目指して～徘徊と転倒の問題を考える～

5月20日 (水) 13:15~15:15 第3会場(朱鷺メッセ 2階 201)

公募 日

座長:

饗場郁子(東名古屋病院 神経内科)

青木菫子(新潟大学医学部保健学科)

認知症等高齢者が地域社会で生き生きと生活するためにさまざまな支援がある。主に原因疾患を早期に診断し治療によって認知機能や生活機能の維持を図る医療と、介護を必要とする者の生活を支援する介護保険制度がある。介護保険制度が制定された当初、認知症の人の生活困難や家族の関与は問題視されなかった。その後認知症高齢者の生活支援に介護の手間がかかることや、家族等の代理意思決定の問題が判明した。介護保険制度には認知症の発症を予防するための支援事業も含まれている。これら諸制度があるものの徘徊や転倒は依然として高齢者の生活の安全、生活の質をおびやかす問題である。

本シンポジウムでは、徘徊と転倒に焦点をあて、高齢者、殊に認知症等高次脳機能障害高齢者の“安全”を確保するためにどのように考え、支援できるかの示唆が得られることをめざして各専門のお立場から解説していただくよう企画した。

地域医療のお立場から川瀬博康先生には地域で暮らす認知症高齢者の徘徊の実態と特徴について解説していただく。徘徊の予防的所見や徘徊時の捜索方法、地域の協力体制について検討できる機会となる。

認知症高齢者の意思決定能力に関わる法的問題は、介護保険制度と同時に制定された成年後見制度によって、判断能力・理解力の低下などから事故に対し罪に問われることはない。一方で、徘徊のある高齢者を介護する家族が法的責任を負う事態が起きている。近年の徘徊に関わる裁判例から能力評価や社会的責任について大平雅之先生に解説していただく。

転倒は骨折や機能障害を招くイベントである。転倒予防の視点でのアセスメントや予防運動プログラム等が紹介されているが、本シンポジウムでは高齢者視点による、かつシステムティックな認知症高齢者の転倒リスクマネジメントについて鈴木みずえ先生に解説していただく。

更に転倒の問題は“神経疾患”の場合、どのような特徴があるか、医学的診断・治療の理解とともにリハビリテーションや看護・介護等チーム医療の取り組みについて饗場郁子先生に解説していただく。

疾病をどう認識するかにより人々の行動は変容する。疾病や生活状況の重大性の認識により脅威と判断され、またマスメディアの情報や専門職者の言動からも影響を受ける。

現在の日本社会、医学・医療の現状、日本人の生き方等を踏まえ、安全を目標とする徘徊と転倒に対する新たな試み等を検討したい。

NS-03-1

地域診療所認知症外来患者の徘徊について



川瀬神経内科クリニック

○川瀬康裕

我が国において認知症の増加は大きな社会問題となっている。認知症の徘徊から行方不明となったとして、平成25年度中に警察に届け出があった数は年間1万件を超えており、そのうち5km圏外で約18%の人が発見されている。このような状況の中、厚生労働省は認知症を含めた身元不明者について全国調査を実施したところ、平成26年5月末の段階で全国に346人もの身元不明者が存在していることが分かった。地域医療機関において、徘徊のメカニズムを知ることが重要である。本講演では、地域に根差した認知症外来における徘徊の実態を調査したので報告する。また、通所リハビリテーション施設の出奔対策についても言及する。

対象はクリニックを受診し、認知症もしくは軽度認知障害と診断され聞き取りが可能であった806例のうち、徘徊のイベントが聞き取りによって確認できた46例(5.7%)である。46例の内訳は、男性18例、女性28例であり、平均年齢は79.6歳であった。また、CDRは0.5が4例、1が24例、2が10例、3が8例であった。

外出した時間は13時から15時までの間が最も多く、徘徊時間は4時間未満で73%を占めた。発見者については、家族・自力が11例(27%)、警察の保護が9例(22%)、知人もしくは他人が保護が21例(51%)であった。徘徊の手段については、徒歩が29例、自転車10例、車が5例、徒歩とタクシーが1例であった。徘徊時間については、男性で6.1時間、女性で2.5時間と有意に男性の方が長かった。また、CDR別の徘徊時間については、CDR0.5で5.5時間、CDR1で3.3時間、CDR2で6.5時間、CDR3で2.4時間であった。年齢が低いほど徘徊時間が長くなる傾向があった。

これらのことから、軽度認知障害での徘徊は車等を利用して遠くまで行ってしまう可能性があるため留意する必要がある。また、三条市周辺では地域の人間関係が希薄でないため、他人であっても地域の住民が異常に気づき、気軽に声を掛けて保護に至るケースが多い。地域の専門医として認知症に対する偏見をなくす啓発活動を推進し、徘徊予防に寄与していきたい。

《略歴》

昭和48年3月新潟大学医学部卒業、昭和50年4月新潟大学脳研究所神経内科入局、昭和55年4月長岡赤十字病院神経内科副部長、昭和58年4月長岡赤十字病院第2神経内科部長、昭和59年4月特定医療法人嵐陽会三之町病院神経内科医長、平成5年8月川瀬神経内科クリニック開業、平成8年10月デイケアセンター「櫻の森」開業、現在、医療法人社団川瀬神経内科クリニック理事長。

日本認知症予防学会理事、日本神経学会専門医・指導医、日本認知症学会専門医・指導医、日本頭痛学会専門医、日本東洋医学会専門医、日本内科学会認定内科医。

社会の中の神経学 NS-03 : Patient safetyを目指して～徘徊と転倒の問題を考える～

5月20日 (水) 13:15~15:15 第3会場(朱鷺メッセ 2階 201)

公募日

NS-03-2

認知症関連の徘徊を法的視点で考える

水戸赤十字病院 神経内科

○大平雅之



2007年12月、愛知県大府市で認知症の男性が、部屋で2人きりだった妻がまどろむ間に外出・徘徊中、鉄道駅の構内で列車にはねられた事件があった。鉄道会社が列車の遅れに伴う振替輸送費などとして損害賠償を妻に求めていた裁判において、名古屋高裁は妻に対して配偶者として男性を見守る民法上の監督義務があり、男性を介護する義務を果たせないとは認められないと判断し、結果として妻に対する損害賠償請求を認めた。この判決により介護者は裁判で責任を問われる機会が増えるのではないかと危機感を募らせ、介護事業者には家族の監督責任と同様に責任を問われるのではという懸念を巻き起こした。たしかにこの事件は介護者や介護事業者に結果責任を負わせるに近い法律構成かと思われ、実際の介護現場の実情を鑑みたとはいえない内容であると言わざるを得ない。しかし、民事訴訟の制度目的である紛争解決という視点からすれば、裁判が認知症患者の徘徊に対する一般的問題点などを視野に入れなかったことはやむを得ない。実際、上記名古屋高裁判決においても、妻に対する損害賠償請求を認容した根拠条文の一つである民法714条の規定につき、わざわざ「被害者の保護及び救済を図ろうとするものであり、本条の責任は「無過失責任主義的な側面を強く有する規定」と明言している(本件における被害者とは鉄道会社である)。すなわち同条の主要な目的に介護者・監督者の負担軽減などは含まれていない。一般的な医療訴訟と同様に、実際の医療現場の視点と、法的視点、特に訴訟における視点・価値観は大きく異なり、この上で我々はこのようにこれらの判決を解釈していくべきなのか考える必要がある。そこで本判決に加えて介護施設から認知症患者が抜け出した事案に対する判決など、その他の徘徊に関する裁判例を題材に裁判における徘徊患者に対する評価を検討してみた。

《略歴》

平成11年 3月 慶應義塾大学医学部卒業
 4月 同大学院医学研究科内科学専攻入学
 10月 司法試験合格
 12年 4月 最高裁判所司法修習所入所(司法修習55期)
 14年10月 水戸赤十字病院内科勤務
 15年 4月 慶應義塾大学院医学研究科内科学専攻復学
 15年 6月 弁護士登録(東京弁護士会)、加藤法律会計事務所(現仁邦法律事務所)入所
 17年 4月 慶應義塾大学医学部神経内科助手
 21年 9月 University of Alabama at Birmingham 留学
 23年 9月 水戸赤十字病院神経内科副部長
 25年 4月 水戸赤十字病院神経内科部長
 賞罰 : 2011 Golseth Young Investigator Award.
 American Association of Neuromuscular & Electrodagnostic Medicine (AANEM)
 資格 : 医師免許、弁護士(東京弁護士会)、日本内科学会認定内科医、総合内科専門医、神経内科専門医、日本神経学会指導医、プライマリ・ケア認定医、日本医師会認定産業医

NS-03-3

認知症高齢者の転倒予防

浜松医科大学地域看護学講座

○鈴木みづえ



人口の高齢化に伴って認知症高齢者の数は増大し、平成25年6月に厚生労働省は認知症高齢者が462万人、さらに軽度認知症(MCI)も含めると862万人、これは高齢者の4人に1人が認知症に直面することになる。認知症高齢者の転倒は、認知症の進行に伴って脳神経障害に関連した歩行障害・バランス障害から引き起こされるだけでなく、認知症による失行、失認などの中核症状、認知症の行動・心理症状(Behavioral and psychological symptoms of dementia: BPSD)の焦躁・徘徊など転倒を引き起こすなど多様な要因が複雑に絡まっている。さらには高齢者自身に記憶や判断力の障害があることから根本的な原因分析が難しいのが現状である。わが国の認知症高齢者のための転倒予防対策は身体抑制などの方法が中心であり、積極的な予防的ケアは実施されておらず、エビデンスも十分明らかではない。現在、医療・介護訴訟の中では認知症高齢者の転倒事故に関する注意違反義務をめぐる論争がなされており、認知症高齢者の転倒予防は看護・介護においては急務の課題とも言える。

認知症高齢者は転倒の特徴は、本人の訴えられないニーズや苦痛などのために焦躁・徘徊などのBPSDや危険な行動が原因で転倒を起こしやすいことである。転倒した際に何を意図してそのような行動を取ったのかを明らかにし、転倒の再発につながる危険な行動を緩和する必要がある。排泄に関連した転倒も多いが、排泄時間や排泄方法に合わせた誘導など本人のペースを尊重する必要がある。睡眠障害によって生活リズムが混乱して夜間徘徊して転倒する場合もある。生活リズムの改善には日中の活動と夜間の睡眠の状況をトータルな1日を捉えて昼間の活動量を増加させて、午前中に十分な日光を浴びることで覚醒—睡眠リズムを整えることで転倒リスクが軽減される場合もある。認知症高齢者のBPSDも含めた感情機能は変化しやすく、悪化した際に転倒の危険性も高まることが多い。そのため認知症高齢者の転倒予防はその人と共に行動しながらBPSDや感情機能の変化をアセスメントし、精神的な混乱を緩和して生活を整えることを目的に転倒の予防・予測の視点からその人の身体・認知機能に合わせて取り組むなど高度な専門性が必要とされる。危ないから行動を抑えるという従来の転倒予防の方法から、認知症高齢者のその人の視点で考える転倒予防ケアや多職種連携によるシステムの発想転換が必要とされる。

《略歴》

学位 : 医科学修士 医学博士
 昭和57年 3月 藤田学園保健衛生大学衛生学部衛生看護学科卒業
 平成 4年 3月 筑波大学大学院医学研究科医学専攻修士課程入学修了
 平成 8年 3月 筑波大学大学院医学研究科環境生態系専攻博士課程入学修了
 平成 8年 4月 浜松医科大学医学部看護学科 講師
 平成10年 4月 浜松医科大学医学部看護学科 助教授
 平成15年 4月 三重県立看護大学看護学部 教授
 平成17年 4月 三重県立看護大学地域交流研究センター長(兼任)
 平成21年 8月 浜松医科大学地域看護学講座 教授
 学会・社会活動
 日本看護研究学会 理事・東海地方会世話人・査読委員
 日本早期認知症学会 理事
 日本転倒予防学会 副理事長
 日本老年看護学会 評議委員
 日本認知症ケア学会 査読委員・代議員
 静岡ディメンシア懇話会 世話人
 静岡県レビー小体型認知症研究会 世話人
 認知症ケアマッピング基礎トレーナー
 専門 老年看護学、在宅看護学、地域看護学、長寿科学
 著書
 日本転倒予防学会(監修)、武藤 芳照(編集)、鈴木 みづえ(編集)、認知症者の転倒予防とリスクマネジメント<第2版>、日本医事新報社、2014

社会の中の神経学 NS-03 : Patient safetyを目指して～徘徊と転倒の問題を考える～

5月20日 (水) 13:15~15:15 第3会場(朱鷺メッセ 2階 201)

公募 日

NS-03-4

神経疾患患者における転倒予防



東名古屋病院 神経内科

○饗場郁子

神経疾患患者は、運動要因、感覚要因、高次要因など転倒に関連するさまざまな身体要因を有し、さらに環境要因が加わり転倒が生じる。神経疾患患者は地域高齢者に比べ転倒の頻度が高い。その中で最も転倒頻度が高い疾患は進行性核上性麻痺(progressive supranuclear palsy:PSP)である。PSPの臨床診断基準(NINDS-SPSP)の主要項目には「発症1年以内の転倒を伴う姿勢保持障害」が含まれ、初期から転倒を繰り返すことが特徴とされている。PSPでは著明な姿勢保持障害に加え、前頭葉性の認知機能障害が相まって初期から転倒を繰り返す。疾患により転倒の要因やパターンは異なり、転倒予防対策も異なってくる。

転倒を予防するためにはこれらの転倒要因をアセスメントした上で、対策を講じることが必要である。従来転倒予防は、医療者がこれらの要因をアセスメントし、マネージメントするという医療者側の視点で考えられてきた。たとえば入院患者に対し、転倒転落アセスメントシートをチェックし、危険度を判定した上で、対策を講じる流れができていた。しかし神経疾患患者では、医療者側が対策をとるのみでは転倒を防ぐことはできない。患者・家族にも対策に参加してもらう、あるいは患者の思いを組んだ対策をたてる必要がある。つまり転倒予防はリスク管理という医療者側の視点のみでは不十分で、患者の立場に立った視点が不可欠である。

また、転倒予防は医師のみでなく看護、リハビリをはじめ専門の職種がチームで取り組むことが重要である。筆者はPSPをはじめ転倒の多い現場で転倒の実態調査から始め、チームで転倒予防対策について検討してきた。神経疾患では転倒を0にすることは難しいが、減らすことは可能である。そのためには多職種で取り組む必要があり、さらに患者・家族もいっしょになって取り組むことが大切である。

本シンポジウムでは、神経疾患の転倒の特徴や予防対策について、エビデンスとともに筆者の経験を紹介したい。

《略歴》

昭和62年3月25日 名古屋大学医学部医学科卒業
 昭和62年6月 春日井市民病院研修医
 平成元年4月 春日井市民病院神経内科
 平成5年4月 名古屋大学医学部神経内科
 平成6年7月 国立療養所東名古屋病院※神経内科
 平成9年11月 国立療養所東名古屋病院神経内科医長
 平成25年4月 国立病院機構東名古屋病院リハビリテーション部長
 第一神経内科医長併任
 ※ 現国立病院機構東名古屋病院

社会の中の神経学 NS-04 : 神経難病診療における自己決定支援

5月21日 (木) 8:00~10:00 第3会場(朱鷺メッセ 2階 201)

公募 日

座長:

小森哲夫(国立病院機構箱根病院 神経筋・難病医療センター)

菊地誠志(北海道医療センター 神経内科)

神経難病は、医学の発展とともに治る病気になるはずであり、その足音も遠くから聞こえてくる時代になった。しかし、まだしばらくは我々にとって治せない病気である。患者・家族は進行する疾患とともに生活し、人生の日々を送っていく。人は誰しも人生において幾つもの自己決定をする。難病患者の場合は自己の生命に関わるような重大な決定をする割合が高くなる。神経内科医である以上、その厳しい自己決定の場面に医療の専門家として関わることを避けることはできない。加えて、難病法の下で提供される医療では多職種連携が必須となり、有効に機能することが期待されている。これからの自己決定支援は多職種で患者・家族をサポートする大切な仕事の一つとなるはずである。その場合、神経内科医が多職種連携チームの中で果たす役割は、単に患者に対する医療だけではなくなっている。それは、まさに「社会の中の神経学」である。

本シンポジウムでは、4人の演者にそれぞれの研究・活動を通じて難病患者の自己決定を支援するために必要な考え方、教育、患者と家族の視点などについて述べていただくことにした。シンポジウムを通じて、神経難病診療における自己決定支援の方向性がクリアとなることを期待している。さらに、神経難病を診療する医師はもちろんであるが、神経内科医全体に神経難病患者の自己決定支援に必要な心構え、方策、技術、学び方が平易に理解され、多職種連携チームの中で神経内科医が果たす役割にも思い至るきっかけとなればと考えている。

NS-04-1

医師のコミュニケーション研修:患者の自己決定支援を支える対話のために



安城更生病院 神経内科

○安藤哲朗, 杉浦 真

【はじめに】 医療が「パターナリズム」の時代から「情報提供と対話」の時代に変化して、医師には医療の専門知識に加えて、高いコミュニケーション能力が必要となった。しかしこれまでは医師に対して十分な教育は行われてこなかった。神経難病における自己決定支援においても、患者の人生の物語(ナラティブ)と医学的な物語と摺り合わせるように対話して、信頼関係を作り、患者が自分の人生を語り直すことを支援することが必要である。愛知県厚生連で全医師向けに行っているコミュニケーション研修は、医師-患者関係を良好にして医療紛争を起きにくくすることが主目的であったが、難病診療に関わる医師の研修としても役立つと考えられるので、報告する。

【方法および対象】 医師向けの半日(3時間半)のコミュニケーション教育プログラムを作成した。講義とロールプレイとその振り返りを交互に行い「社会構成主義」「共感」「ナラティブベースドメディスン」を学べるように工夫した。3年計画で愛知県厚生連8病院臨床経験3年以上の全医師の出席を目標とした。

【結果】 3年間で19回のセミナーを行った。一回あたりの参加人数は17人から39人、3年間で460人の医師が受講した。医師は毎年移動があり、平成26年3月1日現在の愛知県厚生連8病院の臨床経験3年以上の医師数576人のうち、既受講者は424人で73.6%であった。研修後のアンケート結果では90%近い受講者から良好な評価を得た。自由記載では「共感すると相手の話を聞けるようになることが実感できた。」「普段の診療で忘れがちなことを確認できた。」「不安を怒りに発展させない対応を学んだ。」「自分が冷静に診ているつもりが、独り善がりの見方だったのではと思った。」などの意見があった。

【考察】 医師はコミュニケーションの仕方を学んでおらず、信頼関係構築に困難を感じるものが少なくない。全医師にセミナーの出席を義務づけることによって、これまでコミュニケーションに関心を持っていなかった医師の意識を変えることが可能だと考えられた。

医師と患者とのコミュニケーションが良好であると、患者と医師の信頼関係が良好となり、自己決定を支援することが可能になると考えられる。

《略歴》

昭和58年3月
昭和58年4月
昭和60年6月
平成元年4月
平成5年4月
平成10年4月
平成16年4月
平成18年4月

名古屋大学医学部卒業
名古屋第二赤十字病院にて臨床研修
名古屋第二赤十字病院神経内科
名古屋大学医学部附属病院神経内科
名古屋第二赤十字病院神経内科副部長
名古屋第二赤十字病院神経内科部長
愛知県厚生連安城更生病院神経内科部長
愛知県厚生連安城更生病院医療安全部長(兼任)

社会の中の神経学 NS-04 : 神経難病診療における自己決定支援

5月21日 (木) 8:00~10:00 第3会場(朱鷺メッセ 2階 201)

公募日

NS-04-2

人工呼吸と自己決定支援



東北大学大学院医学系研究科 医療倫理学分野
○浅井 篤

人は幸せな人生を望んでいる。人生の幸福モデルには個別性があるが、孤独や苦痛、他者に対する不信、不安と恐怖に満ち、強制され、自由と誇りを剥奪された人生は不幸であろう。人々が長く善く生きるために人間社会に生み出されたのが医療であり、医療専門職は病んでいる人々を治し支え思いやることで癒し助けようとする。医療介入が、最終結果として病んでいる人々を幸せにすることが最も重要である。しかし、医療介入の結果は厳密には不可知であり、生じた結果を個人がどのように認識するかを予想するのは難しい。このような状況では、医療の介入結果と共に生きなければならぬ人々が、自らの治療方針決定を振り返って、後悔の念を抱くことなく、その帰結を受け入れられることが大切であり、それを実現できる診療方針の意思決定過程と患者医師関係、患者の自己決定が必要となる。しかし自己決定はつらく負担が大きい。また悔いのない自己決定を阻害する多くのバリアが存在する。たとえば自己決定を行う主体の脆弱性、認知バイアスまたは錯覚、大きな心理的負担、決定回避や決定困難、解消し難い葛藤、人が自分自身の判断と異なる最終判断をする状況とその原因、自由な意見交換を難しくする患者・医療専門職関係などがある。人は独りでは生きられないこと、自己決定の帰結の影響は決定主体に止まらないことも忘れてはならない。個人の自己決定を支える立場にある家族や医療専門職、倫理委員会が合理的でないアプローチをする可能性もある。患者を取り巻く関係者がしばしば思考停止に陥り、服従や感情、慣習や組織の利益保護、一部の関係者の意見優先などの結果で個人の健全な自己決定を阻むかもしれない。更には我が国古来の宗教や伝統文化が、価値の優先順位の違いから、個人の悔いの自己決定を阻害する可能性がある。そこで今回は、悔いのない自己決定実現を阻む阻害因子を指摘し、人間の脆弱性や感情への配慮、共同意思決定の重視、関係者の思いやりや寛容さの徳、中庸を得た倫理原則が重要だと結論する。同時に、人工呼吸器の使用に関わる自己決定に関して問題が起きた場合、医療倫理にどんな支援ができるかを提示する。

《略歴》

1962年9月13日 生年月日
愛知県 出身地
1988年3月 藤田保健衛生大学医学部卒業
1988年5月 国立東京第二病院研修医
1990年4月 国立東京第二病院総合診療部レジデント
1993年7月 カリフォルニア大学サンフランシスコ校医学部医療倫理プログラム研究員
1995年10月 京都大学医学部附属病院長総合診療部助手
1998年2月 モンテネグロ大学生命倫理学センター客員研究員、同人文科学大学院・生命倫理学修士課程在籍
1999年5月 医学博士号取得(京都大学)
2000年4月 京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻医療倫理学分野助教授
2005年3月 熊本大学大学院医学薬学系生命倫理学分野教授
2010年1月 熊本大学大学院生命科学研究部生命倫理学分野教授
2014年4月 東北大学大学院医学系研究科社会医学講座医療倫理学分野教授

NS-04-3

難病緩和ケアと自己決定支援



北里大学医学部附属新世紀医療開発センター横断的医療領域開発部門包括ケア全人医療学
○荻野美恵子

「難病の緩和ケア」には発症から終末期、グリーフケアまでが含まれる。その過程ごとに苦悩があり、治癒は難しくとも少しでも緩和するケアがある。昔は日本においては「先生にお任せします」ということも多かったが、現代は患者自身が全経過を通して様々な場面で自己決定を求められる。患者自身の考えを尊重した医療が望ましいことは明白であるが、難しい選択をせまられること自体が苦痛に感じられる患者も多い。また、多くの患者は実は「自分はこうしたい」という確固たる決意を持っていない。インターネットが発達し、様々な情報を得ることができるようになったといっても、医療においては医療者と患者の情報格差は大きく、患者は未知のことに対して今後どうなるかを想像しながら決断しなければならない。そして決断の結果得られた人生を過ごすことにより、自分で結果責任を負うこととなる。自己決定の権利とともに責任がついてくる。

物事を決めようと思いつくときに、選択肢のなかで一つだけが抜きん出て良いと思われるときには問題はないが、多くの場合は、いくつかの選択肢が拮抗する。判断に影響を与えるのは人生観、経済的問題、介護問題等様々な要因が関わり、同時に相反する希望を持ちうる。それらが揺れ動き、なかなか決断にいたらない。「いうことがころころかわる」患者にとっては、並列して内在する多くの因子のなかで、状況によって表出する意思が異なっているだけで、本人が変わっているわけでは無かったりする。このような状態を援助するには、根気強く、患者にとって有限な人生のなかで何を優先したいと思っているのかを一緒に整理することがまず大事で、それに照らし合わせて、現在の選択肢が持つ意味を説明し、理解し納得して決断できるように援助する。そのためには患者の人生を理解しようとする医療者の姿勢が基本となる。医学をするのではなく医療をする姿勢である。

終末期の難病診療の緩和ケアも突然始まるわけではなく、様々な治療をどこまで積極的にするのか、むしろやめていくのか、積極的な苦痛緩和の薬物療法を開始するのか、ターミナルセデーションをするのかなどの自己決定が段階的になされていく。どのように最後の日までを過ごしたいか、最後の時が近づくと、患者自身はもちろん支援者も人生に対しての治療・ケアの意味を考えなければならない。患者が満足のゆく選択をして亡くなったときには支援者もまた救われる。

《略歴》

【主な研究分野】
神経難病 (ALS、パーキンソン病、免疫性神経疾患等)、臨床倫理、在宅医療、緩和ケア、医療経済・政策
【略歴】神経内科専門医、指導医、内科認定医、指導医、日本在宅医学会認定専門医、日本プライマリケア学会認定医
昭和60年 北里大学医学部卒業
平成4~6年 米国コロンビア大学留学
平成6年 北里大学医学部大学院終了(医学博士学位取得)
平成12年 北里大学医学部神経内科学講師
平成17年 東京大学大学院医療倫理人材養成講座 (CBEL) 終了
平成18年~20年3月 東京医科歯科大学大学院医療政策学修士課程卒業 (医療政策学修士取得)
平成20年4月 北里大学東病院長難病センターセンター長、受託医療部長
平成23年9月 公益財団法人難病医学研究財団 難病情報センター運営委員
平成24年2月 最後まで良い人生をめざす会・相模原 代表
日本医学教育学会主催倫理教育指導者ワークショップ 第1~3回修了
厚生労働科学研究費補助金難病性疾患克服研究事業「難病性疾患の医療費構造に関する研究」班 主任研究者 (平成20~22年度)
第9回日本在宅医学会総会 優秀演題賞
The international Symposium on ALS/MND Clinical Poster Prize 2013

社会の中の神経学 NS-04 : 神経難病診療における自己決定支援

5月21日 (木) 8:00~10:00 第3会場(朱鷺メッセ 2階 201)

公募 日

NS-04-4

ALS患者遺族の調査



東京家政大学人文学部教育福祉学科

○田中恵美子

目的：非侵襲的人工呼吸器（以下呼吸器）の小型化や胃瘻の増設，それらに関わる介助技術や制度の変更など，医療・ケア技術・社会制度の変更とともに，呼吸器を終末期と捉えない新しいALS観が提唱されている。しかしその一方で，未だ呼吸器を装着しない患者が多数を占める。本調査では調査対象を呼吸器装着を選ばなかった人々とし，その経験の語りから，呼吸器を装着しない理由やその時の生活について明らかにし，今後のALS患者の療養生活に対する一助となることを目指す。

調査の概要：[時期] 2008年～2011年 [対象地域] 西日本の特定の一か所 [対象] ALS患者を看取った遺族18例（吸器を装着しなかった例13，装着後死亡した例5）[紹介] 最期を看取った主治医 [方法] 2例を除いて全例自宅を訪問し，遺族にインタビューを行った。[研究枠組] 生活構造論と生活の資源を使用。それらに従い生活変動と生活の資源及び患者の経験について質問した。

成果物：2011年（平野他 2011），2013年（田中他 2013）。ここでは主に2013年の論文に関わって発表する。

2013年論文の結果と考察：

① 社会サービスの利用について

対象者の社会資源における地域差はないと考えられるが，訪問医療・看護，訪問介護などの社会サービスの利用は，非装着，装着ともに差が大きかった。終末期の重症度は同等と考えると，社会サービスの利用差の要因には，社会サービスに対する抵抗感や専門職への不安，不満，さらにそれらをどう使うかという生活戦略の違いがあったと考えられる。

② 情報の特徴と困難性

意図しない情報が意味を成す場合があった。マスメディアの情報は，大きな影響力を持っていた。情報提供の適切な時期，量は個人差がある。

③ アイデンティティの特徴

非装着例は，新しい資源を受け入れない傾向があり，一方装着例は，患者会等とつながるなど新しい生活の資源を受け入れる傾向がみられた。しかし，呼吸器装着はしてもその後の進行は受け止められない場合もあり，個々が受け止められる事柄は個別的に異なった。呼吸器選択はそれらの一連の選択の一つに過ぎない。

④ 資源の管理者役割と生活戦略の特徴

他者との共同管理は親族だった。特に男性介護者は未経験であることに加え，単独で抱え込む傾向があった。

今後の支援と課題：

① 生活の自由と標準化

他者の生活の中にどこまで標準を持ち込めるのか

② 生活の自由と介入

他者の生活の中に誰が入り込めるのか。

《略歴》

大学卒業後社会人を経て，日本女子大学に編入し，社会福祉学を専攻。博士（社会福祉学） 社会福祉士 現在は東京家政大学人文学部教育福祉学科准教授 障害学会理事

1999年～2002年 ALS患者に対する聞き取り調査に参加（この成果は『人工呼吸器を付けますか？』メディカ出版に収録）その後もALS患者と交流を続ける。勤務校では文字盤教室の実施（患者3名，遺族1名招聘），ゼミで福島応援on song（佐々木公一代表）とともにいわき病院の秋祭りボランティアを行っている。

社会の中の神経学 NS-05 : 神経疾患と自動車運転

5月21日 (木) 15:10~16:50 第10会場(朱鷺メッセ 1階 展示ホールB-2)

公募 日

座長:

下畑享良(新潟大学脳研究所 神経内科)

原 英夫(佐賀大学病院 神経内科)

神経疾患, 特に認知症, 睡眠障害, てんかん, パーキンソン病等と自動車運転の問題は多岐にわたります。2013年には睡眠障害と運転免許をめぐる法律が改正されています。2014年には認知症と自動車運転免許に関する指針が出ましたが, 実際の臨床の現場においては大きな混乱が生じています。本シンジウムでは, 自動車運転の適性評価の現状と問題点等について, 学際的に各領域のエキスパートに講演して頂くとともに, 今後の法整備の行方, 医療倫理のあり方について討論したいと考えています。

最初に, 認知症患者さんのドライブ・シミュレーションの解析を行っておられる堀川悦夫先生に, 運転適性検査と評価についてご解説いただき, それらを踏まえ, どのように認知症患者さんによる交通事故を防止するのかを議論してまいります。

つぎに睡眠障害患者さんにおける自動車運転の問題を井上雄一先生にご解説いただきます。具体的な疾患としては, 有病率の高い閉塞性睡眠時無呼吸症候群のほか, ナルコレプシー, 特発性過眠症などが挙げられますが, これらに対しどのような評価と対応を行い, 居眠り運転の防止を目指すかをご説明いただきます。

そしててんかん患者さんにおける自動車運転の問題を松浦雅人先生にご解説いただきます。2013年に施行された改正道路交通法と新しい特別刑法を踏まえ, どのようにてんかん患者さんを指導するか, また無謀運転を防止するための今後の社会的課題は何であるのかを議論いたします。

さらにパーキンソン病患者さんにおける自動車運転について荒木信夫先生にご解説いただきます。パーキンソン病においては, 疾患に伴う運転能力や認知能力の低下, 抗パーキンソン病薬による眠気の問題がありますが, これらのメカニズムと評価方法, 対応についてご説明をいただきます。

最後に, 道路交通法をはじめとする現行法をどのように解釈し, 医療現場でどのように患者さんに対応すべきかを一杉正仁先生にご解説いただきます。原疾患のコントロール, 薬剤選択, 内服アドヒアランスが不良な患者さんに対する対応について議論いたします。

本シンジウムに多くの方々に参加され, 自動車運転を希望される神経疾患患者さんに対する正しい評価と対応, そして交通事故の防止につながることを期待します。

NS-05-1

運転可否判断のエビデンス

¹佐賀大学医学部認知神経心理学分野, ²佐賀大学附属病院動作解析・移動支援開発センター

○堀川悦夫^{1,2}

近年, 交通事故死者総数は減少しているものの, 65歳以上の交通事故死者数は微増している。その背景には, 我が国における高齢者人口増加, それに伴う運転免許保有高齢者数増加, 更に高齢者が被害者と共に加害者となるリスクも高いこと等が指摘されており, 交通事故防止は社会的課題である。

道交法では, 運転に深く関わる疾患や症状が「一定の病気」として規定され, 医師の診断に基づき公安委員会が運転免許の保留や取り消しを行うことができる。医療現場では, これらの疾患に加え, 脳卒中後遺症や頭部外傷等による高次脳機能障害や認知症疑いの患者等, 認知機能低下事例の運転可否判断を求められる機会が増加している。

一方, 疾患の有無に関わらず75才以上の運転免許保有者は更新時に認知機能検査を受ける必要があり, 従来は, 認知機能低下に加えて信号無視などの重大な違反歴があれば, 公安委員会による臨時適性検査により医師の診断と運転の可否判断が求められる制度であった。今後は, 更新時に認知機能低下が認められた場合には違反歴に関わらず診断を求める方向で道交法改正が検討されている。

本来, 運転適格者には運転継続を認め, 不適格者には運転断念を求めるべきであるが, 疾患の有無や年齢に関わらず, 運転可否判断の根拠となる検査手法や基準値なども未確定である。運転行動を科学的に解析し事故防止をめざす研究には, 運転と脳機能との関連を検討する基礎的研究から, 走行時の運転行動や車両挙動解析などの実践的研究に至るまで様々なアプローチがなされている。自動車運転には心身の様々な機能が関わり, 加えて他の車両や歩行者, そして道路環境などが複合して関わっていることから運転行動の解析は容易ではない。従来の研究から運転可否判断には, 各種神経心理学的検査, 運転適性評価として質問紙や運転シミュレータ検査, 更に実車運転の評価等の様々な手法が試みられているが, 現状ではこれらを組み合わせる総合的に判断する手法が用いられている。

仮に運転を断念すべきと判断される場合でも, それによって患者本人及びご家族の生活, 就労, 通院, 社会的活動などに困難が生じてQOLを大きく低下させることとなり, 運転断念は容易には受容されない場合も多い。

高齢者の運転は, 疾患の診断・治療に加え, 運転可否の判断基準, 運転断念の場合の移手段確保など総合的な対策が求められる問題である。

《略歴》

心理生理学を専攻して日本学術振興会特別研究員として研究の後, 東北大学大学院で情報生物学を学び, その後, 東北大学医療技術短期大学部助教授就任後, 東北大学病院老人科において認知機能検査を担当し, 認知症患者の白質病変と認知機能に関する研究により学位を取得した。平成14年から文部科学省在外研究員として米国ミシガン大学老年医学研究センターにおいてデュアルタスク研究を行い, 帰国後東北大学医学部保健学科助教授, そして平成16年より佐賀大学医学部及び大学院医学系研究科教授として認知神経心理学分野の教育と基礎及び臨床研究に従事している。平成22年からは佐賀大学医学部附属病院 動作解析・移動支援開発センター長として歩行検査及び認知機能・高次脳機能検査, 運転適性評価と運転リハビリテーションなどを担当している。

社会の中の神経学 NS-05 : 神経疾患と自動車運転

5月21日 (木) 15:10~16:50 第10会場(朱鷺メッセ 1階 展示ホールB-2)

公募 日

NS-05-2

睡眠障害と自動車運転



¹東京医科大学 睡眠学講座, ²医療法人社団絹和会 睡眠総合ケアクリニック代々木, ³公益財団法人神経研究所

○井上雄一^{1,2,3}

睡眠障害特に日中過眠症状を呈する疾患群では、一般的に覚醒水準低下もしくは居眠りに伴う運転事故を生じるリスクが高くなる。この疾患群には、一般人口できわめて頻度の高い閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (OSAS), 中枢性の過眠症であるナルコレプシー, 特発性過眠症, 二次性過眠症を呈する神経疾患などが含まれる。これらの疾患での運転事故リスクは、疾病重症度に依存して上昇する。すなわち、OSASでの事故リスクは、呼吸障害の頻度 (無呼吸低呼吸指数: AHI) が40回/時間以上の症例, 中枢性過眠症であれば自覚的な眠気重症度を示すEpworth Sleepiness Scale (ESS) 得点が16点以上の症例など、重症者で高くなる。しかしながら、これらの疾患に特化した治療を行えば事故リスクも健常者と差のない水準まで低減可能であることがわかっているため、早期発見・治療を促進することがさしあたっての重要な課題である。運転適性に問題があるのは、複数回の事故経験がありながら未治療ないし治療コンプライアンスの悪い症例であり、これらに対しては運転を避けるような措置が必要になる。

過眠性疾患の眠気水準を判定する検査手技として、反復睡眠潜時検査 (MSLT), 覚醒維持検査 (MWT) がある。これらは似通った検査でもとも一日数回の検査施行時の入眠潜時を指標とするものであり、前者は易入眠性を調べるとともにREM睡眠の発現傾向を知ることが可能な検査で、過眠性疾患 (特にナルコレプシー) の診断・重症度判定に用いられる。一方後者は、眠気の催しやすき環境でどれだけ覚醒を維持できるかを調べるために用いられるもので、欧米をはじめとして全世界的に過眠性疾患の運転適性判定に用いられ、運転安全性担保のためのカットオフ水準となる入眠潜時も設定されている。MWTは、実施に労力を要するため、幅広い患者層に実施することは容易ではないが、少なくとも過眠性疾患を有する職業ドライバーや、重症過眠症の治療後の運転適性判定には欠かすことのできないものと言えよう。未来への課題は、MWTで得られる指標が運転シミュレーターないし実運転のパフォーマンスとどのように対応するかを明らかにすること、眠気水準上昇時に確実に過不足なく反応し居眠り運転を抑制することが可能な居眠り防止装置を開発し標準化することであろう。

《略歴》

東京医科大学睡眠学講座・教授。医療法人社団絹和会睡眠総合ケアクリニック代々木・理事長。1956年鳥取県に生まれる。1982年東京医科大学医学部医学科卒業。1986年鳥取大学大学院医学研究科博士課程修了、医学博士(1987年)。2007年東京医科大学精神医学講座・兼任教授(現職)。2008年神経研究所附属睡眠学センター・センター長。日本睡眠学会理事、日本薬物脳波学会理事、公益財団法人神経研究所理事。

NS-05-3

てんかんと自動車運転



¹東京医科歯科大学, ²田崎病院

○松浦雅人^{1,2}

2013年5月と6月に改正道路交通法と新しい特別刑法が施行され、てんかんを含む一定の病気をもつ人の自動車運転に関する法律・制度が大きく変わった。改正道交法では、運転免許申請時や更新時の病状報告書が義務化され、虚偽記載に対して「1年以下の懲役又は30万円以下の罰金」が課された。また、「交通事故を起こす危険性が高いと認められる患者を診察し、免許を受けていることを知った医師は、診断結果を公安委員会に届け出ることができる」制度が新設された。どのような患者が適用となるかについては議論があるが、2014年10月に日本てんかん学会は「発作が多い、交通事故歴がある、服薬が不規則」などの届け出ガイドラインを発表した。さらに、改正道交法では「交通事故の原因として一定の病気が疑われるとき、3か月以内の範囲で免許の効力を停止できる」ことになった。すなわち、てんかんの診断を受けたかどうかではなく、発作の有無が問題になるわけである。

新しい特別刑法である「自動車運転死傷行為処罰法」は病気を理由に刑罰を加重する日本で初めての法律である。アルコールや薬物と同様に、「一定の病気の影響により、その走行中に正常な運転に支障が生じるおそれがある状態で自動車を運転し、人を負傷させた者は12年以下の懲役、人を死亡させた者は15年以下の懲役に処す」という、いわば準危険運転致死傷罪である。このような厳罰化が無謀運転を抑止するかどうかは疑問であり、むしろリスクドライバーを潜行させるおそれがある。外国では法的規制を最小限にして本人の自己決定を尊重するリバタリアン・パターナリズムの考えが主流であり、日本も悪質運転をさせないための社会資源の整備が必要と思われる。

2013年には、「医薬品添付文書に記載のある運転禁止説明徹底」に関する厚労省課長通達が各医療機関に通知された。添付文書に運転禁止の記載は1659医薬品、運転注意の記載は980医薬品に上り、平成23年のレセプト調査では外来通院患者の73%に運転禁止または注意薬が処方されていたという。そもそも投与量や投与期間に関係なく、一律に運転禁止とするのは科学的でなく、理不尽ですらある。2014年10月に日本てんかん学会は、運転禁止は副作用が生じている場合に適用されるべきで、記載内容を早急に見直すべきであるなどの見解を公表した。実際の判例では、抗てんかん薬の服用を怠ったことを根拠に刑罰が課されているのが実態である。

《略歴》

昭和49年 東京医科歯科大学医学部卒業
その後、東京医科歯科大学精神科研修医・医員、助手、講師
平成5年 日本大学医学部精神科助教授
平成12年 駿河台日大病院精神科部長
平成16年 東京医科歯科大学大学院生命機能情報解析学分野・教授
平成26年 東京医科歯科大学名誉教授、田崎病院副院長
その間、1996年と2000年に英国クイーンズクエア病院に留学
学会名譽会員：日本臨床神経生理学会
学会理事：日本てんかん学会、日本薬物脳波学会、日本スポーツ精神医学学会
著書：
松浦雅人編「睡眠とその障害のクリニカルクエスチョン200」診断と治療社、2013
松浦雅人、原恵子編「てんかん診療のクリニカルクエスチョン200改定版」診断と治療社、2013
末永和栄、松浦雅人著「デジタル臨床脳波学」医歯薬出版、2011
Matsuura M, Inoue Y (Eds) Neuropsychiatric Issues in Epilepsy, John Libbey, 2010
松浦雅人編「臨床病態学」医歯薬出版、2009
松浦雅人編「睡眠検査学の基礎と臨床」新興医学出版、2009
松浦雅人編「臨床神経生理検査の実際」新興医学出版、2007

社会の中の神経学 NS-05 : 神経疾患と自動車運転

5月21日 (木) 15:10~16:50 第10会場(朱鷺メッセ 1階 展示ホールB-2)

公募 日

NS-05-4

パーキンソン病と自動車運転



埼玉医科大学病院 神経内科

○荒木信夫

運転は身体能力と認知能力をつかう作業である。そのため、動作緩慢や思考・情報処理速度の低下を認めるパーキンソン病では、自動車運転上の困難があることは想像に難くない。パーキンソン病の患者では、運転をあきらめるのは、報告によりかなり違いがあるが、18~70%と報告されている。この最大の原因は患者自身の運転に対する不安感であるといわれている。パーキンソン病の患者でみられる運転上の問題点 (Klimkeitら) は、①反応がおそい、②ハンドル操作が不正確、③赤信号の無視、④スピードの低下、⑤レーンを守るのが困難などが挙げられている。

運転シミュレータを用いた運転能力測定では、進行したパーキンソン病患者 (Hoehn and Yahr III) では初期の患者 (Hoehn and Yahr I) や健常者よりも反応時間が遅延しミスも増加する (Lings Sら)。また路上運転で評価した報告においても、パーキンソン病患者は健常者と比較して、死角が多く、車線変更・駐車・反転が困難であり、信号を見落とすことが多い (Wood JMら)。

パーキンソン病患者の運転適正を評価するにあたり、患者、神経内科医、神経心理士、運転免許教習所教官による評価の傾向を検討した結果 (Heikkila VMら)、患者自身は自らの運転能力を適切に評価できないこと、神経内科医は患者の運転能力を過大評価する傾向があることがわかった。一方、神経心理士と運転免許教習所教官は運転能力を比較的、適正に判断できることが示されている。

パーキンソン病患者では、Driving performanceとneuropsychological performanceに相関することが示されており、①視覚処理、②集中力、③視覚記憶・言語記憶、④情報処理、⑤遂行機能、⑥空間認知機能などを検討することが重要である。

また、初期のパーキンソン病患者でさえも、道路を横断する際に健常者と比較して危険性が高いこと、その原因として、運動能力のみならず視空間認知機能の低下が問題であることも報告されている (Lin Cら)。

パーキンソン病患者の運転能力を判定するには、神経心理学的検査と路上試験の両者が必要であると考えられる。また、緩徐進行性の疾患であるため、定期的な評価によるfollow upが必要である。

《略歴》

昭和53年3月31日 慶應義塾大学医学部卒業
 昭和57年3月31日 慶應義塾大学 医学部大学院医学研究科修了
 昭和57年4月1日 慶應義塾大学内科学教室 (神経内科) 助手
 昭和63年7月1日 米国ペンシルバニア大学脳血管研究所留学
 平成2年9月1日 慶應義塾大学内科学教室助手に復帰
 平成6年7月1日 日本鋼管病院内科医長
 平成10年11月1日 埼玉医科大学 神経内科講師
 平成11年12月1日 埼玉医科大学 神経内科助教授
 平成16年1月1日 埼玉医科大学 神経内科教授
 平成23年4月1日 埼玉医科大学 教育センター長を兼任
 平成24年4月1日 埼玉医科大学 副医学部長を兼任

NS-05-5

神経疾患と自動車運転 —現行法の解釈と医療現場での対応について—



滋賀医科大学社会医学講座法医学部門

○一杉正仁

自動車事故の原因として集中力の欠如、睡眠不足などが挙げられる。しかし、運転者の体調変化も重要な原因であり、自動車事故の約1割がこれに相当する。したがって、医療従事者は自動車運転者に配慮した療養指導を行う必要がある。職業運転者を対象にした演者らの検討では、自動車運転に支障をきたした原因疾患として脳卒中が最も多く、以下、心疾患、失神、消化器疾患と続いた。生命を脅かす疾患のみならず、比較的軽微な疾患が半数をしめた。したがって、自動車を運転する人では、すべての疾患に対してコントロールを良好に行う必要があり、適切な薬剤の内服を含めた良好な疾患の管理が、まず必要である。また、自動車運転には複雑な認知、判断、運動能力を必要とするため、脳卒中後遺症患者の運転再開については、その能力を十分に把握したうえで、適切な医学的判断が要求される。

2002年の改正で、特定の疾患患者が一律に自動車運転免許を取得できないという欠格事由が廃止され、免許取得の可否について個別に判断されることになった。法及び施行令第33条では、精神疾患、睡眠障害、再発性失神、低血糖症などで運転免許の取得や更新が拒否あるいは保留されることがあると記載されているが、ここに具体的に記載されていないパーキンソン病や肝硬変などの疾患でも、医学的に十分な自動車運転能力を有するから運転の可否が判断される。安全に自動車を運転できる状態が求められており、これについては法で定められている。すなわち、道路交通法第66条には、「何人も、過労、病気、薬物の影響その他の理由により、正常な運転ができないおそれがある状態で車両等を運転してはならない」と規定されている。厳格な健康管理と適切な薬剤を使用することが運転者に対する自己責任として求められている。

前述のように、原疾患のコントロールをまず優先すべきであり、そのために患者の生活背景を理解した上で、患者に最も合った薬剤が選択された上での自動車運転が望まれる。一定の病気等に該当する者を診察した医師による診察結果の届け出に関する規定の整備が2014年に施行された。これは、アドヒアランスが極めて不良な患者、医師の助言や指導を遵守しない患者などを国家公安委員会に届け出ることを規定しており、社会安全の確保を目的としている。したがって、多くの医療現場で築かれている良好な医師-患者関係を損なう恐れはない。

《略歴》

平成6年 東京慈恵会医科大学卒業、川崎市立川崎病院勤務
 平成12年 東京慈恵会医科大学大学院医学研究科博士過程 (社会医学系) 修了 (医学博士号 取得)
 平成12年 東京慈恵会医科大学法医学講座 助手
 平成14年 獨協医科大学法医学講座准教授
 平成26年 滋賀医科大学社会医学講座法医学部門教授
 平成11年~14年 警視庁嘱託警察医
 平成15年~26年 栃木県警察本部嘱託警察医
 平成14年~ 名古屋大学大学院工学研究科 非常勤講師 (現在に至る)
 平成22年~ 東京都市大学工学部機械工学科 客員准教授 (現在に至る)

社会の中の神経学

社会の中の神経学 NS-06 : 新しい難病基本法のもと、地域での神経難病医療への現実的な対応を探る

5月21日 (木) 15:10~16:50 第3会場(朱鷺メッセ 2階 201)

公募 日

座長:

成田有吾(三重大学 看護学科)

沼沢祥行(東京医科歯科大学大学院 脳神経病態学分

野/医療法人財団千葉健愛会あおぞら診療所)

2015年1月に「難病の患者に対する医療等に関する法律」が施行された。施行5か月の時点にあたる本シンポジウムでは、神経難病患者とその家族を支える多専門職と経験を共有し、地域において提供されるべき医療・介護への現実的な対応を探る。多くの神経内科医は、地域で医療・介護を直接に提供する経験を得られないため、重症患者さんを地域で支えるに、この機会に、現実にとどのように支えるかのシミュレーションにつなげたい。

まず、山中賢治先生より、神経内科を専門としない在宅医の視点で、専門医を含めた多職種との協働、資源の開発、災害対応訓練の実際などをご講演頂く。人工呼吸器を装着した筋萎縮性側索硬化症患者を地域で支えるために必要な医療・介護のリソースが充分でない場合も多い。しかし、神経内科を専門としない在宅医の先生方と経験を共有することにより、地域でより良く支えるための議論が期待される。

中村昭則先生には、在宅における情報技術 (ICT) を活用した多職種連携の現状をご講演頂く。地域における多職種間の情報共有には、病院のそれとは異なる難しさがある。病棟では、看護師と医師が直接話をすることは日常である。しかし、地域では多職種が医療・介護を提供し、顔を合わせた情報共有には、予め時間と場所の調整が必要である。これまでの電話ないし紙を媒体とした情報共有から、ICTを用いた遠隔コミュニケーションの利点・問題点を把握し、現実的な利用を議論する。

難病医療専門員の蛸島八重子氏から、広大な北海道で保健師との良好な関係を築き、病院専門医はじめ各職種・団体との橋渡しに奔走するコーディネーター経験をご講演頂く。患者・家族の持つ医療・介護ニーズは多種多様であり、複雑かつ継時的に変化する。困惑する当事者を支援するため、現場での適切な評価、対応、連携、相談の現状を知り、今後を議論する。

小森哲夫先生より、「難病の保健活動指針」作成に関与されたご経験から、神経内科医専門医として保健師の活動支援、実質的対応などを伺う。普段は保健師の役割を意識する機会は少ないかもしれないが、新法では保健所中心の「難病対策地域協議会」などの設置が期待されている。一方、保健師には異動があり、該当疾患も大幅に増える。保健師の役割を把握し、今後を議論する。

なお、同日午前中には「神経難病診療における自己決定支援」というシンポジウムが予定されている。合わせての参加を期待する。

NS-06-1

在宅医療と病院医療をつなぐ～神経内科を専門としない在宅医の視点で～



笹川内科胃腸科クリニック

○山中賢治

ALS患者を取り巻く在宅療養環境について、三重県四日市市での現状を紹介する。

在宅医療とは、患者さんご自身の生活の場で提供される医療であり、その療養生活を支えるためには、多職種との連携が不可欠である。一般に、人工呼吸器を装着したALS患者の場合、在宅へ訪問診療を行う在宅主治医の確保が難しいと言われているが、現在、四日市市では、開業医3人と在宅専門クリニック1ヶ所が地区を分担してALS患者の在宅療養を支えている。いずれも専門が神経内科以外で、それぞれ心臓外科医、脳神経外科医、消化器外科医、呼吸器内科医である。共通するのは、様々な外科的処置にも対応できること、人工呼吸器の扱いに慣れており呼吸器への抵抗感がない事があげられる。

四日市市は三重県下で最も人口の多い都市(人口30万人)で、訪問看護ステーションやヘルパー事業所などの医療資源の確保が比較的容易である。四日市市では、H12年以降、何人ものALS患者を在宅で支援してきた経験があり、市内の事業所間でその経験の共有化や伝授が行われており、ヘルパー事業所による吸痰もごく普通に行われている。H21年より、医療・介護ネットワーク会議が設立され、医療と介護の垣根がなくなり、互いに「顔の見える関係」が出来上がっている。

さらに、在宅療養の継続には、レスパイト入院が出来るバックアップ病院との連携(病診連携)が必須である。神経内科の専門医を有する病院は、四日市市内には、三重県立総合医療センター、市立四日市病院、小山田記念温泉病院、近隣の鈴鹿市に国立鈴鹿病院が存在する。これらの病院とは、平素より脳卒中患者等の入院患者の退院に際し、在宅への受け入れを積極的に協力しており、神経内科専門医との互助の信頼関係が出来上がっている。従って、在宅療養中のALS患者のレスパイト入院要請に対して専門医は常に好意的である。「いつでも入院を受入れてもらえる」という安心感があるからこそ、在宅医が頑張る在宅療養を支える事が可能となっている。

また、みえalsの会では、平成18年より大規模災害時に備えて「災害対応マニュアル」の作成を行い、平成20年より人工呼吸器装着患者も参加した災害訓練を毎年、実施している。この四日市市で行われた災害訓練が、ALS患者自身も参加した全国で初めての災害訓練で、現在、近隣県への普及にも努めている。

【略歴】

1988年 三重大学医学部卒業、三重大学第1外科(肝胆脾外科)入局
 1989年 市立伊勢総合病院外科勤務
 1990年 三重大学大学院(医学)入学(1994年卒業)
 1994年 Harvard大学Beth Israel病院(現 Beth Israel Deaconess Medical Center)外科 客員研究員
 1996年 笹川内科胃腸科クリニック開業
 <現職>
 みえalsの会 事務局長
 三重県緩和医療研究会 世話人
 三重北勢緩和ケアネットワーク 副代表
 日本ALS協会 災害対策委員
 公益社団法人四日市医師会 理事(病診連携、訪問介護ステーション担当)
 四日市市医療・介護ネットワーク会議 代表世話人
 四日市市安心の地域医療検討委員会 情報共有ネットワーク部会 部会長

社会の中の神経学 NS-06 : 新しい難病基本法のもと、地域での神経難病医療への現実的な対応を探る

5月21日 (木) 15:10~16:50 第3会場(朱鷺メッセ 2階 201)

公募日

NS-06-2

在宅神経難病患者に対するICTを利用した多施設・多職種連携と遠隔コミュニケーション



信州大学病院 難病診療センター

○中村昭則

広い山間部を有する長野県では、公共交通機関が十分に発達していないために受診が容易でないことや、長期療養のための病床数が少ないために、難病患者・家族は不安や悩みを抱えながら生活している。そこで、信州大学医学部附属病院では平成21年に難病診療センターを開設し、訪問診療を通して地域に在住する患者家族や支援者が抱える様々な悩みや問題について相談対応や助言を行っている。しかしながら、患者家族や支援者間での日程の調整は容易ではなく、訪問診療時以外の情報共有は紙ベースあるために日常的な病状を逐次把握することや要望の多い緊急時の対応は困難であった。複雑かつ多様化する神経難病患者の在宅療養支援には、医師、訪問看護師、介護支援専門員などが適時適切に連携することが求められる。

在宅療養に関する情報を多職種間で共有することは、情報技術 (ICT) の利用することで容易となると考えられるため、信州大学医学部附属病院では平成22年度から在宅療養患者・家族、主治医、在宅療養支援者がモバイル端末を用いた情報共有システムの開発を行ってきた。バイタルサイン (脈拍数やSpO2など) をモバイル端末に配信するシステムも同時に開発した。現在までに20チーム、70名が利用してきたが、在宅患者の情報共有が促進され、併発症の早期発見や治療が迅速に行えた事例があった。利用者からも相談し易く、指示をすぐに受けることができるために入院よりも密に対応してもらえるとの意見が多数寄せられた。

一方、運動機能や発話機能に障害を持つALS患者などと医師の交流はベッドサイドに限られている。在宅療養または入院中の患者と病院医師との遠隔コミュニケーションが行えれば、従来知りえなかった患者の悩みや身体情報を知ることができる可能性がある。そこで、汎用されている意思伝達機器および視線入力装置の画面の共有による遠隔コミュニケーションを試みた。その結果、ベッドサイドから医師のみならず遠隔地に住む家族との双方向性の遠隔コミュニケーションが可能となり、患者の心理に大きな影響をもたらした。今後は、この方法を通して患者の視点から療養における様々なニーズを得たいと考えている。

在宅難病患者に安心、安全な療養環境を提供するには、ICTを利用した多職種間の電子連携、バイタルサインの遠隔配信、医師と患者との遠隔コミュニケーションが有用と考えられ、これまでの取り組みについて紹介したい。

NS-06-3

医師、メディカルスタッフ、患者及び家族との連携：コーディネーター看護師の立場から



¹北海道難病医療ネットワーク連絡協議会、²北海道医療センター神経内科

○蛸島八重子¹、菊地誠志²、土井静樹²

【はじめに】

北海道難病医療ネットワーク連絡協議会は、H16年、旧国立札幌南病院 (現国立病院機構北海道医療センター) が北海道における神経難病拠点病院の指定を受け、その委託事業の実施を目的として発足した。病院内に難病相談室を設置、難病医療専門員 (コーディネーター) 1名の配置で相談支援を行い11年が経過した。

【ネットワーク事業】

国の難病対策 (重症難病患者入転院施設確保事業) に沿って入転院施設の調整・紹介を行うほか神経難病に関する医療・療養の各種相談、医療従事者向け研修の企画・実施、関係機関との連携等を行っている。患者・家族が住みなれた地域で安心して療養生活を送ることができるよう活動を続けている。

ネットワーク連絡協議会は、拠点病院を中心に北海道内の協力医療機関29施設と連携し年2回ネットワーク会議を開催し活動報告等情報交換を行っている。また、難病相談外来を予約制で毎週月曜日に実施している。さらには、地域支援活動として北海道内30保健所と連携し療養生活サポートや難病ケアの啓発活動に取り組んでいる。

【コーディネーター看護師としての役割】

患者・家族が自分の思いや考えていることを率直に表出していけるよう心がけて活動している。相談手段は電話対応の比率が高く、家族からの相談が主である。内容では、患者の病状への認識・療養生活への思い等の相談が多い。電話対応だけでは、患者をとりまく全体像の把握や具体的なサポートが難しいため、できる限り訪問相談を組み合わせることとした。訪問は保健師と共に行い、可能であれば支援検討会を患者・家族・地域支援者と一緒に行っている。

療養生活サポートには、意思伝達支援と医療的ケアを実施可能なヘルパーの存在が不可欠である。意思伝達支援には、意思伝達能力の評価と支援機器を必要とするため、重度障害者支援NPO法人担当者との同行訪問等を協同して行っている。

医療的ケアを実施可能なヘルパーの実働数は少なく、在宅療養の選択を困難にしている。日本ALS協会北海道支部は、H26年9月から、医療的ケアを実施可能なヘルパー養成研修事業登録し事業を開始した。この研修会の講師・企画・運営にも携わっている。

【おわりに】

相談支援には、チームアプローチが欠かせない。相談支援内容は幅広く、地域的にも広範囲に及ぶ。今後も、広大な北海道内全域に支援の輪が広がるような活動を継続したい。

【略歴】

平成3年6月 信州大学医学部医学科卒業
平成7年6月 信州大学医学部附属病院医員 (第三内科)
平成10年4月 信州大学医学部附属病院助手 (第三内科)
平成11年4月 オックスフォード大学留學
平成17年5月 信州大学医学部附属病院遺伝子診療部助教
10月 国立精神・神経センター神経研究所遺伝子疾患治療研究部室長
平成21年10月 信州大学医学部附属病院難病診療センター准教授
平成25年4月 同上教授

【略歴】

昭和46年 国立札幌南病院付属看護学院卒業
昭和46年~49年 北海道社会保険中央病院
昭和52年~平成11年 国立札幌南病院
平成13年~平成20年 溪仁会定山溪病院
平成20年4月~、北海道難病医療ネットワーク連絡協議会へ難病医療専門員として現在に至る
資格
昭和46年 看護師資格取得
平成4年 国立病院幹部看護師登録
平成26年 日本難病看護学会認定難病看護師取得登録

社会の中の神経学 NS-06 : 新しい難病基本法のもと、地域での神経難病医療への現実的な対応を探る

5月21日 (木) 15:10~16:50 第3会場(朱鷺メッセ 2階 201)

公募 日

NS-06-4

神経内科医は保健所保健師と如何に協働するか



国立病院機構箱根病院 神経筋・難病医療センター

○小森哲夫

過去10数年、神経難病医療の現場で保健所と保健師の影が薄くなっていった。保健所数の減少に伴う保健師の減少があり、難病患者の療養の調整役が出来なくなって行った。一方で、介護保険の定着と介護支援専門員(ケア・マネジャー)の存在などが狭間を埋めるかに見えたが、残念ながら介護保険枠内の活動に留まらざるをえないことも見えてきた。

本年1月1日からの部分施行を経て夏には全面施行される「難病の患者に対する医療等の法律」(難病法)では、難病において保健所及び保健師が果たす役割が明確に規定され、その活躍が期待できる状況になった。保健師の復権である。この動きを先取りして、平成25年度に「都道府県保健所・保健所設置市(含む特別区)における難病の保健活動指針」(難病保健活動指針)が厚生労働省の「希少性難病疾患患者に関する医療の向上及び患者支援のあり方に関する研究」班(西澤班)で作成された。そこには難病法施行後に保健所の保健師が展開すべき難病保健活動が示された。

難病医療に関して、保健師は行政職として地域の難病に関わる医療資源を整理し、患者により良いものとなるように調整及び改善(難病の地域診断)することと個別の患者の療養上の問題点を明らかにし多職種連携を調整・推進すること(個別支援)を業務として行う事が推奨されている。難病法の元で地域に設置が定められ、保健師が中心となる「難病対策地域協議会」は、地域における難病医療の連携を図るもので、保健師にとって地域診断に寄与する位置づけを持つと思われるが、協議会で取り上げられる難病患者固有の問題についても解決する点では多職種連携の調整を通じて個別支援という側面も有しているように思われる。

では、今後の地域での難病医療体制のなかで、改めて神経内科医は保健所保健師と如何に協働すると良いであろうか?その視点から、難病保健活動指針で保健師が何を提供するのかを知り、地域での難病医療が順調に機能するように医師も配慮する事によって、神経難病患者の療養を上手に構築する方法を考えてみたい。

《略歴》

1978年 弘前大学医学部卒業
 1982年 弘前大学大学院修了 医学博士
 1983年 国立武蔵療養所神経内科医員
 1984年 都立神経病院神経内科 医員
 1989年 ウェスタン・オンタリオ大学 臨床神経科学教室 留学
 1990年 都立神経病院神経内科 医員 (復職)
 1992年 同 医長
 2006年 埼玉医科大学神経内科 助教授(准教授)
 2010年 国立病院機構箱根病院 特命副院長
 2011年 国立病院機構箱根病院 神経筋・難病医療センター 院長

社会の中の神経学 NS-07 : スポーツ神経学 —神経内科医の役割—

5月21日 (木) 15:10~16:50 第14会場(ホテル日航新潟 30階 鳳凰)

公募 日

座長:

吉井文均(東海大学 神経内科)

清水輝夫(帝京大学医療技術学部スポーツ医療学科)

スポーツ神経学はスポーツに関係した神経学的損傷についての診療と研究を行うばかりでなく、神経疾患を持つ患者のスポーツ参加への安全性を知ることや神経損傷の神経心理的およびADLへの影響、スポーツのもたらす神経学的な効用を理解することも範疇に含まれる。従って、スポーツ神経学が対象とする神経疾患も多く、関連する領域としても行動神経学、神経生理学、神経リハビリテーション、神経画像学、脳外科、整形外科など幅広い。しかし、神経内科の領域ではスポーツ神経学に対する認識がまだ十分でないと思われるので、このシンポジウムではスポーツの神経機能に及ぼす影響や神経学的損傷に関わる知識を普及するとともに、スポーツ神経学における神経内科医の役割を明確にしたい。また今後の展望として、スポーツに伴う神経学的損傷の治療ガイドラインや神経疾患患者がスポーツを安全に行えるためのガイドラインを作成することについても一緒に考えてみたい。

NS-07-1

スポーツ神経学のめざすもの

東海大学 神経内科

○吉井文均



日本神経学会にスポーツ神経内科セクション(セクションチーフ:吉井文均)が創設され、その活動を開始している。もともとスポーツ神経学という急性期の頭部外傷や脊髄・末梢神経・筋肉損傷を扱う領域というイメージが強いが、神経内科の領域でもスポーツ神経学として扱う領域は少なくなく、日本神経学会の"神経疾患克服に向けた研究推進の提言"の中でもこの領域の重要性が指摘されている。

ANA Sports Neurology Section Strategic Planによると、スポーツ神経学には4つの大きな柱がある。

- 1) スポーツに関係した神経学的損傷についての研究と治療を行う。
- 2) 神経疾患を持つ患者のスポーツ参加への安全性を知る。
- 3) 神経損傷の神経心理的な後遺症とADLに及ぼす影響を理解する。
- 4) 運動のもたらす神経学的な効用を理解する。

実際にスポーツ神経学で扱う疾患も多岐にわたり、例として脳震盪、脳出血、外傷後片頭痛、ダイビングに伴う脳塞栓症、高山病、熱射病、横紋筋融解症など幅広い。また、スポーツ神経学に関連する医学領域も脳神経外科、脊椎外科、神経生理学、行動神経学、神経リハビリテーション、神経疫学、神経画像、神経内分泌など、多くの領域に及んでいる。

スポーツ神経内科セクションでは、セクションの委員の方々(神経内科、脳神経外科、整形外科、リハビリテーション科)と本セクションの目的や役割などについて検討を行い、

1) スポーツに関係した神経学的損傷のうち、急性期の損傷については従来脳神経外科、整形外科で扱ってきたので、このセクションでは神経学的損傷による慢性期の神経障害(高次機能障害、認知症など)を対象として、診断、病態生理、治療について検討する。それに関する知識の普及にも努める。

2) 神経疾患を持つ患者(てんかん、多発性硬化症など)のスポーツ参加への安全性について検討し、できればそれに関するガイドラインを作成する。

この2つを初期の活動目標として、現在その活動を展開しつつある。

《略歴》

昭和50年3月 慶應義塾大学医学部卒業
 昭和50年6月 慶應義塾大学附属病院内科研修医
 昭和52年5月 東海大学病院(後期)臨床研修医
 昭和54年4月 東海大学医学部助手(神経内科学教室)
 昭和60年8月 Mount Sinai Medical Center (Miami, U.S.A.)に留学
 昭和63年4月 東海大学医学部講師(神経内科学教室)
 平成元年4月 平塚市民病院内科主任医長
 平成9年4月 東海大学医学部助教授(神経内科学教室)
 平成14年4月 東海大学医学部老人性認知症治療研究センター長を兼務
 平成15年4月 東海大学医学部教育計画部次長を兼務
 平成17年4月 東海大学医学部教授(内科学系神経内科)
 平成20年4月 東海大学大学院医学研究科先端医科学専攻副主任を兼務
 平成22年4月 東海大学認知症疾患医療センター長を兼務
 平成22年10月 東海大学医学部付属大磯病院副院長を兼務
 平成23年4月 東海大学医学部付属大磯病院 病院長

社会の中の神経学 NS-07 : スポーツ神経学 —神経内科医の役割—

5月21日 (木) 15:10~16:50 第14会場(ホテル日航新潟 30階 鳳凰)

公募 日

NS-07-2

スポーツ運動と神経内科疾患



岡山大学病院 神経内科

○阿部康二

身体的ならびに精神的健康は、スポーツや運動によって増進され、場合によっては治療効果が得られることがある。世界で類を見ない超高齢化社会に突入している日本では、超高齢化に伴う様々な疾患が増加している。

神経内科疾患としては、脳卒中や認知症、パーキンソン病などがその典型例であり、ALSでも年々患者の高齢化は進んでいる。このような疾患の発症予防あるいは機能維持、治療目的でのスポーツや運動は「療法」としても位置付けられるものである。脳卒中の重要リスクである高血圧や高脂血症、糖尿病はすべて運動療法による改善効果が認められており、認知症の発症予防や認知機能維持においてもエクササイズや運動療法の重要性は指摘されているところである。パーキンソン病の機能維持にも体操療法やエクササイズが取り入れられている。ALSにおいては過剰な運動が危険因子として指摘されている一方、機能維持には適度な運動も推奨されているところである。

本シンポジウムでは、このようなスポーツあるいは運動療法と神経疾患全般の関連について考察する。

《略歴》

1956 (昭和31)年12月 宮城県生まれ
1981 (昭和56)年 3月 東北大学医学部 卒業
1983 (昭和58)年 3月 内科初期研修 修了 (岩手県立胆沢病院)
1983 (同)年 4月 東北大学大学院 医学研究科入学 (神経内科学教室)
1987 (昭和62)年 3月 東北大学大学院 修了 (医学博士)
1988 (昭和63)年 7月 アメリカ合衆国ハーバード大学神経内科学教室 留学
1989 (平成元年) 8月 東北大学医学部助手に採用 (留学中)
1990 (平成2)年 7月 アメリカ合衆国留学より帰国 (助手)
1995 (平成7)年 8月 東北大学医学部附属病院講師
1996 (平成8)年 3月 東北大学医学部助教授
1998 (平成10)年 4月 岡山大学医学部教授
2001 (平成13)年 4月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 脳神経内科学講座 教授
現在に至る。(2002.4-2003.6岡山大学医学部附属病院 副病院長)

NS-07-3

てんかん患者のスポーツ参加への安全性



国際医療福祉大学 福岡保健医療学部医学検査学科

○辻 貞俊

てんかん患者のスポーツ参加は、運動によるてんかん発作誘発の恐れやてんかんに対するスティグマから、不運にも不必要に制限されていたが、最近では変化がみられる。運動制限のため、患者の肥満、有酸素持久力の低下、乏しい自尊心、不安症・うつ状態、過保護が指摘されている。しかし、スポーツによる発作誘発や頻度が増悪するという証拠はなく、寧ろ身体的活動が発作を抑制するという報告が多く、大部分のスポーツは安全と考えられている。従って、非発作時の患者は健常者となら変わらないスポーツができるが、発作のコントロール、厳格な診療、家族やコーチ等による環境整備および病気の理解と十分な監視体制が必要である。また、スポーツ参加を決定する場合はrisk/benefit ratioを考慮する。競技による患者の疲労、ストレス、低酸素状態、高体温、低血糖症はてんかんに影響を及ぼすので注意する。

患者や動物実験で運動中に発作や脳波のてんかん性放電は減少することが知られている。発作を減少させる機序は、運動中の代償性過呼吸や乳酸増加で代謝性アシドーシスを惹起し、てんかん閾値が上昇して発作を抑制すると考えられる。更にアシドーシスによるGABA濃度上昇、運動による覚醒・注意力・精神活動・感覚入力の亢進、endorphin分泌も抑制機序に関与する。

運動誘発てんかん発作は約2%にみられる。発作は運動後に起こり易いといわれており、てんかんを持つ子供の運動直後の脳波検査で、23~65%で機序不明だがてんかん性放電が増加する報告もある。

スポーツ参加は危険度で3つに分ける。1) no risk: 地上でのスポーツ、2) moderate risk: サイクリング、水泳、3) major risk: ダイビング、モータースポーツ、乗馬、滑空等である。頭部を強打する恐れがある格闘技(ラグビー、ボクシング、柔道)、高所での競技: 登山、鉄棒、スピード競技: 自転車・自動車、スキー、スケート、射撃競技は重度の頭部外傷や命に係わるので避けた方がよい。水泳には指針がある。

てんかんを持つ有名スポーツ選手は海外には多い。

治療薬のゾニサミド・トピラマートは発汗減少による熱中症、バルプロ酸は振戦、フェニトインは運動失調の副作用がスポーツ参加に危険を及ぼすことがあるので注意する。

てんかん患者のスポーツ参加は危険であると最初から決めつけずに、積極的に参加できる環境作りを行い、安全性を確認して、色々なスポーツに挑戦して欲しい。

《略歴》

昭和48年3月 九州大学医学部卒業
昭和51年3月 National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS) Research Center, Guam, U.S.A. Research Fellow
昭和53年6月 九州大学医学部神経内科助手
昭和56年7月 Department of Neurology, Cleveland Clinic Foundation, U.S.A. Clinical Research Fellow
昭和58年8月 産業医科大学神経内科講師
平成5年6月 Department of Neurology, Cleveland Clinic Foundation, U.S.A. Visiting Professor
平成9年4月 産業医科大学神経内科学教授
平成20年4月 産業医科大学医学部長
平成25年3月 産業医科大学名誉教授
平成25年4月 国際医療福祉大学 福岡保健医療学部長 医学検査学科長 教授
日本神経学会ガイドライン評価委員会委員長, 日本神経学会名誉会員

社会の中の神経学 NS-07 : スポーツ神経学 —神経内科医の役割—

5月21日 (木) 15:10~16:50 第14会場(ホテル日航新潟 30階 鳳凰)

公募 日

NS-07-4

運動による神経疾患の発症・進行予防
—エビデンスをふまえて—

埼玉県立大学 保健医療福祉学部

○原 元彦

身体活動(生活活動・運動)は健康維持に欠かせない生活習慣である。身体活動の不足は肥満や生活習慣病発症の危険因子であり、高齢者の自立度低下や虚弱の危険因子である。「運動による神経疾患の発症・進行予防」に関しては、この数年、メタ解析を含む複数の研究が報告されているが、対象とする疾患、症例数などに研究の限界があるのが現状である。今回、与えられた主題の観点から、関連するReviewなどをまとめて報告する。神経内科医が臨床神経学におけるスポーツと運動の関わりを考え、神経疾患を有する患者さんの健康維持につながる一助となれば幸いである。

1) 健康維持に求められる運動の指標

わが国の「健康づくりのための身体活動基準2013」では、検診結果が基準値の範囲内にある18歳から64歳に対して、強度が3METs以上の身体活動を23METs・時/週以上行い、強度が3METs以上の運動を4METs・時/週行うことを推奨している。American College of Sports Medicineのガイドラインでは、健康な成人に対して、少なくとも150分/週の中等度の強度の運動を行うことを推奨している。なお、高齢者や何らかの疾患を有する者、特に神経疾患患者における適切な運動強度、運動の内容、持続時間、頻度、運動時の留意事項に関する指針は現時点では明確にされていない。

2) 神経疾患と運動

加齢に伴う皮質や海馬の容積の減少と大脳白質の構築が運動により維持・改善されるという報告がある。Parkinson病(PD)、認知症、多発性硬化症(MS)、外傷性脳損傷(TBI)では、運動が認知機能を改善する可能性が報告されている。Stroke survivorに対する運動に関するガイドライン(American Heart Association, 2014年)では、軽度ないし中等度の有酸素運動が脳血管疾患の再発予防に及ぼす有用性が示されている。PDでは、習慣的な運動が身体活動の低下を抑える可能性があり、本学会のガイドラインでも運動療法が身体機能などの改善や転倒予防に有用であることが示されている。MSでは運動が易疲労性の改善に有用であり、移動機能とADLの維持、deconditioning(廃用)の予防、免疫機能の改善の観点から運動の有用性が報告されている。筋萎縮性側索硬化症(ALS)では、発症初期のALSでは、運動がoveruse(過用)による障害につながることはなく、身体的・心理的に有用である可能性が報告されている。てんかん、片頭痛でも運動の有用性を示唆する報告がある。

《略歴》

1987年 日本大学医学部卒業
1991年 日本大学大学院医学研究科(神経学)修了, 医学博士
1995年 静岡赤十字病院神経内科, 検査部副部長
1999年 東京都済生会向島病院神経内科医長, 日本大学兼任講師
2002年 東松山市立市民病院内科医長, 日本大学兼任講師
2004年 日本大学医学部神経内科講師
2005年 Iowa大学神経学教室 visiting research fellow
2007年 日本大学板橋病院神経機能検査室室長, 同・医学部神経内科講師
2009年 帝京大学医学部リハビリテーション科講師
2011年 埼玉県立大学保健医療福祉学部, 同・大学院 教授

社会の中の神経学 NS-08 : 大規模災害後の神経疾患と神経内科医の果たす役割

5月22日 (金) 8:00~10:00 第3会場(朱鷺メッセ 2階 201)

公募 日

座長:

寺山靖夫(岩手医科大学内科学講座 神経内科・老年科分野)

古川勝敏(東北大学加齢医学研究所 老年医学分野)

多くの戦後生まれの日本国民にとって東日本大震災が与えたインパクトは、これまで経験した災害の中でおそらく最大のものであっただろう。とは言え、本震災から丸4年が経過し、被災地以外ではその忘却と風化が既に始まっている感拭えない。我々神経疾患に携わる医療者の立場から見ると、震災後多くの神経疾患(認知症、脳血管障害、てんかん等)において、発症率の増加や症状の増悪が報告されており(Furukawa et al. *Lancet* 2011, Furukawa et al. *J. Neurol* 2012, Ishiki et al. *Geriatr Gerontol Int* 2014, Omama et al. *Stroke* 2014, Shibahara et al. *Epilepsia* 2013), 神経内科医, 脳外科医, 老年内科医達が震災後、疾患の発症&増悪予防, 治療, ケアに最大限の尽力を続けてきた。本シンポジウムでは、上記の論文の筆頭著者達が幸運にも全員集うことができ、震災後のこれらの疾患の詳細な調査について一つの場で発表し、議論することが可能となった。発表者達は皆、震災時から今日に至るまで岩手県または宮城県で医療に従事してきた医師であり、この間ずっと被災地の現場で実際に医療活動に携わってきている。発表者達が経験した医療についての情報、収集したデータは、将来起こりうる災害時の医療や保健事業においてこの上なく貴重なものであり、これらを未来に残し伝えていくことは、我々の使命であろう。今回は、石木愛子先生には、気仙沼市における仮設住宅に居住する高齢者の認知症について、大間々真一先生には、岩手地域脳卒中登録データを基にした脳血管障害の発症状況とそれらへの対応について、柴原一陽先生には、気仙沼市立病院におけるてんかんの発症の増加について、座長もお願いしている寺山靖夫先生には、岩手県における被災者の健康状態と医療活動について総合的な御発表をしていただくことにしている。全ての先生方とは、各疾患のみではなく、被災者(特に高齢者)の神経疾患以外の健康状態、Activity of daily living (ADL)、Quality of life (QOL)などについてもディスカッションを行う予定である。

本シンポジウムでは、「社会の中の神経学~神経内科の社会貢献を考える~」というテーマを鑑み、東日本大震災後の神経疾患の発症の状況、症状の変化などについての情報を共有し、神経内科医、脳外科医、老年内科医達が震災後何をしてきたか、また今後予想される災害に対して何を準備していくべきかを多くの医療従事者達と議論したい。

NS-08-1

東日本大震災後の認知症患者の状況

東北大学加齢医学研究所老年医学分野

○石木愛子, 富田尚希, 宇根かおり,
沖永壮司, 古川勝敏, 荒井啓行



2011年の東日本大震災後、被災地では長引く避難生活、公共交通機関や道路などのインフラの未整備、居住コミュニティの分断といった問題から、居住者のアクティビティの低下、そして生活習慣病の増悪、運動機能や認知機能の低下といった健康被害が報じられている。震災以前より高齢化率が高かった被災地域は、超高齢社会と壊滅的な津波被災の両者を抱えており、震災以前から問題となっていた要介護者の増加は震災後さらに加速した。これらの問題は被災地域で大きく取り上げられているが、高齢化が進む日本全国で共通の問題とも言える。我々は宮城県気仙沼市において、仮設住宅に居住する高齢被災者を対象に前向きコホート研究を行っており、認知機能低下者の割合が日本の他地域に比し高率であることを報告している。現在被災地では徐々に応急仮設住宅から災害公営住宅への転居が開始されているが、応急仮設住宅で構築されたコミュニティの分断、住み慣れない高層住宅での生活等により、再びアクティビティの低下や引きこもり、うつなどが生じ、フレイル・サルコペニアの進行、認知機能の低下、そして要介護者の増加や介護度の上昇がもたらされるのではないかと危惧されている。我々の気仙沼市での調査を含め、被災地における認知症の現状および取り組みについて紹介する。

《略歴》

2009年弘前大学医学部医学科卒業後、岩手県立中央病院で初期研修を行う。初期研修を修了する2011年3月に東日本大震災が起き、その後2年間被災地である岩手県陸前高田市の岩手県立高田病院に内科医として勤務。2013年4月より東北大学大学院医学系研究科に進学、東北大学加齢医学研究所脳科学研究部門老年医学分野に所属し、高齢者医療の研究に携わっている。

社会の中の神経学 NS-08 : 大規模災害後の神経疾患と神経内科医の果たす役割

5月22日 (金) 8:00~10:00 第3会場(朱鷺メッセ 2階 201)

公募日

NS-08-2

東日本大震災後の脳血管障害の発生状況



¹岩手医科大学医学部 救急医学講座, ²岩手医科大学医学部 脳神経外科学講座, ³岩手医科大学医学部 内科学講座 心血管腎内分泌内科分野, ⁴岩手医科大学医学部 内科学講座 神経内科老年科分野, ⁵岩手医科大学衛生学公衆衛生学講座, ⁶盛岡大学栄養科学部
○大間々真一¹, 吉田雄樹¹, 小笠原邦昭², 中村元行³, 石橋靖宏⁴, 大澤正樹⁵, 丹野高三⁵, 小野田敏行⁵, 板井一好⁶, 坂田清美⁵

【背景および方法】岩手県は脳卒中多発県であり, 1991年から岩手県地域脳卒中登録が行なわれ, 2004年より循環器疾患コホート研究により岩手県内陸北部と沿岸北部でリサーチナースおよび調査員による脳卒中登録の悉皆調査が行なわれていた。2011年の宮城県沖を震源とする東日本大震災は, 東北から関東の太平洋側に建物被害と津波被害をもたらし, 特に岩手県, 宮城県, 福島県には甚大な建物被害と津波被害をもたらした。この震災を契機に, 岩手県沿岸南部で2008年まで遡って脳卒中登録悉皆調査を行い, 岩手県沿岸部全域と内陸北部の対象人口約20万人の地域で悉皆登録体制を整備した。この岩手県地域脳卒中登録データを解析し東日本大震災前後の罹患率を算出して脳血管障害発生状況に与えた影響を解析し検討した。

【結果】短期的影響: 岩手県では震災後約1ヶ月間の脳血管障害罹患率増加を認め, その後は震災前と同じレベルに戻った。震災後1ヶ月間の増加は男性, 高齢者, および浸水被害の甚大な地域で有意であった。岩手県の最大震度は震度6弱と震源に近い宮城県や福島県より小さく地震の揺れによる建物被害は軽度であったが, 岩手県の海岸線は複雑に入り組んでいるために震源から離れた沿岸北部でも甚大な津波被害をもたらした。最大震度と津波被害をお互いに調整して解析したところ, 岩手県では脳血管障害罹患率の増加は震度との関連は認めず, 津波被害との関連を認めた。

中期的影響: 岩手県内陸部の脳血管障害の2011年1年間の年齢調整罹患率は震災前と比べ減少していたが, 沿岸部は震災前と変わらず減少していなかった。一方, 2011年の年齢調整死亡率は内陸部と沿岸北部で増加なく, 沿岸南部で増加していた。震災2年後の2012年は岩手県内陸部の年齢調整罹患率はさらに減少し, 岩手県沿岸部では2011年から減少に転じていた。

【結語】東日本大震災は脳血管障害の発生状況に大きな影響を与えた。

【略歴】

1992年 自治医科大学医学部 卒業
1992年 岩手県立中央病院 研修医
1994年 岩手医科大学医学部脳神経外科学講座 入局
1995年 岩手医科大学医学部脳神経外科学講座 研究助手
国民健康保険診療所, 岩手県立久慈病院, 岩手県立大船渡病院など岩手県内の医療機関に勤務
2007年 医学博士 岩手医科大学
2007年 岩手県高度救命救急センター 助教
2012年 岩手医科大学医学部救急医学講座 特任講師 (現職)
日本脳卒中学会専門医
日本脳神経外科学会専門医
日本救急医学会指導医
専門: 脳血管障害, 頭部外傷

NS-08-3

東日本大震災後のてんかんの発症状況



¹仙台医療センター脳神経外科, ²東北大学脳神経外科, ³気仙沼市立病院脳神経外科, ⁴東北大学てんかん科

○柴原一陽^{1,3}, 大沢伸一郎², 中里信和⁴, 富永悌二², 成田徳雄³

【背景・目的】

2011年3月11日の東日本大震災で, 気仙沼市は地震のみならず津波により甚大な被害を受けた。自然災害後の環境が気仙沼市内で治療が行われた脳神経疾患にどのような影響を与えたかを検討し, その特徴を明らかにした。

【方法】

震災発生日の前後 8週間に気仙沼市立病院で緊急加療を要した脳神経疾患全例(n=117)を, 過去3年間(2008-2010年)の同時期症例(n=323)と後方視的に比較検討した。脳神経疾患を, けいれん, 脳卒中, 頭部外傷, 脳腫瘍, その他の5群に分類し, 各症例の入院時臨床情報(年齢, 性別, 既往, Barthel Index)と血液検査(血算, 生化学)を医療録から得た。

【結果】

震災後4週間と他期間を比較した結果, 脳神経疾患数や各症例の臨床性格に有意差を認めなかった。疾患群では, けいれん群のみ有意に増加していた(震災前: 後=0.12%: 20%, P=0.0062)。特にけいれん患者の85%は脳疾患の既往を有しており, 震災前の患者に比して, 日常生活自立度を示すBarthel Indexは高く保たれ(前: 後=48.9: 79.6, P=0.034)。血中総蛋白は低値であった(前: 後=6.7g/dl: 6.3g/dl, P=0.0010)。

【考察・結論】

東日本大震災後にけいれん患者数が有意に増加した。患者がより低栄養であったことは, 生活環境の悪化を客観的に示唆していると考えられる。さらにBarthel Indexが高いことは社会活動レベルが維持されている(被介助者ではない)患者がけいれんを起したことを示唆し, 震災後の環境変化を「変化」として享受できる群なのであろう。特記すべきは, その85%が何らかの脳疾患の既往がある。全身状態や社会環境などの因子が過度であっても, 誰でもけいれんを起すわけではなく, 発作誘発される群はある程度事前に把握できる可能性がある。本結果は震災後の発作増加の事実のみならず, けいれん発作の病態について明らかにできた。

【略歴】

1998年 東北大学医学部入局
2003年 カリフォルニア大学ロサンゼルス校(UCLA)交換留学
2005年 東北大学医学部卒業
2005年-2007年 武蔵野赤十字病院初期研修医
2007年UCLA stem cell research fellow研究留学 米国セミアプロサッカーリーグ選手
2008年4-9月 東北大学脳神経外科入局 東北大学病院
2008年10-12月 仙台医療センター
2009年1-3月 広南病院
2009年4-9月 青森県立中央病院
2009年10月-2011年12月 博士課程(悪性脳腫瘍)
2012年1-3月 気仙沼市立病院
2012年4-10月 磐城共立病院
2012年10-2013年3月 仙台医療センター
2013年4-9月 広南病院
2013年10-2014年3月 石巻赤十字病院
2014年4月- 仙台医療センター
免許その他:
2005年 医師免許
2012年 医学博士 米国医師免許
2013年 脳神経外科専門医
受賞:
2002年 東北大学医学部学生奨励賞
2011年 脳神経外科学会総会会長賞
2014年 脳神経外科学会奨励賞
メディア:
2013年 Epilepsiaに掲載された震災後のけいれんに関する論文でReuters通信から全世界に発信

社会の中の神経学 NS-08 : 大規模災害後の神経疾患と神経内科医の果たす役割

5月22日 (金) 8:00~10:00 第3会場(朱鷺メッセ 2階 201)

公募 日

NS-08-4

震災後の岩手県における神経疾患の動向



岩手医科大学内科学講座 神経内科・老年科分野

○寺山靖夫

平成23年3月11日に発生した未曾有の東日本大震災と大津波は一瞬のうちに約2万人の命を奪った。この災害のインパクトは未だに衰えることなく、4年を過ぎた今も、生き残った住民の健康状態に大きな影響を与えているのみならず、日本の災害医療や医療体制のあり方にも大きな問題を投げかけている。今回の震災における死者・行方不明者の多くは、子供と高齢者であり、高齢者の中でも、脳卒中後遺症を有する者、認知症、パーキンソン病、てんかん、運動ニューロン疾患などの神経難病患者がかなりの割合を占めた。身体的なhandicapを持つ者の避難態勢は喫緊の課題であり、さらにこのような患者が生活する避難所においては、食事、入浴、排泄などのQOLに根ざした対応が重要になる。この努力が結果的には避難所における急性・慢性的ストレスを軽減させることになり、それによって血圧上昇が抑えられ、認知症患者のBPSD、脳卒中や心血管疾患の発症・再発が抑えられる可能性がある。さらに重要なのは、被災者一人ひとりの健康管理であり、健康弱者に対する知識の共有、および災害時に直ちに機能する健康管理システムの構築である。そして、発災前から検査データを保存・登録し、震災後の居住地にかかわらずデータをモニターできる仕組みと構築することが重要である。

今後も日本中のどこかで起こりうる大震災・大津波とそれによる健康被害への影響を最小限にとどめ、震災後も良質のQOLを保つためにはいかなる対応が必要であるかを考えるとき、そこに総合診療医としての神経内科医の重要性と将来性が自ずと見えてくる。

ここでは今回の震災から4年が経過した時点での岩手県における神経疾患、特に脳血管疾患、頭痛、認知症の動向を鑑みて災害と医療の関わり方における問題点と展望を神経内科医の視点から考えてみる。

《略歴》

昭和54年3月岩手医科大学医学部卒業、同年4月慶應義塾大学内科学教室入局。

その後、米国Baylor医科大学神経内科 Research Associate, 清水市立病院 神経内科部長。

米国Baylor医科大学神経内科 脳循環研究室 Associate Director, 横浜市立脳血管医療センター 神経内科医長を経て、平成15年5月岩手医科大学 内科学講座神経内科・老年科分野 (前:神経内科学講座) 教授に就任 現在に至る

【専門資格等】

日本内科学会認定内科医, 日本神経学会専門医, 日本脳卒中学会専門医, 日本認知症学会専門医, 日本頭痛学会専門医

【主要研究領域】

脳血管障害, 脳循環代謝, 認知症, 頭痛, 疫学, 臨床評価スケール

社会の中の神経学 NS-09 : [パネルディスカッション] 日常診療における倫理

5月22日 (金) 13:30~15:30 第3会場(朱鷺メッセ 2階 201)

公募 日

座長:

板井孝彦郎(宮崎大学医学部医学科社会医学講座 生命・医療倫理学分野)

西澤正豊(新潟大学脳研究所臨床神経科学部門神経内科学分野)

神経内科は、社会の中で神経疾患の診療に関連して生じるさまざまな問題に遭遇します。例えば、てんかんと自動車運転の是非、認知症患者さんに対する告知のあり方や治療法に関する自己決定などに向き合う必要があり、さらに筋萎縮性側索硬化症患者さんにおける人工呼吸器療法の中止などの難しい課題にも直面します。私達はこうした倫理的ジレンマを含む諸課題について、社会に対して的確な情報を発信する責務があると考えます。本シンポジウムでは、神経内科の日常臨床において生じるさまざまな倫理的課題について、会員相互の議論を深めることを目的としています。

本シンポジウムは、4つのテーマ毎にそれぞれ30分を予定しています。まずパネリストに、症例とその臨床倫理的課題について提示し、その課題に対する選択肢を示していただきます。座長は、会場からのコメント・質問を受けた後、どの選択肢を選ぶか、挙手にて会場の意見を伺います。続いてパネリストに、解説とともに自身の考え方の提示していただきます。座長は再度、会場からの質問を受けた後、討論を行い、最後にもう一度、挙手にて会場の意見を伺います。

テーマとしては以下の課題を取り上げます。

- 1) てんかんと自動車運転(寺田清人先生:静岡てんかん・神経医療センター)
- 2) 認知症における治療の決定(箕岡真子先生:箕岡医院, 東京大学大学院医学系研究科医療倫理学分野)
- 3) Creutzfeldt-Jakob病における告知(下畑享良先生:新潟大学脳研究所神経内科)
- 4) 人工呼吸器療法の中止(板井孝彦郎先生:宮崎大学医学部社会医学講座)

神経内科の日常臨床においてしばしば生じる倫理的ジレンマを孕んだ諸課題に向き合うために、よりよい医療者-患者関係を築くために、本シンポジウムがその一助となることを期待しています。

NS-09-1

てんかんと運転

(NHO) 静岡てんかん・神経医療センター

○寺田清人



《略歴》

1991年3月 東北大学医学部卒業
 1991年6月 京都大学医学部神経内科研修医
 1992年4月 京都大学大学院医学研究科入学
 1996年4月 京都大学大学院研修生
 1996年6月 Cleveland Clinic Foundation, Research Fellow
 1998年4月 仁会武田総合病院神経内科医員
 2001年4月 同院神経内科医長
 2002年4月 京都大学医学部附属病院神経内科医員
 2003年2月 市立島田市民病院神経内科医長
 2004年7月 独立行政法人国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター神経内科医員
 2006年9月 同院神経内科医長。現在に至る

学位・認定医・専門医など

1996年3月 京都大学医学博士号
 2000年7月 日本神経学会専門医
 2002年10月 日本てんかん学会専門医
 2004年4月 日本内科学会認定医
 2006年10月 日本臨床神経生理学会脳波認定医
 2009年10月 日本てんかん学会評議員
 2013年10月 日本臨床神経生理学会評議員

NS-09-2

認知症における治療の決定

箕岡医院

○箕岡真子



《略歴》

東京大学大学院医学系研究科医療倫理学分野客員研究員
 箕岡医院院長
 日本臨床倫理学会総務担当理事

【主な研究領域】

終末期医療ケアの倫理・高齢者の介護倫理・認知症ケアの倫理

【主な著書】

認知症ケアの倫理(ワールドプランニング)
 私の四つのお願い(ワールドプランニング)
 ケースから学ぶ高齢者ケアにおける介護倫理(医歯薬出版)
 わかりやすい倫理(ワールドプランニング)
 蘇生不要指示のゆくえ-医療者のためのDNARの倫理(ワールドプランニング)
 医療経営士テキスト, 生命倫理/医療倫理-医療人としての基礎知識(日本医療企画)
 摂食嚥下障害の倫理(箕岡真子・藤島一郎共著, ワールドプランニング)
 正しい「看取りの意思確認」の仕方(ワールドプランニング) 他多数

社会の中の神経学 NS-09 : [パネルディスカッション] 日常診療における倫理

5月22日 (金) 13:30~15:30 第3会場(朱鷺メッセ 2階 201)

公募 日

NS-09-3
CJDの告知



新潟大学脳研究所 神経内科

○下畑 享良

《略歴》

平成4年 新潟大学医学部医学科卒業
平成6年 新潟大学脳研究所神経内科入局
平成13年 新潟大学大学院医学研究科博士課程(医学)修了
平成16年 米国スタンフォード大学客員講師
平成19年より現職

所属学会

日本神経学会, 日本内科学会, 日本脳循環代謝学会, 日本脳卒中学会,
日本神経治療学会, 日本パーキンソン病・運動障害疾患学会, 日本睡眠学会,
日本頭痛学会, 日本認知症学会, 日本老年医学会, 米国神経学会 (FAAN), 米国心臓学会 (FAHA)

NS-09-4
人工呼吸器療法の中止



宮崎大学医学部医学科社会医学講座 生命・医療倫理学分野

○板井 孝彦郎

《略歴》

現職: 宮崎大学 医学部 医学科 社会医学講座 生命・医療倫理学分野 教授
Professor, Director of the Department of Bio-medical Ethics, University of Miyazaki
宮崎大学大学院 医学・獣医学総合研究科 生命倫理コーディネーターコース 教授
Professor, Director of the Course of Bioethics Coordinator, Graduate School of Medicine
附属病院 中央診療部門 臨床倫理部 部長
Manager, Division of Clinical Ethics, University of Miyazaki Hospital
附属病院 臨床研究支援センター 教育研修部門 部門長
Manager, Clinical Research Support Center, University of Miyazaki Hospital

略歴:

1997年3月 京都大学大学院博士後期課程(倫理学専修)研究指導認定
1997年4月 京都大学研修員, 京都府立医科大学非常勤講師, 京都大学リサーチアソシエイト等を経て,
2002年4月 宮崎医科大学(現:宮崎大学医学部)専任講師
2005年1月 宮崎大学医学部 准教授
2010年4月 宮崎大学医学部 教授 昇任 [現在に至る]
8月 宮崎大学大学院 医学・獣医学総合研究科 教授 [現在に至る]
2012年9月 宮崎大学医学部附属病院 中央診療部門 臨床倫理部 部長(併任) [現在に至る]
2014年4月 宮崎大学医学部附属病院 臨床研究支援センター 教育研修部門 部門長(併任) [現在に至る]

主な社会的活動

日本生命倫理学会理事, 日本医学哲学・倫理学会理事,
日本医学教育学会倫理プロフェッショナルズ委員会委員, 他

社会の中の神経学 NS-10 : はたらく人とてんかん

5月23日 (土) 8:00~10:00 第3会場(朱鷺メッセ 2階 201)

公募 日

座長:

赤松直樹(国際医療福祉大学 福岡保健医療学部)

寺田清人(NHO 静岡てんかん・神経医療センター 神経内科)

てんかんは有病率0.5-1%と推定されており、神経内科領域のCommon diseaseのひとつです。また、てんかんは新生児から高齢者まで幅広い年齢層で発症しますが、発症後は年~数十年単位場合によっては一生にわたり治療が必要となることもあるため、てんかん患者さんを診療する医療者は患者さんの人生の様々なイベントに対応することが求められています。人生のイベントの中で就労に関しては、2013年4月に障害者雇用率が1.8%から2.0%に引き上げられ、さらに2018年4月には精神障害者雇用が義務化されることもあり、現在社会的に特に注目されています。

一方、てんかん患者さんの発作症状は、身体の一部のびくつきだけの発作から突然意識減損して転倒してしまうような発作まで多様であり、発作の誘因の有無や好発時間帯なども様々です。治療に対する反応性においても、発作が年余にわたり抑制されている患者さんから毎日発作を生じている患者さんまであり、さらにてんかんの背景となる疾患や合併症も神経内科的疾患、脳外科的疾患、精神科的疾患、小児科的疾患など非常に多彩であります。そのために実際の診療の場面では、画一的な対応ではなく、個々の患者さんの状況にあったケアが要求されることとなります。

障害者の就労において活用できる社会資源としては、ハローワークの他に、地域障害者職業センター、障害者雇用支援センター、障害者就業・生活支援センター、就労移行支援事業、就労継続支援事業などが存在し、医療者はこれらの資源を有効に活用することが望まれています。また、2018年に改正される障害者雇用促進法では、事業主に対し就労における支障を改善するための措置を講じることが義務化されていますが、医療者には、必要に応じて、事業主や産業医などと連携して、さらに安全衛生管理を推進することが求められています。

本セッション「はたらく人とてんかん」では、てんかん診療のエキスパートの先生方にお話し、それぞれの視点からてんかん患者さんにおける就労についてのご講演をしていただきます。

NS-10-1

てんかんをもつ人の就労・就職の問題点について



¹東京大学医学部附属病院 精神神経科, ²国立精神・神経医療研究センター病院 精神科, ³国立精神・神経医療研究センター病院 精神リハビリテーション部, ⁴東京大学医学部附属病院 リハビリテーション部

○谷口 豪^{1,2}, 浪久 悠³, 矢野健一⁴

障害の有る無しに関わらず全ての人にとって、就職・就労とは心身の健康やQOLの基盤となるものである。就職・就労は社会参加の一つの形であり、たとえそれのみで十分な収入は得られなかったとしても、それを通じて仲間や楽しみ、生き甲斐や様々な情報など多くのものを得ることができる。しかしながら、洋の東西やその国の経済状況に関わらず、てんかんをもつ人の就職率は一般人口の同年代と比べて低いことは知られている。その結果、てんかんをもつ人には不安や抑うつなどの精神症状の併発が引き起こり易く、さらには低いQOLや自己評価につながり、その結果さらに社会参加が困難になるという負の循環が起こり得る。さらに本人の社会参加の困難は家族の負担を大きくし、社会保障費の増大にもつながる。そのため、医療経済的な面から考えても、てんかんをもつ人の就職の問題に関して医師が関心をもちその問題に取り組むのは重要である。

てんかんをもつ人の就職を困難にするものとしては、コントロール不良のてんかん発作、それに伴う自信欠如や不安、低い自己評価、自動車運転の制限、併存する精神症状や発達障害の問題、スティグマの問題や誤った医学知識に基づく過剰な安全管理などの多くの因子が関わっている。そのため、てんかんをもつ人の就労支援に関しては様々なメディカルスタッフから構成される多職種チームで取り組むべきと思われる。我々演者らが最近行っている就労支援は多職種のメディカルスタッフのみならず、当事者本人にもケア会議に参加してもらい、本人の希望を優先するというストレングスマデルと、仕事探しから就労が安定するまでの全過程をマンツーマンで支援するというIPS (Individual Placement and Support)モデルを2つの柱としている。その結果、従来では就労困難と思われていた症例においても就職や安定した就労継続などの成果が得られつつある。

当日は自験例を中心として、てんかんをもつ人の就職・就労における問題およびそれを解決するための多職種連携について、そして現場の医師も知っておきたい障害者就労の現状と今後の動向について述べる予定である。

《略歴》

平成12年3月 金沢大学医学部卒業
 平成17年3月 東京医科歯科大学大学院精神行動医学分野卒業
 平成17年4月 東京医科歯科大学大学院 COE拠点形成特別研究員
 平成18年4月 東京都保健医療公社荏原病院 精神科 医員
 平成22年10月 国立療養所多磨全生園 精神科 医員 (NCNP併任)
 平成23年4月 国立精神・神経医療研究センター病院 (NCNP) てんかんレジデント
 平成25年4月 東京大学医学部附属病院 精神神経科 助教
 現在に至る

社会の中の神経学 NS-10 : はたらく人とてんかん

5月23日 (土) 8:00~10:00 第3会場(朱鷺メッセ 2階 201)

公募 日

NS-10-2

てんかんと共に成長する患者の教育について



東北大学医学系研究科てんかん学分野

○柿坂庸介, 藤川真由, 中里信和

てんかんをもつ患者の悩みは発作以外にも、気分や精神症状、認知機能障害、活動の制限、周囲の偏見や自尊心の低下など多岐にわたる。

小児てんかん診療において、往々にして医師と保護者の間でのみ決定されることが多い。それゆえ、当事者たる患児は、親の意向により病名を知らされず、ただ与えられた薬をその意義を理解しないまま内服していることも少なくない。しかし、患児が思春期・青年期に入り自我の形成や自立に向けての準備が始まるころには、保護者主体の治療は変化する必要にせまられる。なぜなら、自分の病気が何であるかを正しく知ることは、治療の意義を理解し納得した上で自ら治療を選び取る、成人期のpatient-centeredな医療の大前提となるからである。

子供のてんかん患者に病名を隠す傾向は、「わが子に病名を知らせるのがかわいそうだ」という親の「やさしさ」も一因と考えられる。このような態度は当事者自身がてんかんであるという事実ショックを受けることを遅らせるのと引き換えに、自分のてんかんを理解し受け入れて前進することの妨げになっている可能性もある。本発表では、てんかんと共に成長する患者の豊かな人生のために、我々医療者がどのように貢献できるのかを考えてみたい。

《略歴》

平成6年3月 宮城県仙台第一高等学校卒業
 平成6年4月 福島県立医科大学医学部入学
 平成12年3月 福島県立医科大学医学部卒業
 平成12年5月～平成14年3月 仙台市立病院内科(研修医)
 平成14年4月～平成16年3月 八戸市立市民病院小児科(研修医)
 平成16年4月～平成18年3月 東北大学小児科(医員)
 平成18年4月～平成22年3月 東北大学大学院医学系研究科
 平成22年3月～平成24年3月 クリーブランドクリニックリサーチフェ
 ロー
 平成24年4月～平成24年7月 東北大学小児科(医員)
 平成24年7月～平成25年3月 みやぎ県南中核病院小児科(科長)
 平成25年4月～東北大学てんかん科(助教)

NS-10-3

「はたらく人」のてんかんに対する治療。治療目標をどのように設定するか？



大津赤十字病院 神経内科

○三枝隆博, 石本智之, 戸島麻耶, 南山素三雄, 村上 学, 松井 大

成人期のてんかん患者にとり、経済的かつ社会的に自立する手段である点や生活の中でのやりがいを得る点などで、就労は重要な要素の一つである。しかし、診察中患者が抱える生活上の問題までは踏み込めないことが多い。本シンポジウムでは、就労しているてんかん患者への治療についての問題を考える。

当院神経内科を受診したてんかん患者の就労状況や発作抑制状況などについての検討では、1年間に受診した260名のてんかん患者のうち、生産年齢人口(15~64歳)に170名が該当した。就業者は105名(61.4%)、非就業者は43名(25%)、就労状態不明が23名(13%)であり、就業率自体は低くない。職業の内訳は、専門的・技術的職業17名(16.2%)・事務的職業13名(12.4%)・サービス/生産工程の職業各11名(10.5%)の順に多く、専門職の多さが目立った。

治療面では48人(28.2%)が5年以上、26人(15.3%)が2~5年間発作が良好に抑制され、年単位48人(28.2%)・月単位で25人(14.7%)と続き、また週単位で9人(5.3%)、日単位が8名(4.7%)と発作頻度が高い例もあったが、就業比率は発作頻度別に66.7%~84.0%で、発作頻度とは相関しなかった。

一部の患者で質問表(QOLIE_32)を用いて、生活の質全般や生活上の各項目について自己評価を行うと、就労中のてんかん患者では発作の他に活力や情緒の面で評価が低く、日常活動に制限をより感じていた。発作が完全に抑制されない例では、治療上主治医側は通常発作抑制に主眼をおくが、患者自体は発作の程度の軽減を望み、他に副作用としての疲れやすさ・眠気・集中力低下・記憶障害に悩むことが多いとされる。治療時に患者が感じる困難を把握する際に注意が必要である。

夜勤を含む交代制勤務、高所などの危険業務、業務上車両を運転する業務に就業されており、就職後に発症した例では、発症後に約半数は勤務体制を変更され継続勤務されたが、残りの半数は発症を契機に退職・転職された。てんかん患者の就業先は多岐にわたり、就労を継続する際に職務内容により勤務先へ病気の申告を行い、適切な配慮を必要とする場合があるが、職場内での異動が困難で離職に至ることもある。また、非正規雇用者の患者の場合、職場内の立場はさらに不安定である。治療に関わる時間的・経済的な制約が治療の妨げになる場合もある。

患者の就労状況にあわせた生活指導や処方設計への意識を主治医側は持ち、画一的ではない配慮を心がける必要がある。

《略歴》

平成9年 3月 東北大学医学部医学科 卒業
 平成9年 5月 京都大学医学部附属病院 内科研修医
 平成10年 6月 日本赤十字社和歌山医療センター 神経内科 医師
 平成14年 6月 国立精神・神経センター神経研究所 研究員
 平成15年 8月 京都大学医学研究科 高次脳機能総合研究センター 医員
 平成16年 4月 京都大学大学院医学研究科博士課程
 平成20年 4月 大津赤十字病院 神経内科 医師
 平成23年 5月 京都大学博士 (医学)
 平成24年 4月 大津赤十字病院 神経内科 医長

社会の中の神経学 NS-10 : はたらく人とてんかん

5月23日 (土) 8:00~10:00 第3会場(朱鷺メッセ 2階 201)

公募 日

NS-10-4

てんかんのある「はたらく人」の職域における対応と支援



東海大学医学部内科学系神経内科

○山野光彦

成人期におけるてんかんの年間発病率は、15~64歳で23~44人/10万人/年とされ、就労可能年齢に発症したてんかん患者はもちろんのこと、小児期にてんかんを発症し成人期医療へ移行したてんかん患者にとっても、「はたらく」ことは社会生活を送る上で重要なテーマである。労働安全衛生法第13条では、常時50人以上の労働者を使用する事業場では、労働者の健康管理などをおこなうのに必要な医学に関する知識について一定の要件を備えた医師のうちから産業医を選任し、労働者の健康管理を行うとされている。また労働者の健康を保持するため必要があるときには、産業医は事業者に対して、労働者の健康管理について必要な勧告をすることができ、事業者は勧告を受けたときには、それを尊重しなければならないとされている。「はたらく人とてんかん」、つまりてんかんと就労に関しては、産業医は事業者の安全配慮義務と、労働者の就労機会の確保という両軸を医学的に維持しながら、てんかんのある方にとって、より適切な就労支援ができるよう、職域での要配慮事項や適正配置に関する助言や意見提示を行うことが求められている。

これらを円滑かつ実効性をもって行うためには、いくつかの方略が必要と考えられる。まず主治医と産業医との連携である。てんかんという病名のみで、一律にてんかんのある方の要配慮事項を含めた就労環境を決定すべきではない。てんかんは発作頻度、好発時間、誘発因子、発作型、症候群、抗てんかん薬に対する治療反応性など個々に異なる。本人の同意を得た上で主治医と産業医、双方の立場で密に情報交換を行うことで、てんかんのある方にとって、より適切な就労支援が可能になると考えられる。さらに産業医は労働者保護の観点から、本人に同意を得た上でこれらの情報を事業者、人事労務担当者、職場の上司などに説明し、必要に応じて高所での作業を避ける、無理のない勤務体制とするなどの要配慮事項を、医学的な観点から助言や意見提示を行うことが可能である。また、今後は個々の対応だけに止まらず、日本神経学会や日本てんかん学会などの関連学会と、産業保健関連学会との学会間での連携も必要である。職域における「はたらく人とてんかん」というテーマについては、てんかんのある方を中心に、事業者、主治医、産業医、関連学会等が、相互に理解し、有機的に連携していくことが望まれる。

《略歴》

【学歴および職歴】

- 2000年3月 産業医科大学医学部 卒業
- 2000年6月 産業医科大学病院神経内科 臨床研修医
- 2002年6月 産業医科大学病院神経内科 専門修練医
- 2006年4月 産業医科大学大学院医学研究科神経内科
- 2010年4月 JR東海 静岡健康管理センター 副医長 (産業医)
- 2012年3月 JR東海 静岡健康管理センター 医長 (産業医)
- 2015年4月 東海大学医学部内科学系神経内科 講師

【資格および学位等】

- 医学博士 (産業医科大学甲号)
- 日本神経学会専門医
- 日本てんかん学会専門医
- 日本臨床神経生理学会認定医 (脳波分野)
- 日本内科学会認定医
- 日本医師会認定産業医
- 日本産業精神保健学会専門職

Hot Topics HT-01 : ミトコンドリア病MELASの治療薬開発の最前線

5月20日 (水) 9:50~11:50 第5会場(朱鷺メッセ 3階 302)



Chairs :

Yoshihide Sunada (Department of Neurology,
Kawasaki Medical School)

Yukiko Hayashi (Department of Pathophysiology,
Tokyo Medical University Hospital)

Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS) is the most common clinical syndrome among mitochondrial disorders. A major causative mutation A3243G occurs in the mitochondrial DNA encoding tRNA Leu (UUR). A lot of investigations have not determined the precise pathomechanisms leading to the MELAS symptoms. Although various supportive measures are available, no established therapeutics has proven efficacy at present. In this symposium, recent progress in elucidating the crucial molecular pathogenesis will be reviewed and then, three distinct approaches for the treatment of the MELAS symptoms will be discussed; L-arginin therapy, taurine supplemental therapy, and sodium pyruvate therapy. The administration of L-arginin during the acute and interictal periods may represent a potential new therapy to reduce brain damage due to impaired vasodilation. High-dose taurine supplementation may prevent stroke-like episodes probably by restoring the tRNA taurine modification which is crucial for deciphering a wobble nucleotide. Finally, sodium pyruvate can enhance the PDHC activity thereby activating ATP production by glycolysis and maintaining the proper lactate/pyruvate level. Thus, pyruvate administration may alleviate lactic acidosis associated with mitochondrial disorders. The current information on development of these novel therapies will be presented by selected speakers.

HT-01-1

MELAS and L-arginine therapy

Department of Pediatrics and Child Health,
Kurume University School of Medicine

○Yasutoshi Koga



Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS) is a maternally inherited multi-system mitochondrial disorder. Despite of many investigations, the pathogenic mechanism of stroke-like episodes (SLEs) has not been clarified yet. Although infarct-like lesions histopathologically and SLEs clinically may not be caused simply by occlusion or obliteration of small vessels, this mitochondrial angiopathy especially involved in small artery or arteriole which cannot be visualized by the angiogram seems to explain the distribution of SLEs, why they are not associated with vascular territory. Mitochondrial angiopathy is a unique and common change in all MELAS brains examined. This pathological abnormality may lead to the endothelial dysfunction evidenced by flow-mediated dilation (FMD). Based on a hypothesis of mitochondrial angiopathy theory, we used L-arginine in MELAS patients as a series of clinical research and reported useful. Then, we have done two Phase III open labeled investigator-mediated clinical trials of L-arginine on MELAS. One is the trial of L-arginine infusion for cure of the symptoms associated with SLE at acute phase of MELAS. We used an intravenous infusion of L-arginine 0.5g/kg/dose of 10% L-arginine/HCl solution within 6 hours after the onset of SLEs. The other is the trial of L-arginine supplementation for decrease in the severity or frequency of SLEs at interictal phase of MELAS. We used an oral supplementation of L-arginine 0.3-0.5g/kg/dose of L-arginine/HCl, TID. These studies have been conducted from May 9, 2009 to June 30, 2011 which showed clear evidence that L-arginine is effective to cure the symptoms of SLEs at acute phase, and to decrease the severity or frequency of SLEs at interictal phase of MELAS. Currently, L-arginine therapy may be the most promising for the treatment of SLEs/mitochondrial cardiomyopathy in MELAS.

《略歴》

Prof. Koga completed the doctorate at Graduate School of Kurume University in 1984. After his molecular genetic study of mitochondrial myopathy in the ultrastructural research division at National Center of Neurology and Psychiatry (NCNP) (1988-1990), Japan, he joined the Mitochondrial Research Group in 1990 as a postdoctoral research fellow granted by Muscular Dystrophy Association at the Department of Neurology, College of Physicians and Surgeons of Columbia University. This led to the development of rho-zero cybrid system in mitochondrial research in 1992. Dr. Koga pioneered the development of a novel therapeutic procedure for MELAS by L-arginine, finished the investigator-mediated clinical trial of L-arginine on MELAS and is going to apply PMDA for therapeutic indication. He received the Kelsey Wright Award from United Mitochondrial Disease Association (USA) in 2008 and in 2014 (Yatsuga S. as a correspondence author), and received the best presentation award from J-mit in 2009. Prof. Koga become the president of Japanese Society of Mitochondrial Research and Medicine (2013-2017).

Hot Topics HT-01 : ミトコンドリア病MELASの治療薬開発の最前線

5月20日 (水) 9:50~11:50 第5会場(朱鷺メッセ 3階 302)



HT-01-2

Molecular Pathophysiology of Stroke-like Episodes in MELAS



Department of Neurology, Kitasato University
School of Medicine
○Takahiro Iizuka

Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS) is a distinct clinical syndrome characterized by self-limiting encephalopathy, migraineous headache, seizure and stroke-like episodes (SEs). The crucial molecular mechanisms of MELAS mutations include a taurine-modification defect at the wobble uridine of the mutant mitochondrial tRNA^{Leu}(UUR) (MT-TL1) gene, resulting in UUG codon-specific translational defect and reduction of mitochondrial protein synthesis. The ND6 subunit, which is required for assembly of complex I, is a UUG rich gene product. These findings explain more reduced activity in complex I than the other respiratory enzymes, but SEs are not simply explained by enzyme deficiency. The pathogenesis of SEs remains unknown. Two major classical hypotheses include ischemic vascular hypothesis; "mitochondrial angiopathy" and neuronal metabolic hypothesis; "mitochondrial cytopathy". We also proposed the hypothesis "neuronal hyperexcitability", in which once neuronal hyperexcitable status is created through unrevealed mechanisms, it may initiate the cascade of stroke-like events, causing seizure, encephalopathy, migraineous headache, vasogenic edema, and creating energy imbalance between increased energy demand and limited capacity of energy production through oxidative phosphorylation defect, which results in neuronal loss in the susceptible layers of the cortex. Recently emerging hypothesis include alterations in NO homeostasis due to potential inhibition of eNOS activity, low level of plasma L-arginine or L-citrulline, or vascular (COX) overexpression. Oxidative stress/ over-reduction states is also demonstrated during the subacute stage of SEs. Although neuron-astrocyte communication is crucial in various physiological functions, it has little been taken into account in the pathophysiology of SEs. We briefly review the molecular mechanisms of gene mutation, pathophysiological features, and potential mechanisms of SEs.

《略歴》

Education:

04/1987 Graduate: Kitasato University School of Medicine
04/1994 Research Fellow: UT Southwestern Medical Center at Dallas, TX, USA
04/1998 Assistant Professor: Kitasato University School of Medicine
11/2014 Associate Professor: Kitasato University School of Medicine

Bibliography:

1. Iizuka T, et al. Neuronal hyperexcitability in stroke-like episodes of MELAS syndrome. *Neurology*. 2002;59:816-24.
2. Iizuka T, et al. Slowly progressive spread of the stroke-like lesions in MELAS. *Neurology*. 2003;61:1238-44.
3. Iizuka T, Sakai F. Pathogenesis of stroke-like episodes in MELAS: Analysis of neurovascular cellular mechanisms. *Current Neurovascular Research*. 2005;2:29-45.
4. Iizuka T, Sakai F. Pathophysiology of stroke-like episodes in MELAS: neuron-astrocyte uncoupling in neuronal hyperexcitability. *Future Neurology*. 2010;5:61-83.

HT-01-3

Taurine supplemental therapy for prevention of stroke-like episodes in MELAS



¹Department of Neurology, Kawasaki Medical School,
²Department of Molecular Biology, Kawasaki Medical School,
³Department of Medical Science, Teikyo University of Science,
⁴Department of Pediatrics and Child Health, Kurume University School of Medicine, ⁵Department of Mental Retardation and Birth Defect Research, National Center of Neurology and Psychiatry, ⁶Institute of Development and Aging Sciences, Nippon Medical School
○Yoshihide Sunada¹, Yutaka Ohsawa¹,
Tatsufumi Murakami¹, Shin-ichiro Nishimatsu²,
Hiroki Hagiwara³, Yasutoshi Koga⁴, Yu-ichi Goto⁵,
Shigeo Ohta⁶

In 1966, Francis Crick predicted that the first anticodon ("wobble") nucleotide recognizes the third codon nucleotide through non-canonical Watson-Crick geometry. To date, post-transcriptional modifications in tRNAs are thought to play critical roles in deciphering the genetic code. In MELAS patients harbouring the A3243G-mutant mitochondrial DNA, post-transcriptional taurine modification at the wobble nucleotide is deficient in the mutant mitochondrial tRNA^{Leu}(UUR). We showed that addition of taurine to culture media ameliorated reduced oxygen consumption, decreased mitochondrial membrane potential, and increased oxidative stress in MELAS patient-derived cybrid cells. Moreover, high dose oral administration of taurine (0.25 g/kg/day) completely prevented stroke-like episodes in two MELAS patients for more than nine years. Based on these results from previous research we undertook a multi-center, open-label, phase 3 study in patients with MELAS with oral administration of taurine (9 or 12 g per day) for 52 weeks. The primary study objective was to assess efficacy to prevent stroke-like episodes and safety of high-dose taurine supplementation. Ten patients aged 14 - 46 years (seven male and three female) took part in and have just completed the study without major adverse events. The primary outcome will be evaluated by 100% responder rate which means the ratio of patients who never experience stroke-like episodes during the 48-week observation period after the taurine supplementation. The resulting data will be reported in this upcoming symposium.

《略歴》

Professor, Department of Neurology, Kawasaki Medical School
He was graduated from Okayama University in 1983 and completed his residency training at National Hospital Medical Center. He received his PhD from University of Tokyo in 1992. After the postdoctoral training at University of Iowa, he has been appointed as the current position since 1999.

Hot Topics HT-01 : ミトコンドリア病MELASの治療薬開発の最前線

5月20日 (水) 9:50~11:50 第5会場(朱鷺メッセ 3階 302)



HT-01-4

Proof of concept in sodium pyruvate therapy for mitochondrial diseases



Department of Clinical Laboratory, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

○Masashi Tanaka

To establish the gene therapy for mitochondrial diseases, I attempted to eliminate the m.8993T > G mutation by delivering *Sma*I into mitochondria (*J Biomed Sci* 2002). Prof G Attardi had pointed out that pyruvate is necessary for ρ^0 cells. In glycolysis, the net redox balance between NAD^+ and NADH is null. Because cells have to oxidize amino acids or other substrates, the growth of ρ^0 cells is stopped by deficiency of NAD^+ . By addition of pyruvate, the ρ^0 cells can grow normally because NAD^+ is supplied by pyruvate. In patients, defects in the oxidative phosphorylation can be compensated by ATP production by glycolysis resulting in lactic acidemia. Blood lactate/pyruvate (L/P) ratio reflects intracellular NADH/NAD^+ ratio. According to "Biochemistry", $[\text{NAD}^+]/[\text{NADH}]$ ratio must be > 1000 to allow the forward reaction by GAPDH. Thus, glycolysis is stopped when the L/P ratio is > 25.6. Pyruvate can increase the intracellular NAD^+ concentration, thereby activating ATP production by glycolysis. In 1999, we started pyruvate administration to patients and proposed the concept of pyruvate therapy (*Mitochondrion* 2007). A noninvasive breath test with ^{13}C -labeled pyruvate demonstrated that pyruvate was readily absorbed and metabolized (*Ann NY Acad Sci* 2010). We confirmed the beneficial effects of pyruvate by metabolomic comparison between the mutant 2SD and the wild-type 2SA cybrids (*Mitochondrion* 2012). By transcriptomic analysis of the genes up-regulated by lactate but down-regulated by pyruvate in 2SD cybrids, we discovered a biomarker GDF15 which is useful for both diagnosis and evaluation of therapeutics (*Mitochondrion* 2015). In collaboration with Prof Y Koga, GMP-regulated production of pyruvate and preclinical safety tests were completed in 2013. In 2014, the phase I trial on healthy adults was conducted. In 2015, we will start the phase II clinical trial in conjunction with the *in-vitro* diagnostic system using GDF15.

《略歴》

1972~1978 : Nagoya University School of Medicine, with MD degree.
 1978~1982 : Graduate School, Nagoya University, with PhD degree (Biochemistry)
 1982~1991 : Assistant Professor, Department of Biochemistry, Nagoya University
 1984 : Research Fellow, Department of Molecular Biology, Vanderbilt University
 1991~1997 : Associate Professor, Department of Biochemistry, Nagoya University
 1997~1998 : Deputy Director, Gifu International Institute of Biotechnology
 1998~2005 : Director, Gifu International Institute of Biotechnology
 2005~2013 : Director, Department of Genomics for Longevity and Health, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology
 2013-Present : Director, Department of Clinical Laboratory, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

Hot Topics HT-02 : 子宮頸がんワクチン関連神経障害の症候・病態・治療 —神経内科医がとりくむべき新規の自己免疫脳症—

5月20日 (水) 9:50~11:50 第12会場(ホテル日航新潟 4階 朱鷺A)



Chairs :

Shu-ichi Ikeda (Department of Medicine (Neurology & Rheumatology), Shinshu University School of Medicine)

Hiroshi Takashima (Department of Neurology and Geriatrics, Kagoshima University Graduate School)

HPV vaccine is thought to be effective at preventing cervical cancer by protecting against HPV infection. The cervical cancer is a leading cause of death in Japanese women. In Japan, approximately 3 million people have received the HPV vaccines but over 50% of the individuals have developed mild to moderate reactions. These symptoms range from abnormal values of blood test, skin symptom at injection site, joint pain, fever, and complex regional pain syndromes (CRPS). A smaller subset of patients also exhibited movement disorder, convulsion, sleep disorders, and sensory impairment. In more severe cases, patients have become bedridden and even demonstrated signs of cognitive dysfunction. Although the cause-and-effect relationship has not been validated yet, HPV vaccine is no longer recommended in Japan.

In 2013, the Ministry of Health, Labour and Welfare established two independent research teams (Ikeda team, Shinshu University; Ushida team, Aichi Medical University) to investigate the neurologic and psychogenic responses following HPV vaccine administration. Some immunotherapies ameliorate their symptoms suggesting an autoimmune pathomechanism in some patients. Therefore, patients are advised to be evaluated by neurologists. Carefully designed and well executed epidemiological studies are necessary instruments to begin addressing whether there is an association between HPV vaccine and development of neurologic symptoms.

In this symposium, first, there is an overview on "efficacy, safety and current status in the world of HPV vaccine" from experts in the field. As the main symposium, three physicians from different hospitals caring for the individuals suffering from adverse effects will share their observations and assessments of neurological manifestations following HPV vaccination. The meeting will end with lively discussions on pathogenesis and treatment of adverse effects.

HT-02-1

The need for the prophylactic human papillomavirus vaccine in young Japanese



Department of Obstetrics and Gynecology, Kanazawa Medical University

○Toshiyuki Sasagawa

Cervical cancer in young Japanese apparently increases for the last decade. Annually, more than 10,000 women had this disease, and about 3500 died for it. It is tragedy and social problem that more than 200 of young women aged of 20-39 years died for it every year. This cancer is induced by human papillomavirus infection. More than 80% of women infect to HPV for their life. Less than 10% persists, and cancer silently develops after 10 years latency. Therefore, patients could not realize to be infected with it, and have disease until invasive cancer appears.

Someone says that women should take cytology (Pap) test for cervical cancer screening. In spite of 27 years of screening history in Japan, only 30% of adult women and less than 10% of women aged of twenties receive it. Moreover, subsequent screenings are needed to find premalignant high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN), since about 30% of lesions is likely to be overlooked in one screening test.

It is noted that prophylactic HPV vaccine has reduced the incidence of HPV16 or HPV18 infection in young women in Sweden and England, and that in high-grade CIN in Australia within five years. It is surmised that the incidence of invasive cervical cancer is dramatically fallen in these countries after the decades. In Japan, the vaccination to girls is now stopped after withdrawal of the recommendation by government. Until today WHO declares that there are no evidence that HPV vaccine significantly increase the risk of autoimmune or neurological disorders.

History has demonstrated that many vaccines against virus successfully eliminate many lethal diseases in the world. Nevertheless, any adverse effects by vaccine are always unacceptable to people. Under such situation, gynecologic oncologists including me could not agree with negative champagne against HPV vaccine. Of course I would be happy to know the situation and new findings of neurological disorders induced by HPV vaccine in this symposium.

《略歴》

EDUCATION

1992 Ph.D. (Dr. of Medical Science), Osaka University
(Thesis: HPV 16 E6-E7 function in development of cervical cancer using a mouse model)
1984 M.D. Kanazawa University School of Medicine
1977 Graduated from Toyonaka High School

PROFESSIONAL TRAINING AND EMPLOYMENT

2013-present Professor in Department of Obstetric and Gynecology, Kanazawa Medical University
2009-2013 Associate Professor in Department of Obstetric and Gynecology, Kanazawa Medical University
1999-2009 Associate Professor in Health Development Nursing, Health Science, Graduate School of Medical Science, Kanazawa University.
1995-1999 Assistant Professor in Department of Obstetrics and Gynecology, Kanazawa University Hospital
1993-1995 Post-doctorial Research Fellow, in Tumour Virus Group of Imperial Cancer Research Fund, Cambridge, UK. (Dr. Lionel Crawford)
1992-1993 Medical Doctor in Dept. of Obstetrics and Gynecology, Suita Municipal Hospital
1988-1992 Graduate School Student in Tumor Virology, Institute for Microbial Diseases, Osaka University (Prof. Akira Hakura)
1987-1988 Medical doctor in Dept. of Gynecology, Research Institute for Microbial Diseases Hospital
1986-1987 Medical Resident in Obstetrics and Gynecology, Osaka University
1983-1986 Medical doctor in Obstetrics and Gynecology, Toyonaka Municipal Hospital

SOCIETIES

Japanese Society of Obstetrics and Gynecology
Japanese Cancer Association
Japanese Society for Oriental Medicine
Japanese Society for Sexually Transmitted Diseases
Japanese Society for Clinical Cytology
Japanese Society of Gynecologic Oncology
Japan Society of Adolescentology
Japan Society of Cancer Therapy
Japanese Association for Infectious Diseases

Boarding member of International Papillomavirus Society
Editorial board of Journal of Infection and Chemotherapy
Review board of Journal of Obstetrics and Gynaecology Research
Review board of Journal of the Japanese Society of Clinical Cytology

Hot Topics HT-02 : 子宮頸がんワクチン関連神経障害の症候・病態・治療 —神経内科医がとりくむべき新規の自己免疫脳症—

5月20日 (水) 9:50~11:50 第12会場(ホテル日航新潟 4階 朱鷺A)



HT-02-2

Peripheral neuropathy after immunization with the human papillomavirus vaccine



Department of Medicine (Neurology and Rheumatology), Shinshu University School of Medicine
○Shu-ichi Ikeda

The immunization of adolescent girls with the human papillomavirus (HPV) vaccine was initiated to prevent uterine and cervical cancer. In 2010, both vaccines were widely introduced for application in Japanese girls, and starting in April 2013, those 13 to 16 years of age were legally required to undergo vaccination. After that a relatively high incidence of chronic limb pain, frequently complicated by violent, tremulous involuntary movements, has been noted in Japanese girls following vaccination.

During the past 18 months, 80 girls visited us complaining of several symptoms after HPV vaccination. The age at initial vaccination ranged from 11 to 17 years, and the average incubation period after the first dose of the vaccine was 5.47 ± 5.00 months. Frequent manifestations included headaches, general fatigue, coldness of the legs, limb pain and weakness. The skin temperature examined in 29 girls with limb symptoms exhibited a slight decrease in the fingers ($30.4 \pm 2.6^\circ\text{C}$) and a moderate decrease in the toes ($27.1 \pm 3.7^\circ\text{C}$). Digital plethysmograms revealed a reduced height of the waves, especially in the toes. The limb symptoms of four girls were compatible with the Japanese clinical diagnostic criteria for complex regional pain syndrome (CRPS), while those in the other 14 girls were consistent with foreign diagnostic criteria for CRPS. The Schellong test identified eight patients with orthostatic hypotension (OH) and four patients with postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS). The girls with orthostatic intolerance and CRPS commonly experienced transient violent tremors and persistent asthenia. Electron-microscopic examinations of the intradermal nerves showed an abnormal pathology in the unmyelinated fibers in two of the three girls examined.

The symptoms observed in this study can be explained by abnormal peripheral sympathetic responses. The most common previous diagnosis in the studied girls was psychosomatic disease.

《略歴》

1954 Born in Nagano prefecture, Japan
1978 Graduated from Shinshu University School of Medicine
Resident, Third Department of Medicine, Shinshu University Hospital
1982 Assistant, Third Department of Medicine, Shinshu University School of Medicine
1986-1988 Research Fellow, Department of Pathology, University of California, San Diego
1992 Assistant Professor, Third Department of Medicine, Shinshu University School of Medicine
1998 Professor, Department of Medicine (Neurology and Rheumatology), Shinshu University School of Medicine

Professional Societies
Member of the Japanese Society of Internal Medicine
Member of the Japanese Society of Neurology
Member of the Japanese Society of Neuroscience Research
Member of the International Society of Amyloidosis
Editorial Board in the journal of Amyloid

HT-02-3

Diversity of CNS-symptom in adolescent patients after HPV vaccination



National epilepsy center, Shizuoka institute of epilepsy and neurological disorders, NHO.
○Yukitoshi Takahashi, Takashi Matsudaira

Acute adverse effects of HPV vaccine were well-understood and tolerated by the educational warning from practitioners. However, in 2013, after three years from the launch of HPV vaccination, prolonged symptom, for example, severe arthralgia, learning disability, anxiety, etc. became to be known, resulting in interruption of active recommendation of the HPV vaccination by the Japanese government. The numbers of vaccinated females with prolonged symptoms are reported as 300 by the association of patients.

Their symptoms seem to contain those originate from central nervous system (CNS) with delayed onset. Although causal relationship has not been unveiled, we need to diagnose and treat from the viewpoints of neurologists.

We reviewed medical records of 39 patients (b-HPV, 27; q-HPV, 12 patients) retrospectively and found the following findings. Mean age of the first vaccination of HPV vaccine was 13.8 ± 1.4 years old, and the mean age of the onset of CNS-symptom was 14.6 ± 1.5 years old, and the mean intervals from the first vaccination to the onset of CNS-symptom was 8.6 ± 7.4 months. A half of patients after b-HPV vaccines took vaccinations exclusively among two months from August to September in 2011. Dysfunctions of perception (photophobia, auditory disturbance, etc.) were found in 84.6% of patients in the relatively early stage, and cognitive dysfunctions (memory disturbance, learning disability, etc.) were in 79.5%, and motor dysfunctions (atonic falls, etc.) were 79.5%, and endocrine dysfunction (irregular menstruation, etc.) were in 41.4%.

We need to recognize diverse CNS-symptom and contribute to the treatment of patients.

《略歴》

Present Position: Vice-director, National epilepsy center, Shizuoka institute of epilepsy and neurological disorders.
Education, Post Graduate Training and Appointment: Dr. Takahashi has MD from Gifu University. He started the study about autoimmunity in epilepsy and encephalitis from 2000 in collaboration with Prof Mishina of Tokyo University, and published many papers concerning about Rasmussen syndrome, epilepsy after acute encephalitis, and acute encephalitis. He is a member of board of Japan Neuroinfection Society; member of board of Japan Epilepsy Society; and member of board of Japan Society of Human Genetics. He received JUHN and MARY WADA Award from Japan Epilepsy Society, Japanese Society for Neuroimmunology Award, 10th Kawano Prize, The Commendation for Science and Technology by the Minister of Education, Culture, Sports, Science and Technology, and Research award of Japan Pediatric Society.

Hot Topics HT-02 : 子宮頸がんワクチン関連神経障害の症候・病態・治療 —神経内科医がとりくむべき新規の自己免疫脳症—

5月20日 (水) 9:50~11:50 第12会場(ホテル日航新潟 4階 朱鷺A)



HT-02-4

Studies of encephalopathy associated with ASIA after HPV vaccination.



Department of Neurology and Geriatrics, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences
 ○Hitoshi Arata, Masahiro Ando, Takashi Okada, Yuichi Tashiro, Katsunori Takahata, Yoshimitsu Maki, Michiyoshi Yoshimura, Keiko Higashi, Eiji Matsuura, Hiroshi Takashima

Recently, the appearance of severe adverse events after human papillomavirus (HPV) vaccination, refer to as autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA), give rise to widespread public concern. These adverse events consist of pain, autonomic dysfunctions like paridrosis, poor concentration, problems with reading and understanding of long sentences, abasia, and impaired fine motor movement. HPV vaccine may result in a stronger immune response than the other vaccines, thus leading to immune dysfunction, and occasionally damage the central nervous system. The objective of this study is to demonstrate the neurological phenotypes and develop applicable treatment for the patients with ASIA after HPV vaccination.

We collected 16 hospitalized patients from our department with neurological symptoms following HPV vaccination. 14 cases had suffered with localized pain, and higher brain dysfunction, such as poor academic performance was identified in 8 cases. Autonomic symptom was revealed in 8 cases, whereas 10 cases exhibited movement disorders. Serum autoantibody measurement was carried out patients, and anti-ganglioside antibody and anti-ganglionic acetylcholine receptor antibody were positive in many cases. In brain perfusion SPECT imaging, hypoperfusion of cerebral cortex was observed in many cases. Immunoabsorption plasmapheresis (IAPP) therapy was applied in 6 cases, and therapeutic effect was recognized in 4 cases. Moreover, the immunological treatment was more effective for treating the motor symptoms than non-motor symptoms.

In the 16 patients enrolled in this study, we identified a higher detection rate of autoantibodies than healthy control samples, and hypoperfusion of brain cortex in brain perfusion SPECT imaging as well. The improvement of symptoms by means of immunological treatment supports an autoimmune disorder as the predominant pathophysiological mechanism. Therefore, we recommend active immunological treatment for ASIA after HPV vaccination.

《略歴》

WORK EXPERIENCE

Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Kagoshima
 Research associate, Department of Neurology and Geriatrics, 2014.4-present

EDUCATION

M.D. Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences 2007

SOCIETIES

Japanese society of Neurology

Japanese society of Internal Medicine

Japanese society of Neurological Therapeutics

Hot Topics HT-03 : 認知症診断におけるタウイメージングの進歩

5月20日 (水) 13:15~15:15 第1会場(朱鷺メッセ 2階 メインホールA)

公募日

Chairs :

Etsuro Matsubara (Oita University Faculty of
Medicine)Kenji Wada (Division of Neurology, Tottori
University)

Recent noninvasive imaging techniques enable to detect pathological hallmarks of Alzheimer's disease in living patients. Among them, positron emission tomography (PET) visualizing A β -plaques has become an extremely powerful diagnostic tool to identify patients at risk of developing AD. Considerable progress also has been made for tau PET imaging, which allows us to monitor AD progression or success of therapy. It is also noteworthy that tau PET imaging might be an advantage for the differential diagnosis of various human tauopathies and that for the development of disease modifying therapies. We herein focus on this issue to meet the growing interest for tau PET imaging.

HT-03-1

Tau PET imaging in Alzheimer's
diseaseMolecular Neuroimaging Program, Molecular
Imaging Center, National Institute of Radiological Sciences
(NIRS)

○Hitoshi Shimada

Deposition of amyloid β peptide (A β) and tau proteins, also known as senile plaques and neurofibrillary tangles (NFTs) respectively, are pathognomonic features in Alzheimer's disease (AD). Accumulation of abnormal proteins is thought to be a promising therapeutic target in neurodegenerative disorders including AD. To assess the clinical efficacy of targeted disease-modifying therapies (DMT) in clinical trials, early and accurate diagnosis leading to early and accurate therapeutic intervention is pivotal as well as therapeutic efficacy monitoring. Recently developed in vivo tracking of amyloid (Choi, et al. 2009; Juréus, et al. 2010; Klunk, et al. 2004; Rowe, et al. 2008; Vandenberghe, et al. 2010) and tau pathologies (Chien, et al. 2013; Maruyama, et al. 2013; Okamura, et al. 2013) using positron emission tomography (PET) is expected to be useful imaging biomarker for early diagnosis and staging disease severity of AD.

The aim of this presentation is to provide participants with an understanding of present situation and future prospects of tau PET imaging in AD.

References

- Chien DT, Bahri S, Szardenings AK, et al. *J Alzheimers Dis.* 2013;34(2):457-68.
 Choi SR, Golding G, Zhuang Z, et al. *J Nucl Med.* 2009;50(11):1887-94.
 Juréus A, Swahn BM, Sandell J, et al. *J Neurochem.* 2010;114(3):784-94.
 Klunk WE, Engler H, Nordberg A, et al. *Ann Neurol.* 2004;55(3):306-19.
 Maruyama M, Shimada H, Suhara T, et al. *Neuron.* 2013;79(6):1094-108.
 Okamura N, Furumoto S, Harada R, et al. *J Nucl Med.* 2013;54(8):1420-7.
 Rowe CC, Ackerman U, Browne W, et al. *Lancet Neurol.* 2008;7(2):129-35.
 Vandenberghe R, Van Laere K, Ivanoiu A, et al. *Ann Neurol.* 2010;68(3):319-29.

《略歴》

Dr. Shimada obtained his M.D. in Chiba University and trained in Neurology at Chiba University Hospital and affiliated hospitals. He received Ph.D. degree in Advanced Life Science from Chiba University, Japan, in 2009. He has been the postdoctoral researcher from April 2009, the researcher from December 2009, and the senior researcher from July 2014 of the Clinical Neuroimaging Team, Molecular Neuroimaging Program, Molecular Imaging Center, National Institute of Radiological Sciences, Chiba, Japan. His current research interests include Molecular Neuroimaging in Neurodegenerative disorders, physiological background of psychiatric symptoms, human perception and cognition, and neuroplasticity. He has made multiple presentations in international conferences, and his work has been published in *Neuron*, *Neurology*, *Movement disorders*, *JNNP*, and *Brain*, as well as various neurological and molecular imaging journals. Consequently, he has received awards for his works over 10 times.

Hot Topics HT-03 : 認知症診断におけるタウイメージングの進歩

5月20日 (水) 13:15~15:15 第1会場(朱鷺メッセ 2階 メインホールA)

公募日

HT-03-2

Tau imaging in senile tauopathy



Osaka City University Graduate School of Medicine, Department of Geriatrics and Neurology

○Hiroyuki Shimada

Dementia has conventionally been diagnosed by exclusion due to the lack of disease-specific markers. However, Klunk et al. reported that the PiB could effectively image amyloid accumulation in the brain for diagnosis of Alzheimer disease (AD). This led the way for amyloid imaging, which has since proven effective in identifying background pathology while the patient is still alive, and its use has quickly spread worldwide. Results from some studies confirmed amyloid accumulation in the brain of healthy elderly individuals without cognitive impairment. On the other hand, some patients with dementia with clinically diagnosed AD show no amyloid accumulation upon imaging. This highlights a limitation in the clinical diagnosis of AD. Additionally, some of the patients with PiB-negative dementia who exhibit clinical features of AD are confirmed to have different background pathologies, which are collectively called senile tauopathy. Senile tauopathy comprises argyrophilic grain dementia and the neurofibrillary tangle predominant form of dementia. The pathology of these conditions is known as tau. Thus, a diagnosis of tauopathy is made when the patient shows negative and positive results upon amyloid and tau imaging, respectively. PBB3 is a tau-binding chemical compound developed in Japan, expected to have application as a tau-imaging tracer. PBB3 positively detects the other tauopathies like progressive supranuclear palsy and familial frontotemporal dementia. In this presentation, I discuss the possibility of tau imaging in senile tauopathy, and present the results of tau imaging performed in our patients with familial Alzheimer's disease.

《略歴》

Education

1992 Ph.D. (Dr of Medical Science), Osaka City University, Graduate school
1986 M.D., Osaka City University Medical School
1979 Graduated from Shijonawate high school

Professional Training and Employment

2011-Present Associate professor, Department of Geriatrics and Neurology
Osaka City University, Medical school
1998-2011 Assistant professor, Department of Geriatrics and Neurology
Osaka City University, Medical school
1992-1998 Research associate, Department of Geriatrics and Neurology
Osaka City University, Medical school
1986-1988 Resident in Internal Medicine, Osaka City University, Medical school
1986 Passed the National Board Examination for Medical Doctor
Licensure and Certification
1991 Certified Neurologist of the Japanese Society of Neurology
Certificate No.1664

Societies

Japanese Society of Internal Medicine
Japanese Society of Neurology
Japanese Society of Clinical Neurophysiology
Japan Society of Neurovegetative Research
Japan Society of Human Genetics
Japan Society for Dementia Research

HT-03-3

Tau imaging in corticobasal syndrome



¹Neurology Chiba Clinic, ²Molecular Imaging Center, National Institute of Radiological Sciences

○Hitoshi Shinotoh^{1,2}

Corticobasal syndrome (CBS) is a term which was proposed to characterize the constellation of clinical features initially considered the defining characteristics of corticobasal degeneration (CBD). The spectrum of disorders that has been associated with the CBS include CBD, progressive supranuclear palsy (PSP), Alzheimer's disease (AD), Pick's disease, frontotemporal lobar degeneration with TDP-43-positive inclusions (FTLD-TDP), Lewy body disease, FTLD with fused in sarcoma-positive inclusions (FTLD-FUS), and Creutzfeldt-Jakob disease. The clinical diversity of CBD and mimicry by non-CBD pathologies hinders accurate diagnosis. Accurate diagnosis of tauopathy is increasingly important, with the advent of clinical trials of drug aimed at modifying the underlying tau pathology.

The recent development of tau imaging has made it possible to detect distribution of abnormal tau aggregates *in vivo* in humans. [¹¹C]PBB3 is a newly developed tau imaging ligand which binds to 3 and 4 repeat tau aggregates.

We investigated 9 patients with [¹¹C]PBB3 PET. Cerebral beta-amyloid depositions were also estimated using [¹¹C] Pittsburgh compound B (PiB) PET. All patients were PiB negative except one. One PiB positive CBS patient showed high [¹¹C] PBB3 binding in the whole cerebral cortex including the medial temporal cortex, suggesting AD pathology. Seven PiB-negative CBS patients showed high [¹¹C]PBB3 binding in peri-rolandic areas, supplementary motor area, and midbrain compared with 21 healthy controls. One CBS patient did not show any high [¹¹C]PBB3 binding, suggesting non-tauopathy. The distribution of [¹¹C]PBB3 binding in the CBS patients was mostly in agreement with the known distribution of tau pathology in CBD, suggesting that [¹¹C]PBB3-PET may be useful for the diagnosis of CBS tauopathy, and therapeutic monitoring of anti-tau therapy.

《略歴》

Dr. Shinotoh graduated from School of Medicine, Chiba University in 1979. He studied clinical neurology under the supervision of Prof. Keizo Hirayama. He started his study of neuro-receptors in the brain by positron emission tomography (PET) as a researcher at the National Institute of Radiological Sciences (NIRS) in 1984. He studied the pathophysiology of movement disorders such as Parkinson's disease by PET under the direction of Dr. Donald B. Calne at the Neurodegenerative Disorders Center, the University of British Columbia between 1992 and 1995. He is the director of Chiba Neurology Clinic and also the senior scientist of the NIRS, Chiba. His main research areas are movement disorders and dementia.

Hot Topics HT-03 : 認知症診断におけるタウイメージングの進歩

5月20日 (水) 13:15~15:15 第1会場(朱鷺メッセ 2階 メインホールA)

公募 日

HT-03-4

Tau Imaging in Frontotemporal Lobar Degeneration



Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology
○Kenji Ishii

Frontotemporal lobar degeneration (FTLD) is a heterogeneous family of "non-Alzheimer type" neurodegenerative disorders characterized by selective involvement of the frontal and temporal lobes. FTLD is usually classified into three subtypes based on the clinical presentations: frontotemporal dementia (FTD), semantic dementia (SD), and progressive non-fluent aphasia (PNFA). On the other hand, recent advance in molecular neuropathology brought complicated classifications of FTLD based on the accumulated proteins, such as FTLD-tau, FTLD-TDP, TLD-UPS, and FTLD-FUS. However, we do not have reached clear image of clinico-pathological correlation in those categories, yet.

Non-invasive neuroimaging techniques such as tau imaging in combined with amyloid imaging, FDG-PET and structural MRI will give us opportunities to understand more detailed pathological background of clinical FTLD. The knowledge of neuroimaging study with other biomarkers and clinical information enable us to develop a disease advance model from its preclinical stage, which is essential for the development of disease modifying drugs and early/preclinical diagnosis of FTLD.

In this lecture I will discuss the theoretical role of tau imaging in the clinical practice and drug development in FTLD, and present some example of our FTLD cases with tau imaging.

《略歴》

Kenji Ishii MD graduated from Kyoto University Faculty of Medicine in 1985, and conducted clinical training for internal medicine, neurology, and geriatric medicine in Kyoto University Hospital and Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital. He started neuroimaging research at Positron Medical Center, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology since its foundation in 1990 as an original staff member. He worked as visiting scientist in clinical neurology branch, NINDS from 1997 to 1990. Now he leads Diagnostic Neuroimaging Research Theme in Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology in a wide range of clinical application of PET techniques. His research focused on normal brain aging and age related disorders, and he recently endeavors to develop imaging biomarkers to trace neurodegenerative disorders from its early stage, using a combination of multiple PET tracers such as amyloid imaging, tau imaging and dopamine transporter imaging ligands in addition to conventional ligands for cerebral blood flow and metabolism. He served as amyloid PET core PI in J-ADNI study.

Hot Topics HT-04 : Molecular pathogenesis and current insights into therapies for spinocerebellar ataxias with microsatellite repeat expansions

5月20日 (水) 13:15~15:15 第8会場(朱鷺メッセ 4階 国際会議室)

公募 E

Chairs :

Yoshio Ikeda (Department of Neurology, Gunma University Graduate School of Medicine)

Yoshihisa Takiyama (Department of Neurology, Interdisciplinary Graduate School of Medicine and Engineering, University of Yamanashi)

Members of hereditary neuromuscular disorders caused by the expansions of various microsatellite repeat motifs are still growing after the first identification of respective mutations in spinal and bulbar muscular atrophy and fragile X syndrome in 1991. They are classified into two categories based on the location of repeat expansions in the genes, one is the expansions in the coding region, and the other is that in the non-coding region. The most frequent mutation in the coding region is the CAG trinucleotide expansion that is translated into the polyglutamine stretch in spinocerebellar ataxias such as SCA1, SCA2, Machado-Joseph disease/SCA3, Huntington disease, and SBMA, etc. The pathogenesis of this type of mutation falls into the toxic gain-of-function mechanism due to polyglutamine-mediated toxicity in neurons. The microsatellite repeat motifs of non-coding expansions are more variable and complicated such as (CTG) n in DM1 and SCA8, (CGG) n in FXTAS and FXS, (GAA) n in Friedreich ataxia, (CCTG) n in DM2, (ATTCT) n in SCA10, (TGGA) n in SCA31, (GGCCTG) n in SCA36/Asidan, and (GGGGCC) n in C9-linked ALS/FTD. The common pathological hallmark of a subset of these disorders is found in the affected cells as RNA foci that are derived from an accumulation of the expanded repeat transcripts. Several lines of evidence suggested that the molecular mechanism associated with RNA foci underlies RNA gain-of-function. However, loss-of-function mechanism is also suggested in some non-coding expansion mutations. Surprisingly, in some disorders it is revealed that the non-coding expanded repeat transcripts can express homopolymeric proteins by the mechanism called as repeat-associated non-ATG (RAN) translation. The presenters of this symposium outline and discuss the recent progress of research on the molecular pathogenesis and the therapeutic trials of spinocerebellar ataxias with microsatellite repeat expansions.

HT-04-1

Toward understanding and treating polyglutamine neurodegeneration



¹University of Michigan Health System, Department of Neurology, USA, ²University of Michigan Alzheimer Disease Center, USA, ³University of Michigan Protein Folding Diseases Initiative, USA

○Henry L. Paulson^{1,2,3}

My laboratory explores why the brain degenerates in disorders caused by abnormal protein misfolding, with a major focus on the polyglutamine diseases including Spinocerebellar Ataxia type 3 (SCA3). We investigate why polyglutamine disease proteins are toxic to neurons and explore how the neuron's protein quality control machinery counteracts this toxicity. To address these questions, we employ techniques ranging from recombinant protein analysis to engineered mouse models, with the long-term goal of understanding disease processes so that we can develop therapies for these currently untreatable disorders. I will describe three recent advances in our lab. We created a novel knock-in mouse model for SCA3 that recapitulates important disease features and is beginning to shed light on disease pathogenesis. In translational studies, we developed cell-based assays with which we have identified compounds that lower steady state levels of the SCA3 disease protein ATXN3 or its oligomerization; in ongoing work, we have begun to test promising compounds in mouse models. Finally, we are pursuing several parallel nucleotide-based strategies to silence ATXN3 that highlight advantages and potential pitfalls to gene silencing approaches for SCA3 and other dominantly inherited neurodegenerative diseases.

《略歴》

Dr. Paulson is the Lucile Groff Professor of Neurology in the Department of Neurology at the University of Michigan (U-M), where he directs the research programs in neurodegenerative diseases, the Michigan Alzheimer's Disease Center and the U-M Protein Folding Diseases Initiative. Dr. Paulson received his degrees from Yale University, then completed neurology residency and neurogenetics/movement disorders fellowships at the University of Pennsylvania. In 1997, he joined the faculty at Iowa, where he remained until joining U-M in 2007. Dr. Paulson's research interests concern the causes and treatment of neurodegenerative diseases, with an emphasis on hereditary ataxias, polyglutamine disorders, Alzheimer's disease and related dementias. His laboratory investigates disease mechanisms and seeks preventive therapies for these often fatal disorders. His lab also investigates the brain's protein quality control machinery, which is implicated in neurodegeneration. Dr. Paulson serves on the scientific advisory boards of various disease-related national organizations, and is past Chairperson of the Board of Scientific Counselors at the National Institute for Neurological Disorders and Stroke at the NIH. Among his awards, Dr. Paulson was an Ellison Medical Foundation New Scholar in Aging and recipient of the Paul Beeson Physician Faculty Scholar in Aging Award from the American Federation for Aging Research.

Hot Topics HT-04 : Molecular pathogenesis and current insights into therapies for spinocerebellar ataxias with microsatellite repeat expansions

5月20日 (水) 13:15~15:15 第8会場(朱鷺メッセ 4階 国際会議室)

公募 E

HT-04-2

Gene and stem cell therapies against polyglutamine diseases



¹Gunma University Graduate School of Medicine, Department of Neurophysiology & Neural Repair, ² Gunma University Initiative for Advanced Research (GIAR)
○Hirokazu Hirai^{1,2}

Polyglutamine diseases including the spinocerebellar ataxias, SCA1 and SCA3, are a group of inherited neurodegenerative disorders, which are caused by the abnormal expansion of CAG trinucleotide repeat in the coding region of the responsible genes. Currently no fundamental cures exist. Here we show that gene and stem cell therapies effectively ameliorate progressive ataxia and neurodegeneration seen in SCA1 and SCA3 model mice. Lentiviral vector-mediated expression of CRAG, a gene that facilitated a ubiquitin proteasome pathway, or Beclin 1, an autophagy-related protein and essential gene for cell survival, in cerebellar Purkinje cells (PCs) of SCA3 transgenic (SCA3-Tg) mice strikingly cleared mutant aggregates from PCs, resulting in the significant rescue from cerebellar ataxia. Similar behavioral and functional rescue of SCA3-Tg mice was observed upon injection of neural stem cells (NSCs) into the cerebellar cortex. In SCA1-Tg and SCA1 knockin (SCA1-KI) mice, we succeeded to suppress progressive ataxia as well as neurodegeneration in the cerebellum and spinal cord by intrathecal injection of mesenchymal stem cells (MSCs). Notably, the therapeutic effects of MSCs on SCA1 pathology were mostly attained by intrathecal injection of the MSC conditioned medium, suggesting that some factor(s) released from MSCs contains therapeutic potential. Thus, our results suggest that gene and stem cell therapies could be promising therapeutic interventions for patients of SCA1 and SCA3, and possibly those of other polyglutamine diseases.

《略歴》

Hirokazu Hirai received his MD in 1989 and PhD in 1994 from Kobe University, and was a postdoctoral fellow at Max-Planck Institute for Brain Research in Frankfurt/M, Germany (1994-96), RIKEN in Wako, Japan (1996-2001) and St. Jude Children's Research Hospital (2001-02) in Memphis, TN, USA. After coming back to Japan, he became a head of a research group and focused on the study of spinocerebellar ataxia (SCA). In 2004, he moved to Kanazawa University as an associate professor. Since 2006, he is a professor and chair of Department of Neurophysiology & Neural Repair, Gunma University Graduate School of Medicine. His current research is concentrated on the development of gene and cell therapies against the SCA. Recently, he succeeded to ameliorate progressive ataxia observed in SCA model mice by intrathecal administration of mesenchymal stem cells. He is now a director of the Japan Neuroscience Society and of the International Society of Radiation Neurobiology.

HT-04-3

Repeat associated non-ATG (RAN) translation in neurologic disease



Center for NeuroGenetics, Department of Molecular Genetics and Microbiology, University of Florida, USA
○Laura P.W. Ranum, Yuanjing Liu, Fatma Ayhan, Monica Banez, John D. Cleary, Tammy Reid, Tao Zu

Microsatellite expansion mutations cause more than 30 neurologic diseases. Typically, research for these disorders has focused on understanding the effects of the loss- or gain-of-function of a single mutant protein or RNA. In 2006, we demonstrated that the SCA8 CTG/CAG expansion produces RNAs in both directions. In 2011, we discovered that one of the basic rules scientists use to predict if a gene can make a protein does not apply for hairpin forming microsatellite expansions and that CAG and CUG expansion RNAs can express homopolymeric expansion proteins in all three reading frames without an AUG start codon. We showed this repeat associated non-ATG (RAN) translation, is hairpin-dependent, occurs without frameshifting or RNA editing and is observed in SCA8 and DM1 mouse and human tissues. We and others have also shown RAN translation occurs in *C9orf72* amyotrophic lateral sclerosis - frontotemporal dementia (ALS - FTD), and other microsatellite expansion diseases. Similar to SCA8, we demonstrated that the *C9orf72* ALS - FTD hexanucleotide expansion mutation is expressed in both the sense GGGGCC and antisense GGCCCC directions and that these RNAs accumulate as nuclear and cytoplasmic foci in patient tissues. Additionally we show both sense GGGGCC and antisense GGCCCC expansion mutations produce dipeptide expansion proteins with Gly-Ala, Gly-Pro, Gly-Arg, Pro-Arg, Pro-Ala expansion motifs. We will discuss recent work on the mechanisms of RAN translation and insights from mouse models. In summary, the discovery of RAN translation has implications for understanding fundamental mechanisms of protein synthesis and translational control and should now be considered for a broad category of neurological disorders. Additionally, our new understanding that some expansion mutations can express two mutant RNAs and up to six mutant proteins highlights the need to explore therapies that will block the effects of both sense and antisense RNAs and RAN proteins.

《略歴》

Dr. Ranum received her Ph.D. from the University of Minnesota in 1989 and is currently the Director of the Center for NeuroGenetics and Professor of Molecular Genetics and Microbiology in the College of Medicine at the University of Florida. Dr. Ranum's group has focused on the identification and characterization of genes that cause neurological diseases and identified the genes for spinocerebellar ataxia types 5 and 8 (SCA5, SCA8) and myotonic dystrophy type 2 (DM2). In 2006, her group demonstrated the SCA8 CTG - CAG expansion mutation is bidirectionally expressed and produces RNAs in both directions. In 2011, her lab discovered "repeat associated non-AUG (RAN) translation", a novel form of translation in which microsatellite expansion mutations express proteins in all three reading frames without the canonical start codon. Her group and other groups have shown that these unexpected RAN proteins accumulate in patient-autopsy tissue in several diseases: SCA8, DM1, FXTAS and *C9orf72* ALS/FTD.

Hot Topics HT-04 : Molecular pathogenesis and current insights into therapies for spinocerebellar ataxias with microsatellite repeat expansions

5月20日 (水) 13:15~15:15 第8会場(朱鷺メッセ 4階 国際会議室)

公募 E

HT-04-4

Molecular pathogenesis of spinocerebellar ataxia type 31 (SCA31)



¹The Center for Personalized and Preventive Medicine, Tokyo Medical and Dental University, ²Department of Neurology, Graduate School, Tokyo Medical and Dental University

○Kinuya Ishikawa¹, Taro Ishiguro², Kazumasa Soga², Miwa Higashi², Nozomu Sato², Masato Obayashi², Yusuke Niimi², Hidehiro Mizusawa², Takanori Yokota²

Spinocerebellar ataxias (SCAs) are caused by various types of mutations. One of these is the expansion of microsatellite repeat sequence in the non-coding regions of genes (i.e., intron, 5' and 3'-untranslated regions). Spinocerebellar ataxia type 31 (SCA31) is the most common SCA with non-coding repeat expansion in Japan, and SCA8, SCA10 and SCA36 are also included in the same category of mutation.

SCA31 clinically shows pure cerebellar ataxia with later onset (average age of onset around 60 years). This disease is caused by the presence of a complex penta-nucleotide repeat that consists of (TGGAA)_n, (TAGAA)_n, (TAAAA)_n and the combination of the latter two, (TAGAATAAAA)_n in an intronic region shared by two genes, *BEAN1* (brain expressed, associated with NEDD4) and *TK2* (thymidine kinase 2). The repeat size varies among patients from 25 to 3.8 kilo-base pairs (kb). In contrast, vast majority of human contains a small (TAAAA)_n ranging in size between 40 and 105 base pairs. The pathogenesis of SCA31 is thought deeply associated with the presence of the (TGGAA)_n, because similar penta-nucleotide repeats except for the (TGGAA)_n are rarely found in general populations.

As *BEAN1* and *TK2* are transcribed in mutually opposite directions, the SCA31 mutation including the (TGGAA)_n is transcribed in two directions. *In situ* hybridization analysis demonstrated that the complex pentanucleotide repeat transcribed in *BEAN1* direction formed abnormal RNA structures called "RNA foci" in SCA31 patients' Purkinje cell nuclei. These foci appear to contain (UGGAA)_n, the sequence corresponding to the *BEAN1*-direction (TGGAA)_n transcript. In cultured cells, expressing the SCA31 repeats containing (UGGAA)_n exerted more obvious cellular toxicity than expressing the repeats lacking (UGGAA)_n. These findings would imply that an RNA repeat sequence (UGGAA)_n is one of the key molecules in SCA31 pathogenesis. We will cover our recent findings from our research on SCA31.

《略歴》

1964 Born in Sendai
 1983-1989 Medical School, The University of Tsukuba
 1989-1991 Residency Program in Neurology and Internal Medicine, The University of Tsukuba
 1991-1992 Neurology, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital, Tokyo
 1992-1996 Graduate School of Medicine, The University of Tsukuba
 Medical thesis:
 A clinical, neuropathologic and molecular genetic study on hereditary pure cerebellar ataxia (Related article published as, Ishikawa K, et al. Brain, 119: 1173-1182, 1996) (Professor Susumu Shoji and Associate Professor Hidehiro Mizusawa)
 1996-1999 Postdoctoral fellow, Japan Society for the Promotion of Science
 1999-2003 Assistant Professor, Dept. Neurology, Tokyo Medical and Dental University (Professor Mizusawa)
 2003-2014 Junior Associate Professor, Dept. Neurology, Tokyo Medical and Dental University (Professor Mizusawa (2003-2014), Professor Takanori Yokota (2014))
 2015 Professor, Center for the Personalized and Preventive Medicine, Tokyo Medical and Dental University

Hot Topics HT-05 : ロボットリハビリテーションは随意運動機能回復に有効か? -臨床試験と展望

5月20日 (水) 13:15~15:15 第12会場(ホテル日航新潟 4階 朱鷺A)



Chairs :

Takashi Nakajima (Department of Neurology, Niigata National Hospital, NHO)

Masami Akai (Graduate School, International University of Health and Welfare)

ロボット機器をニューロリハビリテーション分野における機能回復に用いる試みは世界中で行われるようになり、さまざまな機器が市場に出回るようになりました。我が国の得意分野であるこうしたロボット技術が実用化され、広く普及して患者さんに恩恵を与えることはきわめて望ましいことではありますが、その前提として、装置としての安全性と臨床医学的有効性も併せて立証されていなければなりません。もちろん治療に携わる訓練スタッフの負担軽減といった面での有用性もあるでしょう。

新しい開発成果を臨床現場に速やかに提供するためには、個々の機器に対し安全性の確保は当然のこととしても、その有効性を検証できる適切な評価指標が準備されている必要があります。その指標をよりどころとして、試行錯誤を繰り返しつつ、次々に改良が図られていくことが望ましいからです。また機器開発は創薬とは異なり、医療現場のニーズに答えることから始まって開発が進んでいくので、国は厚生労働省、経済産業省、産業総合研究所などが中心となって、ロボット機器開発に際しての指針、さらには臨床的有効性を証明していく際の指針の整備を図っています。

こうした状況の下に、工業製品としての十分な条件をクリアした機器を用いて、被験者を対象とした臨床試験が我が国でも行われるようになって参りました。しかしながら諸外国の例を見ても、従来からの運動訓練などと比較して、今まで、有効性・有用性を示せた機器はなかった様です。

そこで、本セッションでは医学・工学の関連分野からの専門家の参加を仰ぎ、脳血管障害や脊髄障害、神経難病などを含む我が国における臨床試験・治験の先行事例の報告も頂き、ロボットリハビリテーションの現状分析から、現状での問題点、当面の課題を取り上げ、さらには今後の研究の方向性を含む発表と議論を行ってまいりたいと思います。

会員の皆様の積極的なご参加も頂き、実りある内容になることを期待しております。

HT-05-1

Rehabilitation Robotics; Overview



Graduate School, International University of Health and Welfare

○Masami Akai

Background: Economics of neurological rehabilitation are difficult problem, in which prevalence is increasing in our aging population; prolonged and expensive care are required. And we do not understand how best to approach treatment yet. Management options for stroke, spinal cord injury (SCI) and other neurological diseases are limited in duration and intensity while robotic technologies provide many advantages.

Methods: As a researcher I have been engaged in investigation of SCI and used a driven gait orthosis (Lokomat). Adding to my personal experience with Lokomat, I conducted a literature survey to search guideline, systematic review or meta-analysis using robotic training. I have also been working as a member of ad hoc committee of the Japanese Government to establish the guideline to evaluate the robotic system and the authorized standard for device development protocol.

From these experiences and literatures, I tried to summarize current overview on rehabilitation robotics.

Results: As plasticity of the injured spinal cord, my colleagues and I could confirm the following findings; Gait-like EMG pattern is elicited by peripheral input without central command; Somatosensory input on weight bearing condition is essential; Facilitation by "concentrated attention" produces excitability change of the corticospinal tract. However, clinical reports available on robotic training for SCI patients have limited proof on its effectiveness. Most studies show no superior improvement over intensive physiotherapy.

The Japanese Government has already established the guideline to evaluate the utility of robotic system and the authorized standard for device development.

Implications on Rehabilitation: The external condition for the development of robotic system is now well arranged. Future direction of our investigation should pay attention to (1) combined procedures to activate neural circuit relating to gait and (2) precise quantitative evaluation of functional motor control.

《略歴》

Appointment: Vice-dean and Professor, Graduate School, International University of Health and Welfare

Specialty: board-certified specialist of rehabilitation medicine and orthopaedic surgery

Other positions: President-elect, the Asia-Oceanian Society of Physical and Rehabilitation Medicine, Scientific committee, the International Society of Physical and Rehabilitation Medicine, Editorial board, Journal of Rehabilitation Medicine

Qualification & Education: M.D., Faculty of Medicine, University of Tokyo in 1974, D. Med. Sci., the Graduate School of Medicine, University of Tokyo in 1984.

Area of Interest: Spinal Cord Injury and its plasticity, amputation/prosthesis and orthosis, gait analysis/biomechanics, joint contracture, and biophysical modulation of tissue repair

Hot Topics HT-05 : ロボットリハビリテーションは随意運動機能回復に有効か? -臨床試験と展望

5月20日 (水) 13:15~15:15 第12会場(ホテル日航新潟 4階 朱鷺A)



HT-05-2

Gait Exercise Assist Robot (GEAR) for hemiplegic gait reconstruction



¹ Department of Rehabilitation Medicine I, School of Medicine, Fujita Health University, ² Faculty of Rehabilitation, School of Health Sciences, Fujita Health University

○Eiichi Saitoh¹, Satoshi Hirano¹, Masahiko Mukaino¹, Kei Ohtsuka²

Robotic technology has a great potential for making effective exercises in rehabilitation medicine. We are now developing exercise robots in the ToFuture project. ToFuture is the acronym to "Toyota-Fujita Technology Utilization for Rehabilitation Evolution".

For hemiplegic patients with moderate to severe gait disturbance, KAFO and AFO are often used for difficulty adjustment in gait exercise. Orthosis is effective to reduce the degree of freedom in motion, and it makes easier task in exercise. However, static feature of orthosis produces a new problem in gait by inhibiting smooth transition between swing to/from stance. If orthotic device has automatically flexing knee joint in swing and support the extension of knee in stance, hemiplegic gait should be assisted more effectively. In addition to these functions, if device can provide adequate assist amount, it will become so helpful for making effective tasks in gait exercise.

We are developing a new robotic system consists of knee-powered KAF device, suspensions, and treadmill. These devices are integrated into the GEAR system and also several sensors monitor the exercise timely.

Preliminary study of the GEAR in several hemiplegic patients showed favorable results in improvement of gait ability.

《略歴》

Professor Eiichi Saitoh is a certified physiatrist, Executive Vice President of Fujita Health University, and Professor and Chairperson of Department of Rehabilitation Medicine I, School of Medicine, Fujita Health University, Aichi, Japan.

He is also Adjunct or Visiting Professor of Johns Hopkins University, Kyoto Prefectural University of Medicine, Tokyo Medical and Dental University, and Executive Board Member of National Center for Geriatrics and Gerontology. He graduated from Keio University in 1980, and got DMSc (PhD) from Keio University in 1991.

Now, he serves several roles in rehabilitation medicine in Japan; Deputy Chairperson and Board Member of Governors, Japanese Association of Rehabilitation Medicine; Chairperson, Japan Council on Rehabilitation Education; Board Member of Governors, Japanese Society for Neural Repair and Neurorehabilitation; etc. Especially he is interested in dysphagia, motion analysis, orthosis, robotics, locomotion, exercise science, and psychology.

HT-05-3

Clinical application of Robot Suit HAL-implementation of motion support with voluntary drive



University of Tsukuba
○Hiroaki Kawamoto

"Robot Suit HAL (Hybrid Assistive Limb)" is designed to support, enhance, and improve human physical functions. As innovative technology for motion support, HAL has a hybrid control system that uses two distinct controllers, which consist of a voluntary controller and an autonomous controller. The voluntary control provides the physical support according to the wearer's voluntary muscle activity. The assistive torques are estimated from the wearer's bioelectrical signals, which are detected at the surface of skin covering the muscles. These signals are then used as input commands to control the HAL according to the wearer's intentions to move. The autonomous control uses the phase sequence method to enable HAL to generate human-like motion. First, the functional motion of health person is recorded, and analyzed based on motion variables and the wearer's physiological data. The motion patterns are divided into motion sequences or motion phases. The phases stored in the HAL are combined to obtain the whole motion pattern to be executed by the HAL.

Clinical application of HAL for patients with motor disability has been steadily promoted. The HAL assists motion by myoelectric activity on the basis of the patient's voluntary drive. The voluntary drive and thus the motion normalized by the assistance provided by the external device form the foundation for a proprioceptive feedback loop for patients with lesions involving the sensory pathways. The neural activity associated with voluntary drive and normalized motion while repeatedly and intensively executing specific tasks promote learning and then lead to the reinstatement or restructuring the appropriate sensory feedback. This mechanism explains the therapeutic effect of locomotor training using HAL from the viewpoint of neurorehabilitation.

During this symposium, we will introduce the basic technology of HAL system, and the latest achievements from its clinical application.

《略歴》

Hiroaki Kawamoto received his BE, ME and PhD degrees in engineering from the University of Tsukuba, Japan in 1998, 2000 and 2004, respectively. He worked as an assistant professor in Faculty of Engineering, Information and Systems at the University of Tsukuba and is a co-founder of CYBERDYNE Inc. Currently he is an assistant professor in Center for Cybernetics Research at the University of Tsukuba, and a director of Clinical Trial division in CYBERDYNE Inc. He has consistently worked at HAL development project from the basic researches to the clinical trials. His research interests include integration of Human and Robot, biological control systems, biological motion & physiology analysis, robot therapy, and robot safety.

Hot Topics HT-05 : ロボットリハビリテーションは随意運動機能回復に有効か? -臨床試験と展望

5月20日 (水) 13:15~15:15 第12会場(ホテル日航新潟 4階 朱鷺A)



HT-05-4

Physician initiated HAL clinical trial for neuromuscular diseases and future



Department of Neurology, Niigata National Hospital, NHO

○Takashi Nakajima

進行性の希少難治性脳・神経・筋疾患は多専門職種によるチームケアによって生活の質の維持・向上ができるのみであり、治療の実用化研究は至急の課題である。共同研究者の山海嘉之により神経・筋疾患で動作可能な生体電位駆動型下肢装着型補助ロボットHAL-HN01が開発された。希少性神経・筋疾患に対して、多施設共同医師主導無作為比較対象クロスオーバー比較試験 (NCY-3001) において、HAL-HN01による歩行治療プログラムは30例の組み入れ患者に対し2分間歩行テストを主要評価項目とし効果と安全性が検証された。緩徐進行性あるいは慢性進行性の上記患者群を対象として間欠的治療的に装着することによる短期の歩行改善治療効果に基づき定期的に装着することでその進行を抑制することを目的とする医療機器として製造販売承認申請が行われ希少疾病用医療機器として審査中である。適応は18才以上の脊髄性筋萎縮症 (SMA)、球脊髄性筋萎縮症 (SBMA)、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、シャルコー・マリー・トゥース病 (CMT)、遠位型ミオパチー、封入体筋炎 (sIBM)、先天性ミオパチー、筋ジストロフィーの歩行不安定症 (Ambulation disorder) 患者である。HAL-HN01はサイバニクス (Cybernetics) により製造され随意性を皮膚表面から検出するMUPを元にして動作する (CVC: Cybernetic voluntary control) だけでなく、起立歩行などの運動パターンが本人の筋力の程度にかかわらず適切に動作する (CAC: Cybernetic autonomous control)、質量と慣性モーメントのずれを補正する (CIC) によるハイブリッドメカニズムを有している。HAL-HN01はロボットリハビリテーションとして必要な要件をそなえ、疾患により傷害された神経・筋に対しても保護的であるだけでなくinteractive Biofeedback (iBF) により脳・神経・筋の可塑性を促進すると考えられる。現在脊髄運動ニューロンより上位の病変をもつHTLV-1関連脊髄症 (HAM)、遺伝性痙性対麻痺 (HSP)、脊髄損傷などの脊髄症に対して適応拡大のための治験 (NCY-2001) を開始しており、今後MS、NMOおよびパーキンソン病などの神経変性疾患に対する多施設共同医師主導治験を順次実施する計画をたてている。現在EUで脊髄損傷と脳血管障害に対して医療機器承認を得ているが我が国では難病を対象とした点と無作為比較対象試験を行った点が世界に先駆けている。国際標準治療として確立できれば医学的な価値以上の評価が得られるだろう。

《略歴》

国立病院機構新潟病院 副院長

H24年-26年、難治性疾患等実用化研究事業「希少性難治性疾患-神経・筋難病疾患の進行抑制治療効果を得るための新たな医療機器、生体電位等で随意コントロールされた下肢装着型補助ロボット (HALHN01) に関する医師主導治験の実施研究班」研究代表者、治験調整医師

H14-19年、難治性疾患克服研究事業「特定疾患患者の生活の質(QOL)の向上に関する研究」主任研究者

神経内科専門医・指導医、認知症学会認定専門医、臨床遺伝専門医

新潟大学医学部卒(1983)、新潟大学脳研究所神経内科研究生(1983~84) 新潟大学大学院医学博士課程(1985~91)、National Institutes of Health (USA) NIMH, Biological Psychiatry Branch(1987~89)、新潟大学医学部大学院卒・医学博士(1991)、国立療養所厚生病院 神経内科医長、放射線科医長、臨床研究部病態生理研究室長(併任)(1991~2003)、厚生労働省薬事・食品衛生審議会専門委員(非常勤) 現独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)専門委員(2001~) 国立療養所新潟病院 副院長、現独立行政法人国立病院機構新潟病院 副院長 新潟大学脳研究所非常勤講師(2004~)

Hot Topics HT-06 : Pivotal role of oligomers in pathogenesis and therapy of dementia

5月21日 (木) 8 : 00~10 : 00 第4会場(朱鷺メッセ 3階 301)

E

Chairs :

Mikio Shoji (Department of Neurology, Hirosaki University Hospital)

Masahito Yamada (Department of Neurology and Neurobiology of Aging, Kanazawa University Graduate School of Medical Sciences)

Recent studies of neurodegenerative dementia disease have revealed the pivotal role of oligomers. Disease specific molecules form oligomers, then spread and propagate in the brain leading to synaptic dysfunction and neuronal cell losses. These pathological cascades are common in different type of neurodegenerative disease including A β amyloidosis, tauopathy, and other newly identified neurodegenerative disease. These disease specific oligomers are now focused as essential targets for developing biomarkers and inventing disease modify drugs.

In this symposium, Dr. Teplow reviews recent advances of oligomer study, and 3 outstanding researchers, Dr. Kawarabayashi, Dr. Ono and Dr. Takashima, present recent study results of oligomers consisted in A β amyloid, α - synuclein and tau.

HT-06-1

Oligomers and Alzheimer's disease: Many types, many activities, many theories



Department of Neurology, David Geffen School of Medicine at UCLA

○David B. Teplow

Alzheimer's disease (AD) has become an increasingly important public health problem. As the number of aged individuals in the developed world has increased, the incidence of AD has soared. In the United States, for example, AD now has become the third leading cause of death, following heart disease and cancer. Clinicians and basic scientists clearly must work harder to determine the etiology of AD and to develop effective therapeutic agents.

For more than a century, amyloid plaques have been the predominant histopathologic entity linked to AD. Plaques also have been the primary therapeutic target in clinical trials of AD drugs. Unfortunately, no amyloid-targeted drug candidates have been efficacious—a result that raises the question of whether plaques are key etiologic agents in AD.

We suggest that such questions are premature because we may not yet understand enough about the mechanism of disease in AD to know whether we are targeting the correct pathogenetic process, and if we are, whether our drugs are attacking the right pathologic structures.

Our approach towards elucidating the seminal neuropathogenic processes in AD has been to study the protein that comprises the plaques, the amyloid β -protein (A β). This small (ca. 4500 molecular weight) peptide has remarkable properties. It is an intrinsically disordered protein that begins as a monomer in neurons in the brain. This monomer, which is produced normally throughout life, has the ability to self-associate to form a myriad of structures differing in size and shape. These structures also have distinct biological properties, not the least of which is neurotoxicity.

In this presentation, I will describe the A β system, discuss its complexity, evaluate current working hypotheses of disease causation, and suggest directions for future research and therapeutic intervention in AD.

《略歴》

Dr. Teplow has been a Professor of Neurology in the David Geffen School of Medicine at UCLA since 2005. Dr. Teplow currently is Director, UCLA Biopolymer Laboratory, and a member of the faculties of the Molecular Biology Institute, Brain Research Institute, Chemistry-Biology Interface Training Program, and various neuroscience graduate programs. Dr. Teplow received degrees in Biochemistry, and in Bacteriology & Immunology, from UC Berkeley; a Ph.D. from the University of Washington, Seattle; and postdoctoral training at Caltech, Pasadena, CA. From 1991-2005, Dr. Teplow was a member of the Department of Neurology, Harvard Medical School, Boston. Dr. Teplow received the 2003 Turken Lectureship in Alzheimer's Disease at UCLA and the 2010 Graduate Teaching Award from the Department of Neurology. Dr. Teplow was a founding editor of the Journal of Molecular Neuroscience, Current Chemical Biology, and currently is Associate Editor-in-Chief of the American Journal of Neurodegenerative Disease. Dr. Teplow is a member of numerous national and international scientific advisory and editorial boards. Among Dr. Teplow's discoveries are protofibrils and small oligomeric structures termed paranuclei. Dr. Teplow has been recognized as one of the top 100 Alzheimer's disease researchers in the world.

Hot Topics HT-06 : Pivotal role of oligomers in pathogenesis and therapy of dementia

5月21日 (木) 8:00~10:00 第4会場(朱鷺メッセ 3階 301)



HT-06-2

Accumulation and neurotoxicity of A β oligomer



Department of Neurology, Hirosaki University
Graduate School of Medicine
○Takeshi Kawarabayashi

Soluble A β oligomers have been shown to instigate neurotoxicity, and trigger neuropathologies leading to dementia in Alzheimer's disease. A β oligomers are supposed to accumulate at synapse, bind to candidate receptors, and cause subsequent signal transduction including fyn activation and dysregulation of glutamate receptors. However, the mechanistic links between A β oligomers and synaptic degeneration remain elusive. Affinity of A β oligomers to membrane, especially, to lipid rafts are suggested. Lipid rafts are the sites of A β production, the sites for signal transduction pathway that contains several candidate A β oligomer receptors, and contain GM1 ganglioside that specifically binds to A β and exert neurotoxicity.

A β oligomers were analyzed in several transgenic mouse lines (Tg2576, TgCRND8, and Tg2576 x TgTauP301L). A β oligomer appeared as dimer in lipid rafts fraction of Tg mice. They formed complex with cellular forms of prion protein (PrP^c) in lipid rafts, and fyn was increased in lipid rafts fraction. With accumulation of A β oligomers, fyn, phosphorylated NMDA receptor, phosphorylated tau, and GSK3 β increased in lipid rafts fraction.

These findings suggest that A β oligomers and PrP^c form complex in lipid rafts, and A β oligomers-PrP^c complex in lipid rafts induced secondary neurotoxic cascade in AD pathology.

《略歴》

1983 M.D. Gunma University School of Medicine
1993 M.D.Ph.D. Gunma University School of Medicine, Maebashi
1983-1997 Department of Neurology, Gunma University School of Medicine
1997-2000 Visiting scientist, Alzheimer Research Center, Department of Pharmacology, Mayo Clinic Jacksonville
2000-2002 Clinical Fellow, Sawarabi Spring Hospital
2002-2005 Clinical Fellow, Department of Neurology, Okayama University Graduate School of Medicine
2005-2006 Assistant, Department of Neurology, Okayama University Graduate School of Medicine
2006-2007 Assistant, Department of Neurology, Hirosaki University Graduate School of Medicine
2007-2014 Lecturer, Department of Neurology, Hirosaki University Graduate School of Medicine
2014- Associate Professor, Department of Neurology, Hirosaki University Graduate School of Medicine
MAJOR RESEARCH INTERESTS:
Development of animal models
Development of disease modifying drugs
Development of biomarkers of Alzheimer's disease

HT-06-3

Positioning of early aggregates of A β in its aggregation process



¹Department of Neurology and Neurobiology and Aging, Kanazawa University Graduate School of Medical Science, ²Bio-AFM Frontier Research Center, Kanazawa University

○Kenjiro Ono¹, Takahiro Nakayama², Masahito Yamada¹

Alzheimer's disease (AD) is characterized by the accumulation of amyloid plaques and neurofibrillary tangles. Amyloid β -protein (A β) is the primary component of amyloid plaques, and has been suggested to be responsible for the pathogenesis of AD. A β molecules tend to aggregate to form oligomers, protofibrils (PF), and β -amyloid fibrils (fA β). Although these A β aggregates may cause neuronal injury, recent evidence supports the hypothesis that intermediate aggregates of A β , such as PF and oligomers play a seminal role in AD.

Although A β aggregation into amyloid fibrils is considered to be a critical step in the neurodegeneration of AD, the detail of molecular pathways have been still unclear. A nucleation-dependent model has been used to explain the mechanisms of A β aggregation *in vitro*. This model consists of two phases, i.e., nucleation and extension. Nucleation requires a series of association steps of monomers that are thermodynamically unfavorable. Once the nucleus has been formed or the seed of fA β has been added, further addition of monomers becomes thermodynamically favorable, resulting in the rapid extension of the amyloid fibrils.

To further assess the mechanism of A β aggregation pathway, we used a high-speed atomic force microscopy (HS-AFM) to directly observe the dynamics of individual A β aggregates. Our video-imaging visualized the growth manner of individual filament of fA β : polarized growth and stepwise elongation. Moreover, we examined the relationships between low molecular weight A β (LMW), PF and fA β . We discuss a new possible mechanism in the nucleation-dependent model from soluble state such as monomeric A β to final state such as mature fibrils.

《略歴》

Education:
1997 M.D. Showa University School of Medicine
2002 Ph.D. Kanazawa University Graduate School of Medical Science
Research and Professional Experience:
2002-2004 Neurology in Chief, Department of Neurology, Kanazawa-Nishi Hospital
2005-2007 Instructor, Department of Neurology, Kanazawa University Hospital
2007-2009 Postdoctoral Scholar, Department of Neurology, David Geffen School of Medicine, University of California, Los Angeles
2009-2011 Instructor, Department of Neurology, Kanazawa University Hospital
2011-Present Associate Professor, Department of Neurology, Kanazawa University Hospital
Awards and Honors:
2004 Special Award of Showa University School of Medicine Alumni Association
2004 Mishima Kaiun Memorial Foundation Academic Prize
2005 Toyama Prize
2006 6th Parkinson's Disease Forum Best Poster Award
2008 UCLA Brain Research Institute, Neuroscience Postdoctoral Fellows Travel Award
2010 2010 AAIC Travel Fellowship Award
2010 The Award of Showa University School of Medicine Alumni Association
2010 The Award for Young Investigator of Japanese Society for Neurochemistry
2011 The Kanazawa Medical Association Award
2013 10th Kanazawa University Medical Award
2015 The Japanese Society of Neurology Prize

Hot Topics HT-06 : Pivotal role of oligomers in pathogenesis and therapy of dementia

5月21日 (木) 8:00~10:00 第4会場(朱鷺メッセ 3階 301)

E

HT-06-4

Therapy against toxic tau aggregation in AD



Department of Aging Neurobiology, National Center for Geriatrics and Gerontology

○Akihiko Takashima

The pathological hallmarks of Alzheimer's disease (AD) are extracellular β -amyloid deposition and intracellular tau inclusions. While β -amyloid deposition does not correlate with clinical progression of AD, the diffusion of neurofibrillary tangles (NFTs) from the entorhinal cortex to the neocortex, followed by neuronal and synapse loss, matches well with the clinical progression of AD symptomatology. Therefore, blocking the formation of NFTs, which is considered to be a promising, was to halt the progression of AD dementia.

Our analysis of the temporal formation of Tau fibrils in vitro showed that there are different and distinct forms of tau aggregates (soluble tau oligomer, and granular tau oligomer) that precede Tau fibril formation. The increase concentration of granular tau oligomer, which causes tau fibril formation, is seen in prefrontal cortex of Braak stage I, as compare to that of Braak stage 0. This observation supports our in vitro result that granular tau oligomer is an intermediate form of tau fibril, because NFT forms at Braak stage 5 in frontal cortex.

Analysis of our P301L-Tau Tg mouse model suggested that toxicity of Tau aggregates could be attributed to granular tau. To test this further, we attempted to reduce formation of granular tau oligomer by screening a chemical compound that was shown to inhibit the formation of granular tau.

We determined the candidate compound X1 by a series of screening. X1 bound to Cys of tau, and inhibited granular tau oligomer formation by blocking tau-tau interaction via disulfide bond. Interestingly, oral administration of X1 to P301L-Tau mice resulted in reduced neuronal loss, accompanied by a reduction of the levels of sarkosyl-insoluble tau, as compared to control vehicle-treatment. Together, these studies offer novel insights about Tau aggregation pathology; they strongly suggest that granular tau oligomers represent a toxic tau aggregate and that X1 may be a promising compound for blocking AD progression.

《略歴》

1981-1987 Research Assistant, Department of Natural Science, General Education, Saga Medical School
 1987-1991 Visiting Fellow, Laboratory of Cellular Physiology, Center for Biologics Evaluation and Research, Food and Drug Administration
 1991-1993 Post Doctoral Fellow, Laboratory of Protein Chemistry, Mitsubishi Kasei Institute of Life Science
 1993-1998 Senior Staff, Project "Mechanism of Neuronal death in AD", Mitsubishi Kasei Institute of Life Science
 1998-2011 Laboratory Head, Laboratory for Alzheimer's disease, RIKEN Brain Science Institute
 2011-present Director, Department of Aging Neurobiology, National Center for Geriatrics and Longevity

PUBLICATION

Sotiropoulos I, Silva J, Kimura T, Rodrigues AJ, Costa P, Almeida OF, Sousa N, Takashima A. Female Hippocampus Vulnerability to Environmental Stress as Precipitating Factor in Tau Aggregation Pathology. *J Alzheimers Dis.* 2015 Jan 1;43(3):763-74. doi: 10.3233/JAD-140693.
 Sahara N, Murayama M, Higuchi M, Sahara T, Takashima A. Biochemical Distribution of Tau Protein in Synaptosomal Fraction of Transgenic Mice Expressing Human P301L Tau. *Front Neurol.* 2014 Mar 11;5:26. doi: 10.3389/fneur.2014.00026. eCollection 2014.
 Kimura T, Whitcomb DJ, Jo J, Regan P, Piers T, Heo S, Brown C, Hashikawa T, Murayama M, Seok H, Sotiropoulos I, Kim E, Collingridge GL, Takashima A, and Cho K. Microtubule-associated protein tau is essential for long-term depression in the hippocampus. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2013 Dec 2;369(1633):20130144. doi: 10.1098/rstb.2013.0144. Print 2014 Jan 5.
 Maruyama M, Shimada H, Sahara T, Shinotoh H, Ji B, Maeda J, Zhang MR, Trojanowski JQ, Lee VM, Ono M, Masamoto K, Takano H, Sahara N, Iwata N, Okamura N, Furumoto S, Kudo Y, Chang Q, Saïdo TC, Takashima A, Lewis J, Jang MK, Aoki I, Ito H, Higuchi M. Imaging of tau pathology in a tauopathy mouse model and in Alzheimer patients compared to normal controls. *Neuron.* 2013 Sep 18;79(6):1094-108. doi: 10.1016/j.neuron.2013.07.037.

Hot Topics HT-07: 培養細胞・モデル動物研究から臨床イメージングへ: プロローブ動態および画像所見対比に基づく病態理解と薬剤開発

5月21日 (木) 8:00~10:00 第12会場(ホテル日航新潟 4階 朱鷺A)



Chairs :

Kenji Ishii (Neuroimaging Research Team, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology)

Makoto Higuchi (Molecular Imaging Center, National Institute of Radiological Sciences)

Recent technical progress in molecular biochemistry and neuromolecular imaging has permitted identification of key pathophysiological components and their roles in etiologies of neuropsychiatric disorders. In fact, reaction of molecular probes with neurotoxic and neuroprotective elements expressed in neurons can be captured by noninvasive imaging modalities exemplified by positron emission tomography and magnetic resonance imaging/spectroscopy. Similar imaging approaches are also applicable to structural and molecular assessments of astrocytes, microglia and oligodendrocytes, enabling pursuit of neuroimmune system and myelination in normal and diseased conditions. Moreover, multitracer and/or multimodal imaging technologies have served for clarification of *in vivo* crosstalk between neuronal and glial populations. Molecular basis of these imaging observations could be relatively readily investigated with cell culture and animal models, since genetic and pharmacological modulations of key components and sampling for biochemical and neuropathological examinations are quite promptly performable in basic research paradigms. Translational research and development of disease models and therapeutic agents would be accelerated with the aid of imaging-based biomarkers, as these indices allow side-by-side comparisons between nonclinical and clinical findings.

This session is aimed at overviewing cutting-edge research on translational imaging of molecular and cellular processes critically involved in neurological illnesses. The topics here cover development of new PET tracers and imaging methodologies and their application to rodent and non-human primate models, toward therapeutic evaluations in these models and subsequently in humans.

HT-07-1

Tau PET imaging and DTI for the early detection of tau-induced neurodegeneration



Molecular Imaging Center, National Institute of Radiological Sciences

○Naruhiko Sahara

Accumulation of intracellular neurofibrillary tangles (NFTs) consisting of microtubule-associated protein tau is a major hallmark of Alzheimer's disease (AD) and related neurodegenerative diseases regarded as tauopathies. Findings of tau gene mutations in FTDP-17-*tau* families have provided direct evidence that tau abnormalities alone can induce neurodegenerative disorders. Development of mouse models with mutant tau expression causing formation of tau-positive inclusions, neuronal loss and behavior abnormalities with age dependent manner have established a role of this protein in neurodegeneration. Visualization of tau accumulation would offer a reliable, objective indicator to diagnose of tauopathy and to assess the disease progression. Positron emission tomography (PET) imaging of tau lesions is currently available using several tau PET ligands including [¹¹C] PBB3. PET studies with [¹¹C]PBB3 ligand successfully showed a highly selective binding in tau lesions of human AD, non-AD tauopathy and transgenic mouse brains. Accumulating evidence supports the usefulness of tau PET imaging in the early detection of tauopathy and the diagnosis of non-AD tauopathies. In addition to tau PET imaging, diffusion tensor imaging (DTI) is one of brain imaging techniques for differentiating among the different tauopathies. Since DTI enables the integrity of white matter (WM) tracts, focal WM pathology induced by tau abnormality may be identified using this technique. In agreement with this idea, our recent study showed that DTI to measure macroscopic axonal organization revealed age-related decline in WM integrity in a mouse model of tauopathy. Taken together, these *in vivo* imaging techniques will be powerful tools for establishing the early diagnosis in living brains. Since it is still unclear how tau neurotoxicity can be transmitted from one brain region to other regions, these studies will also provide a novel insight into the mechanism of tau-induced neurodegeneration.

《略歴》

07/2013-present Senior Researcher and Assistant Director - Molecular Imaging Center, National Institute of Radiological Sciences, Chiba, Japan
 07/2010-07/2013 Assistant Professor-Department of Neuroscience, College of Medicine, University of Florida, Gainesville, FL, USA
 12/2009-07/2010 Assistant Professor of Molecular Neuroscience - Department of Neuroscience, Mayo Clinic, Jacksonville, FL, USA
 03/2009-07/2010 Senior Research Associate - Department of Neuroscience, Mayo Clinic, Jacksonville, FL, USA
 2006-2008 Deputy Laboratory Head - Brain Science Institute, RIKEN, Saitama, Japan
 2003-2006 Staff Scientist - Brain Science Institute, RIKEN, Saitama, Japan
 2000-2003 Research Fellow - Department of Neuroscience, Mayo Clinic, Jacksonville, FL, USA
 1998-2000 Research Associate - Department of Neuroscience, Osaka City University, Osaka, Japan
 1992-1998 Research Technologist - Department of Molecular Biology, Tokyo Institute of Psychiatry, Tokyo, Japan
 1990-1998 Graduate School, Tokyo University of Science, Japan (PhD, Biological Science)

Hot Topics HT-07: 培養細胞・モデル動物研究から臨床イメージングへ: プローブ動態および画像所見対比に基づく病態理解と薬剤開発

5月21日 (木) 8:00~10:00 第12会場(ホテル日航新潟 4階 朱鷺A)



HT-07-2

(S)-(C-11)-KTP-Me, a PET probe for activated microglia in neuroinflammation



RIKEN Center for Life Science Technologies (CLST), Imaging Function Group

○Hiroataka Onoe

Neuroinflammation responding as a host defense mechanism is known to be involved in various neurological and neurodegenerative diseases including Alzheimer's disease, Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis, and so on. In order to develop the imaging probe for "Live imaging" (in vivo monitoring) during the process of neuroinflammation by positron emission tomography (PET), we have labeled a series of 2-arylpropionic acid derivatives of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), cyclooxygenase (COX) inhibitors, with ^{11}C , since COX enzymatic activity has been known to be critically involved in a cascade of inflammatory process. Among ^{11}C -radiolabeled NSAIDs, we found that ^{11}C -labeled ketoprofen-methyl ester (KTP-Me), a derivative of cyclooxygenase-1 (COX-1) selective inhibitor, could be a promising PET probe for monitoring activated microglia during the process of neuroinflammation (J Nucl Med. 52:1094-101, 2011). For further improvement of specificity, we have also successfully obtained S-enantiomer of ^{11}C -KTP-Me ((S)- ^{11}C -KTP-Me), which is considered to be more pharmacologically active than R-, by chiral HPLC separation and showed that S-enantiomer could detect neuroinflammation more specifically than R-enantiomer. In APP-Tg mice, we detected the apparent increase in accumulation of (S)- ^{11}C -KTP-Me from 15 months old, at which abundant A β plaque surrounded by activated microglia were observed. We also found that (S)- ^{11}C -KTP-Me was sensitive for detection of immune response with the activation of microglia, which might be useful in stem cell based regenerative therapies for Parkinson's disease.

《略歴》

Present Position

1. Group Director, RIKEN Center for Life Science Technologies, Division of Bio-function Dynamics Imaging, Imaging Function Group
2. Visiting Professor, Osaka City University
3. Visiting Professor, Hamamatsu University School of Medicine
4. Visiting Professor, Gifu University
5. Visiting Professor, Kobe Gakuin University

Education

- 1979-1983 Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences
1983-1985 Osaka University, Graduate School
1993 Ph.D., Pharmacology, Osaka University

Academic Positions

- 1985-1987 Research Scientist, ERATO (Exploratory Research for Advanced Technology), Hayaishi Bioinformation Transfer Project
1988-1989 Research Scientist, Teikyo University
1989-1998 Research Scientist, Osaka Bioscience Institute
1998-2007 Senior Researcher, Tokyo Metropolitan Institute for Neuroscience
2007-2008 Laboratory Head, RIKEN Molecular Imaging Research Program, Functional Probe Research Laboratory
2008-2013 Laboratory Head, RIKEN Center for Molecular Imaging Science, Functional Probe Research Laboratory
2013- Group Director, RIKEN Center for Life Science Technologies, Division of Bio-function Dynamics Imaging, Imaging Function Group

Academic activities

Memberships

- The Japan Neuroscience Society, Japan
- The Japanese Pharmacological Society, Japan
- The Japanese Society for Molecular Imaging, Japan, board member
- Japanese Society of Sleep Research, Japan
- Japanese Society of Fatigue Science, Japan
- Society for Neuroscience, USA
- Academy of Molecular Imaging, USA

Award

- 1989 The 26th Erwin von Bälz Prize, The First Prize, Sleep -physiology and pathophysiology-
2007 The 44th Erwin von Bälz Prize, The First Prize, Recent advances in imaging technologies - basic and clinical research

Field of Research

Molecular Imaging, Neuroscience

HT-07-3

Characteristics of PET probes for imaging neural transmission



Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology

○Kiichi Ishiwata

For imaging pathophysiology of neural transmission of the brain in vivo, PET is a powerful tool. A key for successful imaging is dependent on development of PET probes. Several parameters should be considered to design of the probes.

First the affinity ($B_{\text{max}}/K_d > 10$) and selectivity (> 100 vs non-targeting sites) for targeting proteins are of importance. The specific signals are depending on low non-specific binding of the probes. For brain imaging the lipophilicity of $\text{Log}P =$ around 2 is preferable for capability of across the blood-brain barrier and low non-specific binding. Non-sensitivity to drug transporters effluxing probes from brain is another factor. It is noteworthy that one probe hardly covers all regions with wide density range of targeting proteins.

Regarding radiosynthesis of probes, the candidate probes have presence of appropriate labeling position or the labeling does not alter affinity and selectivity. Chemical stability of labeled probes is preferable.

During PET scan, usually many probes are metabolized peripherally to a certain degree, but negligible incorporation of metabolites into the brain is required. The reversible binding of probe and targeting proteins and the pseudo-equilibrium state during PET scan are preferable in quantitative evaluation.

Some requirements are different between animal and clinical studies because of the species differences. Animal imaging sometimes becomes difficult, because high resolution (consequently less sensitivity) PET scanners require larger amounts of radioactivity/mass compared with clinical studies, resulting in lower specific signals of targeting proteins.

To discuss these issues, the author will represent imaging of several target proteins in neural transmission such as dopamine and adenosine receptors, amyloid beta, translocator proteins and so on in animal and clinical studies.

《略歴》

- 1979 PhD degree, Graduate School of Tohoku University, Sendai
1981 Assistant professor at the Cyclotron and Radioisotope Center, Tohoku University
1984 Visiting scientist at the Groningen University, Groningen, The Netherlands
1991 Associate professor at the Cyclotron and Radioisotope Center, Tohoku University
1991 Senior research scientist at the Positron Medical Center, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology
2001 Leader at the Positron Medical Center, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology
2009 Team leader of Research Team for Neuroimaging at the Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology

Hot Topics HT-07: 培養細胞・モデル動物研究から臨床イメージングへ: プロローブ動態および画像所見対比に基づく病態理解と薬剤開発

5月21日 (木) 8:00~10:00 第12会場(ホテル日航新潟 4階 朱鷺A)



HT-07-4

Development of Novel PET Probe for Imaging of Mitochondrial Activity in Brain



Central Research Laboratory, Hamamatsu Photonics

○Hideo Tsukada

FDG-PET is a well-established technique for quantitative imaging of energy metabolism as a cerebral metabolic rate of glucose (CMRglc) in the living brain, however ^{18}F -FDG was taken up into not only normal tissues but also inflammatory regions with microglial activation. In fact, we observed unexpected higher FDG uptake in ischemic-induced damaged area than that in contralateral intact region of rat and monkey brains 7 days post ischemic insult. This ^{18}F -FDG uptake into activated microglia should underestimate neurodegenerative damage in several neurological diseases. To solve the problem, we recently developed a novel PET probe, ^{18}F -BCPP-EF, for quantitative imaging of mitochondrial complex 1 (MC-I) activity in vivo (1), and the effects of ischemic insult on MC-I were determined in the living brains of rats (2) and monkeys (3) using a high-resolution animal PET scanner. In addition to ischemic damage, age-related decrease in ^{18}F -BCPP-EF binding was reported compared between young and aged animals (4). When plotted ^{18}F -BCPP-EF against ^{11}C -PIB, an index of amyloid- β (Ab) deposition, in the cerebral cortical regions of aged monkeys, it showed a significant negative correlation between them. Plotting of ^{11}C -DPA-713, an index of translocator protein (TSPO) activity, against ^{11}C -PIB resulted in a significant positive correlation, suggesting that Ab deposition-induced inflammatory effects with microglial activation (5). Taken together, these results demonstrated that ^{18}F -BCPP-EF could be a potential PET probe for quantitative imaging of age-related neurodegenerative alterations as a change in MC-I activity in the living brain using PET.

References

- 1) N. Harada, et al., J Labeled Comp Radiopharm. 2013;56:553-561.
- 2) H. Tsukada et al., J Nucl Med. 2014;55:473-480.
- 3) H. Tsukada et al., J Cereb Blood Flow Metab. 2014;34:708-714.
- 4) H. Tsukada et al., Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2014;41:755-763.
- 5) H. Tsukada et al., Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2014;41:2127-2136.

《略歴》

Dr. Hideo Tsukada received Ph.D. from Shizuoka College of Pharmacy, Japan. He was visiting researcher in Uppsala University PET Center, directed by Professor Bengt Langstrom, from 1990 to 91. At present, he is the senior manager of PET Center, Central Research Laboratory, Hamamatsu Photonics, Japan, and conducting translational PET researches from preclinical to clinical stages. He was awarded by the Society for Nuclear Medicine in 2009, and Japan Molecular Imaging Award in 2010. He is serving as the visiting professor in University of Shizuoka, School of Pharmaceutical Sciences from 2006 to present, and Hamamatsu University School of Medicine from 2007 to present, the board member of The Japanese Society of Molecular Imaging from 2008 to 2015, and The Japanese Society of Neuropsychopharmacology from 2013 to present. He is involved in the editorial board member of SYNAPSE from 2005 to present, and International Journal of Neurology Research from 2014 to present.

HT-07-5

Neurochemistry in Hypomyelination on MR Spectroscopy



¹ Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University, Yachiyo Medical Center, ² Molecular Imaging Center, National Institute of Radiological Sciences
○Jun-ichi Takanashi^{1,2}

Proton MR spectroscopy (MRS) allows the noninvasive exploration of tissue metabolism in vivo, providing neurophysiological and neurochemical information. As the *N*-acetylaspartate (NAA) is synthesized in neuronal mitochondria and is transported to axons, NAA is generally considered to be an important marker of viable, functioning neurons and axons. The choline (Cho) peak likely contain various cell membrane precursor or breakdown products, therefore, its elevation is seen in conditions of enhanced membrane turnover, such as myelination and active demyelination. Many neurodegenerative disorders, therefore, exhibit a decrease of total NAA (tNAA; NAA and NAAG, which are difficult to distinguish on clinical MRS), including demyelinating disorders (with increased Cho). On the other hand, MRS in human hypomyelination disorders, such as Pelizaeus-Merzbacher disease (PMD) is characterized by normal to elevated tNAA and decreased Cho.

To evaluate neurochemical changes associated with hypomyelination, two model mice were analyzed with MRS. MRS of myelin synthesis-deficient (*msd*) mouse, a model of congenital PMD with *plp1* gene mutation revealed an increase of tNAA and a decrease of Cho. That of shiverer mouse with an autosomal recessive mutation of the *mbp* gene showed a decrease of Cho with normal tNAA. Accordingly, the reduction of Cho on MRS might be a common marker for hypomyelinating disorders. tNAA concentration ranges from normal to increased, probably depending upon the underlying pathology of oligodendrocytes. tNAA may be increased in hypomyelination with reduced number of mature oligodendrocyte, such as *msd* mouse and human PMD. On the other hand, a normal tNAA level in shiverer mice might be explained by the presence of mature oligodendrocytes, which enable neuron-to-oligodendrocyte NAA transport or NAA catabolism. MRS can evaluate neurochemical derangement of neuronal disorders, and will be useful to make a precise diagnosis and to monitor therapeutic effectiveness.

《略歴》

2014.4.-present Associate Prof. Department of Pediatric Neurology, Tokyo Women's Medical University Yachiyo Medical Center, Yachiyo, Japan
2005-2014 Chief of Pediatric Neurology, Kameda Medical Center, Kamogawa, Japan
1988-2004 Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine, Chiba University, Japan
2000-present Research Associate, Department of Medical Image, National Institute of Radiological Sciences, Inage, Japan
2009-present Visiting Professor, Department of Radiology, Toho University Sakura Medical Center, Sakura, Japan
2001-2002 Postdoctoral Scholar, Division of Neuroradiology (Prof. A. James Barkovich), Department of Radiology, University of California, San Francisco, USA

Hot Topics HT-08 : Preclinical/Prodromal Alzheimer's Disease: Clues to Prediction, Diagnosis, and Prevention

5月21日 (木) 15:10~16:50 第8会場(朱鷺メッセ 4階 国際会議室)



Chairs :

Takeshi Ikeuchi (Brain Research Institute, Niigata University)

Atsushi Iwata (Department of Neurology, The University of Tokyo)

Clinical trials designed for symptomatic stage of Alzheimer's disease (AD) have been conducted worldwide by using disease-modifying drugs such as monoclonal anti-amyloid- β ($A\beta$) antibodies and γ -secretase inhibitors. However, these clinical trials failed to ameliorate cognitive functions in patients with AD, even though some drugs showed improvement in biomarker findings as demonstrated by enhanced $A\beta$ clearance in brain and decreased level of phospho-tau in cerebrospinal fluid (CSF). Many lines of evidence suggest that the pathophysiological process of AD begins years prior to the development of the clinical symptoms. Thus, it is argued that the timing of the failed clinical trials at the symptomatic phase of AD was not appropriate and might be too late. The long preclinical/prodromal phase of AD offers a critical opportunity for potential intervention if we can detect such individuals efficiently. In addition, epidemiological data suggest that there are significant modifiable lifestyle-related factors that may alter the pace of pathological progression of AD.

With this background, this symposium will focus on emerging strategies for subjects at preclinical/prodromal phase of AD. Four world's leading scientists are invited to contribute their cutting-edge findings. Recent advances in genetics of AD now provide the feasible prediction of the future risk of AD. The biomarker analysis using CSF assay and/or amyloid imaging enables to reveal AD-related pathological changes in brain. On the basis of the genetic and biomarker findings, preventive interventions by disease-modifying drugs and lifestyle modification for cognitively normal subjects at preclinical/prodromal phase of AD have been explored. We cordially invite you to participate and contribute to the discussion about these issues in the symposium.

HT-08-1

Delay of Onset of MCI Trial: Predictors of Risk and Low-Dose Pioglitazone



Zinfandel Pharmaceuticals, Inc., North Carolina, USA

○Allen D. Roses

Purpose: The TOMMORROW trial was designed to meet two separate objectives: to qualify a new biomarker risk assignment algorithm for predicting age of onset risk distributions for developing MCI due to AD, and to evaluate the safety and efficacy of low-dose pioglitazone in delaying the onset of MCI due to AD in cognitively normal high-risk individuals, as determined by the biomarker risk assignment algorithm.

Methods: Prospective double blind registration study that selects high-risk individuals based on age and APOE ϵ 2/3 haplotypes for formal validation for use as a companion diagnostic. Mechanism of action investigations supporting the clinical trial indicate a role of low-dose pioglitazone in TOMM40 expression.

Results: The TOMMORROW trial is in progress and is expected to last 4-5 years. A great deal of information has been collected regarding (1) ethnicity differences and TOMM40 ϵ 2/3 polyT length polymorphism distributions, and (2) the role that variation in polyT length has on phenotypic and genotypic expression. These data as well as mechanism of action effects for low-dose pioglitazone suggest an early mitochondrial effect on neurite function. In addition, the literature and our own data suggest that other neurodegenerative diseases may directly involve short tandem repeats in their pathogenesis.

Conclusions: A survey of data illustrating the effect of low-dose PPAR-gamma agonists on TOMM40 protein expression, as well as the specific interactions on protein expression, provide support for the ongoing trial, especially using low doses. Higher doses may enlist other processes that may interfere with the low-dose effect.

《略歴》

Dr. Roses was one of the first clinical neurologists to apply molecular genetic strategies to neurological diseases. His laboratory at Duke reported the chromosomal location for more than 15 diseases, including several muscular dystrophies and Lou Gehrig's disease. He led the team that identified apolipoprotein E4 [APOE4] as the major susceptibility gene for common late-onset Alzheimer's disease in 1992. Dr. Roses was the Jefferson Pilot Professor of Neurobiology and Neurology and the Division Chief Neurology. Dr. Roses became Senior VP for Genetic Research at GlaxoSmithKline and a leader in applied pharmacogenetics. GR completed the first efficacy pharmacogenetic clinical trial, identifying the responsive and non-responsive patients in a clinical trial of rosiglitazone for the treatment of AD.

Dr. Roses' GSK teams also identified the first highly accurate predictive test for a drug allergy using genomic technology. A pioneer in the application of whole genome analyses for several common diseases, he reported the identification of a polyT variable repeat in the TOMM40 gene in AD, based on the first phylogenetic demonstration of multiple independent mutations at the same locus for AD co-dominant inheritance. These data have been translated to the TOMMORROW delay of onset clinical trial.

Hot Topics HT-08 : Preclinical/Prodromal Alzheimer's Disease: Clues to Prediction, Diagnosis, and Prevention

5月21日 (木) 15:10~16:50 第8会場(朱鷺メッセ 4階 国際会議室)



HT-08-2

CSF Biomarkers: Prediction of Cognitive Decline in the North American ADNI Study



Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, USA

○Leslie M. Shaw

The initial Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) study, now in its 11th year, started in the Fall of 2004 and funding was provided by the NIH National Institute of Aging (two-thirds) and Industrial and Private Foundation partners (one-third). The primary purpose of this study is to optimize and standardize imaging, biochemical biomarkers and all other measures and procedures in support of clinical trials. An important feature implemented at the outset of the ADNI study is the requirement that all study data is posted on the LONI/ADNI website without embargo prior to publication. Included in the overall aims of the ADNI study is establishment of a world-wide network, that includes the substantial contribution of the Japan ADNI, for clinical AD studies and treatment trials.

In this presentation the focus will be on CSF biomarkers Ab₁₋₄₂, tau, and p-tau₁₈₁. For these CSF biomarkers we will describe our efforts as part of the ADNI study to standardize performance of immunoassay analyses for these tests, procedures for cutpoint determination, the clinical utility studies in early AD, mild cognitive impairment, and cognitively normal elderly subjects, comparisons with amyloid imaging, and implementation as eligibility criterion for treatment trials in early AD and in prodromal patients.

The ADNI I study was followed by interim "Grand Opportunity" funding, then another 5 year ADNI II grant patterned on ADNI I with the inclusion of study subjects at earlier stages of MCI and cognitively normal individuals with subjective memory complaints thus enabling characterization of CSF biomarkers at earlier stages of the Alzheimer's disease continuum. A planned ADNI III submission will focus around tau PET imaging.

Concluding remarks will focus on progress made towards the further refinement of immunoassay and mass spectrometry methodologies for CSF biomarker measurements.

《略歴》

Dr. Shaw directs a biomarker research laboratory at the University of Pennsylvania Medical Center and has developed and validated CSF biomarker tests for use in multicenter investigations. He has led together with Dr John Trojanowski the Biomarker Core of the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). His research makes use of the xMAP multiplex immunoassay system and Innogenetics reagents for precise measurements of Abeta (1-42), t-tau and p-tau181 in CSF and Abeta(1-42) and Abeta(1-40) in plasma. He developed and validated an HPLC/tandem mass spectrometry method for specific measurement of isoprostanes in CSF, urine, plasma and brain tissue and continues to apply this technology to amyloid beta peptides in CSF. In connection with the latter he is working with international colleagues with the ultimate goal of the development of international reference methodology and material to assist the process of harmonization of these measurements across various analytical platforms. Importantly included in these collaborative efforts is work with Japan ADNI colleagues on method harmonization. He has extensive experience in the development and validation of these biomarker tests and collaborative implementation of them in the ADNI, and more recently in the Parkinson's Progression Markers Initiative (PPMI) and other multicenter investigations, including ongoing phase III treatment trials.

HT-08-3

Challenge of identifying patients with MCI among initially healthy individuals



Memory Clinic, University Center for Medicine of Aging, Basel, Switzerland

○Andreas U. Monsch

The TOMMORROW Study has two main goals: (1) to evaluate a new genetic test to predict a person's risk for developing Mild Cognitive Impairment due to Alzheimer's disease (MCI-AD) within 5 years, and (2) to explore whether a low dose of pioglitazone will delay the onset of MCI-AD. The chosen cognitive instruments aim to operationalize the NIA/AA criteria for MCI-AD and include the Clinical Dementia Rating (CDR) scale, the Mini-Mental Status examination (MMSE), informant measures of function, self-reported memory change, and a detailed neuropsychological battery comprised of the following cognitive domains and test measures: **Memory** (California Verbal Learning Test, Brief Visuospatial Memory Test (BVM-T-R)); **Executive Function** (Trail Making Test (TMT) -B, WAIS-III Digits backward); **Language** (Multilingual Naming Test, semantic and phonemic fluency); **Visuospatial** (Clock Drawing Test, BVM-T-R figures); **Attention** (WAIS-III Digits forward, TMT-A). Because this study involves subjects from different cultures, the original English instruments were translated, normed and validated in German, Italian, and Russian. Considering the base rate of low scores, normal cognition is defined as: CDR = 0; age and education adjusted MMSE $\geq 25/30$; and scores above -1.5 SD on ≥ 1 of 2 delayed recall measures. Considering practice effects, an initially cognitively healthy individual is diagnosed with MCI-AD if the following criteria are met on two consecutive examinations, 6 months apart: (a) CDR > 0; and (b) one of the following: fails ≥ 1 of 2 memory tests (≤ -1.5 SD) or fails ≥ 2 cognitive tests (≤ -1.3 SD) from at least two different cognitive domains, one of which must be memory, and the scores reflect a decline from baseline; and (c) MCI is consistent with the AD pathophysiology. This program will provide new and important insights into predicting age-related risk for MCI-AD and will evaluate a new therapeutic approach to forestalling the cognitive decline associated with AD.

《略歴》

Andreas Monsch received his training at the University of Zürich, Switzerland. From 1991-1994 he was a postdoctoral fellow at the University of California, San Diego (USA) with the late Prof. Nelson Butters. In 2001 he was board-certified as a clinical neuropsychologist. Since 2002 is a professor of Psychology at the University of Basel, Switzerland and the head of the interdisciplinary Memory Clinic, which is part of the University Center for Medicine of Aging at the Felix Platter Hospital, Basel, Switzerland. Dr. Monsch is president of the Alzheimer Forum Switzerland and of the the Swiss Memory Clinics Association and past governor of the International Neuropsychological Society. His research focuses on the early diagnosis of neurocognitive disorders and on rare causes of dementing illnesses. He has published over 140 papers and book chapters.

Hot Topics HT-08 : Preclinical/Prodromal Alzheimer's Disease: Clues to Prediction, Diagnosis, and Prevention

5月21日 (木) 15:10~16:50 第8会場(朱鷺メッセ 4階 国際会議室)



HT-08-4

Lifestyle and related factors as preventive strategies against dementia



Department of Neurology and Neurobiology of Aging, Kanazawa University Graduate School of Medical Sciences

○Masahito Yamada, Moeko Noguchi-shinohara, Kenjiro Ono, Tsuyoshi Hamaguchi

Epidemiological studies have indicated that the lifestyle, such as diets and exercise, and lifestyle-related diseases, such as diabetes mellitus and hypertension, are associated with risk of dementia and Alzheimer's disease (AD), suggesting that lifestyle and related factors may provide useful preventive strategies. As for diets and related factors, it has been suggested that diets rich with phenolic compounds, such as red wine (myricetin, etc.) and curry spice (curcumin), may have preventive effects on development of dementia or AD. We reported that consumption of green tea, but not black tea or coffee, was significantly associated with reduced risk of cognitive decline, even after adjustment for possible confounding factors, in a population-based prospective study with Japanese residents in Nakajima, Japan, suggesting that polyphenols contained richly in green tea, such as catechins and myricetin, may be effective components. We investigated effects of natural phenolic compounds, such as myricetin, rosmarinic acid, ferulic acid, curcumin, and nordihydroguaiaretic acid, on aggregation of amyloid β -protein ($A\beta$), using *in vitro* and *in vivo* AD models. The *in vitro* studies revealed that these phenolic compounds inhibit $A\beta$ oligomerization as well as fibril formation through different binding, and reduced $A\beta$ oligomer-induced synaptic as well as neuronal toxicity. A transgenic mouse model fed with such phenolic compounds showed significant reduction of soluble $A\beta$ oligomers as well as insoluble $A\beta$ deposition in the brain. These data indicate that natural phenolic compounds have anti-amyloidogenic effects on $A\beta$ in addition to well-known anti-oxidative and anti-inflammatory effects, suggesting the potentials of being therapeutic or preventive agents for AD. Currently, we are carrying out the clinical trials with such phenolic compounds in patients with AD, further requiring preventive interventions to establish their efficacy for prevention of AD.

《略歴》

Current Position:

Professor & Chair, Department of Neurology and Neurobiology of Aging, Kanazawa University Graduate School of Medical Sciences

Vice Director of Hospital and Director of Neurological Clinic, Kanazawa University Hospital

Education and Professional Experience:

2000- Professor & Chair, Department of Neurology, Kanazawa University

1998- Associate Professor, Department of Neurology and Neurological Science, Tokyo Medical and Dental University Graduate School of Medicine

1990- Assistant Professor, Department of Neurology, Tokyo Medical and Dental University Hospital

1988- Postdoctoral fellow, University of California at San Diego

1985- Yokufukai Geriatric Hospital

1984 Graduated from Tokyo Medical and Dental University Graduate School of Medicine (PhD)

1980 Graduated from Tokyo Medical and Dental University School of Medicine (MD)

Research Interests:

1. Brain aging, dementia, and amyloid (Alzheimer's disease, etc.)

2. Infection and immunity of the nervous system (prion disease, etc.)

Hot Topics HT-09 : Unsolved clinical and genetic questions in multiple system atrophy

5月22日 (金) 8:00~10:00 第8会場(朱鷺メッセ 4階 国際会議室)



Chairs :

Hirohisa Watanabe (Department of Neurology,
Nagoya University Graduate
School of Medicine / Nagoya
University, Brain and Mind
Research Center)

Hidenao Sasaki (Department of Neurology, Graduate
School of Medicine, Hokkaido
University)

Multiple system atrophy (MSA) is an adult-onset, sporadic, and progressive neurodegenerative disease characterized clinically by a varying degree and combination of parkinsonian, with cerebellar, autonomic, and corticospinal involvement during the course of illness. MSA is defined neuropathologically as cell loss in the striatonigral and olivopontocerebellar systems and spinal cord accompanied by abundant alpha-synuclein protein-positive glial cytoplasmic inclusions (GCIs). The second consensus statement was proposed in 2007 and widely used worldwide. However, early diagnosis remains very challenging because concomitant motor and autonomic manifestations are essential for satisfying the criteria. In addition, there may be a wider range of clinical phenotypes than previously suggested. The frequency of MSA-P and MSA-C may also be significantly different between Japan and Western countries. With respect to therapy, an effective treatment that can modify disease progression has not been established in spite of positive evidence for neuroprotection in a transgenic model of MSA. In order to elucidate the underlying cause of MSA, genetic approaches including next-generation sequencing technology are expected to accelerate the identification of novel genes and provide valuable insight into the pathogenesis of this disease. In this session, we focus on the unsolved clinical and genetic questions in MSA. Clinical diversities in MSA observed in the nationwide registration system, clinicopathological aspects of premotor and pre-autonomic MSA, differences in MSA phenotype distribution across populations, and population genetics for determining susceptibility factors in MSA will be discussed. This symposium provides the most recent data for both understanding the clinical heterogeneity of MSA and recent progress for early diagnostic procedures and a therapeutic approach.

HT-09-1

Clinical diversities in MSA based on the nationwide registration system of MHLW



Department of Neurology, Hokkaido University
Graduate School of Medicine

○Ken Sakushima

Multiple system atrophy (MSA) is one of the Tokutei-Shikkan that is a nationwide registration system of various intractable diseases for researches and patients supports. Most of the patients with MSA entered the registration system at their diagnosis. Information in the registration system is an important basic characteristic of patients with MSA in Japan. However, the registration system has no data about outcomes including death. Combining information in the registration system with cross-sectional survey data is informative to investigate epidemiological demographics and prognosis of patients with MSA in Japan.

An epidemiological study combining the registration system data with outcome data collected by a postal survey was conducted in 2013, as a first survey of Hokkaido Rare Disease Consortium for MSA (HoRC-MSA). This study included patients with MSA registered from 2006 to 2011 in Hokkaido. Results of the study showed that patients with MSA-C were dominant, similar to previous study in Japan, but opposite to the reports of MSA in western countries. Patients with onset symptom of ataxia had favorable prognosis than those with onset symptoms of Parkinsonism or autonomic failure. Association between onset symptoms and age of onset showed that ataxia onset was more frequent in patients with younger onset. Association between onset symptoms and sex showed that patients with onset symptom of autonomic failure were more frequent in male.

Clinical diversities of MSA patients were investigated by the epidemiological study combining the data of nationwide registration system with cross-sectional survey data. Some of aspects including the association between symptoms and prognosis were similar in Japan and western countries. However, association between onset symptoms and age of onset or sex requires further investigations, also prospective cohort study with patient registry is expected for comprehensive survey of outcome and prognosis of MSA patients.

《略歴》

1997-2003 Sapporo Medical University
(Medical Doctor)
2003- Department of Neurology, Hokkaido University Hospital
2008-2009 Kyoto University School of Public Health: Master of Clinical Research
(MPH)
2009-2012 Hokkaido University Graduate School of Medicine
(Ph.D)
2013- Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

Hot Topics HT-09 : Unsolved clinical and genetic questions in multiple system atrophy

5月22日 (金) 8:00~10:00 第8会場(朱鷺メッセ 4階 国際会議室)



HT-09-2

Premotor and preautonomic MSA



¹Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine, ² Nagoya University, Brain and Mind Research Center, ³Institute for Medical Science of Aging, Aichi Medical University
○Hirohisa Watanabe^{1,2}, Yuichi Riku¹, Mizuki Ito¹, Kazuhiro Hara¹, Mari Yoshida³, Gen Sobue¹

Multiple system atrophy (MSA) is a sporadic progressive neurodegenerative disorder clinically characterized by various combinations of parkinsonian, cerebellar, autonomic, or pyramidal signs and pathologically by cell loss, gliosis, and α -synuclein-positive glial cytoplasmic inclusions in several brain and spinal cord structures. Current diagnostic criteria for MSA focused on the combination of motor and autonomic manifestations. However, MSA patients often present with isolated autonomic failure (premotor MSA) or motor symptom (preautonomic MSA) during early disease course since the median duration from onset to the concomitant appearance of motor and autonomic symptoms is approximately 2 years. Particularly, some patients may die during this premotor MSA phase. In MSA, several compounds have shown positive results in animal studies, culture studies, and clinical trial. Furthermore, recent development of genomic study and molecular techniques have provided new insights to the pathogenesis of MSA. But there is almost no drug for which the efficacy has been confirmed in large clinical trials. Based on the results of studies such as active immunization with A β vaccine for Alzheimer's disease and ligand-targeted therapies for spinal and bulbar muscular atrophy, the duration of disease is a critical factor, which has an unequivocal influence on the outcome of trial. The effects of disease-modifying therapies are likely limited at symptomatic stages, due to the progression of neuropathological changes during presymptomatic periods. In view of developing a target for novel neuroprotective therapies, earlier MSA cases including preautonomic MSA or premotor MSA will be helpful for future clinical trial. The most important differential diagnosis of early MSA is Parkinson's disease, progressive supranuclear palsy, pure autonomic failure and other late onset cerebellar ataxia. In this symposium, we discuss the possibility of early diagnosis of premotor and preautonomic MSA.

《略歴》

1993 Graduate from University of Mie (MD)
2002 Completed Nagoya University Graduate School of Medicine (PhD)
2009 Lecturer, Nagoya University Graduate School of Medicine
2013 Research Professor of Brain and Mind Research Center, Nagoya University

HT-09-3

Difference in MSA phenotype distribution across populations



Department of Neurology, Institute of Community Medicine, Niigata University
○Tetsutaro Ozawa

Multiple system atrophy (MSA) is a rare neurodegenerative disorder with both clinical and pathological variants. MSA with predominant cerebellar ataxia (MSA-C) and MSA with predominant parkinsonism (MSA-P) are clinical variants, while olivopontocerebellar atrophy (OPCA) and striatonigral degeneration (SND) are pathological variants. The reasons for the different prominence of cerebellar ataxia and parkinsonian symptoms in MSA remain to be determined. Questions are currently being raised as to whether the relative prevalence of MSA-C and MSA-P patients differs across populations, and whether there are particular factors that predispose individuals to develop MSA-C or MSA-P.

Looking to answer the first question, a review of articles on the natural history of MSA and epidemiological issues surrounding MSA in various populations was performed. In studies from Asia and in non-Caucasian patients from Latin American countries, the majority of MSA patients were classified as MSA-C, whereas in studies from Europe and North America MSA-P was predominant. Regarding the relative frequency of SND and OPCA across populations, the unique comparative study performed in Japan and the UK demonstrated that the proportion of OPCA cases was significantly higher in the Japanese cohort than that in the British cohort. So, the answer to the first question appears to be 'Yes'. However, there are a few isolated studies, such as studies from Spain and Germany, which present contrasting results.

At present, the second question remains unanswered because the multiple susceptibility factors for MSA have not been fully defined. However, it is possible that some factors, such as the COQ2 gene variant, increase the likelihood of developing MSA-C in Japanese patients.

In summary, these observations raise the hypothesis that different populations have different combinations of susceptibility factors for MSA. To test this hypothesis, further genetic and epidemiological studies for MSA are required.

《略歴》

1991: Graduation from Niigata University, School of Medicine.
1996-1997: Chief Resident, Department of Neurology, Niigata University Hospital.
1997-2001: PhD-course student, Niigata University Brain Research Institute.
2002-2003: Research Fellow, Department of Molecular Neuroscience, Institute of Neurology, Queen Square, London. Specialist Clinical Fellow, National Hospital for Neurology and Neurosurgery, Queen Square, London.
2004-2008 Research Associate, Niigata University Medical and Dental Hospital.
2008-2010: Editorial Board Member, Acta Neuropathologica (Springer).
2010-2012: Editorial Board Member, Movement Disorders (Wiley).
2009-2014: Lecturer, Niigata University Medical and Dental Hospital.
2015: Professor of Neurology, Uonuma Institute of Community Medicine, Niigata University Medical and Dental Hospital.

Hot Topics HT-09 : Unsolved clinical and genetic questions in multiple system atrophy

5月22日 (金) 8 : 00~10 : 00 第8会場(朱鷺メッセ 4階 国際会議室)



HT-09-4

Population genetics for determining susceptibility factors in MSA



University College London, UK

○Nicholas W. Wood

PURPOSE: Genetic approaches have provided very significant insights into the pathogenesis of a host of neurological conditions. MSA is rarely a familial condition and therefore other genetic approaches are required to elucidate the role of any genetic factors underpinning risk. The formalisation of populated genetic approaches over the past decade has permitted the design of robust and validated genetic discovery experiments in neurodegenerative diseases. These approaches have now been applied to the study of MSA.

METHODS: A combination of genome-wide association study design and sequencing endeavours have been adopted to investigate the role of genetic factors in MSA. Internationally agreed standards in terms of quality control, statistical threshold and replication have been applied.

RESULTS: To date no clear genetic factors have reached genome-wide significance, although there are some potentially interesting clues.

CONCLUSIONS: The possible explanations for this include: (1) the absence of common genetic factors underlying MSA. This appears unlikely given the progress made in virtually every other neurological trait; (2) insufficient power, this is certainly a possibility and may require international collaboration to provide sufficient numbers; (3) the genetic risk factors of MSA could actually be a combination of rare genetic factors rather than common variation and in which case they would not be very easily accessed using a GWAS case control study design and will require in-depth sequencing.

《略歴》

Nicholas Wood is Galton Professor of Genetics and Research Director of the UCL Genetics Institute. He is currently a Consultant Neurologist and Vice-Dean for Research in the UCL Faculty of Brain Sciences. He is the UCLH BRC Neuroscience Programme Director. He qualified in medicine from Birmingham University in 1986 and undertook doctoral research at the University of Cambridge and was awarded a PhD in 1994. He trained in clinical neurology in Cambridge and the National Hospital for Neurology and Neurosurgery, Queen Square, London. He was made a Senior Lecturer (UCL Institute of Neurology) and Honorary Consultant Neurologist at the National Hospital for Neurology and Neurosurgery in 1995. In 2004 he was made a Fellow of the Academy of Medical Sciences and in 2012 a Fellow of the American Neurological Association. His primary research interest is the genetics of neurological disease with an emphasis on the genetics of Parkinson's disease and the ataxias. He has published over 350 peer-reviewed articles and is on the board of several international neuroscience journals.

Hot Topics HT-10 : 運動ニューロン疾患の分子病態・治療法開発の最先端

5月22日 (金) 8:00~10:00 第1会場(朱鷺メッセ 2階 メインホールA)



Chairs :

Masahisa Katsuno (Department of Neurology,
Nagoya University Graduate
School of Medicine)

Hirofumi Maruyama (Department of Clinical
Neuroscience and
Therapeutics, Hiroshima
University)

Motor neuron disease (MND), especially amyotrophic lateral sclerosis (ALS), is intractable and there is no fundamental therapy, prevention or reliable biomarkers. ALS is thought to be caused by both environmental and genetic factors, and proteinaceous aggregates are a prominent neuropathological feature. Because familial ALS and sporadic ALS are clinically similar, they might share the same pathogenic pathway. In fact, it is clearly shown that several molecules including TDP-43 and OPTN are associated with both familial and sporadic forms of ALS. However, the phenotypic variability is also pointed, and some types are strongly associated with frontotemporal lobar degeneration. It is essential to elucidate the mechanism of MND to clarify these problems.

In the past decade, several molecules associated with MND were detected using genetic, molecular biologic and pathologic methods. Numerous pathomechanistic evidences were added by the research of these molecules, and animal experimental models. For example, the studies using the mutant SOD1 mice revealed the non-cell autonomous degeneration in ALS, whereas researches on TDP-43 and FUS shed light on the roles of both protein and RNA metabolism in the motor neuron damage. Repeat-associated non-ATG (RAN) translation, a novel type of protein synthesis, also emerged from the studies on *c9orf72*.

Here, we focus on SOD1, TDP43, OPTN, FUS and *c9orf72* as key words for ALS. In this symposium, the leading authorities will introduce their up-to date results. Intriguingly, these molecules, at least partially, share common pathological changes, suggesting the salient pathway of the pathophysiology in ALS. We hope the audience will enrich understanding and get a hint of their research.

HT-10-1

Pathomechanisms and therapeutic
directions common to motor neuron
diseases



Department of Neuroscience and Pathobiology,
Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya
University

○Koji Yamanaka

Activation of glial cells has long been considered as secondary change in response to neurodegeneration, however, the recent studies using ALS mice revealed that glial cells actively contribute to neurodegeneration. Dominant mutations in *SOD1* gene are the frequent causes for inherited ALS. By the use of mutant SOD1 mice, we and others demonstrated that motor neurons and glial cells play distinct roles in onset and progression of "non-cell autonomous" neurodegeneration, respectively.

In this symposium, I will introduce our past achievements and recent progress in the roles of individual spinal cell-types in motor neuron diseases from the view of common mechanisms in sporadic and inherited ALS. Microarray analysis using our cell-type specific transcriptome identified significant number of genes and pathways enriched in glial cells of mutant SOD1 mice and sporadic ALS patients in common. As one of the misregulated genes in ALS astrocytes, we found that elevated levels of transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) in astrocytes showed detrimental role in ALS mouse models through interfering with the neuroprotective functions of microglia and T cells. On the other hand, proteotoxicity in the motor neurons is one of the common mechanisms in ALS. We demonstrated that enhancing the activities of molecular chaperone and protein degradation machinery protects motor neurons from mutant SOD1-mediated toxicities through activating *Sirtuin 1*, a longevity-related gene, or transducing Cystatin C, a component of Bunina bodies in ALS. These efforts will contribute to understand the pathomechanisms and develop therapies for sporadic and inherited ALS.

《略歴》

Koji Yamanaka received a degree in Medicine (M.D.) in 1992 and his Ph.D. in 2000 from Kyoto University, Japan. He undertook the postdoctoral position at University of California, San Diego, to conduct research in the pathogenic mechanism of motor neuron disease, amyotrophic lateral sclerosis (ALS). He took up his principal investigator position as Unit Leader at RIKEN Brain Science Institute, Japan, in 2006 for developing an ALS research team, and was promoted to Laboratory Head in 2009. In 2013, he was appointed as Professor of Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya University. Yamanaka studies the role of glial cells in neurodegenerative diseases, and also investigates the roles of RNA and protein quality control in neurodegeneration. He is a recipient of Carrier Developmental Grant from Muscular Dystrophy Association, USA (2004) and Year 2013 Award of Japanese Neurological Society, and other awards.

Hot Topics HT-10 : 運動ニューロン疾患の分子病態・治療法開発の最先端

5月22日 (金) 8:00~10:00 第1会場(朱鷺メッセ 2階 メインホールA)



HT-10-2

The molecular profiling of pathogenic TDP-43 for the antibody therapy

Department of Neurology, Kyoto University
Graduate School of Medicine

○Makoto Urushitani

Emerging evidence suggests the central roles of protein misfolding in the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis (ALS). In particular, TAR DNA-binding protein 43kDa (TDP-43) reportedly mediates various cascades, leading to motor neuron degeneration in ALS. In TDP-43 proteinopathy, several pathological and biochemical hallmarks have been identified, including aberrant mislocalization, ubiquitinated or phosphorylated inclusion formation in nucleus and cytosol, and fragmentation. However, these seem end- or by-products in the proteinopathy pathway, and there are missing links, how full-length TDP-43 is misfolded and transformed to pathogenic forms. Our approaches include protein structural medicine attempting to uncover regional dynamics or key domain, which can be targeted for therapeutic or diagnostic molecular targeting. In this talk, we present our strategies, which have successfully revealed pathogenic domains or epitopes for misfolded TDP-43, we proposed a new inclusion model through the aberrant assembly between RNA recognition motif 1 (RRM1). We also succeeded in generating monoclonal antibody, which recognizing mislocalized and aggregated forms of TDP-43, the epitope of which contain Glu246/Asp247, potential physiological dimer interface of RRM2. Interestingly, these residues are recognized by a ubiquitin ligase complex, which may serve to degrade fragmented forms of TDP-43. Our current progress on the intrabody therapy to eliminate only pathogenic forms of ALS-relevant proteins will also be presented.

《略歴》

1985-1991 Student, Faculty of Medicine, Kyoto University
1991-1992 Resident, Dept. of Neurology, Kyoto University Hospital
1992-1996 Staff Doctor, Dept. of Neurology, Sumitomo Hospital
1996-2000 PhD Student, Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine
2000-2003 Staff Scientist (Postdoctoral fellow), Brain Science Institute, RIKEN
2003-2006 Postdoctoral fellow of Laval University, c.o. Jean-Pierre Julien
2006-2009 Assistant Professor, Shiga-University of Medical Science (SUMS)
2009-2013 Associate Professor and Principal Investigator, SUMS
2013-present Associate Professor and Laboratory Head, Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine

Awards:

Fellowship of Canadian Institute of Health and Research (CIHR) (2005-2006)
Brain Star Award (2006); Canadian Institute of Health Science

Research interests

1. Structural analysis of Pathogenic protein of ALS
2. Development of antibody-mediated molecular targeting therapy for ALS-causal protein

HT-10-3

Optineurin in amyotrophic lateral sclerosis

Department of Epidemiology RIRBM Hiroshima
Univeristy

○Hideshi Kawakami

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a devastating disease, and over 10 % of the cases are familial. To clarify the mechanism of disease development and search for therapeutic drugs, it is important to identify causative genes. We identified optineurin (*OPTN*) as a causative gene for amyotrophic lateral sclerosis. We found three types of mutations in *OPTN*: a homozygous deletion of exon 5, a homozygous Q398X nonsense mutation and a heterozygous E478G missense mutation within its ubiquitin-binding domain. *OPTN* was previously identified as a gene for an open-angle glaucoma, and also later as Paget's disease of Bone. Optineurin negatively regulates the tumor necrosis factor- α -induced activation of nuclear factor kappa B signaling and nonsense and missense mutations abolished this inhibitory function. Optineurin protein with the missense mutation showed a cytoplasmic distribution different from that of the wild type protein. There are no obvious clinical symptoms specific to the optineurin mutations. However, severe brain atrophy was detected in patients with homozygous deletion. Neuropathologically, both patients with an E478G mutation and with a nonsense mutation showed transactive response DNA-binding protein of 43kDa (TDP43)-positive neuronal intracytoplasmic inclusions in the spinal motor neurons. Furthermore, Golgi fragmentation was identified in these patients' anterior horn cells. In addition, optineurin is colocalized with fused in sarcoma (FUS) in the basophilic inclusions of amyotrophic lateral sclerosis patients with FUS mutations and of basophilic inclusion body disease patients as well. These findings strongly suggest that optineurin is involved in the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis.

《略歴》

1984 Graduated from Hiroshima University Faculty of Medicine
1984 Kyoto University Graduate School of Medicine
1989 Residency in Utano National Hospital
1993 Faculty member in School of Medicine Hiroshima University
2003 Associate Professor in Department of Neurology, Hiroshima University Hospital
2005 Professor in Department of Epidemiology, Research Institute for Radiation Biology & Medicine, Hiroshima University

Hot Topics HT-10 : 運動ニューロン疾患の分子病態・治療法開発の最先端

5月22日 (金) 8:00~10:00 第1会場(朱鷺メッセ 2階 メインホールA)



HT-10-4

Quality loss of FUS is involved in the pathogenesis of ALS/FTLD

Department of Neurology, Nagoya University
Graduate School of Medicine

○Shinsuke Ishigaki, Gen Sobue

FUS is genetically and clinicopathologically linked to amyotrophic sclerosis (ALS) and frontotemporal lobar degeneration (FTLD). We found that FUS made a high-molecular weight complex in the nucleus of neurons which was uncompleted in the ALS-associated mutations. Splicing factor, proline- and glutamine-rich (SFPQ) was identified as a component of the high-molecular complex of FUS, and the interaction was deteriorated by disease-associated mutations in FUS. Pathological specimen analysis showed that there was a decrease of intranuclear co-localization of FUS and SFPQ in neurons at motor cortex and hippocampus of both familial and sporadic ALS/FTLD cases. Interestingly, both FUS and SFPQ regulate alternative splicing of *Maip1* gene at exon10 which generates two pathogenic isoforms of neural microtubule-associated protein tau (Tau) protein, three-repeat Tau (RD3) and four-repeat Tau (RD4). Silencing of FUS or SFPQ resulted in the increased ratio of RD4/RD3 in neurons. Wild-type FUS could reverse the alteration of Tau isoforms caused by FUS-silencing but disease-associated mutants could not. The ratio of RD4/RD3 was increased in the frontal cortex of ALS/FTLD cases which was accompanied with the decreased interaction between FUS and SFPQ. Morphological abnormality of neurite length was observed in FUS-silenced neurons, which was rescued by overexpression of wild-type FUS but not by disease-associated mutants. This aberrant morphology was also recovered by suppression of RD4. Next, we generated hippocampus specific FUS-knockdown and SFPQ-knockdown mice by injecting AAV expressing shRNA. These mice exhibited similar abnormal behaviors including aberrant anxiety, disinhibition, and hyper activity which mimicked FTLD-like behavioral impairments. The aberrant behaviors were rescued by co-silencing of RD4 in hippocampus. Thus, our findings suggest a pathophysiological link between FUS and Tau via SFPQ in ALS/FTLD through the regulation of RD4/RD3 isoforms.

《略歴》

EDUCATION

2002 Ph.D. (Doctor of Medical Science) in Neurology
Department of Neurology Nagoya University Graduate School of Medicine
1996 M.D., Nagoya University School of Medicine, Japan

CARRIER HISTORY

Apr 2010 to present Designated Assistant Professor, Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine
Sep 2005 to Mar 2010 Postdoctoral fellow, Program in Gene Function and Expression University of Massachusetts Medical School (Urano Lab.)
Apr 2004 to Aug 2005 Medical staff, Department of Neurology, Nagoya University School of Medicine
Sep 2002 to Mar 2004 Research resident, Japan Foundation for Aging and Health, Psychiatric and Neurological Diseases and Mental Health (Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science Department of Molecular Oncology)
Apr 2002 to Aug 2002 Research fellow, Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine
Apr 1996- Mar 1998 Resident, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital

HT-10-5

一般演題から採用

Evidence of a link between TDP-43 and dipeptide repeat protein in c9FTD/ALS

¹ Department of Neurology, Keio University
School of Medicine, ²Department of Anatomy, Keio University
School of Medicine○Mai Yamakawa^{1,2}, Daisuke Ito¹, Takao Honda²,
Ken-ichiro Kubo², Mariko Noda²,
Kazunori Nakajima², Norihiro Suzuki¹

Objectives: The expansion of the GGGGCC repeat in the *C9orf72* gene is the most common cause of both frontotemporal dementia (FTD) and amyotrophic lateral sclerosis (ALS) (c9FTD/ALS). Recently, it was reported that an unconventional mechanism of repeat-associated non-ATG translation arises from *C9orf72* expansion. Translated products of sense and anti-sense transcripts from the expanded *C9orf72* repeat, i.e., the dipeptide repeat protein (DRP) of glycine-alanine (poly-GA), -proline (poly-GP), -arginine (poly-GR), proline-arginine (poly-PR), and -alanine (poly-PA) are deposited in the brains of c9FTD/ALS. However, the pathological significance of DRP remains unknown. **Methods:** We generated synthetic cDNAs encoding 100 repeats of DRP avoiding GGGGCC repeats and evaluated the effects of DRP without RNA toxicity *in vitro* and *in vivo*. **Results:** The poly-GA protein formed highly aggregated ubiquitin/p62-positive inclusion bodies in neuronal cells. In contrast, the highly basic proteins poly-GR and PR formed unique ubiquitin/p62-negative cytoplasmic inclusions, which recruit TDP-43. The evaluation of cytotoxicity revealed that overexpressed poly-GA, GP, and GR impair the ubiquitin-proteasome system (UPS), resulting in an increase of TDP-43 levels, and enhanced the sensitivity to a proteasome inhibitor. **Conclusion:** The present data indicate that DRPs are cytotoxic, possibly via UPS dysfunction and directly lead TDP-43 proteinopathy in c9FTD/ALS.

《略歴》

6th year at Keio University School of Medicine

Hot Topics HT-11 : The cutting edge of Clinical Application of TMS

5月22日 (金) 8:00~10:00 第5会場(朱鷺メッセ 3階 302)



Chairs :

Yoshikazu Ugawa (Department of Neurology, School of Medicine, Fukushima Medical University)

Ryusuke Kakigi (Department of Integrative Physiology, National Institute for Physiological Sciences)

In this hot topics, we select five brand new issues in transcranial magnetic stimulation (TMS) research field; one single pulse stimulation method and four repetitive TMS (rTMS) methods.

Dr. Vucic and others studied more than 300 patients suspected to have ALS from three hospitals for neuromuscular disorders by threshold tracking TMS method. They showed this method is able to detect the corticospinal tracts dysfunction even in early stage ALS patients and conclude that this method is useful to differentiate early stage ALS patients from non-ALS patients.

Dr. Siato and others show that rTMS over the motor cortex (M1) significantly relieves the neuropathic pain transiently without any side effects. They also report the foot pain relief by rTMS of leg motor cortex using a deep rTMS machine. They conclude that rTMS of M1 must be useful for neuropathic pain treatment.

The other three speakers give a talk about some aspects of quari-pulse stimulation (QPS) originally reported by Hamada et al.

Dr. Ugawa introduces the basic issues about QPS. After brief description of QPS, he will show the enhancement of bidirectional plasticity (LTP/LTD) by L-DOPA intake in normal subjects and also influences on the plasticity by some other anti-PD drugs. He also describes the abnormality of plasticity in PD patients. Smaller inter-individual variability of QPS supports the robustness of QPS.

Dr. Hanajima and others studied the age effect on the variability of QPS, and showed the higher variability in older subjects as compared with younger ones. The plasticity of brain, flexibility of brain, decrease in older subjects.

Dr. Konishi and others studied QPS effects on stop-signal task performances and also fMRI activities. QPS affected their performances and fMRI activities bidirectionally in consistent with already known results of QPS. Based on these results of two techniques, they suggest that the stop-signal task performance would be done through indirect pathways in basal ganglia.

HT-11-1

rTMS treatment for neuropathic pain



¹Department of Neuromodulation and Neurosurgery, Osaka University Graduate School of Medicine,

²Department of Neurosurgery, Osaka University Graduate School of Medicine

○Youichi Saitoh^{1,2}, Koichi Hosomi^{1,2}, Takeshi Shimizu²

There is little evidence for multi-session repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on pain relief in patients with neuropathic pain (NP), although single-session rTMS was suggested to provide transient pain relief in NP patients. We aimed to assess the efficacy and safety of ten daily rTMS in NP patients. We conducted a randomized, double-blind, sham-controlled, crossover study at seven centers. Seventy NP patients were randomly assigned to two groups. A series of ten daily 5Hz-rTMS (500 pulses/session) of primary motor cortex (M1) or sham stimulation was applied to each patient with a follow-up of 17 days. The primary outcome was short-term pain relief assessed using a visual analogue scale (VAS). The secondary outcomes were short-term change in the short-form of the McGill pain questionnaire (SF-MPQ), cumulative changes in the following scores (VAS, SF-MPQ, the patient global impression of change scale (PGIC), and the Beck depression inventory (BDI)), and the incidence of adverse events. Analysis was by intention-to-treat. This trial is registered with the UMIN Clinical Trials Registry. Sixty-four NP patients were included in the intention-to-treat analysis. The real rTMS, compared with the sham, showed significant short-term improvements in VAS and SF-MPQ scores without a carry-over effect. PGIC scores were significantly better in real rTMS compared with sham during the period with daily rTMS. There were no significant cumulative improvements in VAS, SF-MPQ, and BDI. No serious adverse events were observed. Our findings demonstrate that daily high-frequency rTMS of M1 is tolerable and transiently provides modest pain relief in NP patients.

In addition, we would like to introduce our experience of deep rTMS system for foot neuropathic pain.

【略歴】

Education:

1982 M.D., Osaka University
1986 Ph.D., Osaka University Graduate School

Employment and Training:

1982.4 Graduate Course, School of Medicine, Osaka University, Osaka, Japan
1986.4 Investigator, Department of Neurosurgery, School of Medicine, Osaka University, Osaka, Japan
1986.7 Department of Neurosurgery, Kansai Rosai Hospital
1988.7 Department of Neurosurgery, Hanwa Kinen Hospital
1989.1 Post-doctoral fellow, Mount Sinai Hospital, New York, U.S.A.
1991.4 Post-doctoral fellow, Institute of Primate, Wisconsin, U.S.A.
1992.4 Investigator, Department of Neurosurgery, School of Medicine, Osaka University, Osaka, Japan
1993.4 Assistant Professor, Department of Neurosurgery, School of Medicine, Osaka University, Osaka, Japan
1999.7 Department of Neurosurgery, Osaka Rosai Hospital
2001.1 Assistant Professor, Department of Neurosurgery, School of Medicine, Osaka University, Osaka, Japan
2002.2 Instructor, Department of Neurosurgery, School of Medicine, Osaka University, Osaka, Japan
2007.2 Associate Professor and Vice Director, Department of Neurosurgery, School of Medicine, Osaka University, Osaka, Japan
2009.4 Hospital Professor, Osaka University Hospital
2010.7 Professor, Department of Neuromodulation and Neurosurgery, Center for Advanced Science and Innovation, Osaka University
2014.4 Professor, Department of Neuromodulation and Neurosurgery, Graduate School of Medicine, Osaka University

License:

1982.5 National License for Medicine
1986.3 Ph.D., Osaka University
1988.7 Specialist in Neurosurgery (admitted by Japan Neurological Society)

Award:

1986 Awarded the Galénos Prize (the Prize of Japan Neurological Society)
2001.11 Awarded the Medical Research Subsidy by the Japan Medical Association
2002.9 Awarded the Thesis Prize in 2002 by the Clinical Electron Microscopy Society of Japan
Professor Eiji Saitoh is a certified physiatrist, Executive Vice President of Fujita Health University, and Professor and Chairperson of Department of Rehabilitation Medicine I, School of Medicine, Fujita Health University, Aichi, Japan.
He is also Adjunct or Visiting Professor of Johns Hopkins University, Kyoto Prefectural University of Medicine, Tokyo Medical and Dental University, and Executive Board Member of National Center for Geriatrics and Gerontology.
He graduated from Keio University in 1980, and got DMSc (PhD) from Keio University in 1991.
Now, he serves several roles in rehabilitation medicine in Japan; Deputy Chairperson and Board Member of Governors, Japanese Association of Rehabilitation Medicine; Chairperson, Japan Council on Rehabilitation Education; Board Member of Governors, Japanese Society for Neural Repair and Neurorehabilitation; etc.
Especially he is interested in dysphagia, motion analysis, orthosis, robotics, locomotion, exercise science, and psychology.

Hot Topics HT-11 : The cutting edge of Clinical Application of TMS

5月22日 (金) 8:00~10:00 第5会場(朱鷺メッセ 3階 302)

E

HT-11-2

A new protocol for plasticity induction in human brain



Department of Neurology, School of Medicine,
Fukushima Medical University

○Yoshikazu Ugawa

The neuroplasticity supports our nervous system to make flexible modulations in response to environmental or other conditions. I introduce a newly developed quadripulse stimulation (QPS) for plasticity induction in human brain.

What's QPS?

One stimulation burst consisting of four monophasic pulses is given every five seconds for 30 minutes. It finally gives 360 bursts (1440 pulses) in one session. After QPS the stimulated cortical area excitability is bidirectionally modulated depending on the interval of magnetic pulses. Short interval QPS potentiates the target area and longer interval QPS depresses it. QPS at interval of 5ms (QPS5) induces LTP and QPS50 LTD most effectively in the human primary motor cortex (M1).

Dopamine/Dopamine agonists/zonisamide and plasticity

Dopamine enhances both LTP and LTD. To study the relation between dopamine and QPS, we compared LTP/LTD effect between baseline condition and the condition after L-Dopa intake in normal volunteers. Dopamine enhanced both LTP of QPS5 and LTD of QPS50. In contrast, dopamine agonists had no significant influence. D1 is requisite for LTP enhancement, both D1 and D2 are required for LTD enhancement, and agonist has D2 effect. These may explain the lack of influence by agonist. Zonisamide has similar modulation influence on LTP by QPS.

Neuroplasticity in PD

In PD patients, QPS induced neither LTP nor LTD like, which were normalized by L-DOPA.

Variability of QPS

Interindividual variability is one topic and no data have been reported on QPS. In QPS5, the responder rate was 85% and non-responder rate was 15% based on the criteria of a previous paper. Normal range of MEP size ratio after sham stimulation was 0.77-1.17. Based on these values, 85% was expected responder, 9% non-responder and 6% opposite responder. In QPS50, 90% was responder and 10% non-responder. Following new criteria, 67% was expected responder, 30% non-responder and 3% opposite responder. These results support the robustness of QPS effects.

《略歴》**PROFESSIONAL EXPERIENCE**

1978-2007: Department of Neurology, the University of Tokyo
(July, 1987 - December, 1989 under Professor Marsden at the Institute of Neurology, Queen Square, London)
May, 2007- present: Professor and Chairman, Department of Neurology, School of Medicine, Fukushima Medical University

MEMBERSHIPS

International Federation of Clinical Neurophysiology (IFCN)
Secretary of International Federation of Clinical Neurophysiology (IFCN)
Movement Disorders Society
Asian Oceania Section of the movement disorders society
Executive committee, treasurer 2013 -
Japanese Society of Neurology executive board members
Japanese Society of Clinical Neurophysiology executive board members
Movement disorders society, Japan executive board members, President elect 2013 - and others
Editorial Boards
Clinical Neurophysiology Editorial board (2003/03 -
Associate editor (2006/07 -
Movement disorders (2006/02-2009)
The cerebellum (2007-
Frontiers in human neuroscience 2012~ and others

HT-11-3

Diagnostic utility of threshold-tracking TMS in ALS



Westmead Hospital, University of Sydney,
Australia

○Steve Vucic

The diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) remains problematic, with significant diagnostic delays. The present study assessed the diagnostic utility of a novel threshold tracking transcranial magnetic stimulation (TMS) technique in ALS.

Methods

A prospective study was undertaken on patients referred to three neuromuscular centres in Sydney, Australia between January 1 2010 and March 1 2014. The study was performed in accordance with the STARD criteria. Inclusion criteria included: (i) Definite, probable, or possible ALS as defined by the Awaji criteria; (ii) Pure motor disorder with clinical features of upper and lower motor dysfunction in at least one body region progressing over a 6 month follow-up period; (iii) Neuromuscular disorder mimicking ALS (non-ALS). All subjects underwent threshold tracking TMS at recruitment, with the reference standard being the Awaji criteria. The primary outcome measure was the sensitivity and specificity of TMS in differentiating ALS from non-ALS.

Findings

In total, 333 patients were studied and 281 patients satisfied the inclusion criteria. 209 patients were eventually diagnosed with ALS and 68 with NALS. The threshold tracking TMS technique reliably differentiated ALS from NALS with sensitivity of 73.08% (95% CI: 66.51-78.98%) and specificity of 80.88% (69.53-89.40%) at an early stage in the disease process with mean disease duration at time of testing being 16.7 ± 1.1 months.

Interpretation

The threshold tracking TMS technique reliably distinguishes ALS from non-ALS, and could represent a useful diagnostic investigation when combined with the Awaji criteria to prove upper motor neuron dysfunction at early stages of ALS.

Funding

This study was supported by research grant from the Motor Neuron Disease Research Institute of Australia and the National Health and Medical Research Council of Australia

《略歴》

Steve Vucic is a Professor in the Faculty of Medicine, University of Sydney, Director of Neurophysiology and Consultant Neurologist at Westmead Hospital in Sydney. After completing his clinical training in Neurology, he undertook further training in clinical and research neurophysiology at the Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School Boston. Upon his return to Australia, he undertook a PhD thesis titled "Pathophysiology of amyotrophic lateral sclerosis". A/Prof Vucic has received a number of research awards including the ANZAN Young Investigator Prize in 2007, the J.G. Golseth Young Investigator Prize of the American Academy of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine in 2007, The University of Sydney Medal for excellence in Medical Research in 2008 and most recently the M.A.B. Brazier Young Investigator Award in Clinical Neurophysiology in 2010. More recently he has been awarded the Sir Zelman Cowen Medical Fund Prize for discoveries in ALS. In 2007 Prof Vucic was appointed as staff-specialist in neurology at Westmead Hospital where he has established a dedicated neurophysiology fellowship and research programme. His major area of research interest is in the field of neurophysiology, neurodegenerative diseases, and neuroimmunology in particular assessment of cortical function in amyotrophic lateral sclerosis and multiple sclerosis.

Hot Topics HT-11 : The cutting edge of Clinical Application of TMS

5月22日 (金) 8:00~10:00 第5会場(朱鷺メッセ 3階 302)

E

HT-11-4

Neuroimaging study of quadripulse stimulation (QPS)



Department of Physiology, Juntendo University

School of Medicine

○Seiki Konishi

The quadripulse stimulation (QPS) is reported to attain long-lasting effects on cortical excitability for about 30 min to 2 h after the stimulation, which is much longer than that induced by conventional rTMS (ca. 15 min), and is capable of inducing excitatory (inter-pulse interval: 5 ms) or inhibitory (inter-pulse interval: 50 ms) effects. The author and colleagues, under supervision by Prof. Ugawa's research group, have combined the QPS with functional MRI to examine its behavioral effects, as well as its effects on neuroimaging parameters such as the brain activity during performance of cognitive tasks and the resting-state functional connectivity (RSFC). Excitatory QPS applied to the stop-signal task induced heightened behavioral performance and brain activity, whereas inhibitory QPS induced lowered behavioral performance and brain activity. In the same QPS conditions, excitatory QPS induced increased RSFC and inhibitory QPS induced decreased RSFC. However, in another QPS condition, effects of QPS on RSFC showed a reversed pattern. Functional significance of the results, together with the results from other recent studies using rTMS, will be discussed.

《略歴》

1989-1995 The University of Tokyo School of Medicine (MD: 1995)
 1995-1999 Department of Physiology, The University of Tokyo School of Medicine (PhD: 1999) (Supervised by Prof. Yasushi Miyashita)
 1999-2000 Post-doctoral Fellow at Washington University (Supervised by Prof. Randy Buckner)
 2000-2004 Research Associate, Department of Physiology, The University of Tokyo School of Medicine
 2004-2006 Lecturer, Department of Physiology, The University of Tokyo School of Medicine
 2006-2013 Associate Professor, Department of Physiology, The University of Tokyo School of Medicine
 2013-Present Professor, Department of Physiology, Juntendo University School of Medicine

HT-11-5

一般演題から採用

Age dependency of the LTP like effect by quadri-pulse stimulation (QPS) over M1



¹Department of Neurology, Kitasato University school of Medicine, ²Department of Neurology, The University of Tokyo, Tokyo, ³Department of Neurology, Fukushima Medical University, Fukushima

○Ritsuko Hanajima¹, Nobuyuki Tanaka²,
 Ryosuke Tsutsumi¹, Hiroyuki Enomoto³,
 Kouichiro Nakamura³, Mitsunari Abe³,
 Shunsuke Kobayashi³, Masashi Hamada²,
 Takahiro Shimizu², Yasuo Terao²,
 Yochikazu Ugawa³

Introduction: The neuro-plasticity is able to be induced in by non-invasive brain stimulation (NIBS) such as repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the human brain. The inter-individual variability (IIV) of those effects is one of topics in this field because almost half participants do not show expected plasticity after some NBS methods; theta burst stimulation (TBS) and paired associative stimulation (PAS) ("non-responder"). In this paper, we studied the age dependency of LTP like effect by QPS which may partly explain its IIV.

Methods: The subjects were 92 healthy volunteers (Group1: 16 participants around 35 years of age, Group2: 23 round 45yrs and Group3: 53 around 65yrs). We gave repeated bursts of four monophasic TMS pulses separated by inter-pulse intervals of 5ms every 5sec for 30minutes (QPS-5). We measured 10 MEPs before and at 6 time points after QPS up to 30minutes. We evaluated all the subjects as a responder or non-responder following a previous paper's criteria. "Non-responder" was defined as the ones whose average MEP ratio (5-30 minutes) was equal or less than 1. We also compared the degree of MEP enhancement between the above three groups.

Results: Among all participants, the rate of responders was 68% (non-responders 32%), which was greater than previously reported values of other plasticity induction methods. The rate of responders was 88% (non-responder 12%) for Group 1, 74% (non-responder 26%) for group 2 and 58% (non-responder 42%) for group 3. The average size ratio (5-30 minutes) was 1.54, 1.74 and 1.25 for group 1, 2, 3, respectively. The older the subjects were, the smaller was the size ratio.

Conclusion: The age of the subject considerably affected the LTP like effect induced by QPS. QPS induces the LTP like effect more constantly than other NIBS methods.

《略歴》

Academic Qualifications: M.D., Ph.D.

Education and Training
 Yokohama City University, School of Medicine: MD
 The University of Tokyo, Graduate School of Medicine: Ph.D.

Junior Resident: Toranomon Hospital
 Clinical Fellow: The University of Tokyo Hospital

Professional Experience
 Jan 2001~December 2003
 Research Fellow: Toronto Western Hospital, the University of Toronto
 Dec 2003~April 2007
 Project Research Associate of "21st century COE program "Center for Integrated Brain Medical Science" : Department of Neurology, University of Tokyo Hospital
 May 2007~March 2014
 Assistant Professor: Department of Neurology, the University of Tokyo Hospital
 March 2014~Present
 Lecturer: Department of Neurology, Kitasato University School of Medicine

Hot Topics HT-12 : 日本神経化学学会企画シンポジウム : グリアからみた神経疾患

5月22日 (金) 8:00~10:00 第12会場(ホテル日航新潟 4階 朱鷺A)

公募 日

Chairs :

Hiroko Baba (Department of Molecular Neurobiology,
School of Pharmacy, Tokyo University
of Pharmacy and Life Sciences)

Schuichi Koizumi (Interdisciplinary Graduate School
of Medicine, University of
Yamanashi / CREST, JST)

脳科学の長い歴史の中で、これまで常に「神経細胞が主役、グリアは脇役」でした。しかし、この10数年の間に正常あるいは病態時の脳におけるグリアの重要性が明らかになってきました。このシンポジウムでは、「グリアからみた神経疾患」と題して神経疾患に対するグリアの役割を知る機会にしたいと考えています。

グリアgliaという総称は、Virchowによってギリシア語のglue (膠, のり) から名付けられました。中枢神経系の主要なグリアには、アストロサイト、ミクログリアとオリゴデンドロサイトがあります。アストロサイトは、まさにglueの名前の由来どおり、細胞間のスペースをうめ、シナプスやランビエ絞輪、脳表あるいは血管周囲などを覆い、脳内ホメオスタシスおよび神経回路の機能維持に重要な役割を果たします。オリゴデンドロサイトは神経軸索を覆うミエリンを形成すると共に、軸索機能に対して様々に影響することが知られています。一方、ミクログリアは病態時だけでなく、正常時の脳機能やホメオスタシスに大きく関わっていることが分かってきました。また、神経疾患におけるグリアの関わりもわかってきています。

日本神経化学会は、昭和33年に学会の前身である「神経化学、体液病理懇談会」として発足しました。それ以来、「神経系の基礎と臨床の連携」「分子レベルからの脳の理解と病態の解明」を目標に活動を続けています。これまでに、今回の大会長である西澤正豊先生をはじめ数多くの神経内科や精神科の臨床医の方々にも学会員としてご活躍いただきました。神経疾患に対する理解はこの数十年の間に大きく進みましたが、臨床への応用を考えると、まだまだ研究が必要です。そのためには、基礎研究者と臨床研究者および臨床医とのコラボレーションがこれからも重要となります。今回は、大会長およびプログラム委員会のご厚意により、「日本神経化学学会企画シンポジウム」が実現しました。このシンポジウムを通じて、グリアの重要性に関してより多くの方々に関心を持っていただきたいと思います。

HT-12-1

Glia-mediated ischemic tolerance

¹Interdisciplinary Graduate School of Medicine,
University of Yamanashi, ²CREST, JST

○Schuichi Koizumi^{1,2}



Preconditioning (PC) using a preceding sublethal ischemic insult is an attractive strategy for protecting neurons by inducing ischemic tolerance in the brain. Although the underlying molecular mechanisms have been extensively studied, almost all studies have focused on neurons. Here, using a middle cerebral artery occlusion model in mice, we show that astrocytes play an essential role in the induction of brain ischemic tolerance. PC caused activation of glial cells without producing any noticeable brain damage. The spatiotemporal pattern of astrocytic, but not microglial, activation correlated well with that of ischemic tolerance. Interestingly, such activation in astrocytes lasted at least 8 weeks. Importantly, inhibiting astrocytes with fluorocitrate abolished the induction of ischemic tolerance. To investigate the underlying mechanisms, we focused on the P2X7 receptor as a key molecule in astrocyte-mediated ischemic tolerance. P2X7 receptors were dramatically upregulated in activated astrocytes. PC-induced ischemic tolerance was abolished in P2X7 receptor knockout mice. Moreover, our results suggest that hypoxia inducible factor-1 α , a well-known mediator of ischemic tolerance, is involved in P2X7 receptor-mediated ischemic tolerance. Unlike previous reports focusing on neuron-based mechanisms, our results show that astrocytes play indispensable roles in inducing ischemic tolerance, and that upregulation of P2X7 receptors in astrocytes is essential.

《略歴》

Professor, Dept Neuropharmacol, Interdisciplinary Grad Sch Med, Univ Yamanashi (2007-present)
Lab Chief, NIHS, Tokyo (2000-2006)
Posdoc, Univ Cambridge, Cambridge, UK. (1996-1999)
Posdoc, Human Health Science Foundation (1992-1995)
Ph.D., Kyushu Univ, Fukuoka, 1992 (Neuropharmacology)
B.S., Kyushu Univ, Fukuoka, 1987 (Pharmacology)

Representative publication

- Hirayama, Y. et al. (2015) Astrocyte-mediated ischemic tolerance. *J Neurosci*. 35, 3794-3805.
- Imura, Y. et al. (2013) Microglia release ATP by exocytosis. *Glia*, 61, 1320-1330.
- Shinozaki, Y. et al. (2009) Direct observation of ATP-induced conformational changes in single P2X₄ receptors. *PLoS Biology*, 7, e103.
- Koizumi, S. et al. (2007) UDP acting at P2Y₆ receptors is a novel mediator of microglial phagocytosis. *Nature*, 446, 1091-1095.
- Koizumi S. et al. (2003) Dynamic inhibition of excitatory synaptic transmission by astrocyte-derived ATP in hippocampal cultures. *PNAS*, 100, 11023-11028.

Awards

2009 Japan Academy Medal
2009 Japan Society for the Promotion Science Prize
2003 First Prize for Young Researchers of Japanese Society for Neurochemistry.

Hot Topics HT-12 : 日本神経化学学会企画シンポジウム : グリアからみた神経疾患

5月22日 (金) 8:00~10:00 第12会場(ホテル日航新潟 4階 朱鷺A)

公募 日

HT-12-2

Microglia in Neurological Disorders

Department of Neuroimmunology, Nagoya University

○Akio Suzumura



Microglia may be involved in a variety of neurological disorders. In neuroimmunological disorders, such as multiple sclerosis (MS), microglia play a critical role in the development of the disease, either as antigen presenting cells or effector inflammatory cells. Recent evidences suggested that microglia also play a pivotal role on the development of neurodegenerative disorders, such as Alzheimer disease, Parkinson disease, amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and so on. In addition, microglia may also play roles in the development of ischemic, epileptic disorders, and neuropathic pain. There, microglia are key cells to regulate neuroinflammation. We have shown that there are various types of mutual signals between neurons and microglia. Thus, to investigate the neuron-microglia interaction is very important not only for the understanding of pathophysiology of neurological disorders, but also for the development of novel therapeutic strategies. In this symposium, I would like to introduce possible microglia-mediated mechanisms in various neurological disorders and potential therapeutic strategies against it.

《略歴》

Akio Suzumura, MD, PhD, graduated from Gifu University, School of Medicine in 1975. After getting PhD degree at Department Neurology, Nagoya University, School of Medicine in 1983, he had worked for Department of Neurology, University of Pennsylvania as a post-doctoral fellow until 1987. There, he established the methods for isolation of oligodendrocytes and microglia and had studied immunological functions of glial cells. He became an assistant professor in Department of Neurology, Fujita Health University in 1987, and an associate professor in Department of Neurology, Nara Medical University in 1995. He became Professor and Chairman in Department of Neuroimmunology, Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya University in 2001, and currently a vice president of the Institute. He had been a president of Japanese Society of Neuroimmunology (2008-2012). He is currently an Editor-in-Chief of *Clinical and Experimental Neuroimmunology*, an Academic Editor of *PLoS ONE*. His current interest is neuron-glia interactions in both physiological and pathological conditions.

HT-12-3

Role of astrocyte in myelin formation and maintenance

¹Division of Neurobiology and Bioinformatics, National Institute for Physiological Sciences (NIPS), ² Department of Neuropsychiatry, School of Medicine, Keio University

○Kazuhiro Ikenaka¹, Shouta Sugio¹, Kenji F Tanaka²



Astrocyte had been considered to be a supporting cell for neuronal and brain functions. However recent studies unveiled active role of astrocyte in the brain function, such as to modulate synaptic transmission and blood flow, while little is known about its role in white matter development and/or maintenance. There are some inherited leukoencephalopathies that implicated astrocyte dysfunction in human: Alexander disease (AlexD), megalencephalic leukoencephalopathy with subcortical cysts (MLC). AlexD and MLC are caused by mutations in the glial fibrillary acidic protein (GFAP) and the Mlc1 gene, respectively. Both genes are exclusively expressed by astrocytes, and mutations in these genes result in leukoencephalopathy that is sometimes associated with myelin abnormality. Therefore, astrocytes could be involved in the white matter development. To investigate relationship between astrocytes and myelin, we generated transgenic mice that are targeted to GFAP and MLC1 genes. AlexD model mouse that expresses mutant GFAP gene in astrocytes displayed GFAP aggregates called Rosenthal fiber (Rf), a pathological hallmark of AlexD. Rf was closely distributed to regions corresponding to the endogenous GFAP expression. However, neither leukoencephalopathy nor myelin abnormality were observed in the AlexD model mouse. Next, we generated Mlc1 overexpressing mouse by using tet-off system enabling us to induce additional Mlc1 expression in an astrocyte-specific manner. Mlc1 overexpressing mouse displayed early-onset leukoencephalopathy that appeared postnatal first week and persisted to the adult stage without progressive lethality. Electron microscopic study indicated that both myelin splitting and swollen shape-astrocyte were present in the white matter legion, and astrocyte swelling was closely correlated to the Mlc1 overexpression. Our data suggested that Mlc1 overexpressing mouse is a useful model to examine the relationship between astrocytes and myelin formation/maintenance.

《略歴》

1980 Graduated from the doctoral course at Osaka University, PhD.
1980 Instructor at Institute for Protein Research, Osaka University.
1991 Associate Professor at Institute for Protein Research, Osaka University.
1992 Professor, National Institute for Physiological Sciences (NIPS).

Hot Topics HT-12 : 日本神経化学学会企画シンポジウム : グリアからみた神経疾患

5月22日 (金) 8:00~10:00 第12会場(ホテル日航新潟 4階 朱鷺A)

公募日

HT-12-4

Regulation of myelination in brain



Department of Molecular Neurobiology, School of Pharmacy, Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences

○Hiroko Baba

Myelin is a multilayered membrane structure that is required for saltatory conduction of nerve impulses. Myelin also has other functions, including formation and maintenance of axonal domains, regulation of axonal transport, and supply of metabolites and neurotrophic factors. This membrane is formed by oligodendrocyte in the CNS and Schwann cells in the PNS. During development, oligodendrocyte precursor cells (OPCs) are produced in the restricted regions of the CNS and migrate along axons to the places where they proliferate and differentiate into mature oligodendrocytes to form myelin. In culture system, OPCs can be differentiated into mature oligodendrocytes and form myelin-like membrane sheets without axonal influence, suggesting that they can intrinsically promote their differentiation. In contrast, exogenous signals from axons and astrocytes control myelination *in vivo*. Activated microglia appears in white matter at the same developmental stage. Recently, we found that mice lacking the gene that is highly expressed in activated microglia showed delay of myelination in the CNS, suggesting that microglia also has a role in myelination. In this symposium, cell-autonomous and extrinsic controls of myelination and possible role in remyelination are discussed.

《略歴》

Graduated from Yamagata University, School of Medicine; Junior Resident of Internal Medicine at Yamagata University; Resident, Staff Neurologist in Niigata University (obtained the Board of Neurology from Japanese Society of Neurology); Research Fellow at NIH (1990-1994, Dr. RH Quarles), USA; Research Fellow of the National MS Society at UCLA (1990-1994, Dr. WB Macklin), USA; Research Associate at National Institute for Physiological Sciences, Japan (1994-1998); Assistant Professor, Associate Professor at Nagoya City University (1998-2000); Present status (2001-). Research Field: Myelin Biology and Demyelinating Diseases.

Hot Topics HT-13 : Current concept of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD)

5月22日 (金) 13:30~15:30 第4会場(朱鷺メッセ 3階 301)

E

Chairs :

Jun-ichi Kira (Department of Neurology, Neurological Institute Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University)

Masaaki Niino (Department of Clinical Research, Hokkaido Medical Center)

Neuromyelitis optica (NMO) is an inflammatory disorder of the central nervous system characterized by severe, immune-mediated demyelination and axonal damage that predominantly targets the optic nerves and spinal cord. There is a possibility that neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSd) include heterogeneous diseases, and some patients differentially diagnosed with NMOSd are positive for the myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) antibody. The clinical features of patients who are MOG antibody-positive are distinct. The use of NMO-immunoglobulin G (IgG)/Aquaporin-4 (AQP4) antibody, an NMO-specific autoantibody, was first reported in 2004; thereafter, the role of this antibody in the pathogenesis of NMO has been investigated in detail. However, it has been reported that 10%–40% of patients with a clinical diagnosis of NMO are seronegative for the AQP4 antibody. The cause of NMO is unknown; however, recent advances in clinical and basic science studies on NMOSd have been remarkable. In particular, extensive immunopathological studies in NMOSd have recently revealed new findings. With respect to advances in clinical aspects, the International Panel of NMO Diagnosis (IPND) has initiated deliberations to revise the diagnostic criteria for NMOSd, and these criteria are expected to be published this year. Novel therapeutic approaches for NMOSd are also being investigated, and several clinical trials are ongoing. In this session, four distinguished speakers will summarize the recent clinical and basic science advances in NMOSd and discuss unresolved issues associated with this condition.

HT-13-1

International Consensus Diagnostic Criteria of NMO Spectrum Disorder



¹ Mayo Clinic, Rochester MN, USA, ² Guthy Jackson Charitable Foundation

○Brian G. Weinshenker¹,

International Panel of NMO Diagnosis²

The International Panel of NMO Diagnosis (IPND), sponsored by the Guthy Jackson Charitable Foundation, convened over two years ending Nov, 2013 to revise the diagnostic criteria for neuromyelitis optica. Revisions were necessary considering the growing importance of serology in diagnosis of neuromyelitis optica, which permits diagnosis after the first symptom in seropositive individuals; recognition of an extended spectrum of clinical presentations including limited forms of neuromyelitis optica (e.g. recurrent transverse myelitis) and neuromyelitis optica syndromes affecting or even presenting in the brain. The key recommendations of the committee include:

1. Adopt the term neuromyelitis optica spectrum disorder as an umbrella term for neuromyelitis optica and other syndromes that may be associated with neuromyelitis optica
2. Stratify the diagnosis based on serostatus for aquaporin-4 autoantibodies, requiring more rigorous evidence for dissemination in space and additional MRI requirements for seronegative individuals. A single neurological syndrome, even if affecting neither optic nerve nor spinal cord, suffices in a seropositive individual.
3. While no clinical association or radiologic or laboratory finding is pathognomonic nor excludes the diagnosis, certain associations increase the likelihood of NMO diagnosis (e.g. comorbid systemic lupus erythematosus) and other "red flags" reduce the likelihood (e.g. progressive course; comorbid cancer, sarcoidosis or chronic infection)
4. The same criteria are appropriate for children as well as adults.
5. Opticospinal MS is a historically important term, but one that is ambiguous and is superseded by neuromyelitis optica spectrum disorder where criteria are met.

The new criteria for neuromyelitis optica spectrum disorder will facilitate communication and research. However validation is important and a number of validation strategies have been proposed by the panel.

《略歴》

Brian G. Weinshenker is Professor of Neurology and Consultant at Mayo Clinic, Rochester MN. Dr. Weinshenker's major research interests are directed at the understanding of inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system including multiple sclerosis including: 1) natural history of multiple sclerosis; 2) genetics of multiple sclerosis and neuromyelitis optica; and 3) classification, diagnosis, and treatment of severe inflammatory demyelinating syndromes of the central nervous system including Devic's syndrome (neuromyelitis optica). He was awarded the John J. Dystel award for multiple sclerosis research in 2011 by the American Academy of Neurology and National Multiple Sclerosis Society (USA).

Hot Topics HT-13 : Current concept of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD)

5月22日 (金) 13:30~15:30 第4会場(朱鷺メッセ 3階 301)

E

HT-13-2

Immunopathology of NMO



Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University

○Izumi Kawachi, Masatoyo Nishizawa

Neuromyelitis optica (NMO) and multiple sclerosis (MS) are the two main autoimmune and inflammatory diseases of the central nervous system (CNS). Whether NMO is a variant of MS or a separate entity has long been debated, because optic neuritis, myelitis, and inflammatory demyelination are common features in both diseases. However, detection of NMO immunoglobulin G autoantibody, which targets the water channel aquaporin-4 (AQP4; the main channel regulating water homeostasis in the CNS), in the serum of patients with NMO distinguishes NMO from MS with stringent diagnostic accuracy. Currently, NMO is widely recognized as a distinct, relapsing, autoimmune disease that can be distinguished from MS based on the epidemiological, clinical, radiological, immunological, and pathological evidences. Pathological hallmarks of myelitis and optic neuritis in NMO are pattern-specific loss of AQP4 immunoreactivity (IR) and intense vasocentric immune complex depositions with activated complements. These findings in the spinal cord and optic nerves are identical in the limited form and definite form of NMO. Recently, cortical gray matter (GM) lesions have been shown to be evident in NMO brains and are distinct from MS brains. Neuronal loss in cortical layers II, III, and IV with nonlytic reaction of AQP4-negative astrocytes in layer I, massive activation of microglia in layer II, and meningeal inflammation in NMO brains. All NMO cases show no evidence of cortical GM demyelination or ectopic B-cell follicle-like structures in the meninges. These data indicate that pathological processes consist not only of inflammatory demyelinating events characterized by pattern-specific loss of AQP4 IR in the spinal cord and optic nerves, but also of cortical neurodegeneration in NMO brains. An increase in knowledge of the structure and pathomechanism of NMO will likely result in a more targeted pharmacotherapeutic approach to these diseases.

《略歴》

Izumi Kawachi, M.D., Ph.D. is a Lecturer in Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University. She is a councilor of the Japanese Society for Neuroimmunology (JSNI); a member of the American Association of Immunologists; a member of the American Academy of Neurology; a member of the Japanese Society of Immunology; a member of the Japanese Society of Neurology. She is a recipient of the 2008 Young neuroimmunologist award of the JSNI and 2007 Poster award of the 20th Naito Conference on innate immunity in medicine and biology.

A graduate with summa cum laude of Faculty of Medicine, Niigata University, Japan, Dr. Kawachi undertook training in neurology at Brain Research Institute, Niigata University, and then engaged in research of innate immunology as a research associate in Prof. Marco Colonna's lab, Washington University, School of Medicine, St. Louis, USA. Her principal research activity has been in neuroimmunological diseases including multiple sclerosis (MS) and neuromyelitis optica (NMO). Her recent best works include 'Cognitive impairment in NMO and MS (Ann Neurol 2013;73:65)', 'Pathology of NMO spectrum disorders (Neurology 2009;73:1628) and 'Significance of ANCA in pachymeningitis (Brain 2014;137:520)'.

HT-13-3

Seronegative NMOSD and MOG-IgG



Tohoku University Graduate School of Medicine

○Douglas Kazutoshi Sato

Neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) are characterized by severe optic neuritis and/or longitudinally extensive transverse myelitis, and some brain lesions are also unique to NMOSD. Serum autoantibodies against aquaporin-4 (AQP4) are detected in most cases of NMOSD. However, some patients with NMOSD remain seronegative despite repetitive testing during attacks with highly sensitive cell-based assays. The differential diagnosis of NMOSD is not restricted to multiple sclerosis and it includes many diseases that can produce longitudinally extensive myelitis and/or optic neuritis. Some clinical features, imaging, and laboratory findings can be helpful to distinct NMOSD patients with AQP4 antibodies from those who are negative. More recently, we found also that a fraction of seronegative NMOSD patients had antibodies against myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG), and these patients seems to have a more limited phenotype with single or low number of attacks. Patients with MOG antibodies usually respond well to high-dose intravenous corticosteroids compared to patients with AQP4 antibodies.

《略歴》

Dr. Douglas Kazutoshi Sato is an Assistant Professor at Tohoku University School of Medicine (Sendai, Japan), where he obtained his PhD in medical sciences. He obtained his medical degree and completed his residency training in internal medicine and clinical neurology at the University of Sao Paulo in Brazil. Dr. Sato is board certified in Neurology since 2002, and he is an associate editor of the 'Arquivos de Neuropsiquiatria', the official journal of the Brazilian Academy of Neurology. Dr Sato has received the 2014 ACTRIMS/ECTRIMS Multiple Sclerosis Journal Award, 2014 PACTRIMS Investigator Award, among others. He was a recipient of the Japanese government (Mombukagakusho) scholarship, and has received research grants from CAPES Brazil and Ichiro Kanehara foundation.

Hot Topics HT-13 : Current concept of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD)

5月22日 (金) 13:30~15:30 第4会場(朱鷺メッセ 3階 301)

E

HT-13-4

Therapeutic update in NMOSD



Department of Neurology, Osaka University
Graduate School of Medicine

○Yuji Nakatsuji

There are no prospective randomized controlled trials evaluating treatment efficacy on NMO/NMOSD because of relatively small number of patients. In addition, the severity at the relapse makes it difficult to put placebo group. So the treatments are performed empirically or based on relatively small sized retrospective studies. Usually, intravenous methylprednisolone (IVMP) and/or plasmapheresis have been chosen to improve symptoms at the acute relapse. For the prevention of future relapse, oral steroids or immunosuppressants such as azathioprine, mycophenolate mofetil, and methotrexate have been prescribed.

During the past several years, the core mechanism of the pathogenesis of NMO has been revealed by virtue of many research works. Because an autoantibody AQP4-Ab plays a critical role in a complement-dependent manner at the acute phase of the disease, the therapeutic strategies are primarily focused on the elimination of the serum autoantibody and on the inhibition of activated complements. With regard to the former purpose, anti-IL-6 receptor monoclonal antibody, Tocilizumab, is reported to be effective. Currently, another anti-IL-6 receptor monoclonal antibody, SA237, has entered a clinical trial of NMO. Concerning the latter purpose, C5 complement inhibitor, eculizumab, was reported to be effective, and is now on clinical trial. Other than these new drugs there are still developing or potential drugs.

In this talk, I review the current and upcoming therapies for NMOSD.

《略歴》

- 1986 Graduated from Tottori University Medical School
- 1993 Graduated from Osaka University Graduate School of Medicine
- 1995-1997 Research Associate, Department of Neurosciences, Case Western Reserve University, U.S.A.
- 2000- Assistant Professor, Department of Neurology, Osaka University Graduate School of Medicine
- 2014- Associate Professor, Department of Neurology, Osaka University Graduate School of Medicine

Hot Topics HT-14 : 最新の可視化技術による神経系の生理・病態の解析

5月22日 (金) 13:30~15:30 第12会場(ホテル日航新潟 4階 朱鷺A)



Chairs :

Akio Suzumura (Department of
Neuroimmunology, Nagoya
University Hospital)

Yoshitaka Nagai (Department of Degenerative
Neurological Diseases, National
Center of Neurology and
Psychiatry)

長い間、神経疾患の病態解明に病理組織学的研究が寄与してきた。各種細胞マーカーの発見や、種々の抗体の出現、さらにはin situ hybridizationなどの技術により、病理標本からも多くの情報が視覚的に伝えられるようになった。しかしながら、これらはあくまでも死後の病理組織での解析であり、生理的な発達段階の細胞の動態や病態の発現時の変化は推測の枠を出なかった。その後、放射性同位元素を用いてin vivoの細胞の状態も可視化できるようになり、病理標本とは異なる新たな治験も出されてきた。近年の科学技術の発達に伴い、従来とは異なった形で神経系の様々な細胞、分子の活動を可視化することが可能になり、新たな知見が蓄積している。発達段階での細胞間の相互作用、シナプス形成などの基礎的なことから、病態での細胞、分子の動態も可視化することが可能となり、よりダイナミックに新たな神経系の生理、病態が説得力を持った形で示されている。本シンポジウムではオプトジェネティクス、2光子レーザー顕微鏡、質量顕微鏡、分子イメージングなどによる神経系の様々な生理、病態の可視化技術とそれらの解析による新しい知見をそれぞれの分野の第一人者に紹介していただき、神経系の生理、病態の理解を深めるとともに、今後の革新的な研究発展や新たな治療法開発につなげることを目的としている。

HT-14-1

Manipulation of specific neurons using optogenetics or pharmacogenetics



Research Institute of Environmental Medicine,
Nagoya University

○Akihiro Yamanaka, Ayumu Inutsuka,
Tomomi Tsunematsu, Akira Yamashita

Neurons form complex network which works as functional circuit to regulate behavior in the brain. Little is known about how this circuit functions to regulate behavior since it had been impossible to control the activity of specific type of neurons among neurons. Recently developed techniques, optogenetics and pharmacogenetics (chemicogenetics) enables control the activity of specific type of neurons in the brain using light or chemical substances. These new techniques allow us to study the function of these networks and behaviors using the whole animal. Especially, instinctive behaviors such as feeding, drinking and sleep/wakefulness behaviors are exhibited only in the whole animal. To reveal its regulatory mechanism, *in vivo* study using whole animal is essential. I developed a series of transgenic mice line which allow us to easily apply optogenetics. These instinctive behaviors are regulated by neuropeptide containing neurons in the hypothalamus. The activity of these peptidergic neurons was acutely manipulated using optogenetics or pharmacogenetics to control instinctive behaviors. In this symposium, I will discuss about neural regulatory mechanism of these instinctive behaviors using optogenetics or pharmacogenetics.

《略歴》

3/2000	Ph.D. University of Tsukuba
4/2000-11/2002	Research Assistant at the Department of Pharmacology, Institute of Basic Medical Sciences, University of Tsukuba
12/2001-6/2006	Researcher at the Exploratory Research for Advanced Technology (ERATO; Yanagisawa Orphan receptor project), Japan and Science and Technology Corporation
12/2002-1/2008	Assistant Professor at the Department of Pharmacology, Institute of Basic Medical Sciences, University of Tsukuba
2/2008-3/2012	Associate Professor, National Institute of Physiological Sciences
10/2009-3/2013	Researcher at PRESTO "Formation of and information processing by neural networks, and control", Japan and Science and Technology Corporation
4/2012-present	Professor, Department of Neuroscience II, Research Institute of Environmental Medicine (RIEM), Nagoya University

Hot Topics HT-14 : 最新の可視化技術による神経系の生理・病態の解析

5月22日 (金) 13:30~15:30 第12会場(ホテル日航新潟 4階 朱鷺A)



HT-14-2

Cortical Synapse Remodeling in Neural Disorder: Synapse-Glia Interaction

¹National Institute for Physiological Sciences,²SOKENDAI, ³Nagoya City University○Junichi Nabekura¹, Hiroaki Wake^{1,2},
Daisuke Kato^{1,3}, Ryohei Akiyoshi^{1,2}

Recent advance in imaging techniques, e.g. MRI and PET, allows us to visualize the alteration of brain activity in various pathological conditions, such as Alzheimer disease, brain stroke and chronic pain. However, due to their spatial/temporal limitation, it is difficult to elucidate their underlying mechanisms at neuronal circuits' level *in vivo*. Here, we introduce dynamics of neuronal structures in several pathologic brains and the contribution of glia to their synapse remodeling with taking an advantage of two photon excitation of fluorescent probes.

1) Real time imaging with two photon microscopy revealed that resting microglia, the primary immune cells in the brain, dynamically and directly monitors the local synaptic states. In intact mature brain, resting microglial processes make a brief (~5 min) and direct contact with neuronal synapses. At the penumbra of the ischemic brain, microglia-synapse contact duration were prolonged (~1 hour), frequently followed by the disappearance of presynaptic boutons. In addition, the neuronal hyperactivity often induced axonal swelling. Microglial process approached to and wrapped the swollen axon. As a result, microglial contact repolarized the membrane potential to rescue the neurons from excitotoxicity.

2) Repeated observation of the same neuronal structures of the mouse cortex over several months reveals the dynamics of dendritic spines of somatosensory cortex in neuropathic pain. An increase of spine turnover in the S1 corresponding to the injured paw was limited during an early developing phase of neuropathic pain, in which preexisting stable spines preferentially eliminated. In this early phase, the activity of astrocyte in the S1 selectively enhanced. Activation of astrocyte could induce a release of thrombospondin, resulting in accelerating the spine turnover, which could be the underlying mechanism of exaggerating the neuronal response in the somatosensory cortex to peripheral stimulation.

《略歴》

Education:

1981 School of Medicine, Kyushu University, Fukuoka, Japan (MD)
1986 Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University (Ph.D)

Working Experiences:

1981-1983 Internship at Kyushu University Hospital (Obstetrics and Gynecology)
1986-1989 Research Associate, Washington University, St. Louis USA
1990-1992 Assistant Professor (Neurophysiology), Tohoku University School of Medicine
1992-1994 Associate Professor (Physiology), Akita University School of Medicine
1994-2003 Associate Professor (Physiology), Kyushu University School of Medicine
2003- Professor, Department of Developmental Physiology, NIPS,
2013- Vice Director, NIPS

Out-side of NIPS

2002-2004 Program officer (Research Grants) Ministry of Education, Culture Sports & Technology
2013- Senior Program Officer, JSPS
2005-2010 CREST (PI), Japan Science of Technology (JST)
2011-2016 CREST (PI), Japan Science of Technology (JST)

HT-14-3

Imaging mass spectrometry for neuropathology



Hamamatsu University School of Medicine

○Mitsutoshi Setou

Imaging Mass Spectrometry (IMS) is a technique that permits the label-free analysis of hundreds of molecules and the simultaneous visualization of the distribution of these molecules on a tissue section in a single run. Among some methods of IMS, we developed Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization (MALDI) IMS with high resolution microscope. On a MALDI IMS method, cryo-sections are coated by matrix first. Next, laser in a raster over the tissue section ionizes hundreds of molecules in the matrix coated tissue, where an individual mass spectrum is recorded for each pixel. Spatial resolution is now down to cellular levels. Then IMS data are constructed by raster of MS data of each spot on tissue section as cellular resolutions. MALDI IMS can be used for the analysis of proteins, peptides, lipids, drugs and their metabolites.

For example, we investigated the phosphatidylcholines (PCs) changes on Alzheimer's disease (AD). AD is a progressive neurodegenerative disease that is characterized by amyloid β ($A\beta$) deposition. Several reports had revealed the decreases of docosahexaenoic acid (DHA)-containing PCs in AD brain. In our study, we asked the distribution of the DHA-PCs in postmortem AD brains by using IMS. As a result, a kind of DHA-PC, PC(18:0/22:6) were depleted in the gray matter of patients with AD. The reduction of PC(18:0/22:6) in $A\beta$ deposition site was significantly correlated with disease duration and with reduced levels of the postsynaptic protein PSD-95 but not the presynaptic protein synaptophysin. We found that the reduction of PC(18:0/22:6) are accompanied with postsynaptic disruption that is occurred after $A\beta$ deposition and before neuronal loss.

References

- Cecilia E *et al.* Mass Spectrom (Tokyo). 2013
- Naoko G-I. *et al.* Biochim Biophys Acta. 2011
- Dai Y. *et al.* Sci Rep., 2014

《略歴》

Mitsutoshi Setou, MD, received his PhD degree in Medicine in 2001 from the University of Tokyo and since 2008 he is Professor and Chairman of the Department of Cell Biology and Anatomy at the Hamamatsu University School of Medicine. His field of research is molecular anatomy and cell biology with emphasis on characterization of longevity at molecular level and age related diseases. His research interests include development and application of imaging mass spectrometry (IMS) in biology with "omics" technologies. He is the author of over 140 peer reviewed papers (with more than 3400 cumulated citations), 14 book chapters, 5 granted patents and is the editor of a book on IMS.

Hot Topics HT-14 : 最新の可視化技術による神経系の生理・病態の解析

5月22日 (金) 13:30~15:30 第12会場(ホテル日航新潟 4階 朱鷺A)



HT-14-4

Cruising inside the brain



¹RIKEN Brain Science Institute, Laboratory for Cell Function Dynamics, ²RIKEN Center for Advanced Photonics, Biotechnological Optics Research Team

○Atsushi Miyawaki^{1,2}

The behavior of biomolecules moving around in cells makes me think of a school of whales wandering in the ocean, captured by the Argus system on the artificial satellite. When bringing a whale back into the sea -- with a transmitter on its dorsal fin, every staff member hopes that it will return safely to a school of its species. There is some concern that a whale fitted with a transmitter may be given the cold shoulder and thus ostracized by other whales. In live cell imaging, a fluorescent probe replaces a transmitter. We label a fluorophore on a specific region of a biomolecule and bring it back into a cell. We then visualize how the biomolecule behaves. Cruising inside cells in a supermicro corps, gliding down in a microtubule like a roller coaster, pushing our ways through a jungle of chromatin while hoisting a flag of nuclear localization signal -- we are reminded to retain a playful and adventurous perspective at all times. What matters is mobilizing all capabilities of science and giving full play to our imagination. We believe that serendipitous findings can arise out of such a sportive mind, a frame of mind that prevails when enjoying whale-watching.

《略歴》

Education

1991 Ph.D. Osaka University School of Medicine, Japan
1987 M.D. Keio University School of Medicine, Japan

Work Experience

2013- Laboratory Head
RIKEN Center for Advanced Photonics, Biotechnological Optics Research Team
2012- Visiting Professor
Graduate School of Nanobioscience, Yokohama City University, Japan
2010-2011 Visiting Professor, Toho University, Japan
2010- Deputy Director, BSI Olympus Collaboration Center
2009- Visiting Professor, Keio University, Japan
2008- Deputy Director, RIKEN Brain Science Institute, Japan
2007- Visiting Professor
Graduate School of Advanced Science and Engineering, Waseda University, Japan
2006-2013 Research Director
ERATO MIYAWAKI Life Function Dynamics Project, JST
1999- Laboratory Head, RIKEN Brain Science Institute, Japan
1995-1998 Researcher, The University of California, San Diego, USA
1993-1998 Assistant Professor, Institute of Medicine Science, University of Tokyo, Japan
1991-1993 Researcher, Institute of Medicine Science, University of Tokyo, Japan

Award

- 2014 Arthur Kornberg Memorial Award
- Fujihara Award 2013
- Inoue Prize for Science 2012

Hot Topics HT-15 : 神経リハビリテーションにおけるneuro-modulationの可能性

5月23日 (土) 8:00~10:00 第10会場(朱鷺メッセ 1階 展示ホールB-2)



Chairs :

Takashi Hanakawa (Department of Advanced Neuroimaging, Integrative Brain Imaging Center, National Center of Neurology and Psychiatry)

Ichiro Miyai (Neurorehabilitation Research Institute, Morinomiya Hospital)

Accumulating evidence from animal and neuroimaging studies indicates that the neural network in the brain is re-organized during the course of motor recovery after stroke, depending upon the use of a paretic limb. This process is regarded as a type of neuroplastic changes, called 'use-dependent plasticity', which draws attention as an underlying mechanism of stroke recovery in the field of neurorehabilitation. However, it remains to be proven if such neuroplastic changes actually lead to a functional recovery, or just result from a recovery as an epiphenomenon. This long-standing issue of the causal or correlational relationship between imaging findings and clinical outcomes may be clarified by modulating a neuroplastic process and then by observing if a functional recovery is accordingly modified. The technique to modulate a neuroplastic process is called 'neuromodulation', which can be achieved with non-invasive brain stimulation or 'neurofeedback'. Here 'neurofeedback' refers to an emerging technique derived from 'brain-machine interface (BMI)' in which brain activity is recorded from a subject and analyzed online, and then converted into a signal controlling a computer cursor or a limb orthosis. In the neurofeedback, the signal is converted to a sensory signal and the subject is asked to modify the signal on his/her own volition, thereby modulating his/her own brain state. Quite mysteriously, such an operation is possible, and studies converge to show that neurofeedback can induce changes in both brain activity and behavior. Additionally, it is also important to observe neuroplastic changes along with behavioral outcomes of the intervention, using neuroimaging technique. Neuromodulation combined with neuroimaging seems useful not only as a scientific tool for probing causality but also as a potential tool for subsidiary therapeutic intervention. In this symposium, we will introduce findings from these cutting-edge techniques and their future applications.

HT-15-1

Neuromodulation with the stimulation of brain and spinal cord



¹ Department of Neuromodulation and Neurosurgery, Osaka University Graduate School of Medicine, ²Department of Neurosurgery, Osaka University Graduate School of Medicine
○Youichi Saitoh^{1,2}, Koichi Hosomi^{1,2}, Shain Morris²

The patients after stroke developed motor weakness in all cases and central post-stroke pain in some cases. The patients receive physical rehabilitations but central post-stroke pain sometimes disturb motor recovery. The some neuromodulation therapies may help the recovery of motor weakness and the others do reduction of pain.

In this presentation, we would like to introduce the add-on effect of rTMS of primary motor cortex on motor weakness in the subacute phase (Kaifukuki) after stroke, and the effect of spinal cord stimulation (SCS) and rTMS of primary motor cortex on the reduction of central post-stroke pain in the chronic phase.

《略歴》

Education:
1982 M.D., Osaka University
1986 Ph.D., Osaka University Graduate School
Employment and Training:
1982.4 Graduate Course, School of Medicine, Osaka University, Osaka, Japan
1986.4 Investigator, Department of Neurosurgery, School of Medicine, Osaka University, Osaka, Japan
1986.7 Department of Neurosurgery, Kansai Rosai Hospital
1988.7 Department of Neurosurgery, Hanwa Kinen Hospital
1989.1 Post-doctoral fellow, Mount Sinai Hospital, New York, U.S.A.
1991.4 Post-doctoral fellow, Institute of Primate, Wisconsin, U.S.A.
1992.4 Investigator, Department of Neurosurgery, School of Medicine, Osaka University, Osaka, Japan
1993.4 Assistant Professor, Department of Neurosurgery, School of Medicine, Osaka University, Osaka, Japan
1999.7 Department of Neurosurgery, Osaka Rosai Hospital
2001.1 Assistant Professor, Department of Neurosurgery, School of Medicine, Osaka University, Osaka, Japan
2002.2 Instructor, Department of Neurosurgery, School of Medicine, Osaka University, Osaka, Japan
2007.2 Associate Professor and Vice Director, Department of Neurosurgery, School of Medicine, Osaka University, Osaka, Japan
2009.4 Hospital Professor, Osaka University Hospital
2010.7 Professor, Department of Neuromodulation and Neurosurgery, Center for Advanced Science and Innovation, Osaka University
2014.4 Professor, Department of Neuromodulation and Neurosurgery, Graduate School of Medicine, Osaka University
License:
1982.5 National License for Medicine
1986.3 Ph.D., Osaka University
1988.7 Specialist in Neurosurgery (admitted by Japan Neurosurgical Society)
Award:
1986 Awarded the Galéno Prize (the Prize of Japan Neurosurgical Society)
2001.11 Awarded the Medical Research Subsidy by the Japan Medical Association
2002.9 Awarded the Thesis Prize in 2002 by the Clinical Electron Microscopy Society of Japan
Professor Eiichi Saitoh is a certified physiatrist, Executive Vice President of Fujita Health University, and Professor and Chairperson of Department of Rehabilitation Medicine I, School of Medicine, Fujita Health University, Aichi, Japan.
He is also Adjunct or Visiting Professor of Johns Hopkins University, Kyoto Prefectural University of Medicine, Tokyo Medical and Dental University, and Executive Board Member of National Center for Geriatrics and Gerontology. He graduated from Keio University in 1980, and got DMSc (PhD) from Keio University in 1991.
Now, he serves several roles in rehabilitation medicine in Japan; Deputy Chairperson and Board Member of Governors, Japanese Association of Rehabilitation Medicine; Chairperson, Japan Council on Rehabilitation Education; Board Member of Governors, Japanese Society for Neural Repair and Neurorehabilitation; etc. Especially he is interested in dysphagia, motion analysis, orthosis, robotics, locomotion, exercise science, and psychology.

Hot Topics HT-15 : 神経リハビリテーションにおけるneuro-modulationの可能性

5月23日 (土) 8:00~10:00 第10会場(朱鷺メッセ 1階 展示ホールB-2)



HT-15-2

Restoration of poststroke severe upper limb paralysis with BMI



¹Department of Rehabilitation Medicine, Keio University School of Medicine, ²Bioscience and Informatics, Faculty of Science and Technology, Keio University
 ○Meigen Liu¹, Keiichiro Shindo¹, Katsuhiko Mizuno¹, Junichi Ushiba²

Because recovery of upper extremity (UE) function to a practical level has been considered difficult in patients with stroke, compensatory approaches has been emphasized. Recently, based on evidences indicating greater potential for brain plasticity, newer approaches directed toward functional restoration have been attempted. Among them, constraint-induced movement therapy has proved effective, but its rather strict inclusion criteria limit its wider application.

To counter this, we devised a therapeutic approach to facilitate hemiparetic UE use in daily life by combining EMG triggered electrical stimulation with a wrist splint, called the HANDS. With the HANDS, we demonstrated improvement of motor functions, spasticity, functional scores and neurophysiological parameters in patients with chronic and subacute hemiparetic stroke.

However, to be its candidates, EMG must be recorded from finger extensors. For patients with no detectable EMG, we devised a BMI neurofeedback training that provides real time feedback based on analysis of volitionally decreased amplitudes of sensory motor rhythm (SMR) during finger extension motor imagery. A pilot study demonstrated appearance of voluntary EMG in the affected finger extensors, improvement of finger function, greater suppression of SMR during motor imagery, increased cortical excitability and increased daily use of the paralyzed hand.

In addition, based on our findings demonstrating SMR modulation induced during motor imagery with anodal tDCS, we reported its facilitatory effects on BMI intervention. We also demonstrated that kinesthetic feedback is more effective than visual feedback, and proved the effectiveness of BMI neurorehabilitation by comparing true with pseudo BMI.

We also elucidated the mechanism of improvement with electrophysiological and brain imaging techniques.

Based on these results, we are now performing a RCT, and working for manufacturing the BMI neurorehabilitation equipment.

《略歴》

Meigen Liu, MD, PhD
 Professor and Chairperson, Department of Rehabilitation Medicine, Keio University School of Medicine

Graduated from Keio University School of Medicine in 1979. Residency training in physical medicine and rehabilitation (PM&R) at Keio University (79 - 84) and University of Minnesota (84 - 85). Board certified in PM&R in 1986. Received PhD degree in 1989 from Keio. After serving as a staff physiatrist at Higashisaitama National Hospital and Saitama Prefecture General Rehabilitation Center, appointed as associate professor at Keio in 2002. Promoted to the current position in 2004.

Board of Governors, Japanese Association of Rehabilitation Medicine (2008-2012). Appointed as editorial board members of J Rehabil Med, Disabil Rehabil and Int J Rehabil Res. Published over 100 articles in international peer reviewed journals.

Principal investigators of the MEXT Strategic Research Program for Brain Sciences and the NEDO Future Medical Care Project, Japan. Current research interest rests on the development and clinical application of Brain-machine interface technologies to restore poststroke upper limb paralysis.

HT-15-3

Neurofeedback: Novel approach for neurorehabilitation



Department of Neurology, Osaka University Graduate School of Medicine
 ○Masahito Mihara

Stroke and neurodegenerative disease is the leading cause of disability among older adults worldwide. As increasing life expectancy in our aging society, prevalence of neurological diseases and related global social burdens are also increasing. Since curative therapy for chronic neurological diseases is currently still under development, rehabilitation has been a major therapeutic intervention for most of patients with chronic neurological disease, and technical innovation to augment the efficacy of neurorehabilitation is demanded.

Recent advance in neuromodulation techniques, which can modulate neuronal activation and its related network function, offers us new possibilities for neurorehabilitative intervention. Among several neuromodulation techniques, I focused on the neurofeedback techniques in this session.

Neurofeedback is the technique in which subjects try to modulate their own neural activity voluntarily according to the feedback signal of their own brain activity. There has been accumulating evidence that the neurofeedback using various neuroimaging modalities including fMRI, magnetoencephalogram (MEG), EEG, and functional near infrared spectroscopy (fNIRS) could modulate target brain area activity and related function. Considering the clinical usefulness of neurofeedback technique, more simple and less onerous system would be preferable, and fNIRS could be suitable neuroimaging tool for the therapeutic neurofeedback system.

In this symposium, we would like to introduce the previous data investigating the efficacy of the fNIRS-mediated neurofeedback system as neuromodulative and therapeutic intervention, and future direction for its clinical appreciation also discussed.

《略歴》

EDUCATION:
 1993 - 1999 Osaka University faculty of Medicine
 Degree: M.D.
 2003 - 2007 Osaka University graduate school of medicine
 Degree: Ph.D. (Medical science)

Experience:
 1999 - 2000 Resident: Department of neurology, Osaka University Hospital, Suita, Osaka, Japan
 2000 - 2002 Resident: Department of neurology, Izumisano municipal hospital, Izumisano, Osaka, Japan
 2002 - 2003 Clinical fellow: Department of neurology, Kinki University Sakai Hospital, Sakai Osaka, Japan
 2003 - 2004 Research scientist: BF Research Institute Inc. c/o National Cardiovascular center
 2004 - 2007 Research scientist: Neurorehabilitation research institute, Bobath Memorial Hospital, Osaka, Japan
 2007 - 2008 Clinical fellow: Department of Neurology, Osaka University Hospital, Suita, Osaka, Japan
 2008 - present Research fellow: Neurorehabilitation research institute, Morinomiya Hospital, Osaka, Japan
 2012 - present Assistant Professor (Specially Appointed): Department of Neurology, Osaka University Graduate School of Medicine, Suita, Osaka, Japan

Hot Topics HT-15 : 神経リハビリテーションにおけるneuro-modulationの可能性

5月23日 (土) 8:00~10:00 第10会場(朱鷺メッセ 1階 展示ホールB-2)



HT-15-4

Network connectivity imaging in neurological disorders and stroke



Department of Advanced Neuroimaging,
Integrative Brain Imaging Center, National Center of
Neurology and Psychiatry

○Takashi Hanakawa

Functional anatomy of neural circuits in humans is an important basis for understanding of pathophysiology of neurological disorders and stroke. Currently, a few different techniques are available for non-invasive neural network imaging, owing to development of neuroimaging technique. Anatomical connectivity imaging can be achieved by the analysis of diffusion-weighted imaging, having already casted new insight into network abnormalities in many types of neurological disorders. Emerging methodology for investigating functional connectivity is resting-state functional connectivity magnetic resonance imaging (rsfcMRI). It is also possible to perform evoked connectivity imaging, by combining brain stimulation technique and fMRI, although its clinical significance is yet to be proven. Finally, it would be important to put information together from these different network-imaging techniques for fair and unbiased understanding of pathophysiology of neurological disorders and stroke.

《略歴》

Dr. Takashi Hanakawa is currently the director of the Department of Advanced Neuroimaging, Integrative Brain Imaging Center, National Center of Neurology and Psychiatry (NCNP). He graduated from the Kyoto University Faculty of Medicine and obtained a medical license in 1991. After completing training as a neurologist, he used neuroimaging to understand the pathophysiology of gait disturbance in Parkinson's disease and obtained a Ph.D. from the Kyoto University Graduate School of Medicine in 1999. He conducted many basic and clinical neuroimaging studies at National Institute of Health, Kyoto University Human Brain Research Center, and National Institute of Neuroscience, NCNP. He has received a Japan Neuroscience Society Young Investigator Award in 2008. He is now mainly interested in developing "multidimensional" neuroimaging technique combining neuroimaging, electrophysiology, brain stimulation and brain machine interfaces to address mechanisms underlying neuroplasticity.

Hot Topics HT-16 : 幹細胞研究最前線

5月23日 (土) 8:00~10:00 第8会場(朱鷺メッセ 4階 国際会議室)



Chairs :

Koji Abe (Department of Neurology, Okayama U.)

Haruhisa Inoue (Dept. of Cell Growth and Differentiation, Center for iPS Cell Research and Application, Kyoto University)

In Japan, after the recent implementation of the new law for regulating regenerative medicine, the landscape of stem cell-based medicine has been changing very rapidly. In addition, the world's first clinical trial using patient iPSCs was started last September. Now an opportunity to lead the world has presented itself to Japan.

Attending this symposium, we have 5 leading researchers in the field of regenerative medicine and stem cell-based research, and we look forward to having vibrant and rewarding discussions.

HT-16-1

Challenges towards stem cell therapy for Parkinson's disease



Center for iPS Cell Research and Application, Kyoto University

○Jun Takahashi

Human embryonic stem cells (ESCs) and induced pluripotent stem cells (iPSCs) can provide a promising source of midbrain dopaminergic (DA) neurons for cell replacement therapy for Parkinson's disease (PD). We induced neural progenitor cells from human ESCs by a modified SDIA (stromal cell-derived inducing activity) method, and revealed that the cells functioned as DA neurons without forming any tumors in the striatum of monkey models of PD. These results support the idea that human ESCs/iPSCs can be used as a source for cell replacement therapy of PD. However, ESC/iPSC-derived donor cells may inevitably contain tumorigenic or inappropriate cells. Therefore, as a next step, we have developed a method for 1) scalable DA neuron induction on human laminin fragment (LM511-E8) and 2) sorting DA progenitor cells using a floor plate marker, CORIN. The sorted CORIN⁺ cells expressed the midbrain DA progenitor markers, FOXA2 and LMX1A. Furthermore, when transplanted into 6-OHDA-lesioned rats, the CORIN⁺ cells survived and differentiated into midbrain DA neurons *in vivo*, resulting in significant improvement of the motor behavior, without tumor formation. The sorting of DA progenitor cells is favorable in terms of both safety and efficacy of the transplantation, and we have now established a protocol for the clinical application of human iPSCs to treat Parkinson's disease.

《略歴》

Jun Takahashi, M.D., Ph.D.

Professor
Center for iPS Cell Research and Application
Kyoto University
Kyoto 606-8507, Japan
http://www.cira.kyoto-u.ac.jp/j/research/takahashi_summary.html

Jun Takahashi is a professor of Center for iPS Cell Research and Application (CiRA) at Kyoto University, Kyoto, Japan. He graduated from Kyoto University Faculty of Medicine in 1986, and started his career as a neurosurgeon at Kyoto University Hospital. After he earned his Ph.D. from Kyoto University Graduate School of Medicine in 1993, he did a postdoctoral fellowship at the Salk Institute (Dr. Fred Gage's laboratory, 1995 & 1996), CA, U.S.A., where he started a research work on neural stem cells. After getting back to Kyoto University Hospital, he has been engaging functional neurosurgery including deep brain stimulation, and also research works on stem cell therapy using ES/iPS cells for Parkinson's disease. He was awarded by the Michael J. Fox Foundation for Parkinson's Research in 2005. He became an associate professor at Institute for Frontier Medical Sciences, Kyoto University in 2007, and in 2012, he moved to CiRA as a full professor to promote a clinical application of a stem cell therapy for Parkinson's disease.

Hot Topics HT-16 : 幹細胞研究最前線

5月23日 (土) 8:00~10:00 第8会場(朱鷺メッセ 4階 国際会議室)



HT-16-2

Retinal cell therapy using iPS cells



RIKEN Center for Developmental Biology

○Masayo Takahashi

The first in man application of iPS-derived cells started in September 2014 targeted the incurable retinal disease called age-related macular degeneration (AMD). AMD is caused by the senescence of retinal pigment epithelium (RPE) that affect the center of the retina (macula). It is the major cause of visual impairment in advanced countries. We aim to develop a treatment that replace damaged RPE with normal, young RPE made from patients' own iPS cells to rescue photoreceptors in the neural retina.

In the clinical study, we judge the outcome 1 year after the surgery. Grafted cell sheet went through various tests and tumorigenicity test using immunodeficient mice to check the safety. Primary endpoint is the safety and mainly the tumor formation and immune rejection will be checked.

One of the issues of regenerative medicine is that expectation become hype. In this clinical study the efficacy such as retinal sensitivity increase is secondary endpoint. Hype comes from the way of thinking that cure is the only way of solution. In retinal regenerative medicine, the visual function might stay low even after the successful treatment, so that the regenerative medicine will be accomplished with following rehabilitation (low vision care).

In Japan pharmaceutical law has been changed and a new chapter for regenerative medicine was generated. This is the first law specific for regenerative medicine in the world. It was determined in the co-operation with ministry & academia and its success will depend on the co-operation with ministry and academia. I will discuss about the future regenerative medicine in Japan.

《略歴》

1986 MD Faculty of Medicine, Kyoto University, Japan
 1986-1987 Ophthalmology, Kyoto University Hospital
 1987-1988 Ophthalmology, Kansai Electric Company Hospital
 1992 PhD Graduate School of Medicine, Kyoto University, Japan
 1992-1994 Assistant professor of Ophthalmology, Kyoto University Hospital
 1995-1996 Post-doc in Laboratory of Genetics, the Salk Institute
 1997-2001 Assistant professor of Ophthalmology, Kyoto University Hospital
 2001-2006 Associate professor, Team Leader of retinal regeneration project, Translational Research Center, Kyoto University Hospital
 2006-2012 Team Leader, Laboratory for Retinal Regeneration Research, Center for Developmental Biology, RIKEN, Japan
 2012-Present Project Leader, Laboratory for Retinal Regeneration Research, Center for Developmental Biology, RIKEN, Japan

HT-16-3

Development of new therapy for neural diseases by activation of microvasculature



Department of Regenerative Medicine

Research, Institute of Biomedical Research and Innovation

○Akihiko Taguchi

Disorder of cerebral circulation, including energy supply and excretion of waste products, is one of the major causes of neural diseases. We have been investigating the potential of hematopoietic stem cells on cerebral ischemia, senescence and dementia. We have demonstrated hematopoietic stem cell transplantation after cerebral ischemia activates angiogenesis followed by enhanced neurogenesis in experimental stroke model and rejuvenation of hematopoietic stem cells in aged rates reduces ischemic brain damage followed by enhanced neural recovery. We also demonstrated the decreased level of circulating hematopoietic stem cells is correlated to vascular dementia and increased level is correlated to angiogenesis in patients with cerebral ischemia. These data indicated that injured cerebral vasculature can be improved by cell transplantation and activation of cerebral vasculature is one of the promising approaches to treat neural diseases, including cerebral ischemia and dementia. In this seminar, I will also refer to our current approach for development of new therapy for neural diseases with activation of cerebral vasculature.

《略歴》

EDUCATION

1989 M.D., Osaka University School of Medicine

1997 Ph. D., Osaka University School of Medicine

PROFESSIONAL HISTORY

1989 - 1990 Internship, Osaka University Hospital

1990 - 1992 Resident, Department of Strokology, Hoshigaoka

Koseinenkin Hospital

1992 - 1993 Resident, Department of Strokology, Osaka University Hospital

1993 - 1997 Doctoral Program, Department of Neuroscience, Osaka University School of Medicine

1996 - 1999 Postdoctoral Fellow, Department of Physiology, Columbia University

2000 - 2002 Clinical Fellow, Department of Cardiology and Strokology, Osaka Minami National Hospital

2002 - 2011 Laboratory Chief, Department of Regenerative Medicine, National Cerebral and Cardiovascular Center

2011 - Present. Director, Department of Regenerative Medicine, Institute of Biomedical Research and Innovation

Hot Topics HT-16 : 幹細胞研究最前線

5月23日 (土) 8:00~10:00 第8会場(朱鷺メッセ 4階 国際会議室)



HT-16-4

Induced pluripotent stem cells and neurological disorders



Department of Neurology, Aichi Medical University

○Yohei Okada

For the pathophysiological analysis of human neurological disorders, varieties of disease model animals were established and used for the analysis, so far. However, in some cases, these model animals could not necessarily reflect the pathogenesis in human patients accurately, because of the differences between human and animals. Thus, more appropriate disease models have been expected.

Induced pluripotent stem cells (iPS cells), as well as embryonic stem cells (ES cells), have capacities to proliferate unlimitedly and multipotency to generate varieties of cell types, including neural cells. Therefore, they are expected to be applied to regenerative medicine and *in vitro* modeling for human diseases. Especially, disease specific human iPS cells could be established from patients' somatic cells, and would provide valuable disease models by recapitulating disease onset and progression when differentiated into the cells affected in the disease. Taking advantage of iPS cell technique, we are establishing disease specific iPS cells from somatic cells taken from patients of several neurological disorders, differentiating them into neural cells, and trying to clarify their pathogenesis using human patient-derived neural cells. With these *in vitro* disease models, the novel therapeutic approaches for intractable neurological disorders are expected.

《略歴》

- 2013 - Present Associate Professor, Department of Neurology, Aichi Medical University
- 2008 - 2013 Assistant Professor, Center for Integrated Medical Research/Department of Physiology, School of Medicine, Keio University
- 2006 - 2008 Research Fellow (PD), the Japan Society for the Promotion of Science (JSPS)
- 2004 - 2006 Instructor, Center for Integrated Medical Research/Department of Physiology, School of Medicine, Keio University
- 2001 - 2004 Researcher, Department of Physiology, Keio University, School of Medicine
- 2000 - 2004 Ph.D., Nagoya University, Graduate School of Medicine (Neurology)
- 1999 - 2000 Fellow Neurology, Japanese Red Cross Nagoya First Hospital
- 1997 - 1999 Resident Internal Medicine, Japanese Red Cross Nagoya First Hospital
- 1991 - 1997 M.D., Nagoya University, School of Medicine

HT-16-5

The need to share the knowledge of iPS cell research with general citizen



Uehiro Research Division for iPS cell Ethics, Center for iPS Cell Research and Application, Kyoto University

○Yoshimi Yashiro

September 12, 2014, The world's first tissue transplant into human derived from iPS cell performed in Advanced Medical Foundation, Advanced Medical Center Hospital. Mouse iPS cells 2006, human iPS cells were established in 2007 made great strides, entered the stage of clinical research in less than 10 years. iPS cells are generally presented as overcoming the "ethical problem with the ES cells". Although ES cells have the ability to change into any cells constituting the human body, in order established from early embryos, it is the to be utilized "nascent of human life" have a ethical problem. Study of ES cells severe restrictions have been imposed. The iPS cells case is different for ES cells, because it can be established from human cells which asomatic cells, so that with the ES cell problem is considered not to exist.

In the regenerative medicine using human iPS cells taking on realistic, various problems have emerged. In the past, issues such as informed consent and safety related to participation in research have been many discussions. In addition to that, a discussion about the pros and cons of to be fertilized and allowed to differentiate the germ cells from iPS cells, in order to perform research to build a three-dimensional organs and make embryos mixed embryos human iPS cells and different animals (chimeric embryo), so to speak, such problems are also emerging as ask the "appearance of life."

For ethical, legal and social issues (ELSI) such as cited above, it is important to build a contacts with regenerative medicine research and society by performing appropriate information presentation for non-experts, but researchers themselves "appropriate and do not have to think something is a "information, also there is a need to understand the" life "that non-experts believe. In this presentation, I will describe the ELSI issues surrounding the iPS cells, pointing out the importance of interacting with society while sharing the knowledge of science.

《略歴》

Yoshimi Yashiro is an Associate Professor in the Uehiro Research Division for iPS cell of Ethics, Center for iPS Cell Research and Application, Kyoto University. His specialized fields are "stem cell biology", "molecular biology" and "science, technology and society (STS)". Yashiro received a doctoral degree in Medical science from the University of Tokyo in 2009. He researched about Regulation of aging system of Hematopoietic stem cell under Professor Hiromitsu Nakauchi at that time. When He started his academic career in 2009, at the Keio University, Institute of Advanced Biomedical Engineering and Science Tokyo Women's Medical University from 2011-2012, and moved to Kyoto University in 2013. After he had finished graduate school, his research interests have been focused on the ethics and social acceptance of stem cell science and regenerative medicine. Presently, His research is image of life science in literature and film works are represented in Science Fiction. His aim is realization Regenerative Medicine in harmony with civil society. He has been a member of Ethics Committee of the Japanese Society for Regenerative Medicine from 2010-2013.

Hot Topics HT-17 : 脳梗塞急性期の病態と治療のターゲットー Neurovascular unitをいかに守るかー

5月23日 (土) 8:00~10:00 第5会場(朱鷺メッセ 3階 302)

公募 日

Chairs :

Kortaro Tanaka (Department of Neurology, Toyama University)

Takao Urabe (Department of Neurology, Juntendo University Urayasu Hospital)

Ischemic stroke is a devastating disorder with a high burden of neurologic disability and death. As the acute phase treatment in patients with ischemic stroke, only intravenous administration of recombinant tissue plasminogen activator (tPA) has been an internationally proven medical treatment. Recently, intra-arterial mechanical thrombectomy using stent retriever with or without tPA administration was reported to improve reperfusion and functional outcome (MR CLAEN, EXTEND-IA, ESCAPE, SWIFT PRIME). Even in these well-designed and carefully-managed studies, however, symptomatic intracerebral hemorrhage occurred in 3.6 to 7.7% of the patients, who received tPA with or without mechanical thrombectomy. Symptomatic intracerebral hemorrhage in the acute phase of ischemic stroke, which occurs spontaneously or after tPA with or without thrombectomy, significantly worsens the neurological condition and functional outcome. Pathophysiology of intracerebral hemorrhage in ischemic brain injury is strongly linked with disruption of neurovascular unit composed of endothelial cells, pericytes, basal lamina and astrocytes. If we have effective measures to protect neurovascular unit and prevent intracerebral hemorrhage in the acute phase of ischemic stroke, we may be able to prolong the therapeutic time window of tPA treatment beyond 4.5 hours, and rescue more patients.

Base on these circumstances, it is highly important to develop useful therapies which effectively and safely protect the neurovascular unit in acute ischemic stroke. This symposium will discuss about the pathophysiology and target of treatment in acute ischemic stroke with special reference to protection of neurovascular unit. Presentation from each symposiast followed by mutual discussion will give us a better understanding and new hope on the above issue.

HT-17-1

Protection of Endothelial Cells as a Treatment Target of Cerebral Ischemia



Department of Neurology, Osaka City University Graduate School of Medicine

○Yoshiaki Ito

Endothelial damage is induced by rupture of plaque, resulting in platelet thrombosis. Risk of repeated thrombosis remains high until the damaged vascular surface is re-endothelialized. In this phase, suppression of platelet thrombosis as well as facilitation of endothelial repair is essential for prevention of further thromboembolism.

In vitro studies recently revealed that residual endothelial cells, but not any progenitor cells in circulating blood or vessel wall, elongate, migrate and proliferate to replace platelet-covered vascular surface. Many pro-angiogenic factors, including VEGF, FGF, GCSF, are known to induce proliferation of endothelial cells, whereas most vascular risk factors damage endothelial cells. Sphingosine-1-phosphate, released from platelets, is one of key mediators inducing migration of endothelial cells toward platelet thrombus. Statins, recently encouraged to start in the acute phase, may enhance endothelial repair by inducing nitric oxide production. Many reports provide evidence that cilostazol, an antiplatelet drug, exerts protective effects on endothelial cells.

In penumbra and reperfused area, endothelial cells of capillaries and venules are damaged by ischemia itself as well as chemical mediators released from brain parenchyma and blood cells. Free radicals may be generated by mitochondria of endothelial cells, NADPH oxidase or leucocytes adhering to the endothelial cells. Microglia is also involved in post-ischemic inflammation, damaging vascular endothelial cells. Damaged endothelial cells become pro-thrombotic, unable to maintain blood brain barrier and incapable of sustaining neurovascular unit.

Free radical scavengers may protect endothelial cells, reducing brain edema. Many efforts are conducted to suppress post-ischemic inflammation but no clinical treatments are found effective so far.

In the symposium, treatment strategy focusing on endothelial cells in the acute phase of cerebral infarction will be discussed.

《略歴》

EDUCATION/ POST GRADUATE TRAINING

1984-1990 MD, Keio University School of Medicine
1990-1994 PhD in Neurology, Keio University School of Medicine

1994-1998 Fellow in Neurology, Keio University School of Medicine

PRESENT POSITION/ ACADEMIC RANK

Professor of Neurology, Osaka City University Graduate School of Medicine

PREVIOUS PROFESSIONAL POSITIONS AND APPOINTMENTS

Academic Research:

1998-2001 Research Fellow of the National Institutes of Health, U.S.A.

Clinical:

2001-2005 Assistant, Department of Neurology, Keio University School of Medicine

2005-2007 Division Director of Neurology, Eiju General Hospital

2007-2008 Specially Appointed Assistant Professor, Preventive Medicine for Cerebrovascular Disease, Keio University School of Medicine

2008-2014 Assistant Professor of Neurology, Keio University School of Medicine

2014-present Professor of Neurology, Osaka City University Graduate School of Medicine

Hot Topics HT-17 : 脳梗塞急性期の病態と治療のターゲットー Neurovascular unitをいかに守るかー

5月23日 (土) 8:00~10:00 第5会場(朱鷺メッセ 3階 302)

公募 日

HT-17-2

Innate immunity as a target for neurovascular protection



Department of Internal Medicine, Fukuoka
Dental College Medical and Dental Hospital
○Hiroaki Ooboshi

While thrombolytic therapy may be applicable as a treatment of brain infarction until 4.5 hours after the onset, development of novel therapy with prolonged therapeutic time window is inevitable. A potential target is the ischemia-induced inflammatory response. We have shown that post-ischemic gene transfer targeting inflammatory responses and the neurovascular unit results in marked attenuation of brain damages. Among the several inflammatory mediators, recent studies have shown that T lymphocytes contribute to the ischemic damages. We have investigated the roles of T cell subtypes in brain ischemia using genetically modified animals and revealed that IL-17-producing $\gamma \delta$ T cells and IL-23-producing macrophages play the pivotal role in the evolution of brain infarction and expression of deleterious mediators such as IL-1 β , TNF- α , ICAM-1 and MMP-9. More recently, we have demonstrated that the activation of the infiltrated macrophages is mediated by the Toll-like receptors 2/4 signaling in the MyD88-dependent manner. Using the bone marrow-derived dendritic cell system, we have found that the brain-derived peroxiredoxin (Prx) family, an endogenous anti-oxidant, is the strong inducer of IL-23, suggesting that the Prx is a novel damage-associated protein pattern (DAMP). Further studies to elucidate the role of immune responses, including macrophage/microglia/pericyte activation, are desirable to develop the novel treatment with a prolonged time window.

《略歴》

1984 Resident: Internal Medicine, Nippon Steal-Yawata Hospital
1985 Resident: Internal Medicine and Cardiology, Kyushu University Hospital
1986 Clinical Staff: 2nd Internal Medicine, Kyushu University Hospital
1988 Chief: Internal Medicine, Hizen National Hospital
1991 Clinical Staff: 2nd Internal Medicine, Kyushu University Hospital
1994 Postdoctoral Fellow: Department of Medicine, University of Iowa, USA
1998 Assistant Professor: 2nd Internal Medicine, Kyushu University Hospital
2002 Lecturer: Department of Medicine and Clinical Science, Kyushu University
2009- Professor: Department of Internal Medicine, Fukuoka Dental College
2014- Vice-President: Fukuoka Medical and Dental Hospital, Fukuoka Dental College
Academic activity:
Japan Stroke Society (council)
Japanese Society of Cerebral Blood Flow & Metabolism (council)
Japan Geriatrics Society (delegate)
Japanese Society of Neurology
American Stroke Association
International Society for Cerebral Blood Flow & Metabolism
World Stroke Organization

HT-17-3

Therapeutic Strategy for Neurovascular Unit Protection: The Role of Free Radicals



Department of Neurology, Okayama University
Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama
○Toru Yamashita, Koji Abe

Reperfusion with recombinant tissue plasminogen activator (tPA) sometimes causes catastrophic hem-orrhagic transformation (HT) in the ischemic brain. Consequently, the application of tPA has been strictly limited.

Recent studies have indicated that matrix metalloproteinases (MMPs), especially MMP-9, play a critical role in neurovascular unit disruption in the ischemic brain, leading to brain edema and HT. In the ischemic brain, free radicals and exogenous tPA itself can trigger MMP-9 activation through several signaling pathways containing LDL receptor-related protein (LRP) and proteinase-activated receptor 1 (PAR1). Therapeutic targeting of free radicals and MMP-9/t-PA related signaling pathways might be promising approaches to minimizing catastrophic HT in acute stroke patients.

We provide an overview of the available scientific reports to improve our understand-ing of the mechanisms leading to HT, and highlight recent progress in the development of new therapeutic strategies for preventing HT in the post-stroke brain.

《略歴》

Education:

2001 M.D. Okayama University Medical School, Okayama, Japan
2006 Ph.D. Graduate School of Medicine, Okayama University, Okayama, Japan (Prof. Koji Abe)

Appointments:

2001-02 Resident, Okayama University Hospital
2002-03 Resident, National Hospital Organization Okayama Medical Center
2003-06 Research fellow, Department of Physiology, Keio University School of Medicine
2006-09 Physician, Department of Neurology, Okayama University Hospital
2009-12 Postdoctoral Scientist, Columbia University, New York, USA
2012-9 Assistant Professor, Department of Neurology, Okayama University Medical School
2013-9 Lecture, Department of Neurology, Okayama University Medical School

Awards:

2010 The Japan Stroke Society Young Scholar's Award
2010 Okayama Medical Association Award

Hot Topics HT-17 : 脳梗塞急性期の病態と治療のターゲットー Neurovascular unitをいかに守るかー

5月23日 (土) 8:00~10:00 第5会場(朱鷺メッセ 3階 302)

公募 日

HT-17-4

Therapeutic strategies against hemorrhagic transformation after t-PA treatment



Department of Neurology, Brain Research
Institute, Niigata University

○Masato Kanazawa, Tetsuya Takahashi,
Kunio Kawamura, Masatoyo Nishizawa,
Takayoshi Shimohata

Tissue plasminogen activator (t-PA) treatment is beneficial for patients with ischemic stroke within 45 h of stroke onset, because the risk of intracerebral hemorrhagic transformation (HT) increases with delayed t-PA treatment. The benefits of t-PA thrombolysis are heavily dependent on time to treatment. Development of vasoprotective drugs that attenuate HT after delayed t-PA treatment might improve prognosis of stroke patients and extend the therapeutic time window of t-PA. We identified vascular remodeling factors such as vascular endothelial growth factor (VEGF) and angiotensin II (AngII) as the therapeutic target molecules for HT after t-PA treatment. By using a rat thromboembolic model, we demonstrated that HT was inhibited by intravenous administration of an anti-VEGF neutralizing antibody/VEGF receptor antagonist or by supplemental treatment using a recombinant AngII protein. These findings suggest that therapeutic intervention targeting vascular remodeling might be a promising therapeutic strategy that inhibits HT after delayed t-PA treatment. In addition, we have recently identified a novel therapeutic target molecule, progranulin, which is a secreted growth factor known for its role in biological processes such as inflammation and wound healing, and for its neurotrophic properties. Recombinant progranulin intravenously administered with t-PA attenuated cerebral infarct, edema, HT, and improved motor outcomes. We also found that progranulin may provide multiple therapeutic effects including vascular protection, anti-inflammation, and neuroprotection related in part to VEGF, interleukin-10, and transactive response DNA-binding protein-43, respectively. In conclusion, we demonstrated that vascular remodeling factors and progranulin might be therapeutic target molecules against HT after delayed t-PA treatment. Future studies should focus on translational research and the clinical implications of these molecules.

《略歴》

Current: Assistant Professor,
Department of Neurology in Niigata University Medical and Dental Hospital

2000 M.D. Fukushima Medical University
2000-2001 Resident in Niigata University Hospital
2001-2002 Resident in Nagaoka General Hospital
2002-2003 Resident in Niigata University Hospital
2003-2004 Resident in Akita Red Cross Hospital
2004-2005 Resident in Sado General Hospital
2005-2006 Fellow in Niigata University Medical and Dental Hospital
2006-2009 Graduate student in Department of Neurology, Niigata University
Ph.D. Niigata University
2009-2010 Fellow in Niigata University Medical and Dental Hospital
2010-2012 Visiting Scientist in University of Washington
2012- Assistant Professor in Niigata University

AWARDS

2013 Research Promoted award from Yujin Memorial Foundation
2012 Kusano Award from Japanese Stroke Society (JSS)/Japan Heart Foundation
2011 Significant advance based on animals research award from American Academy of Neurology (AAN)

MEMBERSHIP

Japanese Society of Neurology, AAN,
Japanese Society of Internal Medicine, American College of Physicians
JSS, Japanese Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism

Hot Topics HT-18 : Gene therapy for neurological disorders

5月23日 (土) 8:00~10:00 第13会場(ホテル日航新潟 4階 朱鷺B)

E

Chairs :

Shin-ichi Muramatsu (Jichi Medical University,
Department of Neurology)

Takanori Yokota (Department of Neurology and
Neurological Science, Tokyo
Medical and Dental University)

More than two decades have passed since the first clinical study of gene therapy for adenosine deaminase deficiency was initiated in the USA. The path to success was not easy and was associated with several drawbacks, including a fatal outcome caused by a severe immunoreaction to adenoviral vectors in a gene therapy trial for ornithine transcarbamylase deficiency and leukemia due to the activation of oncogenes by retroviral vectors in a clinical study on x-linked severe combined immunodeficiency. The recent development of viral vectors, in particular those derived from adeno-associated virus (AAV), and sophisticated RNA technologies provide novel approaches in gene therapy. This symposium focuses on the application of these advanced tools for neurological diseases. Dr. Hwu will provide an update on a gene therapy clinical study for aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. His group's excellent results show that gene therapy will be a powerful treatment option for the correction of monogenic disorders. Dr. Kwak will present a unique approach for delivering an RNA editing enzyme to treat amyotrophic lateral sclerosis according to the pathogenic molecular abnormality of the disease. The intrathecal injection of AAV vectors may provide a novel platform for treating neurodegenerative diseases, especially where global transduction of a therapeutic gene into the brain is necessary.

In these 5 years oligonucleotide therapy of antisense oligonucleotide (ASO) and siRNA have been rapidly developed, and Mipomersen was recently approved by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) for the treatment of familial hypercholesterolemia. In the field of Neurology as well, clinical trials of several neuromuscular diseases has been performed. Dr. Takeda will present a recent progress skipping strategy of dystrophin gene of Duchenne muscle dystrophy with ASO. Dr. Rigo from ISIS will show exon retention strategy of SMN2 gene of spinal muscular atrophy. In addition, he will present a basic strategy of RNase H-dependent gapmer type gene silencing and present current status of clinical trials of amyotrophic lateral sclerosis and myotrophic dystrophy (DM1) in US.

HT-18-1

Gene therapy for aromatic L-amino acid
decarboxylase (AADC) deficiency



¹ National Taiwan University Hospital, Taiwan, ²Jichi Medical University, ³University of Florida, USA

○Wuh-Liang Hwu¹, Shin-ichi Muramatsu²,
Ni-chung Lee¹, Yin-hsiu Chien¹,
Richard O. Snyder³, Barry Byrne³,
Sheng-hong Tseng¹, Chun-hwei Tai¹

Aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC) is an enzyme responsible for the final step of the synthesis of neurotransmitters dopamine and serotonin. AADC deficiency is a rare genetic disorder causing motor and autonomic dysfunction and early death in children. Taiwanese carry a high prevalence of AADC deficiency due to a founder mutation (IVS6+4A>T) in the AADC gene. A gene therapy with recombinant adeno-associated virus (AAV) serotype 2 CMV promoter-driven human AADC (AAV2-hAADC) was conducted in children with AADC deficiency since 2010. Clinical grade vector was manufactured. Two target points were determined in each putamen and a total of 1.7×10^{11} vg vector was injected. Eight patients have been treated at a mean age of 4.9 years (2-8 years), and the mean follow up period was 3.8 years (3-4.5 years). All patients, except one, had homozygous IVS6+4A>T mutations. Before gene therapy, these patients didn't have head control, and could not sit or stand, and they all had regular and severe oculogyric crisis (OGC) attacks. The stereotaxic surgeries were performed smoothly and there was no intracerebral bleeding. At the most recently follow-up visits after gene therapy, one patient was learning walking, two stood with support, one sat without assist, and three had better head control. The severity of OGC decreased and emotion stabilized in all patients.

[¹⁸F]fluoro-dopa positron emission tomography (PET) signal intensity over putamen increased and cerebrospinal fluid neurotransmitter levels rose in all treated patients. Post gene therapy transient (orofacial) dyskinesia was the main adverse event of the treatment, and one patient experienced a hypovolemic shock due to dyskinesia and he remained bed-ridden. There is no virus-associated side effect, and currently no patient reveals a loss of treatment effect.

《略歴》

Dr. Paul Hwu is a Professor in the Department of Pediatrics at the National Taiwan University Hospital (NTUH) in Taiwan.

Professor Hwu completed his medical and PhD degrees at the National Taiwan University. He completed his residency at NTUH. He has done fellowship at the Department of Genetics at Johns Hopkins University, and he was also a Visiting Scientist at the Department of Medical Genetics at the Mayo Clinic. He was the Department Head of Medical Genetics at NTUH from 2006 to 2012.

Professor Hwu has been instrumental in setting up the Newborn Screening Program for Pompe Disease in Taiwan, one of the first in the world, and has dedicated much of his research and clinical effort in the diagnosis and improved management of patients with rare genetic diseases, including gene therapy. Besides being a prolific author of numerous articles in peer-review journals, Professor Hwu is also a Board Member of the Asian Pacific Society of Human Genetics, member of the Executing Committee of the Taiwan Foundation for Rare Disorders, and also was the President of the Taiwan Human Genetics Society from 1999 to 2002.

Hot Topics HT-18 : Gene therapy for neurological disorders

5月23日 (土) 8:00~10:00 第13会場(ホテル日航新潟 4階 朱鷺B)



HT-18-2

Mechanism-base gene therapy for sporadic ALS



¹Division of Clinical Biotechnology, Center for Disease Biology and Integrative Medicine, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, ²Clinical Research Center for Medicine, International University of Health and Welfare
 ○Shin Kwak^{1,2}, Takenari Yamashita¹, Sayaka Teramoto¹

Lack of our understanding of pathomechanism underlying amyotrophic lateral sclerosis (ALS) has prevented the development of therapy for this fatal disease despite meticulous efforts on preventing the disease progression. Downregulation of the RNA editing enzyme ADAR2 is a death-causing molecular abnormality that occurs in motor neurons of sporadic ALS patients, which accounts for the great majority of all the ALS patients. Therefore, normalization of ADAR2 activity in motor neurons may become a therapeutic strategy for ALS.

Using an adeno-associated virus serotype 9 (AAV9) vector that enabled gene delivery only to the neurons of the brain and spinal cord via intravenous injection, we investigated whether the AAV9-mediated delivery of human ADAR2 cDNA (hADAR2) would prevent disease progression in a mechanistic mouse model of sporadic ALS (conditional ADAR2 knockout mice or AR2 mice).

Mouse motor neurons expressed hADAR2 after a single intravenous injection of AAV9-hADAR2 with a 1.5-fold higher expression level of ADAR2 mRNA in the spinal anterior horns. When a 10^{14} vg level of AAV9-hADAR2 was administered, progressive decline of motor function was completely prevented during the observation period of more than 7 months even when administered after the emergence of symptoms. Death of motor neurons was prevented without any apparent adverse-effects. Furthermore, TDP-43 that disappeared from the nucleus in the dying motor neurons of AR2 mice was localized predominantly in the nucleus after the treatment. Through the use of the AAV9 vector, we demonstrated that one intravenous injection alone was sufficient to bring about long-lasting expression of the ADAR2 gene in the motor neurons to a therapeutic level.

The success in the prevention of progressive ALS phenotype in the AR2 mice indicates that death cascade initiated with ADAR2 down-regulation is a potential therapeutic target for ALS and the ADAR2 gene therapy using the AAV9 vector will be a promising strategy.

《略歴》

KWAK Shin, M.D., Ph. D.
 Professor, International University of Health and Welfare; Visiting Scientist, Graduate School of Medicine, University of Tokyo
 Education and Training:
 1977: School of Medicine, University of Tokyo, M.D.
 1984: University of Tokyo, Ph.D.
 Positions and Employment:
 1977-: physician at university and city hospitals
 1984-: Associate, Department of Neurology, University of Tokyo Hospital
 1989-: Chief of laboratory, Division of Degenerative Neurological Disorders, National Institute of Brain Research
 1994-: Assistant professor, Department of Neurology, University of Tokyo Hospital
 1997-: Associate Professor, Department of Neurology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

Peer-Reviewed Publications:

1. Yamashita T, et al. EMBO Mol Med 5:1710-19, 2013.
2. Yamashita T, et al. Nat Commun 3:1307, 2012.
3. Hideyama T, et al. Neurobiol Dis 45 : 1121-28, 2012.
4. Hideyama T, et al. J Neurosci 30:11917-11925, 2010.
5. Kawahara Y, et al. Nature 427:801, 2004

HT-18-3

Towards a therapy for Angelman syndrome by targeting a long non-coding RNA



¹ Isis Pharmaceuticals, Carlsbad, CA, USA,
²Department of Molecular and Human Genetics, Baylor College of Medicine, Houston, TX, USA
 ○Frank Rigo¹, Linyan Meng², Amanda J. Ward¹, Seung Chun¹, Arthur Beaudet², C. Frank Bennett¹

Angelman syndrome (AS) is a single gene disorder characterized by intellectual disability, developmental delay, behavioral uniqueness, speech impairment, seizures, and ataxia. It is caused by maternal deficiency of the imprinted gene UBE3A, encoding an E3 ubiquitin ligase. All patients carry at least one copy of paternal UBE3A, which is intact but silenced by a nuclear-localized long non-coding RNA, UBE3A antisense transcript (UBE3A-ATS). Murine Ube3a-ATS reduction by either transcription termination or topoisomerase I inhibition increased paternal Ube3a expression. Despite a clear understanding of the disease-causing event in AS and the potential to harness the intact paternal allele to correct disease, no gene-specific treatment exists for patients. Here we developed a potential therapeutic intervention for AS by reducing Ube3a-ATS with antisense oligonucleotides (ASOs). ASO treatment achieved specific reduction of Ube3a-ATS and sustained unsilencing of paternal Ube3a in neurons in vitro and in vivo. Partial restoration of UBE3A protein in an AS mouse model ameliorated some cognitive deficits associated with the disease. Although additional studies of phenotypic correction are needed, for the first time we developed a sequence-specific and clinically feasible method to activate expression of the paternal Ube3a allele.

《略歴》

Education
 2002-2008 University of California, Los Angeles
 Degree: Ph.D. Field of study: pre-mRNA processing
 1998-2002 Marquette University, Milwaukee
 Degree: B.S. Field of study: Biochemistry

Positions

Employment
 2015- Director, Isis Pharmaceuticals
 2013-2015 Associate Director, Isis Pharmaceuticals
 2012-2013 Assistant Director, Isis Pharmaceutical
 2010-2012 Senior Scientist, Isis Pharmaceuticals
 2008-2010 Postdoctoral fellow, Isis Pharmaceuticals

Professional Memberships

2015- Board of Directors, Oligonucleotide Therapeutic Society

Personal Statement

As a Director at Isis Pharmaceuticals, I lead several projects involving antisense technology for disease therapeutics. I manage a team of scientists in the design, synthesis and application of antisense oligonucleotides (ASOs) in cell culture and animal models of CNS diseases. In my personal portfolio, I have guided a promising ASO for spinal muscular atrophy, which is now in clinical trials. I am currently leading the ALS program in collaboration with Biogen. An important aspect of my work is collaboration with basic scientists that have the tools and expertise to apply ASOs to a biological problem or disease. These collaborations increase the repertoire of diseases that ASOs can potentially target therapeutically. Isis Pharmaceuticals has a number of ASOs in pre-clinical and clinical trials, and two approved ASO drugs. As a company we are motivated and committed to expanding ASOs as a therapy through internal efforts and collaboration with the outside scientific community.

Hot Topics HT-18 : Gene therapy for neurological disorders

5月23日 (土) 8:00~10:00 第13会場(ホテル日航新潟 4階 朱鷺B)

E

HT-18-4

Antisense oligonucleotides therapy of muscular dystrophy



Translational Medical Center, National Center
of Neurology and Psychiatry
○Shin'ichi Takeda

Duchenne muscular dystrophy (DMD) is the most common childhood genetic disease, affecting one in 3,500 newborn boys, causing progressive muscle weakness, heart and respiratory failure and premature death. This disease is caused by the mutations of the *DMD* gene, and there is no cure exists for this disease, but a number of promising new molecular therapies are being intensively studied. Exon skipping by antisense oligonucleotides (AOs) is a novel method to restore the reading frame of the mutated *DMD* gene, and rescue dystrophin expression. We reported that systemic delivery of AOs targeting exon 6 and 8 of the canine *DMD* gene to CXMD_J, a dystrophin-deficient animal model, efficiently restored functional dystrophin proteins at the sarcolemma of these dogs, and improved performance of affected dogs without serious side effects (Ann Neurol. 2009;65:667-76). To optimize therapeutic AOs for more frequent mutations of the *DMD* gene, we designed AOs targeting exon 51 of the mouse *DMD* gene, and intravenously injected them into mdx52 mice, in which exon 52 has been deleted by a gene targeting technique. We found expression of dystrophin and amelioration of dystrophin phenotypes. (Mol Ther. 2010; 18:1995-2005). This study provides a proof of concept for exon 51 skipping in the DMD animal model. Indeed, we joined in one of global trials of exon 51 skipping using 2'-O-methyl phosphorothioate. We have also optimized AO sequences, which allow exon53 skipping of the *DMD* gene together with Nippon Shinyaku Co. Ltd. After numbers of toxicology study, we proposed an early phase clinical trial of exon53 skipping of DMD patients, which was approved by Pharmaceutical and Medical Devices Agency (PMDA) and carried by Dr. Hirofumi Komaki as investigator-initiated trial in NCNP hospital. DMD patient registry (Remudy), organized by Dr. En Kimura, NCNP, and the hospital network for clinical trials (MDCTN), organized by Dr. Komaki, greatly facilitates this early phase trial.

《略歴》

Dr. Shin'ichi Takeda is currently the Director general of Translational Medical Center (2008-) and also the Director of Department Molecular Therapy, National Institute of Neuroscience (2000-) in the National Center of Neurology and Psychiatry (NCNP). He initially trained as a clinical Neurologist and received a Ph.D. degree in Muscle Biology from Shinshu University, Graduate School in 1981 and has a long time laboratory experience including Paris Pasteur Institute (1987-1992). He focused his research on development of molecular therapy of Duchenne muscular dystrophy (DMD). He showed a proof of concept study of exon skipping in the colony of dystrophic dogs that he established, and he recently carried the early phase clinical trial of exon 53 skipping of the dystrophin gene among DMD patients in Japan.

シンポジウム S-1 : 神経疾患の医師主導治験の成功に向けて

5月20日 (水) 13:15~15:15 第13会場(ホテル日航新潟 4階 朱鷺B)



座長:

宇山佳明(独立行政法人医薬品医療機器総合機構 安全第一部)

小野寺理(新潟大学脳研究所生命科学リソース研究センター脳疾患リソース解析部門)

神経疾患においても、脳血管障害、パーキンソン病、多発性硬化症、認知症などで、新しい薬剤が登場してきている。しかし、多くの神経疾患では、未だ、治療薬が見出されていない。過去30年、神経疾患の分子病態機序が判明してきたが、その成果が生かされ、分子標的治療が可能となった疾患は少ない。神経疾患の治療研究の難しさは、何より、その症状の多様性と、それによる稀少性にある。加えて、成人の神経疾患の場合、適当なモデル動物を作成することが難しい。特に変性疾患における時間因子を、モデル系や、細胞系で凌駕するコンセプトは未だない。この事は適切なモデルでの検証による候補薬剤の検討が困難であることを示唆する。

一方、近年、分子標的治療の発展の華々しい腫瘍領域では、腫瘍毎の遺伝子変異プロファイルを解明し、それに沿った個別の分子標的治療が現実味を帯びてきている。腫瘍の遺伝子プロファイルは極めて多様性に富むと考えられ、究極のパーソナルメディシンともいえる。数年前までは考えられなかった事であるが、本領域では、このような医療が現実的に視野に入ってきており、First in human試験や、個別医療における治験、治療成果の判定が問題となってきた。

本シンポジウムでは、神経疾患の治療薬の開発の障壁となる諸問題について、本領域における、産官学の見識者からご講演をいただくシンポジウムとして企画した。まず、神経疾患の分子標的治療、医師主導治験の草分けで有り、私たちに、その様な道があることを示していただいた、名古屋大学の祖父江教授にお話しいただく。次に、医師主導治験、薬剤のリポジショニングによる稀少疾患の治験の成功例として、千葉大学の桑原教授に、そのノウハウをご講演頂く。さらに、行政サイドから、厚生省より、岩瀬先生に、法令上の留意点について、また医薬品医療機器総合機構からは、北海道大学神経内科ご出身の佐久嶋先生に審査側のお立場からのご講演をいただく。最後に、稀少性疾患医療開発に対し、製薬業界から日本製薬工業協会の稲垣様にご講演頂く。医師のみならず、製薬業界、メディカルスタッフの方々との討論を交えて、究極の目標である、稀少性の神経難病に対する医師主導治験を、産官学が共に協力し、成し遂げていくための、今後の神経疾患の治療の時代への道標となるシンポジウムとなる事を期待している。

S-1-1

神経変性疾患のdisease-modifying therapyを目指した我国初の医師主導治験の経験から



名古屋大学病院 医学系研究科 神経内科

○祖父江元

神経変性疾患は、特定の神経細胞がなんらかの原因により変性・脱落し、進行性の認知・運動機能障害を呈する疾患の一群である。パーキンソン病に対するLドーパやアルツハイマー病に対するアセチルコリンエステラーゼ阻害薬に代表される従来の神経変性疾患の治療薬のほとんどは、神経変性によって枯渇する神経伝達物質を補充するものであり、神経症状の緩和には役立つものの神経変性病態の本質そのものには介入できないという欠点がある。近年、神経変性疾患の分子病態が明らかとなってきたことから、神経変性そのものを阻止しようとするdisease-modifying therapyが開発されつつある。ところが、神経変性疾患の動物モデルを用いた基礎研究で病態を抑制することが示された薬剤の多くが、臨床試験では期待された効果を示さず、治療法として確立されたものは現在のところほとんどない。我々は神経変性疾患の一つである球脊髄性筋萎縮症(SBMA)において、動物モデルを用いた解析から男性ホルモン(テストステロン)が病態に深く関与していることを解明し、男性ホルモンを抑制するLHRHアゴニストの臨床応用を目標とし、神経変性疾患を対象とするものでは日本初となる医師主導治験を含むトランスレーショナルリサーチを実施してきた。その経験の中で、神経変性疾患に対するdisease-modifying therapyの臨床応用を阻むいくつかの要因が見えてきた。例えば、治療法が疾患の進行を抑制したことを適切に評価する指標(エンドポイント)が確立していないこと、患者数が少ないため大規模試験の実施が困難であること、症状の進行が緩徐であるため短期間の臨床試験では薬効の評価が困難であること、などが挙げられる。また、臨床試験に携わる医師にGCPなどの法的知識が欠如していること、生物統計家やプロジェクトマネージャーが不足していること、研究資金の用途や量に制限があることなど、医師主導治験特有の問題があることも判明してきた。神経変性疾患の医師主導治験の成功に向けては、これらの諸問題を乗り越えていくことが必須である。解決策の一例として、治療効果を評価する鋭敏なバイオマーカーの開発や患者のレジストリーシステムの確立、創薬のプロセスを熟知した人材の育成などが考えられる。また、医薬品医療機器総合機構(PMDA)と薬事戦略相談を実施し、治験のデザインなどを丁寧に協議することも医師主導治験の成功に繋がるものと思われる。

《略歴》

1975年 名古屋大学医学部 卒業
 1981年 名古屋大学大学院医学研究科修了(医学博士)
 1981年 愛知医科大学第四内科講師
 1982年 米国ペンシルベニア大学客員研究員
 1990年 愛知医科大学第四内科助教授
 1995年 名古屋大学医学部神経内科教授
 2000年 名古屋大学大学院医学研究科神経内科教授
 2002年 名古屋大学大学院医学系研究科神経内科教授
 2007年 名古屋大学大学院医学系研究科副研究科長
 2009年 名古屋大学大学院医学系研究科長・医学部長(～2012年3月)
 時実利彦記念賞(2005年)、中日文化賞(2007年)
 日本学術会議連携会員

シンポジウム S-1 : 神経疾患の医師主導治験の成功に向けて

5月20日 (水) 13:15~15:15 第13会場(ホテル日航新潟 4階 朱鷺B)



S-1-2

Crow-Fukase症候群に対するサリドマ
イド医師主導治験の経験から

千葉大学大学院医学研究院 神経内科学

○桑原 聡

医師主導治験は「大変だが、やりがいがある」と言えるし、「やりがいがあるが大変である」とも捉えられる。2003年に薬事法が改正され医師自ら治験を行なう(医師主導治験)ことが認められ、神経内科領域初の医師主導治験「球脊髄性筋萎縮症に対するleuprorelin試験(JASMITT)」が名古屋大学神経内科主導で2004年に開始されたが、これに参加するまで演者は医師主導治験が薬事承認を目的とすることすら知らなかった。

一方、Crow-Fukase症候群の生命予後は不良であり、1980年代には平均生存期間が3ヶ月とされ、その後のメルファン療法の効果も充分ではなかったため、2003年から自己末梢血幹細胞移植療法、2006年からサリドマイド療法を自主臨床試験として行なった。この時期に薬事法改正、JASMITT治験開始がなされたことになる。2008年にサリドマイド療法の有効性を公表した時点で、この治療を全国で行なえる手段を模索して治験の準備を開始したのが2008年7月であった。

その後プロトコル作成、バイオマーカー・評価項目の設定と科学的根拠構築、日本医師会治験促進センターへの治験費申請、製薬企業との交渉、さらに医薬品医療機器総合機構(PMDA)の指導を受け、厚生省神経免疫班の12施設と各臨床試験部で治験組織を構築した。準備から2年後の2010年10月に「Crow-Fukase症候群に対するサリドマイドの有効性を検討するためのⅡ/Ⅲ相プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験(FPP300医師主導治験)」としての開始に至った。

治験中は全国患者数340名とされる中から目標数24症例(12:12例)の新規患者を組み入れることに難渋した。内科学会、神経学会、血液学会での展示出展、学会HPへの掲載と様々なリクルート活動を行なった。2014年最終症例が登録され10月に群間比較試験は終了し、現在結果解析中である。参加施設神経内科・臨床試験部、治験促進センター、PMDA、藤本製薬、CROの多数のメンバーの努力によるものである。

医師主導治験のハードルは未だ高いが、取り組みについて紹介し展望について考察したい。アカデミア発の治療開発の中でも、医師主導治験は稀少疾患の新規治療において中心的役割を果たす。今後国家的に人材、インフラ、公的資金を含めて急速に整備が進みアカデミア発の創業環境が整備され、神経治療学は新たなステージに入っていくといえる。結論は...「医師主導治験は大変だが、やりがいがある」!

《略歴》

【略歴】

1984年3月 千葉大学医学部卒業
1986年~1994年 松戸市立病院~千葉県救急医療センター~JR東京総合病院
1995年4月 千葉大学医学部神経内科助手
1999年4月 オーストラリア(シドニー)、プリンスオブウェールズ神経科学研究所に留学(David Burke教授, イオンチャネル生理学)
2001年4月 千葉大学大学院医学研究院 神経内科学 講師
2004年8月 千葉大学大学院医学研究院 神経内科学 准教授
2008年11月 千葉大学大学院医学研究院 神経内科学 教授
【専門分野】
神経内科学, 神経免疫学, 臨床神経生理学
【学会活動歴など】
日本内科学会(評議員), 日本神経学会(代議員), 日本神経治療学会(理事), 日本神経免疫学会(理事), 日本末梢神経学会(理事), 日本臨床神経生理学会(評議員, 認定医)
【編集委員】
J Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry (Associate Editor), J Neurol Sci (Editorial board)
Internal Medicine (Editor), BRAIN and NERVE 神経研究の進歩, 臨床神経生理学
Cochrane-Database Systematic Review (Chief reviewer, Treatment for POEMS syndrome)

S-1-3

医師主導治験における規制・制度と、未承認薬・適応外薬の実用化に向けた取り組み



厚生労働省 医薬食品局 審査管理課

○岩瀬 怜

医薬品医療機器法(旧薬事法)では、医薬品の承認申請に用いられる臨床試験を「治験」と定義し、被験者の人権と安全性を確保し、結果の科学的な信頼性を担保するために、GCP省令の遵守、治験計画の届出、重篤な副作用の報告などを求めている。これまでハードルが高いと思われがちだった「医師主導治験」について、規制・制度の概要をできるだけ分かりやすくお話ししつつ、どのような点に留意する必要があるかをご説明したい。

特に、平成24年12月にGCP省令が改正されるとともに、いわゆるGCP運用通知が廃止され、代わってGCPガイダンスが発出された。ここでは、ICH(日米EU医薬品規制調和国際会議)における合意と整合性を図りつつ、治験の手続きを効率化し、治験業務を効率化することで、医師主導治験の付加を軽減してアンメットメディカルニーズにおける臨床開発の促進を目指している。

また、本シンポジウムでは、医師主導治験に取り組もうとしている先生方にぜひ知っていただきたい厚生労働省の取り組みについても、いくつかご紹介する予定としている。

「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」では、これまで、学会・患者団体等からの要望に基づき、海外で使用されていて、医療上の必要性が高いと判断された未承認薬等の開発を製薬企業に要請し、多くの医薬品が承認されるに至った。この取り組みをさらに拡大するため、厚生労働省は平成26年6月に発表した「先駆けパッケージ戦略」の中で、医師主導治験等で成果が出ている海外未承認薬についても同会議の対象とする「未承認薬迅速実用化スキーム」を実施することとしている。

また、昨今、治験の組入基準に満たない患者に対する治験薬へのアクセスを充実させることの必要性が指摘されている。平成26年6月に閣議決定された「日本再興戦略」改定2014の中で、「日本版コンパッションネートユース」を導入することとされた。本制度は、医師主導治験・企業治験の枠組みを活用して、治験薬へのアクセスを拡大するものであり、平成27年度から運用を開始する予定である。

《略歴》

平成19年3月東北大学薬学部卒業、平成21年3月同大学薬学研究所修士課程を修了。平成22年4月に厚生労働省に入省し、医薬食品局総務課、医薬食品局食品安全部基準審査課に勤務ののち、平成25年4月より現職。主に新医薬品の承認や、治験・GCPに関する業務等を担当している。

シンポジウム S-1 : 神経疾患の医師主導治験の成功に向けて

5月20日 (水) 13:15~15:15 第13会場(ホテル日航新潟 4階 朱鷺B)



S-1-4

審査側からの留意点

(独) 医薬品医療機器総合機構

○佐久嶋研



神経疾患には希少疾病が多いことに加え、他の領域に比べ医薬品開発に要する期間や費用が大きく、開発成功率も低いと考えられている。一方で、高齢化が進む日本において、神経疾患の新規治療薬への期待は大きく、世界的にもアルツハイマー病をはじめとした神経変性疾患に対する医薬品開発が盛んに行われている。神経領域の医師主導治験では、新規化合物 (New Molecular Entity: NME) を対象に開発を行う場合と、Drug Repositioning等により既承認薬の効能追加を目的とした開発を行う場合がある。加えて、これらの開発において対象となる神経疾患が希少疾病なのか比較的患者数の多い疾患なのかにより治験を計画するに当たっての留意点も異なる。

本講演では、医薬品開発における医師主導治験の位置付けを再確認した上で、本邦で既に承認されている薬剤で実施された治験及び審査における考え方を紹介し、NMEに対して開発を行う場合に要求される事項、Drug Repositioningによる開発を行う場合のポイント、希少疾病を対象に医師主導治験を行う場合の留意点等について検討を行う。加えて、医師主導治験を行うにあたりアカデミアが有するリソースをどのように活用すべきなのか、製薬企業が実施している治験から何を学んで医師主導治験に反映すべきなのかについても、審査側の視点からこれから医師主導治験に取り組む医師に向けて参考となる視点を提供したい。

《略歴》

平成15年 札幌医科大学卒業、北海道大学神経内科入局
平成16年~ 道内の病院にて研修
平成21年 京都大学大学院社会健康医学系専攻 臨床研究者養成(MCR) コース修了 (MPH取得)
平成24年 北海道大学大学院医学研究科博士課程修了 (博士取得)
平成25年~ (独) 医薬品医療機器総合機構にて勤務

S-1-5

希少疾患治療薬開発に関する製薬業界からのSuggestion



日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 / アステラス製薬株式会社

○稲垣 治

新規医薬品を開発し製品化するには、疾病の発症や悪化に関連する因子(いわゆる創薬標的)を探索し、その因子の作用を制御する医薬品候補物質を創製する創薬研究段階と、その候補物質の治療効果(有効性・安全性)を患者さんにおいて確認する臨床開発段階の2つのステップが必要となる。

患者が少なく研究が進んでいない疾患では、医薬品候補物質を探索する手がかりが乏しく、創薬研究が難しいと共に、疾病の進行に関する背景情報も不足しがちで臨床試験の立案が難しく、臨床開発段階にも障害を抱える場合が多い。情報不足で医薬品開発の見通しが立たない疾患に対しては、製薬企業としては開発投資に慎重にならざるを得ず、希少疾患治療薬の開発活性化には、まずこれら疾患に対する研究を進め科学的な知見を深める必要がある。そのためには、日々患者さんに接している医療機関の研究者が、安心して疾病の研究を進められる支援環境が求められる。しかも創薬標的探索のための細胞や分子レベルの研究から、疾病に関する患者さんでの臨床研究やレジストリーでの疫学研究まで、幅広い研究への支援が求められる。この意味で4月に設立される日本医療研究開発機構 (Japan Agency for Medical Research and Development: AMED) による疾病研究での基礎から臨床までの一貫支援に期待したい。

また被験薬の有効性・安全性を評価する臨床試験では、薬剤投与群と対照群を比較し両群の差を統計的に検出する手法が一般的であるが、患者さんの少ない希少疾患では、有意差を検出できる数の症例が得られない、対照群の設定が難しいなど問題点も多く、被験薬の有効性・安全性を示す上で様々な工夫が求められる。治験外で実施された既存の臨床試験データや疫学データの活用もその一つである。さらに新たな疾患領域の試験では、治療効果を定量的に示すための新規評価法開発が必要な場合もある。臨床試験計画の立案や新規評価法のバリデーションなど希少疾患治療薬開発における臨床評価上の様々な懸念に対し、承認申請や規制上の問題点が整理されていると企業としては開発に踏み出しやすくなる。

このように希少疾患治療薬の開発における官の役割として、疾患研究に対する経済的な支援と共に、臨床試験や薬事規制面での問題整理やアドバイスも期待しているところである。本シンポジウムでは、最近の希少疾患の医薬品申請での事例もふまえ、製薬企業の考えについて紹介したい。

《略歴》

1979年3月 東京大学薬学部卒業
1981年3月 東京大学薬学系研究科修士課程修了。
1981年4月~現在 山之内製薬株式会社
(2005年にアステラス製薬株式会社と社名変更)
2009年4月 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会運営委員
2012年4月 医薬品評価委員会委員長

シンポジウム S-2 : 日本神経学会教育施設における診療・研修の現況と問題点 — 専門医に必要な当該領域の素養と利用可能な教育資源, 研修機会—

5月23日 (土) 14:00~16:00 第2会場(朱鷺メッセ 2階 メインホールB)



座長:

鈴木匡子(山形大学大学院医学系研究科 高次脳機能
障害学)

犬塚 貴(岐阜大学大学院医学系研究科 神経内科・老
年学分野)

臨床現場において神経内科専門医に求められる知識と技術は、生命科学全般の発展や医療に期待する人々の願いとともに広く深くなってきている。これらを学ぶ教育施設における診療と研修の実態調査が行われ、さまざまな問題点が指摘されている(実施責任者: 亀井聡 日本大学教授)。本シンポジウムではできるだけ多くの問題点について、当該領域の第一人者の先生方に、神経内科専門医に必要な素養とその学習機会や方法についてご意見ご提言をいただくことになっている。今後の神経内科専門医の教育方法、教育連携のあり方、教育資材の開発などについて考えるよい機会になることを期待している。

S-2-1

【現況・問題提起】

日本神経学会教育施設における診療・研修の現況と問題点: アンケート調査が語るもの



¹日本大学医学部 内科学系 神経内科学分野, ²東北大学医学部 神経内科, ³九州大学大学院医学研究院 神経内科学
○亀井 聡¹, 青木正志², 吉良潤一³

【目的・方法】日本神経学会専門教育小委員会が2013年11月~14年1月に、神経学会教育施設における診療・トレーニング状況等のアンケート調査を実施した。その結果に基づき、現況と問題点を検討した。解析対象は、調査依頼した神経学会教育施設(教育施設・准教育施設・教育関連施設を含む)768施設中ご回答をいただいた490施設(回答率63.8%)。【結果】1. 教育施設(教育施設・准教育施設・教育関連施設を含む)の概要: 施設種類では、大学病院が18.8%、国・公立病院が28.5%と多い。施設区分では、急性期病院が72.9%と多く、病院の病床規模も100床以上が8割以上を占めていた。診療所は4.8%であった。2. 診療・トレーニング状況: 教育施設の多くで、通常診療の髄液検査・神経生理学的検査・画像検査は自施設で実施されていた。しかし、神経生理学的検査では、視覚誘発電位や自律神経機能検査が約3割と限られていた。画像検査では、PETが約2割、SPECTやMIBGシンチも6-7割であった。病理検査では、神経・筋生検は約5-6割の実施状況であり、プリオン病の剖検実施可能は約2割であった。3. 教育環境: 科内カンファレンス・病院CPCを含め、おおむねよい教育環境が示されていた。しかし、研修可能疾患において、先天奇形・形態異常が4割に留まっていた。4. 他施設との協力体制: 遺伝子検査や病理学的検査における研修協力体制が少なかった。【考察・結論】前述の結果から専門教育における他施設との協力体制の構築が不可欠であり、教育資源のリソースの問題は、学会として早急に対応すべき課題と考えた。教育施設の多くが急性期医療を担っているが、神経難病の性格や患者QOLおよびライフスパンを考えれば、神経疾患のリハビリや在宅診療における教育も重要であり、今後、慢性期病院および診療所でのトレーニングも併せ考慮すべき課題といえる。

《略歴》

学歴: 昭和55年 日本大学医学部卒

職歴:

昭和55年 日本大学医学部神経学(神経内科)教室

昭和61~63年 米国Emory大学およびCenters for Disease Control and Prevention(CDC)留学

平成 9~14年 日本大学医学部神経内科 講師

平成14~19年 同 助教授

平成19~22年 同 准教授

平成22年~現在 日本大学医学部内科学系神経内科学分野 主任教授

日本大学医学部板橋病院 神経内科 部長

主要学会:

神経学会(理事・代議員・診療向上委員会委員長・編集・広報・専門医認定・ガイドライン統括・専門教育 各委員会)、神経治療学会(理事・評議員・編集・治療指針作成・広報 各委員会)、神経感染症学会(理事・代議員・編集委員会委員長)、薬物脳波学会(理事・評議員)、脳卒中学会(代議員)、臨床神経生理学会(代議員)、内科学会(評議員)

診療ガイドライン:

細菌性髄膜炎・単純ヘルペス脳炎(神経・神経治療・神経感染症学会3合同 作成委員長)、JRC蘇生ガイド

ライン(神経救急・救急医学会)

その他:

厚生労働科学研究費補助金「スモン調査研究班」関東・甲越地区リーダー

内科学系 社会保険連合 神経関連委員会 委員長

シンポジウム S-2 : 日本神経学会教育施設における診療・研修の現況と問題点 — 専門医に必要な当該領域の素養と利用可能な教育資源, 研修機会—

5月23日 (土) 14:00~16:00 第2会場(朱鷺メッセ 2階 メインホールB)



S-2-2

【有識者からのコメント】

神経専門医に必要な神経生理 (筋電図) 検査の素養と利用可能な教育資源・研修機会



帝京大学 神経内科

○園生雅弘

臨床神経生理検査は、脳波検査と筋電図・神経伝導検査(以下筋電図検査と総称)の2部門からなるが、ここでは筋電図検査について述べる。筋電図は針を刺せば何らかの波形が出るし、神経伝導検査(NCS)では筋腹上に電極を貼って神経走行付近を刺激すれば、とりあえず何らかの反応は出る。NCSは技師さんでもできる簡単な検査と考えられ、大学病院でも針筋電図は若手の当番で行うところもあるかもしれない。しかし、これは大きな間違いである。筋電図検査は専門性が高く、様々なpitfallも多い。そして、その施行の技術や判読・解釈の技能に、正しい診断ができるかどうか大きく依存する。例えば、Martin-Gruber吻合や刺激の波及が、伝導ブロック様の所見を呈し得るというpitfallを知らないと、間違っただ伝導ブロックと診断し、不要なIVIg治療を行うという誤診が頻繁に起こることになる。不十分な技能で中途半端に筋電図検査を行い、誤診を招くことが繰り返されると、筋電図はどうせあてにならないからと画像のみに頼ることになりかねない。ここでは、機能検査である生理検査を活用できない片手落ちの神経内科診療である。

このような正確な技術と高度な診断方略を身につけるのは、広範な臨床的知識の修得がまず優先される神経内科の専門研修のみでは無理であり、電気生理に特化した研修を経た、より高度なsubspecialtyとしての臨床神経生理専門医(現在は認定医)の修得が求められる。神経専門医にまず求められるのは、どの疾患で筋電図検査が適応となり、どのような所見が期待されるのかについての知識に基づいて、筋電図検査を専門家に適切にコンサルトし、結果を活用する能力であろう。スタッフの少ない派遣病院等では、基本的な検査を正しく行う技量も身につけることが必要となるかもしれないが、本来は基幹病院レベルには電気生理専門の医師が配置されることがより望ましい体勢である。

筋電図関係の研修機会としては、神経学会の生涯教育セミナーで、最も基本的なNCS手技の実技講習がある他、より高度な検査技術・電気診断技能の習得を目指し、臨床神経生理専門医の道を志すという人に対しては、10年以上前から、日本臨床神経生理学会主催の「神経筋電気診断セミナー」が門戸を開いている。同学会ではモノグラフシリーズなど教育目的出版物も刊行している。

《略歴》

1982年 東京大学医学部卒業
1984年 東京大学医学部脳神経内科入局
1991年より1年間、スウェーデンウプサラ大学臨床神経生理部門Erik Stålberg教授の元に留学(針筋電図定量解析に関する研究)
1992年 帝京大学医学部神経内科講師
2006年 同助教授
2011年 同主任教授
現在に至る
主な研究領域: 臨床神経学、神経筋電気診断学・臨床神経生理学(針筋電図、単線維筋電図、神経伝導検査、体性感覚誘発電位など)
主な学会活動・資格:
日本神経学会 専門医、代議員、専門医制度検討委員会他委員
日本臨床神経生理学会 認定医(筋電図・神経伝導分野、脳波分野)、理事、代議員、試験・認定委員会委員長、電気診断技術向上委員会他委員
日本末梢神経学会 監事、評議員
日本神経救急学会 世話人
"Muscle and Nerve" Editorial Board
学歴:
平成13年 第42回日本神経学会総会会長賞(Abductor sign: 下肢一側性機能性麻痺を検出する新たな徴候)
平成20年 AANEM(American Academy of Neuromuscular disorders and Electrodiagnostic Medicine) 55th Annual Meeting: Best Abstract Runner up
平成24年 AANEM 59th Annual Meeting: President Award

S-2-3

【有識者からのコメント】

専門医に必要な長時間ビデオ脳波モニター検査の素養と利用可能な教育資源, 研修機会



¹国際医療福祉大学福岡保健医療学部, ²福岡山王病院脳神経機能センター, ³京都府立医科大学神経内科, ⁴東海大学神経内科

○赤松直樹^{1,2}, 田中章浩³, 山野光彦⁴, 辻 貞俊¹

てんかんの3次医療センターでは、ビデオ脳波モニター検査は必須の検査とされている。てんかんビデオ脳波モニター検査は、diagnosisおよびpresurgical evaluationの2点が主要な目的である。diagnostic monitoringでは、てんかん発作か非てんかん発作かの鑑別、てんかん発作だとすれば発作型の同定のために行われる。presurgical evaluationは、薬剤治療抵抗性のてんかんで焦点切除等の外科手術の際の焦点診断のために行われる。頭皮電極モニター検査では、通常1-7日間程度24時間持続脳波ビデオ記録をおこない、発作間欠期てんかん放電および発作時脳波、発作時ビデオを記録する。ビデオ脳波の意義、適応、方法、得られる結果については一般神経内科も知っておくべきである。出来れば、研修中にビデオ脳波モニターを行っている施設、部門で短期間でもよいので研修することが望ましい。近年、大学病院・一般病院てんかんセンターが開設されるようになってきており、てんかんビデオ脳波モニター検査が可能になってきている施設が増加しており、研修の機会も増えてきている。

《略歴》

現職 国際医療福祉大学福岡保健医療学部 教授
学歴
昭和56年3月 兵庫県立西脇高等学校卒業
昭和62年3月 産業医科大学医学卒業
平成 5年3月 産業医科大学大学院博士課程(博医甲第77号) 免許・資格
米国ECFMG試験合格
日本神経学会専門医・指導医
日本頭痛学会専門医
日本臨床神経生理学会認定医 脳波分野
日本てんかん学会認定専門医・指導医
職歴
昭和62年 産業医科大学病院・小倉記念病院 臨床研修医
平成 4年 米国Cleveland Clinic財団病院 神経内科レジデント・フェロー
平成 7年 社団法人日本健康倶楽部福岡支部(産業医)
平成 8年 産業医科大学 産業医学修練医
平成 9年 産業医科大学 神経内科助手、平成18年同講師
平成23年 産業医科大学 神経内科准教授
平成26年 国際医療福祉大学 教授(福岡保健医療学部)
平成26年 福岡山王病院 脳神経機能センター神経内科(併任)現在に至る
学会活動
日本神経学会 代議員、てんかんガイドライン副委員長、てんかんセッション コアメンバー、将来構想委員
日本てんかん学会 理事、代議員、ガイドライン委員長、教育委員

シンポジウム S-2：日本神経学会教育施設における診療・研修の現況と問題点 —専門医に必要な当該領域の素養と利用可能な教育資源，研修機会—

5月23日 (土) 14:00~16:00 第2会場(朱鷺メッセ 2階 メインホールB)



S-2-4

【有識者からのコメント】

専門医に必要な神経放射線検査の素養と
利用可能な教育資源，研修機会



順天堂大学医学部放射線医学教室

○青木茂樹

脳・脊髄は機能局在により画像の役割が非常に高く、CTやMRIの臨床応用はともに脳で始まった。神経放射線検査としては、CT、MRI、血管造影、PET・SPECT、ミエログラフィー、超音波などの検査が挙げられる。神経解剖に精通している神経内科医は既に基本的な素養は身につけているが、最近ではミクロや細胞レベルの解剖や機能解剖が重視される傾向があり、マクロ解剖が主体の神経放射線的な神経解剖の確認が望ましい。CT、MRIのマクロ解剖の理解には、断面での解剖のみならず、立体的な把握が重要と思われる。

神経解剖の基本知識に加える神経放射線の素養としては、X線の物理学的な基本事項(被曝の知識を含む)、MRIの信号強度の基本、核医学検査の基本などがある。画像Viewerや画像処理に関する知識や技能も臨床のみならず研究でも重要となる。

神経放射線関連の教育資源としての教科書は日本語、英語とも充実している。とくに、MRIの日本語の教科書は安価で充実している。まだ教科書にない新しい知識の取得には、診療科を限定しない学会として神経放射線学会、磁気共鳴医学会などがある。磁気共鳴医学会は種々の講座を主催している。研修として沢山の画像を集中的に見るのが最も良いトレーニングで、それには神経放射線科医が複数所属するような放射線科を数ヶ月間ローテーションするとよいと思われる。

《略歴》

現職：順天堂大学医学部放射線医学教室主任教授
1959年東京生まれ。1984年 東京大学医学部卒。東大病院、駒込病院放射線科を経て、87-88年米国UCSF神経放射線部門に留学。小児神経放射線でBarkovichと共同研究。1995年山梨医大放射線部助教授、2000年東大放射線科助教授を経て、2008年より順天堂大学教授。
日本医学放射線学会理事、日本磁気共鳴医学会理事およびofficial journal MRMS(IF 1.04) 編集委員長。放射線診断専門医、脳神経血管内治療学会専門医。第43回磁気共鳴医学会大会長予定(2015)。医学系CBT実施委員会委員(平成25年-)第107回医師国家試験(2013年2月施行)試験委員長。第44回ヘルツ賞(2007)。
著書に“よくわかる脳MRI”、“所見からせまる脳MRI”、“これでわかる拡散MRI”等。
主な研究テーマは頭蓋内血管および血管壁の可視化、拡散テンソルtractographyおよび次世代拡散MRI。英文原著 250編、Citation 3700

S-2-5

【有識者からのコメント】

専門医に必要な神経病理学の素養と利用
可能な教育資源，研修機会



愛知医科大学 加齢医学研究所

○吉田真理

神経内科専門医に必要な神経病理学の知識は、代表的な神経疾患の解剖学的な病変分布と組織学的所見の特徴であり、臨床像や画像所見の理解を補強する。代表的な疾患としては、血管障害、感染症、脱髄疾患、筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン病・レビー小体型認知症、多系統萎縮症やアルツハイマー病などが上げられる。

利用可能な教育資源、研修機会は、各施設の規模や急性期医療を担う施設かどうかなどの医療分担により異なる。最も有用な教育研修機会は、病理解剖やbrain cuttingに参加し、臨床病理検討会(CPC)や学会で発表することである。理想的には自らが主治医として担当した患者に関して体験できることが望ましい。画像は重要であるが、virtualではない実際の脳組織を知ることが専門医として重要である。慢性期療養型施設のbrain cuttingやCPCに参加することで、幅広い疾患を神経学会の教育セミナー、日本神経病理学会の神経病理コアカリキュラムセミナーや地方会、各病院や地域のCPCなどに積極的に参加することで、神経病理学の基本的知識を習得することができる。プリオン病の病理解剖は、各地域に対応可能な施設があるので、それらの施設と連携して病理解剖をすすめることが重要である。

《略歴》

1981年 名古屋大学医学部卒業
1981年 第71回医師国家試験合格
1981年 公立陶生病院臨床研修
1982年 岐阜県立多治見病院 神経内科
1985年 名古屋大学医学部研究生(神経内科)
1986年 国立療養所東名古屋病院 神経内科
1993年 博士(医学)学位取得(名古屋大学)
1996年 愛知医科大学加齢医学研究所 助手
2000年 同 講師
2004年 同 准教授
2010年 同 教授

シンポジウム S-2：日本神経学会教育施設における診療・研修の現況と問題点 —専門医に必要な当該領域の素養と利用可能な教育資源，研修機会—

5月23日（土） 14：00～16：00 第2会場(朱鷺メッセ 2階 メインホールB)



S-2-6

【有識者からのコメント】

専門医に必要な末梢神経・筋病理学の素養と利用可能な教育資源，研修機会



名古屋大学神経内科

○小池春樹

神経生検・筋生検はそれぞれ末梢神経疾患と筋疾患の診断において有用な検査である。一般的な病理検体は、ホルマリンにて固定してパラフィンに埋包した後、薄切切片を作成して、ヘマトキシリン・エオジンなどの染色を施行して評価する。神経生検においては、この方法は血管炎やアミロイドの存在を証明する際には有用であるが、脱髄や軸索変性の有無や程度、障害される神経線維（大径有髄線維、小径有髄線維、無髄線維など）の選択性などの評価は困難である。このため、神経生検ではホルマリン固定の検体に加えて、グルタルアルデヒドにて固定された検体の評価が重要となる。グルタルアルデヒド固定された標本はエポキシ包埋した後、薄切切片を作成して、トルイジンブルー染色して光学顕微鏡で評価する。また、グルタルアルデヒド固定標本の一部を用いて神経とときほぐし標本作製する。電子顕微鏡での評価のためには、グルタルアルデヒド固定エポキシ包埋標本からウルトラミクロトームを用いて超薄切片を作成し、酢酸ウラニールと鉛による二重染色を行う。これらのグルタルアルデヒド固定による標本作製、特に神経とときほぐし標本の作製は、通常の一般臓器を扱う病理部では困難である場合が多い。筋生検においても、凍結された検体を用いて様々な免疫染色を施行する機会が多く、グルタルアルデヒド固定エポキシ包埋標本を用いた電子顕微鏡での評価を行う場合もあることから、神経生検と同様、通常の一般臓器を扱う病理部では適切な評価が困難である場合が多い。これらのことは神経生検・筋生検を施行する際の大きな問題であるが、この点は神経生検・筋生検を多く施行している施設に固定された検体を送付することで解決可能である。これらのことから、神経内科医には適切な神経の採取および固定法と、呈示された病理所見の解釈に関する知識が必要となる。神経生検の病理所見の解釈に関しては、病歴・臨床症候・血液および末梢神経伝導検査所見などを併せて総合的に判断する必要がある場合も多く、現場の神経内科医の占める役割が大きい。

《略歴》

学歴
 平成元年4月 東北大学医学部入学
 平成7年3月 同卒業
 平成10年4月 名古屋大学大学院 医学研究科入学
 平成14年3月 同修了（医学博士）
 職歴
 平成7年6月-平成9年3月 春日井市民病院臨床研修医
 平成9年4月-平成10年3月 愛知県済生会病院神経内科医員
 平成14年4月-平成20年3月 名古屋大学大学院医学系研究科神経内科医員
 平成20年4月 名古屋大学大学院医学系研究科神経内科客員研究員
 平成20年10月 名古屋大学医学部附属病院助手
 平成21年4月 名古屋大学医学部附属病院助教
 平成25年2月 名古屋大学医学部附属病院病院長
 平成26年4月 名古屋大学医学部附属病院神経内科講師
 所属学会：日本神経学会，日本内科学会，日本末梢神経学会（評議員），日本神経免疫学会，日本自律神経学会，日本老年医学会
 専門分野：神経内科（末梢神経疾患）
 その他：Nutrition, Editorial Advisory Board

S-2-7

【有識者からのコメント】

脳神経超音波検査 技術習得と認定検査士制度について



東京慈恵会医科大学 神経内科

○井口保之

「やってみせ 言ってみせて させてみて ほめてやらねば 人は動かじ」

長岡出身 山本五十六元帥の言葉と伝えられておりますが、その真偽は別として含蓄があります。検査とは、聴診、問診、触診、打診等必要な基本的診察を全ておこなった上で、得られた推測を補填するものであります。神経内科領域における指導医の総回診と同様に、まず「やってみせる」ことが重要ではないかと考えます。神経超音波検査（頸部血管超音波、経頭蓋超音波）の特徴は、侵襲度が比較的低いことが特徴であります。技術習得を希望する当事者が互いに被検者になることが容易であることから、他の検査と比較し技術習得へのハードルが低いと考えます。指導教官監督のもと最低50例を自身で実施し、検査所見の記録と評価を行うことが技術習得に向けた最初の段階となるでしょう。日本脳神経超音波学会は、脳神経超音波領域で唯一となる認定超音波検査士資格の取得に向けたプログラムを提供いたします。本総会においてもハンズオンセミナーを共催で開催し、広く技術習得の場を設けております。本セッションでは、その取組の一端をご紹介します。併せて他領域からも大きな学びを得たく思います。

《略歴》

1993年 東京慈恵会医科大学 卒業
 1995年 東京慈恵会医科大学附属柏病院 総合内科 医員
 1997年 国立循環器病センター 内科脳血管部門 任意研修生
 2000年 東京慈恵会医科大学内科学講座 神経内科 助手
 2003年 テキサス大学ヒューストン校 神経内科 Research fellow
 2004年 川崎医科大学 内科学（神経（脳卒中）） 講師
 2006年 川崎医科大学 脳卒中医学 講師
 2008年 川崎医科大学 脳卒中医学 准教授
 2012年 東京慈恵会医科大学 神経内科 教授
 現在に至る。

【専門分野】

脳卒中中の疫学研究，急性期脳卒中診療体制の構築，脳神経超音波検査の臨床応用

【所属学会】

成医会，日本内科学会，日本神経学会，日本脳卒中学会，日本神経治療学会，日本脳神経超音波学会，日本栓子検出と治療学会，日本嚙下学会，日本心血管脳卒中学会，日本画像学会

シンポジウム S-2 : 日本神経学会教育施設における診療・研修の現況と問題点 —専門医に必要な当該領域の素養と利用可能な教育資源, 研修機会—

5月23日 (土) 14:00~16:00 第2会場(朱鷺メッセ 2階 メインホールB)



S-2-8

【有識者からのコメント】

専門医に必要な高次脳機能の診察と検査
をいかに学ぶか



山形大学大学院医学系研究科 高次脳機能障害
学

○鈴木匡子

高次脳機能の診察は神経学的診察の一部として不可欠である。しかし、医学部、初期および後期臨床研修を通して、系統的に学ぶ機会多くない。ほとんどの病院では、十分な教育体制が整っていないのが実情である。

本学会では毎年2回、専門医育成教育セミナーの中で、講義および診察の実習を含め、高次脳機能診察/検査について教育の場を設けている。総会の生涯教育セミナーや生涯教育講演会でも高次脳機能障害に関する話題は毎回取り上げられている。これらを活用して基本的な知識・診察法を習得すると共に、関連学会(日本神経心理学学会、日本高次脳機能障害学会など)が主催するセミナーや講演会でも知識を広げることができる。また、各地域で高次脳機能に関して精神科やリハビリテーション関係者も参加する研修会、懇話会などが開かれているので、活用することができる。

高次脳機能に関する神経心理学的検査は言語聴覚士や作業療法士が実施している場合が多いが、一度は自ら検査を実施し、内容を確認しておくことが望ましい。中味を知らずに検査をオーダーしたり、結果を解釈したりすることはできないからである。多くの机上検査は様々な認知機能を必要とするため、例えば「記憶検査」で低得点でも記憶障害とは限らない。全般的な注意障害や言語障害などがあっても成績は低下する。

今後、高次脳機能診察もできる専門医を育て、まずは高次脳機能診察の実習を含めた講習会を支部毎に開ける体制を作っていくことが期待される。将来的には各都道府県や各施設で高次脳機能についても指導ができるよう人材の育成が必要と考えられる。

【略歴】

1984年 3月 山形大学医学部医学科卒業
1984年 4月 東北大学医学部脳疾患研究施設脳神経内科入局
1986年 4月 メルボルン大学神経心理学教室留学
1988年 4月 東北大学医学部神経内科 医員
1995年 4月 東北大学高次脳機能障害学 助手
1997年 7月 東北大学高次脳機能障害学(リハビリテーション部) 講師
2007年 4月 山形大学大学院医学系研究科高次脳機能障害学 教授
学会等
日本神経心理学学会; 理事, 「神経心理学」編集幹事, 会則委員会委員長, 第38回会長
日本高次脳機能障害学会; 理事, 「高次脳機能研究」編集委員, 長谷川賞選考委員会委員, あり方委員会委員
日本神経精神医学会; 理事
日本神経学会; 代議員, 専門教育小委員会委員, 東北地方会世話人
日本神経科学学会; "Neuroscience Research" Associate Editor
日本内科学会; 評議員, 生涯教育委員
日本Awake Surgery学会; 運営委員, ガイドライン作成ワーキンググループ委員,
第8回会長
International Neuropsychological Society
Movement Disorder Society

S-2-9

【有識者からのコメント】

専門医に必要な先天性小児神経疾患の素
養と利用可能な教育資源, 研修機会



大阪府立母子保健総合医療センター 遺伝診療科

○岡本伸彦

小児神経学は小児科学の一分野であり、小児のてんかんや発達障害、神経・筋疾患が主な対象疾患である。先天性小児神経疾患は先天代謝異常、先天性中枢神経奇形、変性疾患、先天性筋疾患、染色体異常症や先天異常症候群など幅広い。てんかんも神経伝達物質受容体やイオンチャンネル異常など、先天性要因が注目されている。「日本小児神経学会」は小児科学会の分科会であり、学会誌「脳と発達」「Brain & Development」を刊行する、規模の大きな学会である。毎年の学術集会以外に、小児神経学セミナーも開催されている。

先天性小児神経疾患はすなわち遺伝性疾患であり、染色体や遺伝子の変化が発症の要因となっている。遺伝に関しては「日本人類遺伝学会」「日本遺伝カウンセリング学会」「日本小児遺伝学会」などの関連が深い。Dysmorphologyは染色体異常症や先天異常症候群の診療においては不可欠な要素である。先天性小児神経疾患では特異顔貌を認める例がある。日本小児遺伝学会HPではDysmorphology (形態異常学)の基本情報も提供している。

先天性小児神経疾患の診療においては、遺伝子診断が多く利用される。進行性筋ジストロフィーや福山型筋ジストロフィーなど一部の疾患は保険収載された。保険収載されていないものの、マイクロアレイ染色体検査や次世代シーケンサーによる解析が臨床応用されつつあり、従来診断不明であった疾患も最終診断に至るための選択肢が増加した。遺伝学的検査の実施にあたっては神経内科領域と同様、遺伝カウンセリングが重要である。神経内科医で臨床遺伝専門医を取得する医師も多い。詳細は学会HPを参照されたい。

小児神経の患者は必ず成長して思春期から成人期に移行する。最近ではTransitionの問題が小児科の各分野の大きな課題となっている。神経内科専門医専門医において先天性小児神経疾患の素養はますます必要性が高まると考えられる。小児神経と成人神経内科との連携が重要である。

【略歴】

自治医科大学卒業
昭和59年 大阪府衛生部・大阪府立病院
昭和61年 大阪府立母子保健総合医療センター企画調査部
昭和63年 大阪府岸和田保健所
平成3年 大阪府立母子保健総合医療センター企画調査部および発達小児科
研究所兼務研究員
平成17年 近畿大学大学院総合理工学研究科遺伝カウンセラーコース 客員教授(兼任)
平成22年 大阪府立母子保健総合医療センター遺伝診療科主任部長 現在に至る
所属学会役職
日本人類遺伝学会評議員 日本遺伝カウンセリング学会評議員 日本小児遺伝学会理事
米国および欧州人類遺伝学会会員 日本小児保健協会理事 日本小児神経学会会員

シンポジウム S-2：日本神経学会教育施設における診療・研修の現況と問題点 —専門医に必要な当該領域の素養と利用可能な教育資源，研修機会—

5月23日（土） 14：00～16：00 第2会場（朱鷺メッセ 2階 メインホールB）



S-2-10

【有識者からのコメント】

専門医に必要な遺伝子検査の素養と利用可能な教育資源，研修機会



神戸大学大学院医学研究科神経内科学

○戸田達史

この30年の分子遺伝学の進展により、全く手がかりのなかった多くの単一遺伝性神経疾患の原因遺伝子・病態が明らかにされ、教科書が大きく書きかわった。神経疾患にはハンチントン病、脊髄小脳変性症、筋ジストロフィーのように単一遺伝子の異常によるものと、アルツハイマー病、パーキンソン病、ALSのように大部分は孤発性だが一部にメンデル遺伝をとる多因子疾患がある。単一遺伝子疾患だけでなく、孤発性のもも一部のメンデル遺伝子の異常の発見により分子病態の解明が進み、分子機構に基づいた治療戦略が考えられている。単一遺伝性神経疾患遺伝子だけでなく、孤発性神経疾患の感受性SNPや、稀だが発症への効果が大きいRare Variantが明らかにされつつあり、次世代シーケンサーによるエクソーム・全ゲノムシーケンスも行われ、将来的にはパーソナルゲノム解析が医学研究に応用されよう。このように神経疾患にむきあうにあたって神経遺伝学の重要性は増す一方である。

現実の診療面に眼を向けると、病因遺伝子が多々発見され、神経内科の診療における遺伝子診断の役割が大きくなっている。神経疾患では、遺伝子診断を行って初めて診断を確定できる疾患が少なくなく、さらに診断の確定により、症状や臨床経過、予後、治療法、療養上の対処法、その疾患の遺伝に関する事柄など、多くの有用な情報が提供できる。最近では、酸素補充療法をはじめとして、治療法が確立されつつある遺伝性疾患も増えてきている。

一方、遺伝子診断は、患者本人、個人の遺伝情報を扱うだけでなく、家族にも関係する遺伝情報を扱うので、その実施にあたっては遺伝情報及び遺伝子診断の持つ意義や留意点などを十分理解することが必要である。また今後、保険収載される遺伝子診断の数はさらに増加してゆくことが想定され、もろもろの状況にあつて、臨床現場で神経内科医が遺伝子診断を実施していくことの重要性が増しており、神経内科専門医として求められるものも変化している。本講演では神経遺伝学として、専門医に必要な遺伝子検査の素養と利用可能な教育資源，研修機会について議論したい。

《略歴》

昭和60年 東京大学医学部医学科卒業，東大病院内科研修医
昭和61年6月 公立昭和病院内科レジデント
昭和62年6月 東京大学医学部 脳研神経内科・医員
昭和62年10月 国立国際医療センター神経内科レジデント
昭和63年12月 国立療養所下志津神経内科医師
平成元年12月 東京大学医学部 脳研神経内科・医員
平成6年1月 東京大学大学院医学系研究科 人類遺伝学・助手
平成8年8月 東京大学医科学研究所 助教授
平成12年5月 大阪大学大学院医学系研究科 臨床遺伝学・教授
平成20年12月 神戸大学大学院医学研究科 神経内科学／分子脳科学・教授
神経学会学会賞，朝日賞，文部科学大臣表彰，時実利彦記念賞などを受賞

シンポジウム S-3 : 他学会に学ぶ男女共同参画

5月23日 (土) 14:00~16:00 第11会場(ホテル日航新潟 3階孔雀)

座長:

永井博子(押木内科神経内科医院)

宇川義一(福島県立医科大学神経内科)

日本神経学会では平成24年にキャリア形成促進ワーキンググループをおき、翌年から委員会として活動してきた。その間会員にアンケート調査を行い、現状把握およびニーズ調査を行い、指摘された様々な問題に対して、学会でできることについて取り組んできた。

さらに、この活動を発展させ、日本神経学会の男女共同参画の今後を考える上で、他学会の取り組みにつき広く情報を共有するシンポジウムを企画した。

女性医師数は増加の一途を辿っており、医師国家試験合格者の30%以上が女性医師である。日本神経学会においても女性医師割合は年々増加し、会員の21%は女性で、専門医の21%も女性であるが、代議員はわずか6%であり、女性医師の活用は順調に進んでいるとは言い難い現状である。これには様々な要因があり、学会の委員会で全ての問題を解決できるわけではないが、神経内科領域に女性医師をいかにリクルートし、現在増えつつある女性神経内科医をいかに活用し、男女共同参画を進めるかが、今後の神経学会の戦略的発展に寄与すると考えている。

このシンポジウムでは、すでに、先駆的に長年にわたり男女共同参画の活動を行ってきている複数の学会から、その取り組みについてご紹介いただくことになっている。各演者ともそれぞれの学会で実際に改革をすすめてこられた方々である。男女共同参画が今程は取り上げられていなかった時代背景から活動自体もご自身のキャリア形成も非常に苦勞をされたのではないかと拝察する。当日はこのようなご苦勞も合わせてお聞きし、共有できたら多くの学会員の参考になると思われる。

いうまでもなく男女共同参画の問題は女性医師の問題ではなく、男女ともに良い環境で働くことを目指すものである。医療界に限らず日本の女性地位は世界105位先進国どころか世界において極端に低い状況におかれている。当学会の現状もご報告した上で、みなさまと一緒に未来につながる方策を考えたい。

S-3-1

日本腎臓学会の取り組み

東京女子医科大学学生健康管理センター・腎臓内科

○内田啓子



《略歴》

昭和60年3月 東京女子医科大学医学部卒業
4月 同 第四内科学講座(腎臓内科)入局(研修医、医療練士)
平成1年12月~平成3年9月 米国ジョンズホプキンス大学留学
平成4年12月 東京女子医科大学腎臓内科助教、医学博士取得
平成14年1月~平成17年6月 東京女子医科大学腎臓内科 医局長
平成16年4月~ 日本腎臓学会幹事
平成17年6月 東京女子医科大学講師
平成18年11月~ 日本腎臓学会男女共同参画委員会委員
平成20年8月 東京女子医科大学准教授
平成22年10月~ 東京女子医大病院 病院情報システム室長(現職)
平成23年5月~ 日本腎臓学会男女共同参画委員会委員長(現職)
平成23年11月~ 東京女子医科大学学生健康管理センター所長(現職)
平成24年5月~ 日本腎臓学会副幹事長(現職)
平成25年4月1日 東京女子医科大学学生健康管理センター教授(現職)
第四内科学(腎臓内科)兼務(現職)
平成26年4月1日 東京女子医科大学学生部副部長(現職)
資格: 日本内科学会認定医、指導医
日本腎臓学会専門医、指導医
日本透析医学会専門医、指導医
日本医療情報学会認定医療情報技師

S-3-2

日本消化器病学会の取り組み

埼玉医科大学総合医療センター消化器・肝臓内科

○名越澄子



《略歴》

昭和58年3月 東京大学医学部医学科卒
昭和58年6月 東京大学医学部付属病院第四内科研修
昭和59年1月 東京大学医学部付属病院第一内科研修
昭和59年6月 東京厚生年金病院内科研修
昭和60年6月 医療財団法人河北総合病院内科医員
昭和61年7月 東京大学医学部付属病院第一内科医員
平成10年7月 埼玉医科大学第三内科講座講師
平成16年1月 埼玉医科大学 内科学 消化器・肝臓内科部門 助教授
平成19年1月 埼玉医科大学医学教育センター(教育主任部門)兼担
平成19年5月 埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科 教授
平成21年1月 東京大学医学部国際協力研究センター学外客員研究員
平成21年4月 東京大学医学部非常勤講師(平成24年3月まで)
平成24年4月 埼玉医科大学総合医療センター消化器・肝臓内科教授
現在に至る
日本内科学会: 将来計画検討WG(男女共同参画部門長)
日本消化器病学会: 女性消化器医師支援委員会委員
日本肝臓学会: 男女共同参画委員会委員
日本性差医学・医療学会: 理事
全国医学部長病院長会議 男女共同参画推進委員会委員

シンポジウム S-3 : 他学会に学ぶ男女共同参画

5月23日 (土) 14:00~16:00 第11会場(ホテル日航新潟 3階孔雀)

S-3-3

日本循環器学会の取り組み

九州大学大学院医学保健学部門

○橋木晶子



《略歴》

1979年 九州大学医学部医学科卒業
九州大学医学部附属病院 循環器内科 研修医
1980年 メイヨ・クリニック訪問研究員
1984年 九州大学大学院医学研究科博士課程修了
1989年 九州大学医学部附属病院 助手
1993年 同上 講師
1996年 九州大学医学部保健学科 助教授
2000年 同上 教授
2007年 九州大学大学院医学研究院 保健学部門(名称変更) 教授
女性医療人教育実践センター 副センター長
総長特別補佐(男女共同参画推進室 室長; 2014年9月まで)
2010年 きらめきプロジェクトキャリア支援センター 副センター長
現在に至る。
専門: 循環器内科学, 不整脈学,
女性医師支援は平成19年度(2007年)より九州大学病院で文部科学省大学改革
推進事業「女性医療人きらめきプロジェクト」として立ち上げております。上
記の取組終了後、平成22年(2010年)より、九州大学病院の自己予算により継
続的に「九州大学病院きらめきプロジェクト」として育児、介護、男性も含め
た支援をしております。

S-3-5

日本神経学会キャリア形成促進委員会： 3年間の歩みと今後の取り組み

北里大学医学部附属新世紀医療開発センター横
断的医療領域開発部門包括ケア全人医療学

○荻野美恵子



《略歴》

【主な研究分野】
神経難病(ALS、パーキンソン病、免疫性神経疾患等)、臨床倫理、在宅医療、緩和ケア、
医療経済・政策
【略歴】神経内科専門医、指導医、内科認定医、指導医、日本在宅医学会認定専門医、日本
プライマリケア学会認定医
昭和60年 北里大学医学部卒業
平成4~6年 米国コロンビア大学留学
平成6年 北里大学医学部大学院終了(医学博士学位取得)
平成12年 北里大学医学部神経内科学講師
平成17年 東京大学大学院医療倫理人材養成講座(CBEL) 終了
平成18年~20年3月 東京医科歯科大学大学院医療政策学修士課程卒業
(医療政策学修士取得)
平成20年4月 北里大学東病院難治性疾患難病センターセンター長、受託医療部長
平成23年9月 公益財団法人難病医学研究財団 難病情報センター運営委員
平成24年2月 最後まで良い人生をめざす会・相模原 代表
日本医学教育学会主催倫理教育指導者ワークショップ 第1~3回修了
厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「難治性疾患の医療費構造に関する研
究」班 主任研究者(平成20~22年度)
第9回日本在宅医学会総会 優秀演題賞
The international Symposium on ALS/MND Clinical Poster Prize 2013

S-3-4

日本リハビリテーション学会の取り組み

佐賀大学医学部附属病院リハビリテーション科

○浅見豊子



《略歴》

昭和59年 福岡大学医学部卒業
昭和63年 佐賀医科大学大学院修了
平成2年 佐賀医科大学附属病院 外科学講座(整形外科) 助手
平成6年 米国Christine M. Kleinert Institute for Hand and Microsurgery
留学
平成7年 佐賀医科大学 外科学講座(整形外科) 学内講師
平成16年 佐賀大学医学部附属病院 リハビリテーション部 助教授
平成19年~ 佐賀大学医学部附属病院 リハビリテーション科 診療教授
平成20年 佐賀大学医学部附属病院 リハビリテーション部 部長
平成22年~ 佐賀大学医学部附属病院 先進総合機能回復センター 副セン
ター長
公益社団法人 日本リハビリテーション医学会 理事(兼務)
(リハビリテーション科女性医師ネットワーク(RJN)、資格
認定委員会、
施設認定委員会、専門医制度委員会など担当理事)
平成24年~ 一般社団法人 日本義肢装具学会 理事長(兼務)
平成26年~ 日本専門医機構 専門研修プログラム研修施設評価・認定部
門委員会委員(兼務)

教育講演 E-01 : 見逃してはいけない治療可能な代謝性神経疾患

5月20日 (水) 9:50~11:50 第4会場(朱鷺メッセ 3階 301)

公募 日

座長:

安東由喜雄(熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学分野)

宮嶋裕明(浜松医科大学病院 内科学第一講座)

かつて神経疾患は「解らない、治らない」疾患として位置づけられており、治療の展望が開けないため、診断の意義さえ問われることさえあった。しかし近年の分子生物学的な研究の進歩により、とりわけ21世紀の到来ともいくつかの疾患で治療法が生まれてきた。代謝性神経疾患の領域でも治療法の開発研究は確実に前に進んでおり早期に診断することが重要になってきた。従ってそうした疾患は見逃してはいけないし、最新の診断・治療法を理解しておくことが重要である。本シンポジウムでは以下のごとく5つの疾患を取り上げ、こうした観点から討論をしていただくことにした。

ウイルソン病はATP7B遺伝子の異常により、銅の担体であるセロプラスミンが著しく低下する疾患である。Dペニシラミン、酢酸亜鉛、肝移植といった治療法の出現と共に、病態に合わせた治療法の選択が重要となってきた。東邦大学の清水教一先生にそうした観点から発表していただく。

副腎白質ジストロフィーは血漿sphingomyelin/総脂質中の極長鎖脂肪酸の上昇、ABCD1遺伝子変異を検出することで診断ができるが、造血幹細胞移植である程度進行が抑制できるようになってきた。従って早期診断が重要な意味を持つようになってきた。このような観点から本症の診断・治療の最新の知見を東京大学の松川敬志先生に発表していただく。

脳腫黄色腫症は常染色体劣性遺伝形式をとるステロイド蓄積症であるが、ケノデオキシコロール酸の投与に加えてHMG-CoA還元酵素阻害剤の併用も有望視されてきている。本疾患の最新の知見については山形大学の小山信吾先生に発表していただく。

信州大学の関島良樹先生には、最近治療法の進歩が目覚ましい家族性アミロイドポリニューロパチーについて発表していただく。本疾患は肝移植により主な病態の進行は抑制されるがいくつかの問題点があり、原因蛋白質のトランスサイレチンの安定化剤であるタファミジスやジフルニサルなどの内服薬がニューロパチーの治療薬として登場してきた。こうした治療薬の知見も含め発表していただく。

老人性全身性アミロイドーシスは、かつては心臓を中心とした病気と考えられてきたが手根管症候群、脊柱管狭窄症などの原因となりうるようになってきた。本疾患では整形外科領域の症状を来すため注意が必要である。そうした点を熊本大学安東が報告する。

E-01-1

ウイルソン病の診断と治療のポイント—日本版ガイドラインの発表をふまえて—



東邦大学医療センター大橋病院小児科

○清水教一

ウイルソン病は常染色体劣性遺伝形式をとる先天性銅代謝異常症の代表的疾患であり、治療法が確立されている数少ない遺伝病のひとつである。本症の原因遺伝子ATP7Bは、染色体13番の長腕13q14.3に位置している。ATP7B蛋白は、肝臓から胆汁中への銅の排泄とセロプラスミン合成過程での銅の受け渡しを行っている。本症の病態の中心は、ATP7B遺伝子・蛋白の異常による銅の排泄障害である。その結果、肝細胞内に銅が蓄積し、肝障害を引き起こす。さらに肝臓から血液中に非セロプラスミン銅が流出し、中枢神経、角膜、腎臓などに蓄積する。

特徴的臨床症状は、肝障害、中枢神経障害ならびにKayser-Fleischer角膜輪である。その他に溶血や血尿なども生じる。肝障害は、急性あるいは慢性的肝炎から肝硬変の状態を呈する。また、4-7%に意識障害と溶血を伴い急速に肝不全へと進行する劇症肝炎型症例が存在する。神経症状は主に錐体外路症状であり、構音障害、羽ばたき振戦、歩行障害、ジストニアなどが高頻度に見られる。そのほかに知能低下や精神症状なども出現する。本症の発症頻度は、35,000から45,000人に1人と推定されている。発症年齢は、3歳から50歳代と極めて幅広く分布しているが、平均発症年齢は10-11歳である。臨床症状は発症年齢によっても異なる傾向があり、若年者ほど肝障害にて発症することが多い。Kayser-Fleischer角膜輪は、神経症状がみられる症例にはほぼ必発であるが、年少例では認められないことも多い。

幼年期以降の急性・慢性の肝障害および学童期以降の神経あるいは精神症状をみた時は、本症の可能性を考え検査を進めるべきである。特徴的特殊検査所見は、血清セロプラスミン値低下、尿中銅排泄量増加、肝銅含量増加、そしてATP7B遺伝子の変異である。これらの検査により診断を確定していく。

治療は銅キレート薬(Dペニシラミンまたは塩酸トリエンチン)あるいは亜鉛薬(酢酸亜鉛)の経口投与を行う。急性あるいは慢性に肝不全に陥った症例には肝移植も適応となる。第一次選択薬はDペニシラミンである。すぐれた除銅効果を有するが、副作用が多く神経症状の一時的悪化が生じる。塩酸トリエンチンは、副作用が少なく、神経障害への治療効果が高い。酢酸亜鉛は発症前あるいは治療維持期に用いる。急性期には銅キレート薬との併用で用いるが、肝障害が軽度であれば単剤で改善が可能である。

《略歴》

昭和58(1983)年 3月 東邦大学医学部卒業
昭和58(1983)年 6月 東邦大学医学部付属大橋病院小児科(現 医療センター大橋病院小児科) 入局、研修医
昭和60(1985)年 6月 東邦大学医学部付属大橋病院小児科、研究生
昭和62(1987)年10月 国立精神・神経センター武蔵病院、小児神経科レジデント
平成2(1990)年1月 東邦大学医学部小児科学講座第2講座帰局(現 医療センター大橋病院小児科)、研究生
平成2(1990)年2月 Washington University School of Medicine, Department of Pediatrics, (St. Louis, MO, USA)
平成2(1990)年5月 日本小児科学会認定医(第7070号)
平成5(1993)年3月 東邦大学医学部小児科学講座第2講座帰局、助手
平成7(1995)年12月 同、講師
平成8(1996)年5月 日本小児神経学会認定医(第5047号)
平成23(2011)年3月 東邦大学医学部小児科学講座第2講座(現 医療センター大橋病院小児科)、准教授

現在に至る

教育講演 E-01 : 見逃してはいけない治療可能な代謝性神経疾患

5月20日(水) 9:50~11:50 第4会場(朱鷺メッセ 3階 301)

公募日

E-01-2

副腎白質ジストロフィーに対する迅速な診断ポイント、造血幹細胞移植



東京大学医学部附属病院神経内科

○松川敬志, 辻 省次

副腎白質ジストロフィー(Adrenoleukodystrophy:ALD)は、*ABCD1*を原因遺伝子とするX連鎖性劣性の進行性中枢神経障害を認める疾患で、時に副腎不全を来す。様々な表現型を認め遺伝子表現型連関は認めない。

ALDの迅速な診断のポイント、治療なしには予後不良な大脳型の治療について紹介する。

○迅速な診断のポイント

ALDでは、血漿sphingomyelin/総脂質中の極長鎖飽和脂肪酸の上昇、*ABCD1*遺伝子変異を認める。表現型毎に以下の特徴がある。

小児大脳型、思春期大脳型、成人大脳型では、中枢神経系の比較的急速に拡大する炎症性脱髄により、視力、聴力障害、認知機能低下、行動異常等を来す。脳MRI上造影効果を伴う大脳白質病変が特徴。学童期に好発する小児大脳型では、診断が遅れることが少なく、早期の診断が重要である。家系内にat riskの男児がいる場合、積極的な医学情報の提供や適切なカウンセリングの提供が望まれる。

Adrenomyeloneuropathy (AMN)では緩徐進行性の下肢痙性が主体で、尿失禁、インポテンツを呈する。時に脊髄障害を示唆するsensory levelを伴う感覚障害を伴う。経過10年で約半数が大脳型に移行する(Suzuki, 2005)。

小脳・脳幹型では小脳症状を主体とし、脳MRI上小脳・脳幹の脱髄病変を認める。経過2年で約半数が大脳型に移行する(Suzuki, 2005)。

アジソン単独型では全身倦怠感や嘔吐等を認め、歯肉・皮膚色素沈着を呈する。AMNや大脳型へ進展し得る。

○造血幹細胞移植(HSCT)

発症早期で、軽度の神経障害、脳MRI上炎症性脱髄所見の広がりがない、小児大脳型ALD症例に対してのHSCT施行で、HSCT後6-12ヶ月で炎症性脱髄病変の広がり、症状進行の停止が示されている。早期の診断、早期のHSCT施行が重要である。

成人大脳型ALDに対するHSCTは過去に2例の報告のみである。

我々は、発症早期に思春期・成人大脳型ALDに対するHSCTを施行することを目的として、前向き研究でALD 24症例(思春期大脳型1, 非大脳型から大脳型への移行例9, 小脳脳幹型2, AMN 9, アジソン単独型2, 未発症1)の経過観察を3-6ヶ月毎に実施。平均経過観察期間は5.5年。大脳型への移行例の中で大脳症状発症までの期間は平均8.7年、大脳型10例の中で大脳症状発症早期の4例にHSCTを実施。HSCT後の経過観察期間は、それぞれ、6.7年、3年、13ヶ月、9ヶ月で、HSCTの効果について、継続して評価している。

大脳型への移行を早期に判定することが、HSCTを実施する上で重要である。

《略歴》

2006年 東京大学医学部医学科卒業
2008年 東京大学医学部附属病院初期研修修了
2011年 東京大学医学部附属病院神経内科後期研修修了
2013年 日本学術振興会特別研究員(DC2)
2014年 東京大学大学院医学系研究科博士課程修了
2014年 日本学術振興会特別研究員(PD)

E-01-3

脳髄黄色腫症の臨床的多様性



山形大学医学部第3内科

○小山信吾, 加藤丈夫

脳髄黄色腫症(cerebrotendinous xanthomatosis: CTX)は、幼児期の下痢、若年性白内障、アキレス腱黄色腫、若年性動脈硬化症、骨粗鬆症などの全身症状や多彩な精神・神経症状を臨床的特徴とする常染色体劣性遺伝形式をとる先天性ステロール蓄積症である。CYP27A1遺伝子異常による27-水酸化酵素の機能障害により胆汁酸合成経路が障害され、血清・組織中のコレステロールの上昇、ケノデオキシコール酸(chenodeoxycholic acid: CDCA)の著明な低下が生じる。臨床症状によって好発年齢は異なり、幼児期の慢性的な下痢がCTXを疑う最も早期の臨床症状となりうる。約75%の症例で白内障が初発症状となり、しばしば10歳までに生じる。黄色腫は10歳代以降に生じることが多く、アキレス腱に代表される。CTXの最も特徴的な症状であるが、黄色腫を伴わない症例も存在するため、絶対的な症状ではないことを念頭に置くことが重要である。精神・神経症状としては行動変化、うつ、知的障害・認知症、痙性歩行、小脳失調が代表的である。痙性歩行、小脳失調は頻度が高く、20-30歳代頃から明らかになることが多い。その他、てんかん、末梢神経障害、錐体外路症状、脊髄病変をきたす例もあり、精神・神経症状も多岐にわたる。脳MRIでは両側性の歯状核病変や白質病変などをきたすが、明らかな異常を指摘できない場合もある。てんかん発作がない症例でも脳波異常は高率に認められる。上記症状の組み合わせからCTXを疑うが、病期あるいは症例によっては特徴的な症状がすべて出現するわけではない。診断はCTXを疑うことが何よりも重要であり、血清コレステロールの上昇を確認する。治療はCDCAの長期投与が中心となり、血清コレステロール値は低下する。CDCAの早期投与によりCTXの症状発現の予防効果も期待できる。HMG-CoA還元酵素阻害剤の併用も有効性が報告されている。予後は診断時の精神・神経症状の重症度に依存するが、治療開始の時期によって大きく異なるため、早期診断・早期治療が肝要である。本シンポジウムでは自験例を交えてCTXの臨床的多様性を紹介したい。

《略歴》

1999年 山形大学医学部医学科卒業
1999年 山形大学医学部第3内科
2000年 鶴岡市立荘内病院内科
2001年 山形大学医学部第3内科
2004年 山形大学大学院医学研究科医学専攻卒業
2006年 東京大学薬学部臨床薬学教室
2008年 山形大学医学部第3内科
2009年 山形大学医学部第3内科 助教

教育講演 E-01 : 見逃してはいけない治療可能な代謝性神経疾患

5月20日 (水) 9:50~11:50 第4会場(朱鷺メッセ 3階 301)

公募 日

E-01-4

家族性アミロイドポリニューロパチーの診断と治療選択 一肝移植と薬剤の使い分け一



信州大学医学部 脳神経内科, リウマチ・膠原病内科

○関島良樹

家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) はトランスサイレチン (TTR) 遺伝子の変異を原因とする比較的頻度の高い常染色体優性の遺伝性疾患である。現在までに100種類以上のTTR遺伝子変異が報告されているが、本邦の80%以上はV30M (p.V50M) 変異であり、長野県と熊本県に本変異を有するFAP (ATTR V30M FAP) の集積地が存在する。集積地におけるATTR V30M FAPは、比較的若年 (20~40歳代) で発症することが多く、濃厚な常染色体優性の家族歴を有する。初発症状として多いのは下肢遠位部の異常感覚で、温度覚と痛覚が優位に障害される解離性感覚障害を示す。また、高度の下痢、嘔吐発作、起立性低血圧などの自律神経症状を伴う。内臓病変としては心伝導障害が高率に認められる。一方、多くの神経内科医が遭遇する非集積地のFAPは大多数が50歳以降の高齢発症ATTR V30M FAPであり、家族歴が明らかでない場合も多い。性別は男女比が約4:1と男性優位である。解離性感覚障害や自律神経症状はあまり目立たない例が多く、際だった特徴のない軸索型ニューロパチーの臨床像をとることが多いため、未診断例が多数存在する。但し、ニューロパチー発症時には既に心アミロイドーシスを合併している場合が多いので、心電図、心エコー、^{99m}Tcピロリル酸心筋シンチグラフィなどの検査は有用である。V30M変異以外のFAPの臨床像は変異の種類より多彩で、多発ニューロパチーに加え心筋症を主体とするタイプ、中枢神経症状を主体とするタイプ、眼症状を主体とするタイプなどがある。FAPの診断には、組織へのアミロイド沈着とTTR遺伝子変異を証明する必要がある。生検部位としては、腹壁脂肪と上部消化管が陽性率が高く低侵襲であることから推奨される。本症に対しては既に肝移植の有効性が確立しているが、移植の適応外の患者が多く、より一般的で侵襲性の低い新しい治療法の開発が望まれていた。このような状況下で、TTR四量体安定化薬であるタファミジス (ビンダケル[®]) とジフルニサル[®]の有効性が臨床試験で証明され、タファミジスは2013年末に本邦でFAP治療薬として承認販売された。タファミジスはFAPに対して安全に使用できる薬剤であり、肝移植適応外の症例、肝移植後に心アミロイドーシスの進行が危惧される症例、FAP肝の提供を受けたドミノ肝移植症例に対して有効性が期待される。

【略歴】

【学歴】

平成3年 信州大学 医学部 医学科卒業

平成10年 信州大学大学院 医学研究科修了

【職歴・研究歴】

平成3年 信州大学医学部附属病院 研修医

平成4年 飯田市立病院内科 医員

平成6年 長野県厚生連佐久総合病院神経内科 医員

平成9年 豊科赤十字病院神経内科 医員

平成11年 東京都精神医学総合研究所分子生物研究部門 研究員

平成13年 信州大学医学部 脳神経内科, リウマチ・膠原病内科 助手

平成14年 米国Scripps研究所 留学 (post-doctoral research fellow)

平成17年 信州大学医学部 脳神経内科, リウマチ・膠原病内科 講師

平成18年 信州大学医学部附属病院 遺伝子診療部 准教授

平成25年 信州大学医学部 脳神経内科, リウマチ・膠原病内科 准教授

【主な所属学会、資格】

日本内科学会 (認定内科医, 総合内科専門医, 指導医),

日本神経学会 (神経内科専門医, 指導医, 代議員)

日本人類遺伝学会 (臨床遺伝専門医)

日本認知症学会 (認知症専門医, 指導医)

日本末梢神経学会 (評議員)

日本神経感染症学会 (評議員)

日本リウマチ学会 (専門医)

E-01-5

老人性全身性アミロイドーシスを通して明らかにされつつある神経疾患とその治療



熊本大学大学院生命科学研究所神経内科学分野

○安東由喜雄

老人性全身性アミロイドーシス(SSA)は80歳以上の一部の高齢者において心臓と肺にwild typeトランスサイレチン (TTR)が沈着し障害を引き起こす疾患と考えられてきた。欧米では80歳以上の剖検例の約25%の心臓に本タイプのアミロイド沈着が認められる。本邦では約15%の高齢者の心臓にアミロイド沈着を来すことが明らかになっている (Ueda et al. Modern Pathol 2012)。近年、家族性アミロイドポリニューロパチー(FAP)では集積地とは無関係の地域で見送られてきているが、その多くが高齢発症で心症状も伴うことからSSAとの鑑別診断が重要であり、高齢発症のTTR型のアミロイドーシス患者に遭遇した場合、TTR遺伝子解析が重要となる。

SSAはしばしば手根幹症候群を伴うが、一般的には心症を来す10~20年前に発症する。さらに腱や腱鞘にもアミロイド沈着を来すことから、片腱板断裂や脊椎管狭窄症患者においてアミロイド沈着の有無を解析してきた(Sueyoshi et al. Amyloid)。我々の解析では、手根幹症候群、肩腱板断裂、脊柱管狭窄症手術摘出標本計111サンプルにおいて、それぞれ33.3%, 23.8%, 44.4%の症例で、wild type TTR型のアミロイド沈着が確認されている (Sueyoshi et al. Hum Pathol 2011)。アミロイド沈着量と臨床症状との関係ははっきりしないが、一部で明らかにこれらの病態の原因になっていると考えられる症例が存在する。

SSAにおいてFAPに認められるようなニューロパチーが引き起こされるかについては議論が分かれるが、Coelhoらは本症患者の約20%の患者に何らかのニューロパチーを認めると記載している(2013, Amyloid)。我々の施設でも数例のSSA患者で、FAPと同様のsmall fiberタイプのニューロパチーを来した患者を経験しているが、被覆神経生検ではアミロイド沈着を確認するまでにはいたっていない。学会レベルでは神経生検でTTRのアミロイド沈着を認めたとする報告もあるが、こうしたSSAに伴うニューロパチーがwild type TTRのアミロイド沈着によるものか否かは今後更に検討を要する。

今後更に加速する超高齢化社会の中で、SSA患者が更に増加することは間違いないと考えられる。以上提示したように、本症では心症状のみならず、整形外科疾患に伴う神経症状やニューロパチーを高率に伴うことから、高齢者のアミロイドーシス患者においては積極的に本症を疑い、早期診断を行い、整形外科の治療や心症状の治療を行う必要がある。

【略歴】

昭和58年:熊本大学医学部卒業, 昭和61年-平成2年:熊本大学医学部大学院, 平成8年-10年:スウェーデン, ウメオ大学内科学教室, 客員教授, 平成11年:熊本大学医学部, 臨床検査医学講座, 講師, 平成18年:熊本大学大学院病態情報解析学教授, 平成19年-21年:先進医療担当副院長, 平成23年:高度医療開発センターセンター長, 平成24年- 神経内科学分野教授, 平成25年4月-熊本大学医学部医学科長, 医学教育センター長, 副医学部長, [学会活動など]日本臨床化学会理事 (平成23年度から), 日本臨床検査医学会副理事長, 厚生労働省アミロイドーシス調査・研究班, 班長 (平成23年度から), 世界アミロイドーシス学会理事, 日本自律神経学会理事, [受賞歴]1995年:アメリカ自律神経学会travel award, 1998年:熊本医学会奨励賞, 1999年:スウェーデンHonorary PhD賞, 2000年:日本臨床検査医学会賞, 2008年:日本神経治療学会賞, 2015年:小酒井望賞など, [研究テーマ]アミロイドーシスのアミロイド沈着機構の解析と治療, 神経変性疾患の治療研究, 神経疾患の活性酸素障害の解析と治療, 自律神経障害の評価と治療など

教育講演 E-02 : α シヌクレインと細胞毒性発現メカニズム

5月20日 (水) 13:15~15:15 第4会場(朱鷺メッセ 3階 301)



座長:

小野賢二郎(金沢大学大学院 脳老化・神経病態学(神経内科))

長谷川隆文(東北大学大学院医学系研究科 神経・感覚器病態学講座神経内科学分野)

パーキンソン病(PD)・レビー小体型認知症・多系統萎縮症などの神経変性疾患では、病変部位の神経・グリア細胞内に、不溶化した α シヌクレイン(α Syn)線維から構成される封入体(レビー小体、グリア細胞内封入体)が出現することから、(α)シヌクレイノパチーと総称される。他の変性疾患同様、これらの不溶化・凝集化 α Sは病理学的診断の指標であるばかりでなく、細胞障害にも積極的に関与していることが判明している。シヌクレイノパチー病態における同分子の重要性は、 α Syn遺伝子(SNCA)の点変異・重複により家族性PDが発症すること、さらに同遺伝子のSNPsがPD発症リスクとなることから強く支持される。これまでの検討により、 α Synはコンフォメーション変化の過程で、規則的構造(β -pleated sheet)からなる不溶性のポリマー形成を経て、細胞内封入体形成につながると考えられるが、細胞毒性はポリマーに至る前段階の可溶性モノマーやオリゴマーが主に担っていることが示唆されている。 α Synの凝集化は自身の点変異に加え、セリン129部位リン酸化をはじめとする翻訳後修飾、酸化的ストレスなどの環境要因やオートファジー・リソソーム系、プロテアソーム系といった蛋白分解機構の破綻によっても促進されることが明らかとなっている。こうした様々な状況から生じた病的 α Syn分子種は、ミトコンドリア障害、小胞体ストレス、あるいは細胞・オルガネラ膜障害を生じ、神経変性を誘発する可能性が指摘されている。さらに近年、 α Synをはじめとする凝集性蛋白が細胞間を伝播し、周辺細胞へと変性を拡大する可能性—いわゆるプリオン仮説・蛋白癌仮説—が剖検脳や細胞・動物モデルを用いた研究で証明され注目を集めている。本シンポジウムではこの領域で精力的に研究を進めておられる4名の研究者をお招きし、 α Synの病的代謝に起因した神経変性メカニズムについて、(1) α Synのコンフォメーション変化、(2)リン酸化をはじめとする翻訳後修飾、(3) α Synの吸収・分泌・分解機構に焦点を当て、最新の研究内容を分かりやすく解説して頂く。また、凝集化 α Synによる細胞毒性の抑制に着目した、新たな進行抑制治療の可能性についても提言頂く。

E-02-1

有機化合物に焦点をあてた α シヌクレイン凝集抑制薬の開発

金沢大学大学院 脳老化・神経病態学(神経内科)

○小野賢二郎、高橋良一、山田正仁

α シヌクレイン蛋白(α S)は140個のアミノ酸からなる可溶性蛋白で、パーキンソン病、レビー小体型認知症、多系統萎縮症をはじめとする α シヌクレイノパチーで不溶性線維を形成して脳に蓄積するシナプス蛋白である。遺伝学的、病理学的知見から、 α S凝集は α シヌクレイノパチーにおける神経細胞死に深く関連すると考えられている。 α Sは、異常立体構造をとったモノマーからオリゴマー、そしてプロトファイブリルや成熟線維といった、より多量体に凝集することにより神経細胞毒性を獲得するが、近年、早期中間体である可溶性オリゴマーこそが最も毒性が強いとされている。以前に我々はフェノール化合物やリファンピシンをはじめとする有機化合物が α Sの成熟線維形成を抑制することを報告したが、最近、我々は、円二色性分光法、光誘発架橋法、電子顕微鏡、原子間力顕微鏡を用いてフェノール化合物の α S凝集過程における影響を解析し、フェノール化合物が α Sのオリゴマー形成やランダムコイルから β シートへの2次構造変換を抑制することを見出した。また、マウスの海馬スライスを用いてLong term potentiation (LTP)に及ぼす影響を解析し、フェノール化合物のオリゴマー形成抑制によりシナプス毒性を軽減させることを明らかにするだけでなく、Nuclear Magnetic Resonance (NMR)を用いてフェノール化合物が結合する α Sの特定領域を同定した。フェノール化合物をはじめとする有機化合物は、 α Sの早期凝集過程とシナプス毒性を抑制し、 α シヌクレイノパチー治療の基本分子となる可能性がある。

《略歴》

平成9年3月	昭和大学医学部卒
平成14年9月	金沢大学大学院医学系研究科博士課程修了
平成15年4月	金沢西病院脳神経センター神経内科医長
平成17年6月	金沢大学医学部附属病院神経内科助手
平成19年4月	カリフォルニア大学ロサンゼルス校博士研究員
平成21年4月	金沢大学附属病院神経内科助教
平成23年4月	金沢大学附属病院神経内科講師(兼医局長)
平成26年4月~	金沢大学附属病院神経内科臨床准教授

教育講演 E-02 : α シヌクレインと細胞毒性発現メカニズム

5月20日 (水) 13:15~15:15 第4会場(朱鷺メッセ 3階 301)



E-02-2

リン酸化をはじめとする α -シヌクレイン翻訳後修飾の意義山形大学医学部 第3内科
○荒若繁樹, 加藤丈夫

α -シヌクレイン分子の特徴のひとつは、孤発性パーキンソン病 (PD) 脳に異常凝集体として沈着することである。アミノ酸変異を伴わない孤発性PDにおいて、可溶性である α -シヌクレインが、どのようにして易凝集性を獲得するのだろうか。また、凝集体の形成は神経変性過程にどのような影響を及ぼすのだろうか。この問題について、正常と凝集している α -シヌクレイン分子の違いからアプローチするのが、タンパク質翻訳後修飾の解析である。

α -シヌクレインが受ける翻訳後修飾として、リン酸化、ユビキチン化、SUMO化、ニトロ化、C末端切断などが知られている。このうちSUMO化以外の修飾が、生化学解析によって凝集している分子に同定されている。最も高頻度に認められる翻訳後修飾は、セリン129 (Ser129) のリン酸化である。沈着している α -シヌクレインの約90%にSer129のリン酸化が認められる。一方、正常脳ではリン酸化された α -シヌクレインの割合は非常に少ない。この差はSer129のリン酸化が、 α -シヌクレインの凝集体形成過程 (病的過程) において生じるイベントであることを示している。最も簡単な可能性は、Ser129のリン酸化が凝集を促進させることである。しかし、試験管内の実験では、初期の研究を除いてSer129リン酸化による凝集促進効果は認められていない。では、どのようにしてリン酸化分子が凝集体に集積して観察されるのだろうか。この点にリン酸化にまつわる第1の疑問がある。試験管内の凝集実験で評価されていないこととして、①細胞内でのリン酸化レベル維持機構とリン酸化亢進刺激、②リン酸化による分子間・生体膜との相互作用への影響、③ α -シヌクレイン分解におけるリン酸化の役割があげられる。これらの可能性について、自験例を含めて細胞および動物モデルの実験結果から検討してみる。さらに、ユビキチン化、C末端切断に関して知られている凝集体への集積機序と比較してみる。

第2の疑問として、Ser129のリン酸化が α -シヌクレインの神経毒性を変化させるかということがある。この点について、AAVを用いてラット黒質に α -シヌクレインを発現させたモデルで検討がなされてきた。しかし、一定の結果は得られていない。この理由として、実験上の問題、さらにキナーゼごとに異なる役割分担をもつ可能性が考えられる。これらの複雑な状況を簡潔にまとめ、リン酸化を含めた α -シヌクレイン翻訳後修飾研究の可能性について展望してみる。

《略歴》

平成3年 山形大学医学部卒業
平成8年 山形大学大学院医学系研究科博士課程修了
平成9年 東京都精神医学総合研究所 (分子生物学分野) 非常勤流動研究員
平成10年 大阪市立大学医学部 (老年医学研究部門神経分野) 非常勤研究員
平成11年 トロント大学ポスドク (Prof. St. George-Hyslop lab.)
平成14年 山形大学医学部第3内科助手
平成22年 山形大学医学部第3内科講師

E-02-3

 α シヌクレイン分解とリソソーム・オートファジー経路宮崎大学医学部 統合生理学
○松井秀彰

アルファシヌクレインを含む凝集体の蓄積は、パーキンソン病の代表的な病理所見である。常染色体優性家族性パーキンソン病の原因遺伝子として、アルファシヌクレインのmultiplicationが同定され、アルファシヌクレインの増加がパーキンソン症状を引き起こす可能性が示唆された。一方で常染色体劣性家族性パーキンソン病の原因遺伝子として同定されたParkin, UCHL1はユビキチンプロテアソーム系で働いていること、GBA, ATP13A2がリソソームに存在すること、PINK1, Parkinがmitophagyに関与していること、などからなんらかのターゲット (アルファシヌクレインかもしれないしそうでないかもしれない) の分解不全もパーキンソン症状を引き起こすことも示唆された。

アルファシヌクレインの蓄積が疾患を惹起するのであれば、アルファシヌクレインの産生過多だけでなく、分解低下も重要なファクターであると考えられる。細胞内のタンパクを分解する機構には大きく分けてプロテアソーム系とオートファジー・リソソーム系が存在する。様々な細胞種、モデル動物を用いて、また培養細胞の系、in vitroの系、in vivoの系において、主にはプロテアソーム阻害剤やオートファジー・リソソーム系の阻害剤を用いることで、これまでたくさんの論文がアルファシヌクレインの分解機構を説明しようとしてきた。しかしながら、分解はプロテアソームが主体であるとするもの、シャペロン介在性オートファジーが主体であるとするもの、マクロオートファジーの関与を示唆するもの、あるいは複数の経路があるとするもの、各報告は未だcontroversialである。

今回はそれらの報告をまとめ、これまでわかっているアルファシヌクレインの分解機構について概説する。またヒト、代表的なモデル動物であるマウス、演者の専門とする小型魚類、そのほかのモデルについて、本テーマに関連する所見を比較する。

《略歴》

平成13年3月 京都大学医学部医学科卒業
平成13年5月より京都大学病院勤務、平成14年6月より住友病院勤務 (亀山正邦先生、宇高不可思先生)
平成18年4月~平成22年3月 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 (高橋良輔教授) にて博士 (医学)
平成23年1月~平成24年12月 ドイツ ブラウンシュバイク Technical University Braunschweig の Department of Cell Physiology にて博士研究員 (Humboldt Scholarship) (Prof. Dr. Reinhard Koester)
平成25年1月より現所属 (宮崎大学医学部統合生理)、平成26年1月より助教
専門: 小型魚類を利用した神経変性疾患及び精神疾患の病態解明

教育講演 E-02 : α シヌクレインと細胞毒性発現メカニズム

5月20日 (水) 13:15~15:15 第4会場(朱鷺メッセ 3階 301)



E-02-4

 α シヌクレインプリオン仮説の基礎- α シヌクレイン吸収・分泌のメカニズム東北大学大学院医学系研究科 神経・感覚器病
態学講座神経内科学分野

○長谷川隆文

胎児中脳ドパミン神経移植後のパーキンソン病 (PD) 患者脳において、ドナー由来の神経細胞内にレビー小体様封入体が確認されたという報告以来、異常タンパクの細胞間伝播説いわゆるプリオン仮説が変性疾患の新たな病態パラダイムとして注目を集めている。一方、異常タンパクの吸収・分泌・分解の背景にある分子機構には未だ不明な点が多く、同メカニズムの早急な解明が求められている。プリオンは後期エンドソーム由来の細胞外小胞であるエキソソームを介して分泌され隣接細胞への感染を成立させることが知られている。我々は神経細胞培養・PD患者脳脊髄液を用いた検討により、細胞外 α Sの多くはプリオンとは異なりエキソソーム外に存在していることを確認した。さらに、エキソソーム経路阻害は α S分泌には影響せず、Rab11を介したリサイクリング経路が α S分泌に関与することを見出した (Hasegawa T, et al, *PLoS One* 2011)。続いて α S吸収機構を明らかにすべく、 α S曝露ヒト神経・オリゴデンドログリア細胞を用いた検討を行った。 α S曝露細胞に出現する α S陽性封入体の一部は、エンドソーム (Rab5A) およびリソソームマーカー (Lamp-1) と共存していた。またリソソーム阻害剤bafilomycin A1処理により、高分子 α Sオリゴマーが細胞内に蓄積する傾向が確認された。以上の結果から、神経・オリゴデンドログリア細胞に取り込まれた α Sは、エンドソームからリソソーム・オートファジー系に運搬・処理されている可能性が示唆された。さらに、エンドサイトーシス実行分子であるdynamin1機能の抑制により、 α S取り込みが有意に減少することを示した。 (Konno M, et al, *Mol Neurodegener* 2012)。また、一部の細胞外 α S特に可溶性の低分子オリゴマー/モノマー α Sは、細胞膜を直接貫通して細胞質へ侵入し、E3リガーゼNedd4-1によりK63ポリユビキチン化修飾を受けた後、エンドソームへと運搬されることを明らかにした (Sugeno N, et al, *J Biol Chem* 2014)。異常タンパク伝播は神経変性疾患に共通現象と推定されているが、個々のタンパク、細胞毎に伝播に関与する分子機構が異なる可能性もある。今後、異常タンパク伝播に関与する細胞機構を詳細に解明することで、異常タンパク伝播阻止に立脚した変性疾患の新たな進行抑制治療開発に結びつく可能性が期待される。

《略歴》

大阪府大阪市 出身 (甲陽学院高校 卒業)
 平成7年3月 東北大学医学部 卒業
 平成7年4月 東北大学医学部神経内科 入局
 平成8年4月 広南病院神経内科 医師
 平成8年10月 山形市立病院済生館神経内科 医師
 平成12年3月 東北大学大学院医学系研究科 神経内科学分野 修了
 平成12年4月 東北大学附属病院神経内科 医員
 平成13年4月 大崎市民病院神経内科 科長
 平成15年8月 東北大学医学系研究科 神経・感覚器病態学講座神経内科学分野 助手
 平成18年4月~20年9月 ドイツ・チュービンゲン大学・ハーティン脳疾患研究所 (アレクサンダー・フォン・フンボルト財団リサーチフェロー) 留学
 平成20年10月 東北大学医学系研究科 神経・感覚器病態学講座神経内科学分野 助教
 平成22年1月 同 病棟医長
 平成23年10月 同 外来医長
 平成26年4月 同 医局長
 平成26年5月 同 講師

<所属学会>
 ・ 日本神経学会
 ・ 日本内科学会
 ・ 日本パーキンソン病・運動障害疾患学会
 ・ 日本神経科学学会
 ・ 日本神経治療学会
 ・ 日本生化学会
 ・ 東日本アレクサンダー・フォン・フンボルト協会
 ・ Movement Disorder Society

教育講演 E-03 : International progress of epilepsy treatment

5月21日 (木) 8:00~10:00 第5会場(朱鷺メッセ 3階 302)

E

教育講演

Chairs :

Akio Ikeda (Department of Epilepsy, Movement Disorders and Physiology, Kyoto University Graduate School of Medicine)

Hiroshi Sigeto (Department of Neurology, Neurological Institute Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University)

Epilepsy is one of the most important and commonest diseases for neurologists both in clinical and research point of view. Many antiepileptic drugs (AEDs) of the new era have been available in the last two decades, however more than 30% patients have still suffer from refractory seizures even use of several type of AEDs. Surgical resection of epileptogenic zone could cure focal epilepsy, but a half of intractable epilepsy patients are not suitable for epilepsy surgery. In order to overcome these situations, it is essential to delineate the mechanisms of epileptogenesis. Increasing knowledge of mechanisms has been unrevealed in the field of basic science in these several years.

In this educational symposium, 4 lecturers who are at the cutting-edge of epilepsy research on the basis of clinical experience, will provide us with updating information as follows. 1) Prof. Wiebe is the exco-member of international league against epilepsy (ILAE). He will give the information of current state of epilepsy treatment from the worldwide viewpoint. Namely, personalized or targeted medicine and advanced imaging of the epileptic focus in the industrial world, treatment and educational gap in the developing countries, and a large-scale, worldwide collaborations. 2) Prof. Lee, who is the chair of commission on Asian and Oceanic affairs (CAOA) of ILAE, will raise the concerns that either old or new AEDs have not been proved to suppress or modify the epileptogenesis. It is important to introduce the repurpose drugs, which have not been considered as AEDs, and drugs for treating comorbid conditions to improve patient's QOL. 3) Dr. Kanazawa, who is the neurologist and epileptologist, will show us the mechanisms of the cooperation of both neurons and glia based on the observation of direct current shift and high frequency oscillation using actual recording of patients' invasive EEG data. 4) Prof. Kaneko, who is the former president of Japan epilepsy society, will provide us with the clue as to how we could approach for the development of and discovering new drugs aiming at curing and preventing epilepsy, besides seizure reduction. We hope that this session will summarize the current state and future prospects, and that neurologists will become much more interested in epilepsy both in clinical and research fields upon this symposium.

E-03-1

Worldwide current and future state of epilepsy treatment



¹International League Against Epilepsy,

²University of Calgary, Canada

○Samuel Wiebe^{1,2}

The current state of epilepsy treatment worldwide could be characterized as one in which increasing knowledge and understanding in many areas has led the epilepsy community in three main directions.

First, important discoveries in areas such as genomics, imaging, and fundamental research have opened the door to potential new ways of managing epilepsy. These include the promise of personalized or targeted medicine, advanced imaging of the epileptic focus, and insights into mechanisms. Most of these apply to the industrialized world.

Second, we are more than ever aware of the huge treatment gap and educational gap in many parts of the world, as well as the unconquered stigma and inequality that afflicts people with epilepsy. Even the most basic knowledge and treatment of epilepsy are absent in vast regions of the world. These needs are universal, but affect more severely those in the developing world and in resource poor countries.

Third, we are seeing large-scale worldwide collaborations, which are perhaps unprecedented in epilepsy. These include efforts to elaborate action and strategic plans at a national (e.g., Institute of Medicine in the USA), Regional (e.g., Pan American Health Organization and European initiatives, The New African Regional Commission in Epilepsy), and International (e.g., the brand new joint initiative between ILAE, IBE and WHO for a world-wide action plan in epilepsy). Similarly collaborations in topic-specific areas are flourishing. These include the harmonization of USA and European regulatory mechanisms for new drugs, and the international epilepsy genetics consortium. Countless other collaborations also exist within and among regions and countries.

The way forward will by necessity require an increasing emphasis on education at all levels, stronger fostering of collaboration, and embracing open science and open information strategies.

《略歴》

Dr. Samuel Wiebe is Professor in the Departments of Clinical Neurosciences and Community Health Sciences at the Faculty of Medicine, University of Calgary. He is Associate Dean for Clinical Research and Director and founder of the Faculty-wide Clinical Research Unit.

After graduating from medical school at the University of Guadalajara, Mexico, he became certified in Internal Medicine at the National University in Mexico, trained in neurology at the University of Western Ontario, obtained an MSc in Epidemiology and Biostatistics at McMaster University, and training in epilepsy and EEG at the University of Western Ontario.

He joined the Department of Clinical Neurosciences at the University of Calgary in 2004 as Head of Neurology and Kinsmen Chair in Paediatric Neurosciences. He currently holds the Hopewell Professorship in Clinical Neurosciences Research, is Fellow of the Canadian Academy of Health Sciences and was elected by the international community (128 countries) as Treasurer and Secretary General of the International League Against Epilepsy for two consecutive terms. Dr. Wiebe's academic and research interests include: clinical research informatics and analytics, outcomes research in clinical neurosciences, randomized neurosurgical trials, quality of life, epidemiological research and evidence based medicine. Dr. Wiebe mentors numerous national and international clinicians and researchers.

教育講演 E-03 : International progress of epilepsy treatment

5月21日 (木) 8:00~10:00 第5会場(朱鷺メッセ 3階 302)

E

E-03-2

Comprehensive Drug Treatment of Epilepsy



Yonsei University College of Medicine, Korea
OByung-In Lee

Introduction of more than 16 new AEDs over past 2 decades has changed the concept of AEDs therapy from seizure type-oriented therapy to patient-tailored AEDs therapy. However, impact of new AEDs on seizure control is still quite limited because none of new drugs in monotherapy have shown any superiority in efficacy but some advantages in tolerability profiles. Apparently, compared to older drugs, new drugs have better safety, tolerability, and pharmacokinetic profiles, and carry diverse mechanisms of action, which are strong advantages for combination therapy. Therefore, new drugs are frequently used in combination therapy based on the concept of rational polytherapy, combination of drugs having synergistic interactions. However, for further promotion of combination therapy in future practice, we need RCTs showing objective evidence for the superiority of combination therapy to monotherapy, which have not been undertaken yet.

Another critics against new AEDs are their lack of effect on epileptogenesis and disease modification, which is largely related to our incomplete understanding. However, with rapid progress of genetics and basic neuroscience in this field, we have started to use repurpose drugs in epilepsy care, e.g., rapamycin and related compounds, COX2-inhibitors, medical marijuanas, bumetanide, etc. These drugs have not been considered as AEDs until recently, but being tried in increasing frequency for better seizure control in those patients suffering from refractory epilepsy. In addition, there are increasing interests in treating comorbid conditions to improve patient's QOL or prevent complications, e.g., add-on SSRI for treatment of depression as well as prevention of SUDEP.

After two decades of New AEDs Era, we are at the beginning of transitional stage from antiseizure drugs to antiepilepsy drugs. Future AEDs therapy will be focused at compensating disturbed molecular mechanisms assessed by genetic and molecular analysis in individual patients.

《略歴》

D.O.B : 1950. 0 3. 31.
Rank : Professor of Neurology
Yonsei University College of Medicine in Seoul, Korea

1. Education

Feb. 1974 Graduated from Yonsei University College of Medicine
July.1980 ~ June.1983 Residency of Neurology Univ of Minnesota Hospitals,
July 1983 ~ June 1984 Fellow of Epilepsy and Clinical Neurophysiology in Cleveland Clinic Foundation,

2. Employment

July.1984 ~ June.1988 Assist Prof of Neurology in Indiana Univ Medical Center, Indianapolis, IN, USA
Sept.1988 ~ present Professor of Neurology, Yonsei Univ. College of Medicine, Seoul, Korea
Mar. 1999 ~ Feb.2007 Chairman, Department of Neurology, Yonsei Univ. College of Medicine
May.2011 ~ Apr.2013 Director, Yonsei Neuroscience Center
Mar. 2011 ~ Feb. 2015 Director, Yonsei Neuroscience Center

3. Professional Appointment

Mar.1993 ~ Sept.1996 Secretary General, 9th Asian-Oceanian, Neurology Congress
Mar.1995 ~ Sept.1996 Chairman of Organizing Committee, Inaugural Congress of Asian and Oceanian Epilepsy Congress(AOEO)
Mar.1998 ~ Feb. 2002 President, Korean Epilepsy Society
Mar.2006 ~ Feb. 2008 CEO, Korean Neurological Association
May.2007 ~ May. 2013 President, Korean Neurocritical Society
Oct.2007 ~ Mar. 2011 Chairman, Council of National Medical College Professors
Jun.2009 ~ present Chair, Commission of Asian/Oceanian Affairs, ILAE

4. Publications

3 chapters and 102 articles in SCI journals

E-03-3

Slow or DC shifts as the index of epileptogenicity: a possible role of glia



¹Department of Neurology, Takeda General Hospital, ² Department of Neurology, Kyoto University, ³Department of Epilepsy, Movement Disorders and Physiology, Kyoto University
Okyoko Kanazawa¹, Takeshi Inoue², Akio Ikeda³

Ictal slow or direct current (DC) shifts seem to be a useful biomarker independently, or together with high frequency oscillations (HFOs), to detect epileptogenic zone based on previous studies. Ictal DC shifts reflect sustained paroxysmal depolarization shift of pyramidal cells, and passive sustained depolarization of glia following ictal neuronal firing due to increased extracellular K⁺. Recent researches also indicate that glia are actively involved in the generation of ictal DC shifts.

The analysis of 16 patients showed that ictal DC shifts or HFOs were recorded in smaller area compared to conventionally-defined seizure onset zone, and they may represent the core of tissue generating seizures¹. In this analysis, the onset of ictal DC shifts preceded that of ictal HFOs. This warrants further studies to determine the role of glia in seizure generation.

The case study of seizures before and after partial status epilepticus and AED loading showed that acute AED loading resulted in lower amplitude of ictal DC shifts, and shorter duration, lower frequency and decreased power of HFOs. Glial and neuronal activity, represented by ictal DC shifts and HFOs respectively, may behave differently to acutely loaded AED after partial status².

The case study of repeatedly observed negative slow waves or slow shifts accompanied with 80-200 Hz HFOs in pre- and post- ictal periods showed that they occurred less frequently in post-ictal periods, and may be a possible surrogate marker of epileptic focus in this particular patient³.

Ictal slow or DC shifts are possible index of epileptogenicity, and glia may be actively involved in seizure generation by mediating ictal DC shifts.

Reference:

- 1) Kanazawa K et al, Clin Neurophysiol, 2015
- 2) Kanazawa K et al, the 48th Congress of the Japan Epilepsy Society, 2013
- 3) Inoue T et al, the 44th Annual Meeting of Japanese Society of Clinical Neurophysiology, 2014

《略歴》

Work Experience:

April 2015- Present: Chief Physician, Takeda General Hospital, Kyoto, Japan
April 2006- March 2010: Neurology Resident, Ebara Hospital, Tokyo, Japan
April 2005- March 2006: Junior Resident, Kyoto University, Kyoto, Japan.
May 2004- March 2005: Junior Resident, Shizuoka Hospital, Shizuoka, Japan.

Education:

April 2010-March 2014: Ph.D. Course, Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan. Major: Epilepsy (Doctor of Philosophy).
April 1998-March 2004: Ryukyu University Faculty of Medicine, Japan (Doctor of Medicine).

Qualifications:

Board-certified in internal medicine (The Japanese Society of Internal Medicine)
Board-certified in neurology (Societas Neurologica Japonica)
Board-certified in electroencephalography (The Japanese Society of Clinical Neurophysiology)
Board-certified in epileptology (The Japan Epilepsy Society)

Awards:

English Presentation Award, 2013 (The Japan Epilepsy Society)

教育講演 E-03 : International progress of epilepsy treatment

5月21日 (木) 8:00~10:00 第5会場(朱鷺メッセ 3階 302)

E

教育講演

E-03-4

Innovative drug development in epilepsy field



North Tohoku Epilepsy Center, Minato Hospital

○Sunao Kaneko

Despite the recent introduction of newer antiepileptic drugs (AEDs), none of the existing (AED) can cure or prevent epilepsy. However, our understanding of the pathogenesis of epilepsies (epileptogenesis) and ictogenesis has grown over the past 2 decades, providing opportunities for the discovery and/or development of more effective treatment measures including anti-epileptogenic drugs.

To develop a better treatment strategy, new type of AEDs which can alter natural history of epilepsy or prevent the development of epilepsy in at-risk patients and the identification and application of new screening tools for drug development should be studied.

For new screening systems for new AEDs and new treatment strategy that cure epilepsy or prevent epilepsy, the development of epilepsy model animals are crucial as a tool.

Among epilepsy model animals, genetically engineered one such as , transgenic rats strain carrying human epilepsy gene which fulfilled the 3 validation criteria for model animals are good subjects to study because they develop spontaneous seizures. These genetically modified model animals are much better than the conventional chemical and electrical models for screening test. Using these model animals, it becomes possible to identify target molecules and pathways, which may lead to the radical treatment of epilepsy.

Therapeutic time window of treatment initiation with future AEDs must also be considered if the drug is expected to have a property of prevention of epilepsy. Yet, there are many issues to be resolved before the initiation of new treatment strategy, namely, cure or prevent epilepsies.

《略歴》

Dr Kaneko graduated from Hirosaki University (1972), and studied Neuropsychiatry and Epilepsy in Hirosaki. He further studied Neurochemistry at Niigata Brain Research Institute, and Neuropharmacology in the UK (Bristol and Cambridge Universities). His present appointments are Visiting Professor at Tokyo Metropolitan General Psychiatry Research Institute (since 2002), Honorary professor at China Medical School (since 2006), Professor Emeritus at Hirosaki University (since 2012), and President, North Tohoku Epilepsy Center (since 2012)

He organized Epilepsy genetic study group Japan, and published many papers in international Journals including *Nature Genetics*, *Nature Communication*, *PNAS*, *J Neuroscience*, *Neurology*, *Epilepsia*, *J Cell Bio*, and so on.

Prof. Kaneko founded JPN Society of Clinical Neuropsychopharmacology and was the president from 2006 to 2012. He was President of Japan Epilepsy Society between 2009 and 2013. He received Outstanding Achievement Epilepsy Award (CAOA, 2012), Ambassador for Epilepsy Award (ILAE, 2013), JPN Journal of Neuropsychopharmacology Prize 2013 Award and Japan Epilepsy Society Outstanding Achievement Award (2013).

教育講演 E-04 : 神経疾患においてミクログリアはもはや脇役ではない

5月21日 (木) 8:00~10:00 第13会場(ホテル日航新潟 4階 朱鷺B)



座長:

吉田真理(愛知医科大学病院 加齢医科学研究所)

柿田明美(新潟大学脳研究所)

E-04-1

一次性的ミクログリア病としての大脳白質・神経軸索ジストロフィー: 臨床概念と病態機序



新潟大学 脳研究所 生命科学リソース研究センター

○池内 健

ミクログリア。

この細胞はグリア細胞の中でもちょっと独特な細胞であるように思われます。

グリア細胞の兄妹分とも言うべきアストロサイトやオリゴデンドロサイトは、常に神経学の関心事であり続けてきました。例えばタウオパチーの際にこれら兄妹分のグリア細胞にどのような形態で異常蛋白が蓄積するかは、CBDかPSPか、疾患カテゴリーを規定するほどのインパクトを持っています。シヌクレイノパチーであるMSAでは、グリア封入体が病態形成に深く関わっています。ではミクログリアはどうか……?

多くの学会員にとって、ミクログリアに対する認識度や関心度はこれら兄妹分に対するそれよりは低かった、というのが正直なところではないでしょうか。免疫関連細胞であって、さまざまな神経疾患で反応する細胞。サイトカインを出して病態に関わる細胞。Iba-1抗体で組織標本を免疫染色すると、脳内には実にびっくりするほど多数存在している細胞。でもミクログリオーマというのは聞いたことがない……。神経免疫学の先生方は別として、ミクログリアに対してはこんな断片的なイメージをお持ちの方もおられるかも知れません。ところが最近になって、ミクログリアについてもっと深く知りたい、神経疾患を考えるうえで実に興味深い細胞である、そういう状況になってきました。兄妹分にも負けないインパクトでもって、神経疾患の病態形成にひときわ重要であることがわかって参りました。

本教育講演では、ミクログリアをめぐる病態研究に造詣の深い四人の先生方にご講演を頂きます。“ミクログリオパチー”とも称され始めている病態: HDLSやNasu-Hakola病について、更にはミクログリアと神経変性との関連について、最新の知見をご提示いただくことになっています。

ミクログリアの異常が神経疾患の様々な病態に関与することが知られている。神経細胞の障害(傷害)に伴ってミクログリアが反応性に活性化することで疾患病態を修飾するという観点から多くの研究が進められてきた。一方最近になり、ミクログリア自体の機能異常が大脳白質変性疾患の原因となることが明らかにされており、「一次性的ミクログリア病」という新しい概念が注目されている。神経軸索スフェロイドを伴うびまん性白質脳症(HDLS: hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids)とNasu-Hakola病は、この概念に含まれる疾患であり、遺伝子解析による確定診断例が本邦を中心に蓄積されている。

HDLSは40~50歳代に発症する大脳白質を病変の主座とする若年性認知症である。初発症状としては認知機能低下、性格変化が多く、パーキンソニズム、錐体路徴候、てんかん発作などの症状が経過中にみられる。HDLSの原因遺伝子は、ミクログリアに強く発現するCSF-1Rである。著者らはフレームシフト変異を有する症例でCSF-1Rのハプロ不全がHDLSの原因となることを明らかにした。さらにミスセンス型CSF-1R変異体はリガンド依存性のCSF-1R介在シグナル伝達が障害されることを見出した。HDLS患者脳におけるミクログリアは密度が低く、形態的にも細胞質が小さく、細く捻れた突起を特徴としたミクログリアを認めた(Konno et al. *Neurology* 2014)。

Nasu-Hakola病は常染色体劣性遺伝形式を呈する白質型・若年性認知症である。臨床的には人格変化、認知機能低下と病的骨折が若年から壮年期に出現する。骨X線では多発性の嚢胞様病変がみられ、脳CTでは基底核に石灰化を認める。Nasu-Hakola病の原因遺伝子はDAP-12/TREM2である。DAP-12はTREM2と複合体を形成しミクログリア機能を調節する。Nasu-Hakola病ではDAP-12/TREM2シグナルが減弱することが推定されるが、Nasu-Hakola病では活性化ミクログリアを中心とした炎症病変を認めることが報告されている。

ミクログリアの機能異常がHDLS、Nasu-Hakola病ともに病態の本質に関与している。脳内環境の恒常性の維持にミクログリアが重要な働きを担うことが明らかにされており、ミクログリアの機能喪失と大脳白質における神経軸索と髄鞘の傷害の関連が推定される。さらにHDLS、Nasu-Hakola病のミクログリアを介した大脳白質の変性機序も一様でなく、それぞれ独自の病態メカニズムが存在するように思われる。

《略歴》

平成3年 新潟大学 医学部卒業
 平成5年 新潟大学 医学部付属病院 神経内科レジデント
 平成10年 日本学術振興会 特別研究員
 平成12年 新潟大学 大学院医学研究科 博士課程修了
 平成12年 シカゴ大学 博士研究員 (日本学術振興会 海外特別研究員)
 平成15年 新潟大学 歯学部総合病院 助手
 平成16年 新潟大学 脳研究所 助手
 平成19年 新潟大学 脳研究所 助教
 平成20年 文部科学省 研究振興局 学術調査官 (併任)
 平成23年 新潟大学 超域学術院准 教授
 平成25年 新潟大学 脳研究所 生命科学リソース研究センター 教授

教育講演 E-04 : 神経疾患においてミクログリアはもはや脇役ではない

5月21日 (木) 8:00~10:00 第13会場(ホテル日航新潟 4階 朱鷺B)



E-04-2

HDLS患者脳におけるミクログリアの形態学的異常 : Microgliopathyとして

¹新潟大学脳研究所 病理学分野, ²新潟大学脳研究所 脳疾患資源解析学○他田真理¹, 高橋 均¹, 柿田明美^{1,2}

スフェロイド形成を伴う遺伝性びまん性白質脳症 (Hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids: HDLS) は、若年性認知症を来す白質脳症である。組織学的に、軸索スフェロイドを伴う白質変性と色素性マクローファージの出現を特徴とする。2012年、Mayo ClinicのRademakersらにより、原因遺伝子として *colony stimulating factor 1 receptor (CSF1R)* が同定された。

CSF1Rは単球/マクローファージ系細胞の細胞表面に発現し、これらの細胞の存続や増殖、分化を制御しており、中枢神経内では主にミクログリアに発現している。また、CSF1Rやそのリガンドの1つであるCSF1の変異モデルマウスでは、脳室拡大や脳梁の形成異常といったHDLS患者脳に類似した所見に加えて、ミクログリアの数や形態の変化が報告されている。こうした知見から、HDLSではミクログリアの異常が病態に一次的に関与すると考えられ、DAP12/TREM2の遺伝子変異が原因である那須・ハコラ病とともにmicrogliopathyとして注目されている。しかし、HDLS患者脳におけるmicrogliaの検討は未だ十分に行われていない。

演者らは、HDLSの大脳白質において、変性の程度に対して活性化型ミクログリアの出現が乏しく限局性であり、突起が細く節状構造を持つ特徴的形態を示すことを報告した (Konno et al. *Neurology* 2014)。また、超微形態的には、胞体や突起内に、粗面小胞体の空胞化やポリリボソームの解離といった蛋白合成の低下を示唆する所見を認めた。さらに、出現数が乏しいにも関わらず、増殖期細胞のマーカーであるKi67陽性のミクログリアは、むしろ対照脳に比し増えていた。

これらの結果から、HDLS患者脳におけるミクログリアは、形態的、機能的な異常があり、その存続期間は短く生理的役割を果たすことができていない可能性が示唆された。こうしたミクログリアの異常がどのような機序で白質の変性につながっていくのかは今後の研究課題であり、これを明らかにすることは、ミクログリア異常を標的とした治療法の開発につながる可能性がある。

《略歴》

平成9年 新潟大学医学部附属病院内科研修
平成11年 新潟大学脳研究所神経内科入局
平成24年 新潟大学脳研究所病態神経科学部門 助教

E-04-3

Nasu-Hakola病におけるミクログリア : 病態への関与



埼玉医科大学病理学

○佐々木惇

筆者は1980年代末に培養アメイロイド・ミクログリアにおけるMHC class II抗原発現機構の解析を始め、その後、各種の抗体・レクチンを用いたin vivo検索により、ヒトおよび齧歯類脳におけるミクログリアの活性化を明らかにしてきた。これらの研究から、「活性化型ミクログリアは異常脳ではほぼ必ず出現する。ミクログリアは脳のセンサー細胞である。ミクログリアは、脳内環境の微小な変化によって活性化され、重要なエフェクターとなる」という結論に至った。

Nasu-Hakola病 (以下、NHDと略す) は1970年代初期に那須とHakolaが全く別々に報告した、青年期に病的骨折を繰り返し、進行性の認知症を呈する常染色体劣性遺伝疾患である。NHDでは近年、DAP12 (DNAX activating protein of 12 kDa) およびDAP12のアダプター分子であるTREM2の変異ないし欠損が見出され、脳内の蛋白発現消失が脳病変の病態に関与する可能性が示唆された。さらにマウス脳解析では、DAP12やTREM2蛋白が免疫組織化学的にミクログリアに局在することが示された。そこで、著者らは、剖検脳組織を用いて、ミクログリアの形態学的変化とDAP12/TREM2異常を検討した。

NHD剖検脳4例では、軽度活性化ミクログリアが大脳白質に存在し、時には活性化ミクログリアが大脳皮質に出現していた。ミクログリア自体には、Iba1, Glut5, CD68, MHC II, CD163, CD204らの多くの機能分子が発現しており、細胞自体はimmatureではない、と考えられた。免疫組織化学的に、NHD4症例中3例はDAP12陰性ないし弱陽性だったが、1例では陽性細胞が多数認められた。抗DAP12抗体を用いたwestern blot解析は、DAP12免疫染色の結果と概ね一致した。3例の遺伝子解析では、NHD2例でDAP12の変異が認められ、他の1例でTREM2のミスセンス変異が認められた。

今回の結果は、DAP12とTREM2発現異常・機能異常にもとづくシグナル伝達異常がNHDの病態に重要であることを支持する結果と考えられた。DAP12については、脳内発現細胞はミクログリアであり、そのシグナル伝達異常によるミクログリアの機能障害が要因となり、axon, oligodendroglia/myelinの生理的維持機構が破綻する可能性が示唆された。今後はより多くのNHD例とコントロール例を用いて、病理学的にミクログリアの変化とDAP12分子異常をより詳細に検討すること、さらに、ミクログリアの非炎症性機能や生理的役割を研究していくことが重要と考えられる。

《略歴》

学歴・職歴 :
昭和49年3月 埼玉県立浦和高等学校卒業
昭和55年3月 群馬大学医学部卒業
昭和59年3月 群馬大学大学院修了 (医学博士)
昭和59年4月 群馬大学医学部附属病院中央検査部医師
昭和62年9月 米国ノースカロライナ大学医学部ポストドクトラルフェロー
平成2年7月 群馬大学医学部病理学第一講座助手
平成8年4月 群馬大学医学部病理学第一講座講師
平成19年8月 英国インペリアルカレッジ (ロンドン) 神経病理学教室客員教授
平成19年11月 群馬大学大学院医学系研究科病態病理学准教授
平成21年4月 埼玉医科大学国際医療センター病理診断科教授
平成22年4月 埼玉医科大学病理学教授
免許・資格 : 日本病理学会認定病理医 (病理専門医)、日本病理学会病理専門医研修指導医、日本臨床細胞学会細胞診断専門医、臨床研修指導医
専門分野 : 人体病理学、神経病理学
所属学会 : 日本病理学会 (評議員)、日本神経病理学会 (理事)、日本脳腫瘍病理学会 (常任理事)、日本臨床細胞学会、日本リンパ網内系学会、米国神経病理学会、北米神経科学学会、国際神経病理学会
受賞歴 : 日本神経病理学会賞 (実験病理学の研究) (2001年)、日本脳腫瘍病理学会賞 (2002年)

教育講演 E-04 : 神経疾患においてミクログリアはもはや脇役ではない

5月21日 (木) 8:00~10:00 第13会場(ホテル日航新潟 4階 朱鷺B)



E-04-4

神経変性疾患におけるミクログリアと神経細胞とのクロストーク



名古屋大学環境医学研究所 神経免疫分野

○水野哲也

近年、ミクログリアと神経細胞の相互作用について多くの知見が得られている。ミクログリアは、脳発達期においてシナプスの刈り取りを促進することにより神経回路形成に関与し、成熟脳において神経細胞の活動を常にチェックし、障害部位を修復するなど神経保護的に働いている。その相互作用には、種々の神経栄養因子、サイトカイン、ケモカイン等の分子が関与している。神経変性疾患における神経細胞障害の一因として、ミクログリアと神経細胞の相互作用の破綻、すなわち活性化ミクログリアによる慢性神経炎症の関与が考えられている。ミクログリアは、脳内の免疫細胞として、末梢から脳内に浸潤する炎症性リンパ球に対し抗原提示細胞として機能するだけでなく、エフェクター細胞として炎症性サイトカイン、グルタミン酸、活性酸素を産生し、慢性神経炎症の形成に関与している。アルツハイマー病において、炎症性サイトカインであるInterleukin-1 β (IL-1 β)は、アミロイド β 蛋白によるNLRP3 inflammasomeの活性化により、ミクログリアから産生され神経障害を誘導することが知られている。

一方、障害神経細胞は、フラクタルカイン、MFG-E8、IL-34、FGF-2等の分子を産生する。これらの分子は、eat me signal, help me signalとしてミクログリアに作用し、死細胞およびアミロイド β 蛋白の貪食を促進するとともに神経細胞に対して抗酸化作用を誘導し、能動的にミクログリアの機能を制御している。この制御機構の破綻も神経変性の一因として考えられる。

本シンポジウムにおいて、神経変性疾患におけるミクログリアの役割およびミクログリア・神経細胞間相互作用について概説するとともに、それらに関与する新たな治療標的分子の可能性について提示する。

《略歴》

1985 名古屋大学医学部卒業
 1985-1991 名古屋第二赤十字病院神経内科勤務
 1991-1996 名古屋大学医学部神経内科非常勤医員
 1996-1999 国立長寿医療研究センター痴呆疾患研究部研究員
 1999-2001 名古屋掖済会病院神経内科勤務
 2001-2004 名古屋大学環境医学研究所 神経免疫分野 助手
 2004-2006 名古屋大学環境医学研究所 神経免疫分野 助教授
 2006-現在 名古屋大学環境医学研究所 免疫系分野 准教授

教育講演 E-05 : 脳梗塞病態の解明とTranslational Research

5月21日 (木) 15:10~16:50 第9会場(朱鷺メッセ 1階 展示ホールB-1)



座長:

北川一夫(東京女子医科大学医学部 神経内科学)

北園孝成(九州大学大学院 医学研究院 病態機能内科学)

脳梗塞急性期診療は、血栓溶解療法、局所血栓回収治療の進歩により、近年格段の進歩を遂げている。しかし脳卒中は依然として我が国の死因の第4位を占め、かつ高齢者要介護原因となる疾患の3割を占め最大の原因となっている。血行再開療法に加え、脳保護療法、再生医療を展開していくことは、脳卒中患者のQOLを改善する上で欠かすことができないと考えられる。本セッションでは、脳虚血、脳梗塞の基礎病態解明への取り組みから、臨床現場への還元を目指したトランスレーショナルリサーチにおいて、現在もっとも精力的に取り組んでいる研究者に、最新の情報を提供していただく予定である。脳虚血に対する保護戦略が神経細胞だけを標的にしたものから、神経血管ユニット保護という観点からの取り組みの重要性が近年叫ばれており、脳血管内皮細胞およびその周辺に存在する周皮細胞の視点から脳保護を図る戦略は有用と考えられる。また造血因子は、神経保護、神経再生、血管再生など脳梗塞後の機能回復に欠かせない多くの経路を活性化することが期待されており、G-CSFは造血因子の中で最も安全で多くの基礎研究成果が報告されている。脳梗塞後の内在性神経細胞新生促進は、脳梗塞再生医療の中で安全でかつ十分な新生細胞数が確保されればもっとも魅力的なアプローチの一つであり、脳室下層あるいは海馬歯状回顆粒下層以外にも虚血脳に内在する細胞が再生医療の標的となる可能性がある。現在脳梗塞で再生医療の臨床試験として最も実施されているのは倫理的に問題の少ない骨髄系細胞でありわが国でも経静脈的に骨髄単核球細胞を投与する臨床試験が実施中である。本セッションでは、上記の視点からわが国で脳梗塞基礎、臨床研究に携わっている研究者から最新の成果を報告していただく予定であり、今後本領域の研究がますます活性化、進展していく糸口になることを期待する。

E-05-1

脳虚血病態におけるペリサイトの役割



九州大学大学院 医学研究院 病態機能内科学 (第二内科)

○吾郷哲朗, 黒田淳哉, 脇坂義信, 北園孝成

中枢神経系における種々の病態を考える上で、Neurovascular unit (NVU) の概念が重要視されている。NVUは内皮細胞、ペリサイト(周皮細胞)、アストロサイト、神経細胞によって構成される神経機能遂行のための機能単位である。神経細胞の機能を維持するためには、周囲に存在するすべての細胞が健全でなければならない。内皮細胞によって形成される血液脳関門(BBB)の機能維持には内皮細胞とペリサイトの相互作用が不可欠であり、遺伝的要因、加齢、生活習慣病などによって生じるペリサイトの機能障害は、BBBの破綻を引き起こし、神経細胞機能障害ひいては認知症の原因となることが示唆されており、ペリサイトへの注目は高まるばかりである。

我々は脳虚血病態におけるペリサイトの役割についての研究を継続的に行っている。マウスにおいて中大脳動脈永久閉塞による脳梗塞を作製すると、脳梗塞作製3-5日後から梗塞周囲領域(ペナンプラ領域)のペリサイトにPDGF receptor (PDGFR) β の発現が著明に誘導される。PDGFR β heterozygous knockout miceでは、正常マウスと比較してBBBの破綻が顕著であり梗塞サイズが拡大することから、脳梗塞急性期のペリサイトはPDGFR β を介したBBBの機能維持に重要な役割を果たすと考えられる。一方、ペリサイトには2種類の細胞が存在することが示唆されている。脳梗塞後、血管周囲にとどまるtype Bと、血管壁から離れて線維芽細胞様の細胞へと分化し梗塞巣内を占拠するtype Aである。PDGFR β を高発現したtype Aペリサイトは、脳梗塞7日目頃よりfibronectinやcollagenなどの細胞外マトリックスを積極的に分泌しながら徐々に梗塞巣内を占拠し、梗塞巣の修復に関与していると考えられる。またこれらのPDGFR β 陽性細胞は種々の神経栄養因子を産生しており、神経・グリアの生存に寄与していることが示唆される。以上、脳虚血病態において、ペリサイトは少なくともBBB機能維持による梗塞拡大阻止、傷害脳組織の修復促進という2つの局面において重要な役割を果たしていると考えられる。本講演では、我々の研究成果、ならびに、ペリサイトに注目した新たな脳梗塞治療概念の構築に向けた取り組みなどについて紹介したい。

《略歴》

平成5年(1993年) 九州大学医学部医学科卒業
九州大学大学院医学研究院病態機能内科学(旧・第二内科・藤島正敏教授)入局
九州大学病院・内科研修医
平成7年(1995年) 病態機能内科学・脳循環代謝研究室入研(井林雪郎主任)
聖マリア病院・脳血管内科・レジデント
平成8年(1996年) 九州大学大学院医学系研究科内科系専攻入学(大学院/生化学)
平成12年(2000年) 九州大学病院・内科医員
平成17年(2005年) UMDNJ-New Jersey Medical School・Postdoctoral Fellow
留学
平成20年(2008年) 九州大学病院・腎・高血圧・脳血管内科・助教
平成24年(2012年) 九州大学大学院医学研究院病態機能内科学・講師
平成25年(2013年) 九州大学大学院医学研究院病態機能内科学・脳循環研究室主任～現在に至る

●所属学会

日本内科学会, 日本脳卒中学会, 日本脳循環代謝学会, 日本老年学会, 日本神経学会, 日本再生医療学会, American Heart Association (BCVS council (FAHA)), Society for Neuroscience

教育講演 E-05 : 脳梗塞病態の解明とTranslational Research

5月21日 (木) 15:10~16:50 第9会場(朱鷺メッセ 1階 展示ホールB-1)



E-05-2

脳梗塞に対するG-CSF臨床応用



¹東海大学医学部神経内科, ²岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科 脳神経内科学, ³藤田保健衛生大学 医学部 脳神経内科学, ⁴富山大学 医学部 脳神経外科学, ⁵山梨大学 医学部 脳神経外科学
○瀧澤俊也¹, 水間敦士¹, 中山 平¹, 馬場康彦¹, 山下 徹², 河野祥一郎², 伊藤信二³, 武藤多津郎³, 黒田 敏⁴, 木内博之⁵, 阿部康二²

神経再生治療として、骨髄幹細胞、ES細胞、iPS細胞を用いた先駆的研究が行われているが、技術的・倫理的なハードルは高い。一方、脳梗塞患者へのgranulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) 静注は既存薬の適応拡大であり、安全面や倫理的側面で現実性が高い。

G-CSFは、我々の基礎研究も含め神経再生、血管内皮増殖と血管新生、抗炎症、抗アポトーシス、抗グルタミン酸神経毒性作用などを有し、特に少量G-CSF投与で側副血路促進効果を示した報告がある。

我々は、発症第1日ないし第7病日の脳梗塞患者にG-CSFを5日間静注する第I相臨床研究を行った。G-CSF 150ないし300 $\mu\text{g}/\text{body}/\text{日}$ 投与では白血球数は40000/ μL 以下に推移し、第7病日開始群と比べて第1病日開始群で、90日後の神経徴候の改善を認めた(J Stroke Cerebrovasc Dis, 2013)。

さらに国内5大学との共同研究で、発症24時間以内の中大脳動脈領域の脳梗塞患者100例を目標とし、G-CSF 150 $\mu\text{g}/\text{body}/\text{日}$ ないし300 $\mu\text{g}/\text{body}/\text{日}$ 投与群、placebo群の3群に振り分け、その安全性を評価すると共に、臨床徴候・脳梗塞巣へ及ぼすG-CSFの有効性および至適投与量を評価するランダム化第II相臨床試験を実施した。最終的に脳梗塞登録患者は49例(男性29例、女性20例、年齢71 \pm 10歳)であり、G-CSF 150 μg 投与群20例、G-CSF 300 μg 投与群18例、placebo群11例であった。G-CSF(150ないし300 $\mu\text{g}/\text{日}$)5日間静注投与では、WBCは35,000/ μL 以下の安全域であり、脾腫大も認めなかった。Placebo群と比較して、G-CSF(300 μg)群ではBarthel indexの改善傾向を認めたものの、3群間において臨床症状(NIHSS, mRS)や脳梗塞サイズに有意差を認めなかった。以上のごとく、本第II相臨床研究は当初の目標症例数に届かなかったため症例ごとの重症度のばらつきが影響し、G-CSFの臨床効果を充分示すには至らなかったと推察される。今後G-CSFに限らず、新規の神経再生・脳保護療法が臨床現場に登場することを切に望む。

《略歴》

昭和56年3月 東海大学医学部医学科卒業
昭和56年6月~昭和58年3月 東海大学病院内科研修医
昭和58年4月~昭和62年3月 東海大学医学部大学院医学研究科(博士課程)
昭和62年4月 東海大学医学部神経内科助手
平成元年7月 Canada, Montreal Neurological Instituteに2年間留学
平成4年4月 東海大学医学部神経内科講師
平成13年4月 東海大学医学部内科学系神経内科准教授
平成20年4月 東海大学医学部内科学系神経内科教授
平成22年4月 東海大学医学部中央臨床検査センター長兼務
平成24年4月 東海大学医学部内科学系神経内科教授(領域主任)
東海大学総合医学研究所所長を兼務。現在に至る
所属学会
International Society for Cerebral Blood Flow and Metabolism: Committee member
日本脳卒中学会理事、日本脳循環代謝学会理事・編集委員、日本神経学会代議員、日本内科学会評議員、日本神経治療学会評議員、日本成人病学会評議員、日本心血管脳卒中学会評議員など
資格
日本神経学会専門医、指導医
日本内科学会認定医、臨床指導医
日本脳卒中学会専門医
専門分野
新規脳保護薬の開発
神経再生に関する基礎・臨床研究

E-05-3

脳梗塞後の内在性神経幹細胞の動態



兵庫医科大学先端医学研究所神経再生研究部門
○松山知弘, 中込隆之

近年の神経科学の進歩により、神経幹細胞が胎生期脳のみならず成体脳にも存在し、神経再生が生じていることが知られている。脳も他の組織と同様、傷害時には自力で懸命に修復しようとしているのかもしれない。しかしながら臨床において脳梗塞後に神経が再生するという実感は乏しい。脳の修復機構およびその阻害因子が明らかとなれば、新たな神経(幹)細胞保護療法の開発に繋がる可能性があると思われる。そのためには、脳傷害時に生じる神経幹細胞のルーツやその運命を明らかにすることが重要である。

我々はマウス脳梗塞モデルを用い、梗塞巣から特異的に産生される傷害誘導性神経幹細胞を発見し、これが脳血管周皮細胞(ペリサイト)由来であることを報告してきた。このことは血管内皮細胞やアストロサイトとともに血液脳関門(BBB)の維持に重要な働きをしているペリサイトが傷害後には神経幹細胞として脳修復に関与する可能性を示している。脳血管のペリサイトは培養条件によっては血管内皮細胞や平滑筋細胞に分化することがすでに知られているが、我々は、通常のペリサイトではなく、脳虚血負荷後に脱分化して幹細胞としての特性を獲得した虚血ペリサイトがBBBをはじめとする脳組織の再構築に関与する可能性を報告している(*Stem Cells Dev.* 2011, 2012)。ところが、この虚血ペリサイト由来する神経幹細胞は虚血負荷後に脳に浸潤する活性化T細胞との反応で多くは死滅する(*Cell Death Differ.* 2012)。これが成体脳で神経再生を実感できない理由のひとつかもしれない。また、マウス梗塞脳では梗塞周囲の白質層にDoublecortin陽性の幼弱神経細胞がみられるが、これが脳発生期の軸索伸長・分枝に関わるLinx(Mandai et al, *Neuron*, 2014;83:93)を発現していることが明らかとなった。培養虚血ペリサイト由来神経はLinxを発現することから、虚血ペリサイトから分化した神経は、梗塞後の脳で生着し、胎生期神経と同様にターゲットを求めてシナプス再構築に関与する可能性も出てきた。

これまでの我々の検討から明らかになったことは、虚血ペリサイトは単なる血管壁細胞ではなく、in vitroでは神経細胞や血管細胞、ミクログリアへの分化能を有する多能性幹細胞であるということである。これらの現象は成体脳においても脳虚血などの負荷によって自然に生じていると考えられるが、梗塞脳での虚血ペリサイトの役割は今後解明されることが期待される。

《略歴》

昭和53年3月(1978) 大阪医科大学卒業
昭和53年4月 大阪大学医学部第一内科 入局
昭和53年12月 市立柏原病院内科 医員
昭和57年1月(1982) 大阪大学医学部付属病院 医員
昭和61年10月(1986) オランダ国立グロニンゲン大学 研究員
平成元年4月(1989) 兵庫医科大学第五内科 助手
平成2年2月(1990) 兵庫医科大学第五内科(内科学・神経SCU科) 講師
平成17年11月(2005) 兵庫医科大学内科学、神経・SCU科 助教授
平成17年12月 兵庫医科大学、先端医学研究所、神経再生研究部門 教授
平成25年4月 兵庫医科大学、先端医学研究所 所長
現在に至る

教育講演 E-05 : 脳梗塞病態の解明とTranslational Research

5月21日 (木) 15:10~16:50 第9会場(朱鷺メッセ 1階 展示ホールB-1)



E-05-4

脳梗塞患者に対する自己骨髄単核球移植のPhase1/2a臨床試験



¹先端医療振興財団先端医療センター 再生医療研究部, ²先端医療振興財団先端医療センター病院 脳血管内治療科, ³国立循環器病研究センター 脳神経内科
○田口明彦¹, 坂井千秋², 坂井信幸², 長束一行³

研究の目的:我々は造血幹細胞を含む骨髄由来単核球細胞の静脈内投与が、血管再生および内因性神経再生を介して神経機能予後を改善することを世界に先駆けて発見し、それらの知見に基づき、重症の心原性脳塞栓症患者を対象とした自己骨髄単核球移植のPhase1/2a臨床試験を行ってきた (ClinicalTrials.gov ID: NCT01028794).

研究の方法:主な患者選択基準は、心原性脳塞栓症患者、20歳以上75歳以下、発症7日後のNIHSS(National Institute of Health Stroke Scale)が10点以上、NIHSSの入院時からの改善度が5点以下、である。治療群は骨髄採取25ml群(低用量群, N=6)、骨髄採取50ml群(高用量群, N=6)であり、脳梗塞発症10日以内に骨髄採取を行い、単核球細胞を単離後、骨髄細胞採取当日に静脈内投与を行った。

結果:治療に伴う有害事象は観察されなかった。ヒストリカルコントロールとの比較では、治療群はNIHSS改善度に関して有意な治療効果を認めた。また、低用量群と高用量群の比較では、高用量群の方が低用量群に比し神経機能回復に関して良好な傾向が観察された。また、PET(Positron Emission Tomography)を用いた検討では、細胞投与1カ月後と比し、6ヶ月後において脳梗塞側および反対側における脳酸素消費量の上昇が観察された。

考察:脳梗塞患者に対する自己骨髄造血幹細胞を用いた治療法は安全でかつ神経機能回復を促進する可能性が示唆された。治療効果の検証のためには、ランダム化比較試験が必要であり、現在その準備中である。

《略歴》

1989年 大阪大学医学部卒業。
1989年 大阪大学医学部附属病院 研修医(第一内科)
1990年 星ヶ丘厚生年金病院 脳卒中内科 医員
1993年 大阪大学大学院医学系研究科 博士課程(神経解剖学)
1996年 米国コロンビア大学 博士研究員
2000年 国立大阪南病院 循環器科 医員
2002年 国立循環器病研究センター 脳循環研究室 室長 /脳神経内科 医長
2011年 先端医療振興財団 先端医療センター 再生医療研究部 部長
専門分野
脳血管障害、認知症
研究テーマ
神経維持機構をターゲットにした脳卒中/認知症患者に対する新規治療法開発

教育講演 E-06 : 自己免疫が関与する内科・神経疾患の診断と治療

5月21日 (木) 15:10~16:50 第5会場(朱鷺メッセ 3階 302)

公募 日

座長:

田中恵子(金沢医科大学病院 総合医学研究所 生命科学研究領域・神経内科学)

野村恭一(埼玉医科大学総合医療センター 神経内科)

炎症性神経疾患の病態は多岐にわたり、神経筋に限局して病変が生じる。多発性硬化症、自己免疫性脳炎などの中枢神経疾患、慢性炎症性脱髄性ニューロパチーなどの末梢神経疾患、重症筋無力症などの神経筋接合部疾患、筋炎などの骨格筋の疾患に加え、全身性炎症性疾患に伴う神経症候の数も多い。診療の場では、多岐にわたる症候に対して広範な疾患の鑑別が必要になることが多い。

本教育講演では、全身性の免疫性炎症性疾患に伴って多様な神経症候を呈する主要な4疾患をとりあげ、血液・免疫・リウマチ内科と神経内科が連携して診療に当たるうえで必要な最新の知見を共有するため、それぞれ専門の先生方からご講演をいただく。

1. SLEに伴う神経障害の原因・診断・治療
信州大学 脳神経内科, リウマチ・膠原病内科 石井 亘 先生から、SLEに伴う神経症状、特に、neuropsychiatric SLE (NPSLE)の診断、病態機序、新たな治療の進歩について解説していただく。
2. ベーチェット病およびその類縁疾患における神経障害の病因・診断・治療
国立病院機構 宮城病院 神経内科 臨床研究部 久永 欣哉先生から、ベーチェット病、特に神経症状が主徴となる神経ベーチェット病、また、この際しばしば鑑別疾患に浮上する神経スイート病について、診断のポイント、両者の病因・病態の違い、最新の治療についてご講演いただく。
3. 関節リウマチ・リウマチ性血管炎における神経障害の病因・診断・治療
北海道大学大学院医学研究科 免疫・代謝内科学 保田 晋助先生から、rheumatoid arthritisの骨関節症状に伴う神経障害、血管炎に伴う神経障害などの病態、最近飛躍的に進歩した治療法などについて解説していただく。
4. IgG4関連疾患における神経障害の病因・診断・治療
京都大学大学院研究科 内科学臨床免疫 梅原 久範先生には、神経系を含めた全身多臓器に炎症性病変を生じるIgG4関連疾患について、日本発の疾患概念形成の経緯、神経症候群の広がり、その発症病態、また高率に再発する本症における治療法の進歩などについて解説していただく。

全身性炎症性疾患ながら、神経系に炎症主座をもつ場合、その病因病態の認識が診断および有効な治療手段の選択に欠かせないため、神経病変との関わりが深いこれらの領域に関する最新の知見を学び、今後の日常診療に生かしていきたい。

E-06-1

SLEに伴う神経障害の病因・診断・治療



信州大学医学部 脳神経内科, リウマチ・膠原病内科

○石井 亘

全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus: SLE) は、全身の臓器を侵す自己免疫性炎症性疾患で、再発と寛解を繰り返し、慢性的臨床経過をとる。神経病変はSLEの予後を規定する重要な臓器病変であり、中枢神経だけでなく末梢神経や自律神経が障害されることもある。米国リウマチ学会では、SLEに伴う精神神経症状をneuropsychiatric SLE (NPSLE)として19の病型に分類し定義している。

NPSLEの発症機序として、血液脳関門の破綻に伴う免疫性・炎症性の神経障害および塞栓や微小血管症による血管性の神経障害の2つの機序が想定されている。

NPSLEでは髄液検査、脳MRI、脳波で異常を認めることがあり、抗リン脂質抗体、抗リボゾームP抗体、抗NR-2抗体とNPSLEの関連を指摘する報告があるが、NPSLEと確定診断できる特異的な検査は存在しない。SLEに伴う精神神経症状の原因として、SLEによる直接的な神経障害だけでなく、感染症、代謝異常、薬剤の副作用など二次的要因によるものもあり、個々の症例でSLEの疾患活動性の評価および二次的要因の鑑別を行い、診断・治療を行う必要がある。

2010年に欧州リウマチ学会からNPSLE治療のrecommendationが発表されており、免疫性・炎症性の神経障害にはステロイドおよび免疫抑制剤、血管性の神経障害には抗血小板薬・抗凝固薬、対症療法として精神症状には抗精神病薬、痙攣発作には抗てんかん薬の投与が推奨されている。また、症例報告レベルではNPSLEに対するリツキシマブの有用性が報告されており、2011年にベリムマブがSLEの治療薬として米国で認可され、今後、NPSLEに対して生物学的製剤の有用性が示されることが期待される。

当院では脳神経内科とリウマチ・膠原病内科が同じ講座に属し診療しており、代表的なNPSLEである脳血管障害、脳症、精神症状だけでなく、自律神経障害、感染症(進行性多巣性白質脳症)など様々な症例を経験している。本講演では、当科で経験した症例を提示しながら、SLEに伴う神経障害の病因・診断・治療の最近の知見について概説する。

《略歴》

〔学歴〕

1997年 信州大学医学部医学科卒業
2003年 信州大学大学院医学研究科修了、博士(医学)

〔職歴〕

1997年 信州大学医学部第三内科(脳神経内科, リウマチ・膠原病内科)入局
2005年-2007年 筑波大学医学部医療系内科(膠原病・リウマチ・アレルギー)医員
2007年-2008年 信州大学医学部脳神経内科, リウマチ・膠原病内科助教
2008年-2009年 信州大学医学部脳神経内科, リウマチ・膠原病内科講師
2009年-2011年 米国インディアナ大学医学部に留学(Merrill D. Benson教授に師事)
2011年- 信州大学医学部脳神経内科, リウマチ・膠原病内科講師
2012年- 信州大学医学部附属病院リウマチ・膠原病内科専門診療科長(所属学会、認定専門医、資格等)
日本内科学会: 認定内科医・総合内科専門医・指導医
日本リウマチ学会: 専門医・指導医・評議員
日本神経学会: 専門医
日本免疫学会, 日本臨床免疫学会, 日本神経免疫学会

教育講演 E-06 : 自己免疫が関与する内科・神経疾患の診断と治療

5月21日 (木) 15:10~16:50 第5会場(朱鷺メッセ 3階 302)

公募 日

E-06-2

ベーチェット病およびその類縁疾患における神経障害の病因・診断・治療



国立病院機構 宮城病院 神経内科, 臨床研究部

○久永欣哉

ベーチェット病 (以下BD) とその類縁疾患であるスウィート病 (以下SD) は皮膚粘膜病変に加えて脳炎などの神経系病変を呈することが知られ, それぞれ神経ベーチェット病 (以下NBD), 神経スウィート病 (NSD) と呼ばれる. HLA はNBDではB51が高率であるのに対し (対照が17%に対し75%以上, 慢性進行型では90%以上), NSDではB54およびCw1が高率である (対照がそれぞれ14%, 28%に対し74%, 85%). いずれもBDとSDの疾患全体で報告されている数値より高率であり, 神経系に病巣ができるメカニズムへのHLAの直接的な関与が示唆される.

BDではゲノムワイド関連解析が精力的におこなわれており, HLA-B51の他に, HLA-A26, IL-23受容体, IL-10, ERAP1などのSNPとの相関が示されている. 口腔内常在菌などの病原体が発症に関与している可能性が示唆されており, 病因抗原の提示を受けたナイーブTリンパ球からIL-23受容体をもつTh17リンパ球が分化し, IL-6やTNF- α などを放出して好中球の活性化を促す機序が想定されている. また, アミノペプチダーゼであるERAP1はHLA class Iとペプチドとの結合に関与し, HLA-B51を介した細胞障害性Tリンパ球による免疫反応に影響している可能性がある. SDではHLA-B54およびCw1を介することにより細胞障害性Tリンパ球の過剰な免疫反応が惹起されず, 好中球の機能亢進のみにとどまる可能性が考えられる. これらのHLAは好中球の活性化にも直接的に関与することが想定される.

NBDとNSDの鑑別は皮疹がある場合はその生検により可能である. 皮膚病変でも神経病変でもNBDにみられるような血管炎の所見がNSDではみられない. 脳炎の臨床像もNBDでは約30-50%が慢性進行性の経過をとるのに対し, NSDでは再発・寛解はあるものの治療に反応して比較的良好的経過をとる. 上記のHLAは疾患の危険因子ではあるが, 皮膚病変を欠く脳炎症例をHLAだけで診断するのはリスクを伴う. 好中球の機能亢進が両者の病態に共通という観点から, NBDとNSDを包括する神経好中球病という概念があり, 暫定診断名として用いられる場合もある.

両疾患はステロイドやコルヒチンなどによる好中球制御を中心に治療が進められる. NSDでは再発を繰り返す症例に対し好中球の機能抑制作用があるダブソンなどの効果が報告されている. より難治性のNBDではメトトレキサートやインフリキシマブが有効であると報告されており, リンパ球の制御と関連する可能性がある.

《略歴》

1982年 東北大学医学部 卒業, 同 神経内科入局
1986年 東北大学大学院医学研究科 卒業, 同 大学病院などに勤務
1988年 米国カリフォルニア大学サンフランシスコ校 神経内科
1991年 東北大学病院 神経内科
1993年 国立精神・神経センター 神経研究所 代謝研究部
1994年 国立療養所 (現: 国立病院機構) 宮城病院 神経内科
1999年 同 臨床研究部 部長
2010年 同 副院長 今日に至る

E-06-3

関節リウマチ・リウマチ性血管炎における神経障害の病因・診断・治療



北海道大学大学院医学研究科 免疫・代謝内科学

○保田晋助

関節リウマチ (RA; rheumatoid arthritis) は, HLA領域を主とした遺伝的背景をベースに環境因子が作用して発症する慢性炎症性疾患である. 病変の主座は腫瘍性増殖をきたす関節滑膜組織にあり, 増殖滑膜からマトリックスメタロプロテイナーゼや破骨細胞を活性化するRANKLが産生され, 骨・軟骨破壊が進行する. RAでは多彩な関節外症状がみられ, 微熱・全身倦怠感などの他, 間質性肺炎, 細気管支炎などの呼吸器病変, 慢性炎症に伴う貧血, おもに薬剤による腎障害, 罹病期間の長いコントロール不良例でアミロイドーシスを認める. また, 血管炎を伴う症例では強膜炎, 漿膜炎, 皮膚潰瘍, 糸球体腎炎, 末梢神経障害を含む多彩な全身症状を呈する.

合併する神経病変として, 環軸関節の滑膜炎および破壊・亜脱臼に伴う脊髄圧迫, 神経根症状, さらに椎骨・脳底動脈不全が知られる. 進行した罹病歴の長い症例では高度の環軸関節亜脱臼を認めることがあり, 特に軸椎垂直亜脱臼に注意が必要である. 環軸関節の滑膜炎は, 発症早期から認められることが明らかになってきており, 積極的な疾患コントロールによる進展抑制が望まれる. 手関節炎に伴う手根管症候群も認める. 血管炎合併例における神経病変としては, びまん性感覚運動神経障害, 多発性単神経炎などの末梢神経障害が多く, 中枢神経病変は稀である.

治療の基本はRAに対する薬物治療であり, 発症早期から寛解を目指した治療を行うことで合併症の出現を予防する. 薬物治療の中心はメトトレキサートをはじめとする経口DMARDs (disease-modifying anti-rheumatic drugs) であり, 治療抵抗例および予後不良症例に対して生物学的DMARDsを投与する. 生物学的DMARDsは現時点で5種のTNF阻害薬, それぞれ1種のIL-6阻害薬および共刺激阻害薬を使用できる状況にあるが, これらを用いても寛解に至る症例は約半数に過ぎない.

環軸関節亜脱臼や頸椎不安定性による神経症状を呈した場合は手術療法の適応であり, 整形外科的に固定術を行う. RA患者椎骨は脆弱性を伴うため術式の工夫がなされている.

血管炎を伴うRAあるいは血管炎症候群に対しては, ステロイド大量療法や免疫抑制剤の併用を行う. 当科ではシクロホスファミド間欠静注療法を行うことでステロイド減量を早期に行い, 好成績をおさめている. 難治例・再発例に対しては, RA症例であれば抗TNF治療が, ANCA陽性例であればリツキシマブが選択される.

《略歴》

H6: 北海道大学医学部卒業
H7: 苫小牧王子総合病院
H8: 浦河赤十字病院
H9: 北海道大学病院
H12: 斗南病院
H13: 米国ハーバード大学研究員
H15: 北海道大学病院
H16: 北海道大学大学院医学研究科 助手
H19: 北海道大学大学院医学研究科 助教
H24: 北海道大学大学院医学研究科 講師
学会活動

日本内科学会 (総合内科専門医)・日本リウマチ学会 (評議員・指導医)・日本免疫学会・日本臨床免疫学会 (評議員)・日本血栓止血学会・米国臨床免疫学会 (Clinical Immunology: editorial board)
賞罰
平成17年 北海道大学医学部フラテ研究奨励賞
平成18年 日本リウマチ学会奨励賞
平成26年 北海道大学医学部 優秀教員賞

教育講演 E-06 : 自己免疫が関与する内科・神経疾患の診断と治療

5月21日 (木) 15:10~16:50 第5会場(朱鷺メッセ 3階 302)

公募 日

E-06-4

IgG4関連疾患における神経障害の病因・
診断・治療

京都大学大学院医学研究科 内科学臨床免疫

○梅原久範

IgG4関連疾患(IgG4-related disease : IgG4-RD)は、血清IgG4高値とIgG4陽性形質細胞による腫瘤形成あるいは組織浸潤を特徴とする疾患である。IgG4-RDは、これまで自己免疫性膵炎、Mikulicz病、Reidel甲状腺炎、Kuttner腫瘍、後腹膜線維症、炎症性偽腫瘍と呼ばれていた疾患群を含み、間質性腎炎、間質性肺炎など既存の疾患の一部もIgG4-RDであることが判明している。このように、IgG4-RDは全身の諸臓器に発生しうするため、リウマチ膠原病科、消化器内科、呼吸器内科、腎臓内科、血液内科、神経内科、内分泌内科などの内科系全領域に加え、歯科口腔外科、眼科、耳鼻科、放射線科など多領域の専門医の協力が必要である。2011年厚生労働省難治性疾患克服研究事業において、2つのIgG4関連疾患研究班(梅原班、岡崎班)が組織された。両班が一致協力したオールジャパン体制でIgG4-RDの解析が進められ、「疾患概念の確立」や「包括診断基準の制定」など輝かしい成果が日本から世界に発信された。2014年から、京都大学千葉勉教授を班長とした厚労省IgG4関連疾患研究班が組織され、治療ガイドライン作成や病因研究などが精力的に進められている。また、2011年ボストン、2014年ハワイと国際IgG4関連疾患シンポジウムも開催され、世界的な注目を集めている。

神経領域として、下垂体炎、肥厚性硬膜炎、Tolosa-Hunt症候群などがIgG4-RDに含まれる。IgG4陽性細胞による腫瘤形成とそれに伴う神経障害や内分泌障害が現れる。現在、コンセンサスが得られている治療法は、PSL換算で0.6mg/kgを初期量として2週間投与し、以後、2週間毎に10%ずつ減量し、維持量(5-10mg/日)を目指す。3ヶ月以上維持量継続の後、主治医判断で1mg/月程度の減量を行うという方法が行われている。IgG4-RDは、初回にはステロイド治療が著効し、奏効率は90%以上である。その一方で、治療中止後の再発も30%以上と高率である。今後は、再燃例やステロイド抵抗例に対する免疫抑制剤の使用やB細胞を標的としたRituximabの使用などが検討されていくであろう。

《略歴》

昭和57年3月 慶応義塾大学医学部卒業
 昭和57年6月 京都大学医学部附属病院研修医
 昭和58年6月 滋賀県大津赤十字病院内科医員
 昭和60年4月 京都大学医学部第二内科学講座医員
 平成元年4月 米国UCLA医学部研究員
 平成元年9月 米国食品医薬品局(FDA) 招聘研究員
 平成4年4月 大阪歯科大学内科学講座助手
 平成10年5月 大阪歯科大学内科学講座大学院助教授
 平成13年7月 京都大学大学院医学研究科臨床免疫学助教授
 平成16年10月 金沢医科大学血液免疫内科学講座教授 (H25年6月まで)
 平成21年11月 中国同済大学客員教授 (併任)
 平成23年4月 金沢医科大学病院副院長 (H25年6月まで)
 平成25年4月 京都大学大学院医学研究科臨床免疫学非常勤講師
 国際シェーグレン症候群国際ネットワーク(SICCA) 日本事務局代表 (H14年~H24年)
 厚生労働科学研究 難治性疾患克服研究事業 IgG4関連疾患研究班長 (H20年~H23年)
 受賞歴: 日本リウマチ学会 学会賞 (H14年)、上原記念生命科学財団研究助成金 (H17年)、車両競技公益資金記念財団研究助成 (H18年)、ノバルティスリウマチ賞 (H24年)

教育講演 E-07 : 遺伝性神経疾患 update

5月21日 (木) 15:10~16:50 第11会場(ホテル日航新潟 3階 孔雀)



座長:

梶 龍児(徳島大学大学院医歯薬学研究部医学部門内
科系 臨床神経科学分野)

坪井義夫(福岡大学医学部 神経内科学教室)

次世代シーケンサーや全エクソーム解析の発達により、わずかなサンプルで種々の遺伝性神経疾患の疾患遺伝子の候補が同定できるようになった。このような医学の発展はちょうど100年あまり前に顕微鏡の発達により疾患病原体(微生物)の発見が相次いだ医学革命の時代に匹敵する。それゆえに、今後、候補遺伝子が疾患遺伝子あることの証明や病態の解明に剖検の重要性が増している。また、疾患の原因は分かったが治療法に関してはいまだ十分に見つかっているとは言えない。この状況は20世紀初頭のウィリアム・オスラーの活躍した時期に似ている。原因はわかったが、それをなおす抗生物質の出現までに40年以上待たねばならなかったのである。

我が国でもパーキンソニズム・ジストニア・ALS・遺伝性痙攣性対麻痺など、種々の病態において新規遺伝子が報告されてきている。これらの報告は、最新の遺伝子解析の技術とともにオスラーの時代にも通じる「良い臨床」を行って初めて得られる成果である。本シンポジウムではそのような具体例を提示できる若手の研究者を中心に、病理の重要性も踏まえたプログラムを組んでみた。

願わくば、これらの素晴らしい業績がオスラー死後の抗生物質のような画期的な治療法の開発につながることを期待してやまない。

E-07-1

多系統萎縮症の遺伝学的検討



¹東京大学 神経内科, ²北海道大学 神経内科,
³ピティエ=サルベトリエール病院, ⁴鹿児島大
学 神経内科, ⁵Japan MSA research consortium, ⁶North
American MSA-Study Group

○三井 純¹, 松川敬志¹, 佐々木秀直², 矢部一朗²,
松島理明², Alexandra Dürr³, Alexis Brice³,
高嶋 博⁴, Japan Msa Research Consortium⁵,
North American Msa-study Group^{5,6}, 辻 次夫¹

多系統萎縮症は、難治性の神経変性疾患の一つである。オリゴデンドログリアの胞体内に α -シヌクレイン陽性封入体が観察されることが病理学的な特徴であり、 α -synucleinopathy, primary oligodendroglialopathyなどの観点から、病理学的、分子生物学的な検討が数多く行われている。

疾患関連遺伝子の同定は、多系統萎縮症の分子病態機序を理解し、治療法を開発する上で、重要な手掛かりの一つになると考えられる。しかしこれまで、多系統萎縮症における遺伝学的研究の知見は乏しかった。その理由の一つに、多系統萎縮症は家族内集積性に乏しく家系が極めてまれであることから、連鎖解析などの家系アプローチが困難であったことが挙げられる。また、患者数が乏しく、ゲノムワイド関連解析で有意な結果が期待できる規模のサンプルが十分に得られていなかったことも挙げられる。しかし近年、家系の発見や多施設共同研究コンソーシアムの活動によって、遺伝学的知見が蓄積されている。ここでは、私たちが最近同定した、多系統萎縮症関連遺伝子について概説し、その病態機序における役割について考察する。

《略歴》

2001年、東京大学医学部医学科卒業。

東京大学医学部附属病院、三井記念病院、横浜労災病院などで神経内科研修。

2006年、東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻神経内科学に進学。

パーキンソン病など、神経変性疾患の分子遺伝学的研究をテーマにする。

2010年、大学院卒業後、東京大学医学部附属病院神経内科特任助教。

2014年より、東京大学医学部附属病院神経内科助教。

教育講演 E-07 : 遺伝性神経疾患 update

5月21日 (木) 15:10~16:50 第11会場(ホテル日航新潟 3階 孔雀)



E-07-2

TUBB4A変異によるミエリン低形成白質脳症, ジストニア



横浜市立大学大学院医学研究科遺伝学

○宮武聡子

2013年に β -チュブリンをコードする*TUBB4A*遺伝子の変異が、臨床的に異なる2つの表現型: DYT4とhypomyelination with atrophy of the basal ganglia and cerebellum (H-ABC)の原因であることが報告された。DYT4は、whispering dysphoniaを特徴とする成人発症のdystoniaで、1家系のみ知られている。H-ABCはミエリン低形成白質脳症の1つで、早期の精神運動発達遅滞・退行、痙性、小脳失調、錐体外路症状を示す。基底核および小脳の萎縮を伴い、画像診断が有用である。前者はp.Arg2Gly変異、後者は*de novo*でrecurrentなp.Asp249Asn変異が報告された。

私たちは、ミエリン低形成白質脳症の14症例 (H-ABC7例、その他のミエリン低形成白質脳症7例) に対して全エクソーム解析を施行し、6種類の*TUBB4A*変異 (うち5つは新規変異) を8症例で同定した。8例中6例はH-ABC症例であり、*TUBB4A*変異がH-ABCの重要な原因であった。8症例中、6症例にdystonia、7例にrigidity、3例にchoreoathetosisを認め、8例中7例で何らかの錐体外路症状が見られた。錐体外路症状が確認できなかった1例は報告時1歳の症例で、基底核は比較的保たれていたが、同年齢の健常者に比して軽度萎縮していると考えられ、今後基底核の萎縮の進行と共に錐体外路症状が明らかになる可能性がある。p.Glu410Lys変異を持つ2例は、dystoniaを認めたが、画像上基底核は保たれており、その臨床像は比較的軽症であった。 $\alpha\beta$ -チュブリンダイマーの立体構造モデル解析では、ほとんどの変異が $\alpha\beta$ -チュブリンダイマーの形成に影響を与えることが予想されたが、p.Glu410Lys変異は、 $\alpha\beta$ -チュブリンダイマーと他のたんぱく質との相互作用を障害すると考えられた。以上から*TUBB4A*変異の臨床スペクトラムには、H-ABCだけでなく、画像上基底核が保たれながらも、機能的に障害されている症例が含まれることが示された。

2015年1月現在、27種類の*TUBB4A*変異が報告され、*TUBB4A*関連の低ミエリン白質脳症の臨床スペクトラムは、H-ABCをコアとして、DYT4のようなdystoniaのみのものから、小脳萎縮を伴わず錐体外路症状もごく軽微の白質脳症までさらに広がりつつある。特定の変異については特徴的な表現型がみられ、genotype-phenotype correlationがある程度存在すると想定される。低ミエリン形成白質脳症において、画像上診断されるH-ABCや錐体外路症状を合併する白質脳症の場合*TUBB4A*の検索を考慮すべきである。

【略歴】

平成10年長崎大学医学部卒業。平成24年横浜市立大学大学院医学研究科博士課程修了。平成26年横浜市立大学大学院医学研究科遺伝学特任助教。

E-07-3

小胞体の膜構造制御と遺伝性痙性対麻痺の病態



九州大学 生体防御医学研究所 分子医科学分野

○白根道子

Protrudinはわれわれが発見した膜タンパク質であり、神経細胞内における小胞輸送を制御している。Protrudinの変異は遺伝性痙性対麻痺(HSP)を引き起こし、ProtrudinはHSPの原因遺伝子産物 (SPG) の一つ (ProtrudinはSPG33) である。その他のSPGとして知られているSpastin (SPG4)、Atlastin-1 (SPG3A)、REEP1 (SPG31)は、小胞体(ER)膜上で複合体を形成し、膜挿入型の楔形ヘアピンループ構造によって膜曲率を上昇させることによりER構造調節に寄与している。このERの構造調節機構の破綻がHSPの病態メカニズムと深く関わっていると考えられている。

Protrudinも他のSPG分子と同様に、HSP関連分子との複合体形成やER構造調節への関与が予想されたため、それらの可能性を生化学的方法により検討した。Protrudinが中枢神経系で過剰発現されるトランスジェニックマウスを作製し、その脳抽出物から質量分析によってProtrudin結合タンパク質を網羅的に同定したところ、Atlastin-1、REEP5などHSP関連タンパク質が検出された。次に、Protrudinのトポロジー解析を行ったところ、Protrudinはヘアピンループ構造を有することが明らかになった。またProtrudinを過剰発現するとERの網目構造が細くなることやERの安定性が上昇することが示された。これらの知見はProtrudinがHSP関連タンパク質と複合体を形成し、ERの構造調節に関与していることを示唆する。SPG33の家系で報告されているProtrudinの変異がどのようにHSPを惹起するのかを検討したところ、この変異型Protrudinの発現はERストレスを誘導することがわかった。また、変異型Protrudinはタンパク質の安定性の上昇を認め、ゲルろ過分析により変異型Protrudinは野生型に比べ高分子のフラクションに移行することから、変異型Protrudinは構造変化により凝集物を作って安定化し、これがERストレスを誘導するものと考えられた。

以上より、Protrudinは他のHSP関連タンパク質と複合体を形成することでER形態やネットワークの制御に関与し、その破綻がHSPの病態に関与するものと考えられた。

【略歴】

1990年大阪大学理学部卒業。
1999年博士(薬学)東京大学。
2000年より日本学術振興会特別研究員。
2003年より科学技術振興機構さきがけ研究者。
2004年より九州大学生体防御医学研究所助手。
2006年より同助教。
2007年より同准教授。

教育講演 E-07 : 遺伝性神経疾患 update

5月21日 (木) 15:10~16:50 第11会場(ホテル日航新潟 3階 孔雀)



E-07-4

TFG変異による運動ニューロン疾患



¹徳島大学大学院 ヘルスバイオサイエンス研究部 感覚情報医学講座 臨床神経科学分野,²自治医科大学 神経内科,³徳島大学大学院 ヘルスバイオサイエンス研究部 先端運動障害治療学講座,⁴東京都立神経病院 脳神経内科,⁵順天堂大学 脳神経内科,⁶狭山神経内科病院,⁷Laboratorio di Neurogenetica, CERC-IRCCS Santa Lucia, Rome, Italy

○瓦井俊孝¹, 森田光哉², 沖 良祐¹, 森垣龍馬³, 藤田浩司¹, 川田明広⁴, 大垣光太郎⁵, 谷藤誠司⁶, 小泉英貴¹, 村上永尚¹, 野寺裕之¹, 大崎裕亮¹, Chimegkham Banzrai¹, Orlacchio Antonio⁷, 田邊彬恵¹, 長谷川真梨子¹, 高橋明美¹, 和泉唯信¹, 後藤 恵³, 梶 龍児¹

TRK-fused gene (TFG)は、その変異の部位により近位筋優位運動感覚ニューロパチー(HMSN-P)、遺伝性痙性対麻痺(HSP)、筋萎縮性側索硬化症(ALS)と異なる運動ニューロン病の臨床症状を呈する。逆に言えば、HMSN-P、そして一部のHSP、ALSはTFGの変異により発症することが判明した。TFGは、小胞体輸送に関与しており、現在判明している運動ニューロン病の原因遺伝子の機能とオーバーラップしている。またHMSN-PはTAR DNA-binding protein 43 kDa (TDP-43)の細胞内代謝にも影響を及ぼしており、TDP-43 pathology解明の点からも重要な疾患である。報告されている臨床変異が全てミスセンス変異であること、HSMN-Pの病理所見でTFG凝集体が認められることなどより、単純なハプロ不全が病態であるとは考えにくい。培養細胞に変異TFG蛋白を発現させたところ、ALS関連タンパク質の一つであるFused in Sarcoma (FUS)の細胞内局在が変化することを見出した。さらにヒト野生型および変異型(Pro285Leu)TFGを発現するトランスジェニックマウスを作製し、現在、解析を行っている。20週齢の時点において、体重、筋力、歩行に異常は認めていない。今後、病理学的検査ならびに異常な神経興奮性を電気生理学的に評価し、運動ニューロン死が生じていないかを解析する予定である。

《略歴》

平成3年3月 広島大学医学部卒業
平成3年4月 虎の門病院内科レジデント
平成9年4月 広島大学附属病院医員
平成9年12月 トロント大学医学部神経学ポスドクター研究員
(平成11年4月~平成13年3月, 日本学術振興会海外特別研究員)
平成17年11月 兵庫県立姫路循環器病センター神経内科医長
平成23年5月より現職

E-07-5

遺伝性神経疾患からのTDP-43病理の意義



新潟大学脳研究所 生命科学リソース研究センター脳疾患リソース解析部門

○小野寺理

筋萎縮性側索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)およびユビキチン陽性封入体を伴う前頭側頭葉変性症(frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin-positive inclusions, FTLD-U)におけるユビキチン陽性封入体の構成蛋白が、Transactive response DNA binding protein of 43kDa(TDP-43)であることが、2006年に荒井 Neumanらにより報告され、ALS、FTLD-Uの病態研究においてTDP-43は一つの柱となった。その後2008年に入り、我々のグループを初めとしてTDP-43遺伝子変異を伴う家族性ALS(familial ALS, FALS)、および孤発性ALS(sporadic ALS, SALS)が相次いで報告され、現在ではALS10(OMIM:#612069)と命名されている。ALS10の変異はミスセンス変異であり、発症年齢は50歳台である。臨床経過はSALSとほぼ同様である。興味深い事にALS10でも前頭側頭型認知症の合併が報告されているが極めて少ない。病理所見は多くのSALSと同様であり、脊髄前角細胞にはエオジン好性のプリナ小体も認める。しかし、TDP-43の異常蓄積は、下オリブ核、脳幹網様体、扁桃核、線条体、淡蒼球など広範囲にわたる。TDP-43変異を持った家族性ALSの発見は、TDP-43のALSに対する一次的な意義を明確とした。しかし、TDP-43陽性の細胞内封入体は他の多くの疾患でも指摘されている。特に他の遺伝性神経変性疾患でのTDP-43陽性封入体の発見は、次の2つの可能性を示唆する。一つはTDP-43陽性封入体が神経細胞死に伴う二次的な現象である可能性。もう一つは、これらの疾患において、神経細胞死を引き起こす共通のメカニズムとして、TDP-43が関与している可能性である。TDP-43陽性細胞内封入体を示す最も有名な遺伝性神経変性疾患は、Progranulin遺伝子の変異とC9ORF72遺伝子内の繰り返し配列の増大である。本シンポジウムでは、まずALS10について概説し、加えて、TDP-43病理を示す他の遺伝性神経変性疾患、Progranulin遺伝子の変異とC9ORF72遺伝子内の繰り返し配列の増大について、解りやすく最新の知見を紹介する。

《略歴》

学歴：
昭和62年3月 新潟大学医学部医学科卒業
平成5年3月 新潟大学大学院医学研究科内科系博士課程卒業
職歴：
昭和62年4月 新潟大学医学部附属病院神経内科
平成4年4月 日本学術振興会特別研究員
平成7年7月 米国デューク大学神経内科リサーチアシソシエイト
平成10年4月 新潟大学脳研究所臨床神経科学部門神経内科学分野助手
平成14年5月 新潟大学脳研究所分子神経疾患資源解析学分野 准教授
平成23年10月 同教授
学会：日本内科学会、日本神経学会、認知症学会、分子生物学会、米国神経科学会、米国神経科学会等
学会での役職：内科学会認定医 日本神経学会専門医 日本神経学会代議員 認知症学会評議委員 日本神経学会将来構想委員 第56回日本神経学会学術大会事務局長 日本神経学会運動ニューロン疾患・運動失調症分野・コアメンバ
大学での役職：新潟大学研究プロジェクト推進センター副センター長
学術雑誌での役割：Neurochemistry International Editorial Board
Review: NEJM, JNNP, Neurology 等
受賞歴：
平成14年度 第39回 ヘルツ賞佳作賞受賞
平成20年度 日本神経学会賞受賞
平成21年度 新潟大学学長表彰

教育講演 E-08 : 分子病理画像と症候

5月22日 (金) 8:00~10:00 第2会場(朱鷺メッセ 2階 メインホールB)



座長:

五十嵐博中(新潟大学脳研究所 統合脳機能研究センター)

福山秀直(京都大学病院 医学研究科附属高次脳機能総合研究センター脳機能イメージング領域)

近年の画像診断技術の発達とはどまるところを知らない。アミロイドおよびタウタンパクの蓄積に代表されるタンパク凝集体病変は、多くの神経変性疾患において中核病理を形成するが、近年ポジトロン断層撮影 (PET) によるタンパク凝集体病変の画像化が実現し、アミロイドPETの薬事承認がなされるなど、分子病理画像の医療現場での普及に向けて研究開発の急速な展開が見られている。また、MRIを用いたVoxel-based morphometry (VBM)は形態学的診断に客観性を持ち込む事を可能にし、さらにMagnetic Resonance Spectroscopy (MRS)は生体における無侵襲な脳代謝評価が可能であることより、代謝疾患をはじめとした神経疾患への応用が進められている。

こうした技術は、認知症をはじめとする神経変性疾患の早期診断・鑑別診断・病期評価の客観性を高める上で有用と見込まれるが、症候ベースの診断・評価系といかなる相関を有するかは、未知な部分が多い。そもそも中核病理と症候にどれだけ密な相関があるのか、中核病理と症候をつなぐ病態機構は何であるか、これらの問題は、あらためて検討を要する重要な課題である。

本シンポジウムは、画像および剖検脳で検出される中核病理と症候の相関、両者をつなぐ病態の評価系としてのMRIおよびMRSの意義について、最新の知見を俯瞰し、今後の診療における役割を考えることを目的として企画されたものである。

E-08-1

認知症の臨床症候とミスフォールディング蛋白の蓄積—PETイメージングによる解析



東北大学大学院医学系研究科機能薬理学分野

○岡村信行

多くの変性性認知症では、ミスフォールディングを起こした蛋白質の凝集体が脳内に沈着することが知られている。アルツハイマー病では、アミロイドβ蛋白とタウ蛋白が二大病理像である老人斑と神経原線維変化をそれぞれ構成する。アミロイド仮説に基づく、アミロイドβ蛋白の脳内蓄積は病態の最上流に位置し、大脳皮質においてはアミロイドβ病理像がタウ病理像よりも先行する。しかしながら神経変性や臨床的重症度との関連性がより強いとされているのはタウ病理像の方である。従来は死後の病理解剖でしかミスフォールディング蛋白の脳内分布を知ることができず、臨床症候と病理の関係を詳細に検討することは難しかった。近年、アミロイドPETおよびタウPETによって両蛋白病理像を生前に把握し、臨床症候と病理の変化を同一時間軸上で経時的に追跡可能となりつつある。今後、認知症の様々な臨床症候の出現に関与する責任病理像を把握することによって、将来出現するであろう臨床症候の予測にPETイメージングを活用できるかもしれない。我々の研究グループは、生理的加齢やアルツハイマー病初期の軽微なタウ病変を高感度に検出可能なPETプローブ^[18F]THK-5351の開発に成功した。本シンポジウムでは、この^[18F]THK-5351を用いたタウPETとアミロイドPETの画像所見の違いや、タウPETと臨床症候との関連性に関する最近の解析結果を紹介する。

一方、αシヌクレイン蛋白を検出するPETプローブはいまだ開発途上の段階にある。BF-227は多系統萎縮症におけるグリア細胞質内封入体を検出可能なPETプローブとして報告されたが、アミロイドβ蛋白との結合性もあわせ持つため、レビー小体型認知症のαシヌクレイン病変の把握に使用することは難しい。現在、国内外の複数の研究グループによって、αシヌクレイン選択的なPETプローブの開発が進められている。本シンポジウムではこのような新しいPETプローブの開発状況についても紹介する。

《略歴》

現職：東北大学大学院医学系研究科機能薬理学分野 准教授

学歴：1994年 東北大学医学部卒業

職歴：

1996年 東北大学サイクロトロンRIセンター 研究員

1998年 東北大学医学部老年内科 医員

2001年 株式会社ビーエフ研究所 研究員

2003年 東北大学大学院医学系研究科機能薬理学分野 助手

2009年 メルボルンMental Health Research Institute 主任研究員

2014年 SNMMI Image of the Year award

教育講演 E-08 : 分子病理画像と症候

5月22日 (金) 8:00~10:00 第2会場(朱鷺メッセ 2階 メインホールB)



E-08-2

高齢者うつ病のアミロイドおよびタウイメージング



日本医科大学大学院精神行動医学

○大久保善朗

高齢者ではうつ病の有病率が高くなることから、超高齢化社会を迎えるわが国では、認知症とともに高齢者うつ病の増加が見込まれる。うつ病の罹患はその後の認知症の発症の危険因子であることが明らかになっている。一方で、高齢になってうつ病を発症した場合、うつ病が認知症の前駆症状として現れていると思われる症例もある。

分子イメージングの技術革新は目覚ましく、 $[^{11}\text{C}]$ PIBをはじめとするリガンド開発により、Positron Emission Tomography (PET) を用いて生体内の β アミロイドの画像定量化が可能になった。なかでも、アミロイドに対する親和性が高く ^{18}F を用いた製剤であることから半減期が長い利点を持つ $[^{18}\text{F}]$ Florbetapirは、病理所見との高い一致率と定量判定法の妥当性が検証され、ADの早期診断薬として今後の臨床応用が期待されている。

われわれは、2010年から $[^{18}\text{F}]$ Florbetapirを導入して、AD、軽度認知障害、健常高齢者を対象に検査を行い、同薬剤によるADの診断能を検証した。その上で、高齢者うつ病におけるADの影響を明らかにするために、高齢者うつ病患者と高齢健康対照に対して検査を行い、アミロイド陽性率を比較した。その結果、うつ病群のアミロイド陽性率は39.4%で、対照群27.3%よりもより高いことを明らかにした。さらに、うつ病患者をアミロイドの陽性、陰性の2群に分けて比較したところ、年齢、認知機能、うつ病の重症度、日常生活能力、脳萎縮の程度については差を認めなかった。しかしながら、アミロイド陽性群のうつ病の初発年齢は平均73.6歳と陰性群の平均58.7歳に比べて有意に高かった。この結果は、より晩発初発のうつ病がアミロイドに関連していることを示し、アミロイドの集積に伴いADの前駆症状としてうつ病を発症する症例の存在を示唆していると考えた。

ADにおいてはアミロイドの沈着が直接症候に関連せず、むしろタウ病変と関連する可能性が指摘されている。最近、放射線医学総合研究所において、生体におけるタウ蛋白の画像化を可能にする $[^{11}\text{C}]$ PBB3が開発された。われわれの施設では2014年に $[^{11}\text{C}]$ PBB3によるタウイメージングを導入し、ADの前駆症状としてうつ病を発症する症例におけるタウ病変の検索を開始した。

《略歴》

1980年、東京医科歯科大学医学部卒業。1998年、同大学精神神経科助教授、2000年、同大学大学院保健衛生学臨床生理学教授を経て、2003年より日本医科大学大学院精神行動医学分野教授。

E-08-3

認知症におけるMRI-VBMと症候・病理の関連

¹独立行政法人国立精神・神経医療研究センター脳病態統合イメージングセンター、²独立行政法人国立精神・神経医療研究センター病院放射線科、³独立行政法人国立精神・神経医療研究センター病院臨床検査部○松田博史¹、佐藤典子²、齊藤祐子³

全脳の3次元T1強調画像を用いたVoxel-based morphometry (VBM)解析は認知症の診断に高い有用性を有し、VBMの自動解析ソフトウェアであるVSRAD[®]は全国で2,000を超える施設で用いられている。最新バージョンであるVSRAD[®] advanceは高精度の解剖学的標準化が可能で有り、灰白質のみならず、白質体積も評価することが可能である。アルツハイマー病は灰白質萎縮に比べ白質萎縮は乏しいが、認知症を呈する白質萎縮をきたしやすい他の神経変性疾患へとVBM解析の応用が広がっている。進行性核上性麻痺は中脳被蓋に萎縮がみられるが、従来は視覚評価や中脳と橋の面積比を矢状断におけるトレーシングで求めていた。VBM解析においては、中脳はその大部分が白質として分画されることから中脳被蓋における白質萎縮としてVBM解析で捉えることができる。その他に、大脳脚や視床下部にも白質萎縮がみられる。大脳皮質基底核変性症では、中心溝周囲の前頭頭頂葉白質にしばしば左右差を持って白質萎縮がみられる。また、中脳被蓋など脳幹部にも白質萎縮がみられやすい。レビー小体型認知症においてはアルツハイマー病型病変も合併しやすくMRIのVBMでも診断は困難といわれている。われわれは、VBMでレビー小体型認知症に特徴的な萎縮領域を中脳被蓋に特定し、内側側頭部の萎縮と比較することによりVSRAD[®]にてアルツハイマー型認知症との鑑別を試みた結果、70%を超える識別能を得ることができた。ただし、用いるMRI装置により中脳における灰白質成分と白質成分の割合には解析上、わずかではあるが差異がみられ、軽微な中脳被蓋萎縮の評価には注意が必要であった。臨床診断で得られたこれらのVBM研究結果を、当センターでの病理診断例で確認することができた。また、臨床診断では、前頭側頭葉変性症であったが、病理診断ではアルツハイマー病型病変を合併するレビー小体型認知症であった症例では生前のVSRAD[®]解析結果が病理診断と合致していた。これらのことから、VBM解析は灰白質のみならず白質の評価にも高い有用性を有することが判明し、今後、認知症における診断補助ツールとして積極的に用いられていくべきと考えられる。

《略歴》

独立行政法人国立精神・神経医療研究センター脳病態統合イメージングセンター、センター長
埼玉医科大学客員教授、東北大学客員教授、早稲田大学招聘研究員
学歴、職歴：
昭和54年3月 金沢大学医学部医学科卒
昭和58年3月 金沢大学大学院医学博士課程修了(核医学)
昭和58年4月 金沢大学医学部付属病院医員(核医学)
昭和58年11月 金沢大学医学部付属病院助手(核医学)
昭和59年9月～昭和60年8月 カナダ、モントリオール神経学研究所研究員
平成4年12月 金沢大学医学部講師
平成5年1月～平成16年3月 国立精神・神経センター武蔵病院放射線診療部長
平成16年4月～平成24年5月3日 埼玉医科大学国際医療センター核医学科教授、診療科長
平成24年6月～現職(独立行政法人国立精神・神経医療研究センター脳病態統合イメージングセンター、センター長、国立精神・神経医療研究センター病院放射線科医師併任)
専門分野：脳核医学、脳画像解析
理事・評議員：日本核医学会理事、日本認知症学会評議員、日本脳循環代謝学会理事、日本エイソート協会の常任委員、日本てんかん学会評議員

教育講演 E-08 : 分子病理画像と症候

5月22日 (金) 8:00~10:00 第2会場(朱鷺メッセ 2階 メインホールB)



E-08-4

認知症診断におけるMRSの現状と役割

滋賀医科大学分子神経科学研究センター (MR
医学研究分野)

○椎野顯彦



Magnetic resonance spectroscopy (MRS)は組織の生化学物質を非侵襲的に測定可能な手法であり、認知症の診断補助としての有用性が報告されている。文献上、Alzheimer's disease (AD)におけるMRSの感度と特異度は80~90%であるが、海馬の萎縮など解剖学的な情報と組み合わせた場合には、それぞれ97%と94%になるとの報告がある。後部帯状回
のMRSによる測定で、mild cognitive impairment (MCI)におけるconverterの予測感度と特異度はそれぞれ80%と70%と報告されており、これはSPECTやPETと同等の精度であり、さらにはこれらの検査と組み合わせることも可能である。しかしながらMRSにおいては、取得条件(シークエンス、TR/TE)、定量性の問題、測定部位、spectrumの解析方法などが施設ごとに異なり、大規模な臨床研究がなく現時点では認知症診断方として推奨されるに至っていない。

我々は、後部帯状回よりも海馬での測定、NAA/Cr比よりも定量の方が認知症診断に有用であることを報告した。また、ADとの混合が多く鑑別が困難であるsubcortical ischemic vascular dementiaの典型例ではADと異なり海馬のmyo-inositolの上昇がないことを報告した。本シンポジウムでは、我々が実施しているMRSの取得条件であるpress法、short echo法、定量法、測定部位をなぜ選択したかをMRSの基礎的な解説とともに報告し、文献上からわかる現状のサマリーと臨床的な有用性を中心に発表する。

《略歴》

1983年：滋賀医科大学医学部卒業。
1989年：医学博士、脳神経外科専門医。
1992年：米国ペンシルベニア大学留学。
1998年：滋賀医科大学脳神経外科講師。
2009年：滋賀医科大学MR医学総合研究センター准教授。日本認知症学会専門医。

E-08-5

神経疾患のミトコンドリア機能イメージング

福井県立大学 看護福祉学部・研究科

○米田 誠



生体内のミトコンドリア機能不全は、好气的エネルギー産生低下、活性酸素種(ROS)漏出、ミトコンドリア膜電位低下、アポトーシス、ミトファジー不全、ミトコンドリア分裂・融合異常などの様々な細胞内現象を引き起こします。近年のPET、SPECT、MRIなどの画像技術の革新によって、患者生体内におけるこれらのミトコンドリア内の現象の一部をin vivoでとらえることが可能となってきました。特に、ミトコンドリア呼吸鎖不全に伴うROSの漏出は、酸化ストレスを引き起こし神経細胞を含めた脳組織を傷害します。この酸化ストレスは、従来の動物実験や剖検の病理などの基礎的研究から、ミトコンドリア遺伝子変異による脳筋症はもとより、パーキンソン病(PD)や筋萎縮性側索硬化症(ALS)、アルツハイマー病(AD)などの神経変性疾患の病態に関与すると考えられています。そこで、演者らは、患者生体内における酸化ストレスのモニタリングとして、放射線プローブCu-ATSMを用いたPETイメージングを開発しました。このCu-ATSM PETを用いて、孤発性PD患者の線条体での酸化ストレスの増大を見出し、酸化ストレスの増大と臨床重症度に相関があることを明らかにしています。またこの数年、遺伝性PDの病因であるParkinやPINK1がミトコンドリア品質管理(ミトファジー)に重要な役割を有することの報告が相次いでいます。演者らのPET研究によりParkin遺伝子変異を有する複数の患者において酸化ストレスの増大を認めています。さらに、孤発性ALS患者においても、運動野を含む大脳皮質での酸化ストレスの増大と臨床重症度との相関を見出しています。このような酸化ストレスPETイメージングは、神経疾患の病態の解明につながるばかりでなく、患者の病状・病期の把握、診断マーカーとしての利用や抗酸化薬の効果のモニタリングなどへの応用が期待されます。本講演では、神経疾患におけるミトコンドリアを標的とした脳機能イメージングについて最近の演者らの研究を紹介したいと思います。

《略歴》

昭和58年 新潟大学医学部医学科卒業
昭和58年 新潟大学脳研究所 神経内科 医員
平成2年 医学博士学位取得
平成2年 米国カリフォルニア工科大学 生物学部 研究員
平成7年 名古屋大学医学部 第二生化学講座 助手
平成13年 福井医科大学附属病院 第二内科 講師
平成19年 福井大学医学部内科学(2)(神経内科) 准教授
平成21年 福井大学医学部附属病院 遺伝診療部 部長(併任)
平成23年 同 診療教授(神経内科 科長)
平成25年 福井県立大学 看護福祉学部 教授
福井大学高エネルギー医学研究センター 客員教授(併任)

【所属学会・役員・資格】

日本神経学会(代議員・指導医・専門医)、日本神経治療学会(評議員)、日本神経免疫学会(評議員)、日本神経感染症学会(評議員)、日本神経眼科学会(評議員)、日本てんかん学会(評議員)、日本人類遺伝学会(評議員・専門医・指導医)、日本ミトコンドリア学会(評議員)

【専門】

神経内科学、脳機能イメージング、ミトコンドリア病、臨床遺伝学、神経免疫学

教育講演 E-08 : 分子病理画像と症候

5月22日 (金) 8:00~10:00 第2会場(朱鷺メッセ 2階 メインホールB)

日

教育講演

E-08-6

一般演題から採用

Diagnostic utility and clinical significance of tau PET imaging with ¹¹C-PBB3

¹Molecular Neuroimaging Program, Molecular Imaging Center, National Institute of Radiological Sciences, ²Neurology Chiba Clinic, ³Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Chiba University, ⁴ Precursory Research for Embryonic Science and Technology, Japan Science and Technology Agency, ⁵Department of Neurology, National Hospital Organization Chiba-East-Hospital, ⁶Molecular Probe Program, Molecular Imaging Center, National Institute of Radiological Sciences, ⁷Biophysics Program, Molecular Imaging Center, National Institute of Radiological Sciences, ⁸Advanced Clinical Research Center, Fukushima Medical University
 ○Hitoshi Shimada¹, Hitoshi Shinotoh^{1,2},
 Naruhiko Sahara¹, Shigeki Hirano^{1,3},
 Shogo Furukawa^{1,3}, Hironobu Endo¹,
 Soichiro Kitamura¹, Fumitoshi Niwa¹,
 Keisuke Takahata¹, Yasuyuki Kimura¹,
 Makiko Yamada^{1,4}, Yasumasa Yoshiyama⁵,
 Ming-rong Zhang⁶, Hiroshi Ito^{7,8}, Makoto Higuchi¹,
 Satoshi Kuwabara³, Tetsuya Suhara¹

Objectives:

The aim of this study is to investigate the diagnostic utility and the clinical significance of tau PET imaging with novel ligand named ¹¹C-PBB3.

Methods:

Participants were 21 Alzheimer's disease (AD) patients, 16 mild cognitive impairments (MCI) patients, 12 progressive supranuclear palsy patients, nine corticobasal syndrome (CBS) patients, 11 frontotemporal dementia (FTD) patients including three familial cases with tau gene mutations, and 34 healthy controls (HCs). We performed ¹¹C-PBB3 PET as well as ¹¹C-PIB and ¹⁸F-FDG PET and MRI scan. Standardized uptake value ratio was calculated for each PET image using the cerebellar cortex as reference region. Neurological exam and psychological batteries were also assessed. In some patients, the levels of cerebrospinal fluid (CSF) tau protein was also measured.

Results:

Ten MCI patients, 20 AD patients, one CBS patient, one FTD patient, and three HCs were PIB-positive. Some PIB-negative old HCs showed PBB3 uptake around medial temporal cortex. Distribution patterns of PBB3 uptake were different among the disease groups, and PBB3 uptake were observed in regions associated with neurological symptoms in each disease. ¹¹C-PBB3 PET discriminated between MCI and AD (area under the curve (Az) = 0.99) as well as between HC and MCI (Az = 0.98). PBB3 binding correlated well with cognitive dysfunction, but not with CSF tau in patients groups.

Conclusions:

¹¹C-PBB3 PET provide useful information which is independent of CSF tau, and can help a differential diagnosis among HCs and a variety of AD and non-AD tauopathies.

《略歴》

Dr. Shimada obtained his M.D. in Chiba University and trained in Neurology at Chiba University Hospital and affiliated hospitals. He received Ph.D. degree in Advanced Life Science from Chiba University, Japan, in 2009. He has been the postdoctoral researcher from April 2009, the researcher from December 2009, and the senior researcher from July 2014 of the Clinical Neuroimaging Team, Molecular Neuroimaging Program, Molecular Imaging Center, National Institute of Radiological Sciences, Chiba, Japan. His current research interests include Molecular Neuroimaging in Neurodegenerative disorders, physiological background of psychiatric symptoms, human perception and cognition, and neuroplasticity. He has made multiple presentations in international conferences, and his work has been published in *Neuron*, *Neurology*, *Movement disorders*, *JNNP*, and *Brain*, as well as various neurological and molecular imaging journals. Consequently, he has received awards for his works over 10 times.

教育講演 E-09 : 免疫性ニューロパチーの病態・治療研究の最先端

5月22日 (金) 8:00~10:00 第13会場(ホテル日航新潟 4階 朱鷺B)



座長:

海田賢一(防衛医科大学校内科学 神経・抗加齢血管内科)

寺尾安生(東京大学病院 神経内科)

免疫性ニューロパチーについては近年病態・治療研究の進歩が著しく、2013年ギラン・バレー症候群 (GBS)、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー (CIDP) の診療ガイドラインも発刊されて、その診断・治療は確立されたかのようにみえる。しかし、病態や治療面でまだ明らかにされるべき重要な問題が多く残っている。このシンポジウムでは、免疫性ニューロパチーに造詣の深い先生方に最先端の研究をふまえつつ、臨床的にも直接役立つ最新の知見についてお話しただく。GBSについては、まず免疫性神経疾患調査研究班による多数の症例の検討を踏まえて、GBSの予後不良予測因子や、それに基づいた治療戦略の構築、エクリズマブを用いた最新の治療などについてお話しただく。次いで、抗糖脂質複合体抗体に加えて最近神経蛋白に対する抗体も報告されている自己抗体の病態への関与や、抗体介在性・補体介在性の神経障害のメカニズム、それに対する治療などについて最先端の話題をお話しただく。電気生理学の領域では、様々な臨床型での電気生理所見と病態の関連・診断のpitfallを示していただきながら病態に基づく診断のプロセスや、とりわけ腰仙部末梢神経の伝導を検査することが可能な新しい磁気刺激法についてご紹介いただく。最後に、難治性免疫性ニューロパチーとして知られる抗MAG抗体陽性IgM-MGUS関連ニューロパチーの病態・病理・診断や、リツキシマブ、免疫グロブリン大量療法 (IVIg) を含めた新たな治療戦略などについてもご講演をいただく。このシンポジウムを通じてGBS・CIDPなど免疫性ニューロパチーの病態・治療について最先端の知見を含めて、さらに理解を深めていただくと考えている。

E-09-1

ギラン・バレー症候群の予後不良に関するパラメーター・治療への反応性・治療戦略



近畿大学医学部 神経内科

○三井良之

Guillain-Barré症候群 (以下、GBS) 診療は、血液浄化療法や経静脈的ガンマグロブリン静注療法 (以下、IVIg) などの免疫調整療法により長足の進歩を遂げた。一方、「どのような患者が重症化し、intensiveな治療が必要になるか」という問題が立ち上がってきた。発症初期に正確に予後が予測できれば、個々の患者に適切なマネージメントを提供できるだけではなく、過剰な血液浄化療法やIVIgなど的高額医療を減らし医療経済に寄与できる可能性がある。

GBSの予後については、2013年ギラン・バレー症候群、フィッシャー症候群診療ガイドラインでも複数の項目で取り上げられている。CQ7-6「ギラン・バレー症候群の予後予測因子は何か」では、1) ピーク時の重症度、2) 高齢発症、3) 下痢の先行感染あるいは*campylobacter jejuni*感染、4) 発症から入院までの時間が短いこと、5) 神経伝導検査での複合筋活動電位の低振幅、消失などが挙げられている。また、糖脂質抗体との関連では、GQ1b IgG抗体陽性GBS例では人工呼吸器装着率が高いことが示されている。このほか、ガイドラインでも言及されているが、簡便な予後予測法として、臨床症状から6か月後の機能予後を推定するmodified Erasmus GBS Outcome Scale(mEGOS)や人工呼吸器管理が必要となる症例を予測するErasmus GBS Respiratory Insufficiency Score(EGRIS)などがある。本講演では今までの予後予測因子研究に加え、現在、国際共同研究として行われているInternational GBS Outcome Study (IGOS) についても紹介したい。

次の課題は、これらの予後予測因子を用いて適切な治療戦略を構築することである。軽症にとどまると予測された例は免疫調整療法を行わず支持的治療にとどめる、重症が予測される例は可及的速やかに免疫調整療法を導入し、人工呼吸器導入の必要性に応じてICU管理を行う、などの個別的な治療戦略である。近年、導入が期待されているEculizumabについても画一的な適応ではなく、症例に応じた選択を考慮する必要がある。残念ながら、現状では、これらの治療戦略構築に関する十分なエビデンスはないが、前述したIGOSのデータも活用した将来のGBS診療のあり方についても考察したい。

《略歴》

昭和63年 和歌山県立医科大学 卒業
 同年 近畿大学医学部附属病院神経内科 研修医
 平成6年 近畿大学大学院医学研究科修了
 平成8年 Mayo Clinic peripheral nerve center research fellow
 平成11年 近畿大学医学部神経内科 講師
 平成16年 同 助教授
 平成19年 同 准教授 (職制変更により)
 同年8月 附属病院安全管理部個人情報対策室長兼任

教育講演 E-09 : 免疫性ニューロパチーの病態・治療研究の最先端

5月22日 (金) 8:00~10:00 第13会場(ホテル日航新潟 4階 朱鷺B)



E-09-2

ギラン・バレー症候群における自己抗体の病態への関与と神経障害のメカニズム



防衛医科大学校内科学 神経・抗加齢血管内科
○海田賢一

ここ20年の間にギラン・バレー症候群 (Guillain-Barré syndrome, GBS) の病態に関して多くの知見が集積されてきた。特に抗糖脂質抗体の発見を契機に自己抗体介在性神経障害がGBSの病態の主要な部分を占めることが示されてきた。中でもシアル酸を含むガングリオシドに対する抗体が多くを占め、先行感染を契機に産生され、分子相同性機序によって末梢神経の糖鎖分子に反応して神経を障害する。それぞれのガングリオシドは末梢神経系の中において独特の分布を示すため、抗ガングリオシド抗体の種類あるいは反応特異性により神経症状が規定される傾向がある。同抗体のサブクラスは強い補体活性化能をもつIgG1, IgG3がほとんどであり、補体活性化を介して神経障害をきたすことが剖検所見やex vivoでの検討において明らかにされている。一方、in vitroの研究から電位依存性Ca²⁺チャンネルの抑制や脂質ラフトの構造変化を介した神経細胞障害といった補体活性化を介しない抗体介在性神経障害の可能性も示唆されている。

実際の抗体介在性神経障害は抗体親和性、到達性を含めた抗体結合活性に影響される。抗糖脂質抗体の結合活性に影響を与える因子として抗原周囲の糖脂質環境、標的抗原の局在部位、局在する標的抗原の量、シアル酸における化学修飾とそれに伴う立体構造の違い、セラミドの脂肪酸の長さに影響を受ける糖鎖分子の立体構造などがある。特に抗ガングリオシド複合体抗体の研究から標的糖鎖分子周囲の糖脂質環境の重要性が明らかになっている。近年、細胞膜脂質ラフト上で共存するコレステロールもガングリオシド糖鎖の立体構造に影響を与えることが示されており、抗体介在性神経障害機序の理解には細胞膜上の複雑な脂質環境を考慮することが必要である。

抗ガングリオシド抗体はGBSの約60%にのみ陽性である。ミエリンに局在するGal-CやLMIに対する抗体は脱髄型GBS (AIDP) にみられることが多いが、AIDPの多数例に強く関連する自己抗体は知られていない。最近の研究では運動神経ランヴィエ絞輪周囲の神経蛋白も標的抗原となることが示されており、新たな抗体介在性神経障害機序が明らかになる可能性がある。抗体介在性神経障害のメカニズムの解明は補体活性化阻害療法のような病態に応じた治療法の開発につながると考えられ、今後の発展が期待される。

《略歴》

平成2年 防衛医科大学校卒業
平成2年~ 内科臨床研修 (防衛医大)
平成4年~ 航空自衛隊硫黄島基地隊
平成5年~ 神経内科専門研修 (防衛医大)
平成8年~ 防衛医科大学校医学研究科 (神経学) (医学博士号取得)
東京大学神経内科にて補 進教授 (現近畿大教授) の指導を受ける
平成12年~ 自衛隊岐阜病院内科 (科長)
平成14年~ 防衛医大内科3 神経内科 助教
平成19年~ ジョージア医科大学留学 (Robert K. Yu教授の指導を受ける)
平成21年~ 防衛医大内科3 神経内科 講師
平成23年~ 防衛医大内科3 神経内科 准教授および神経内科科長
現在に至る。
所属学会
日本内科学会 (内科認定医, 指導医), 日本神経学会 (専門医, 指導医, 代議員)
日本神経免疫学会 (評議員), 日本末梢神経学会 (評議員)
国際末梢神経学会 (Peripheral Nerve Society), 日本宇宙航空環境医学会 (認定医)
日本神経治療学会, 日本臨床神経生理学会, 日本自律神経学会

E-09-3

GBS, CIDPに対する新しい電気生理学的アプローチ: MATS coil stimulation



日本赤十字社医療センター 神経内科
○松本英之

ギラン・バレー症候群 (GBS) と慢性炎症性脱髄性多発神経炎 (CIDP) の両疾患に共通する電気生理学的所見は、血液神経関門の欠落部位あるいは脆弱部位が障害されやすい点にある。つまり、神経終末部、生理的絞扼部、神経根が障害されやすい。神経伝導検査は、神経終末部および生理的絞扼部の障害を検出できる。また、神経根部の評価にF波が用いられるが、これは近位部病変を検出しようとする間接的な評価法である。一方、MATS coil stimulationを含む神経根磁気刺激法は、神経根部の直接的な評価もできる手法である。

我々は、頸部神経根磁気刺激法において、健常人において最大上刺激を達成できることを報告した。小指外転筋を被検筋とし、従来の手首、肘下、肘上、腋窩、Erb点の電気刺激法に頸部神経根刺激法を組み合わせることで、椎間孔部までの筋電図反応の潜時、振幅、面積を評価することが可能となった。

一方、腰部神経根磁気刺激法の場合、刺激部位が深いため、依然、最大上刺激が得られなかった。そこで我々は、強力な腰部磁気刺激専用コイル (Magnetic Augmented Translumbosacral Stimulation coil: MATS coil) を用いてこの問題を克服した。母趾外転筋を被検筋とし、従来の足首、膝裏の電気刺激法に腰部神経根刺激法を組み合わせることで、椎間孔部までの筋電図反応の潜時、振幅、面積を評価することが可能となった。更に、このMATS coilを用いることで、脊柱管内の神経根 (馬尾) を刺激できることが判明した。誘導電流が脊髄門部部に集中するために、馬尾起始部を刺激できる。この筋電図反応の潜時は、振幅に関わらず一定であり、馬尾伝導時間を測定できるようになった。

GBS (脱髄型) 9例, CIDP16例での馬尾伝導時間を検討したところ、いずれも80%以上の割合で、馬尾伝導時間の遅延を認め、一方、足首一膝裏の伝導遅延はGBSでは0%, CIDPでは30%程度であった。馬尾は血液神経関門が欠落しており、髄液に直接暴露されている。これらの解剖学的特徴が、その伝導遅延の原因に関係していると推測される。従来から提唱されていた神経根部の障害が高頻度に見られるという仮説を証明した。

MATS coil stimulationは、末梢神経近位部病変を有するGBS, CIDPの診断、治療効果判定、病態解明に貢献できる可能性を有している。本講演では症例提示も行いながら、本手法の有用性を示したいと考えている。

《略歴》

2001年 筑波大学医学専門学群 卒業
2001年—2003年 NTT東日本関東病院 内科研修医
2003年—2010年 東京大学医学部附属病院 神経内科
2010年 東京大学大学院 医学系研究科 脳神経医学専攻 神経内科学 卒業
2010年— 日本赤十字社医療センター 神経内科 (現職)
2011年 Internal Medicine Outstanding Reviewer
2012年— Clinical Neurophysiology Editorial Board
2013年 Internal Medicine Outstanding Reviewer
2013年 第3回日本臨床神経生理学会 奨励賞
2014年— IEEE International Committee Member on Electromagnetic Safety

教育講演 E-09 : 免疫性ニューロパチーの病態・治療研究の最先端

5月22日 (金) 8:00~10:00 第13会場(ホテル日航新潟 4階 朱鷺B)

日

E-09-4

抗MAG抗体陽性IgM MGUS関連ニューロパチーの病態と治療戦略



¹名古屋大学医学部 神経内科, ²名古屋大学医学部 難治性神経疾患治療学

○飯島正博^{1,2}

ニューロパチーをきたす症例の約10%に、単クローン血症を伴うことが報告されている (Kelly JJ Jr, et al. *Neurology*. 1981)。骨髄腫等の血液疾患とは関連のない、いわゆる本態性の血液学的良性的特徴を有する単クローン血症は、monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) と呼称され、その多くはIgGサブクラスが占める。一方、MGUSのうちニューロパチーに関連するサブクラスとしてはIgMがもっとも多く、IgM MGUS関連ニューロパチーと呼称される。またさらにその約半数に髓鞘構成分子であるmyelin associated glycoprotein (MAG) 上のエピトープを認識する自己抗体 (抗MAG抗体) が検出されることが報告されており、後述の特徴的な臨床像と相まって本疾患は抗MAG抗体陽性IgM MGUS関連ニューロパチーと呼称される。病態には髓鞘を標的とする自己抗体 (IgM 抗MAG抗体) が直接的に関与すると推定され、電顕による評価からもMAGの分布する傍絞輪部の paranode 周囲における構造変化が報告されている (Kawagashira Y, et al. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2010) が、いまのところ詳細は明らかではない。臨床的には高齢発症・男性優位、緩徐進行性の遠位優位・対称性の感覚運動ニューロパチーをきたすとともに四肢の振戦を高頻度に伴い、感覚性運動失調による歩行障害など日常生活への障害が緩徐に進行する難治性疾患である。ちなみに本疾患は遠位優位・感覚優位の非典型的CIDPの臨床病型 (distal acquired demyelinating symmetric, DADS) に類似するため、MGUSの精査が十分になされていない際にCIDPと診断され得るケースが存在するが、診断基準からはCIDPの除外疾患に該当する上、治療反応性や予後もCIDPより概して不良であり、両者は別疾患ととらえる必要がある。治療戦略はIgM 抗MAG抗体の除去であり、合成阻害 (副腎皮質ステロイド、インターフェロン α 、リツキシマブ、シクロホスファミドなど)、除去 (血漿浄化療法)、阻害 (経静脈的免疫グロブリン (intravenous immunoglobulin, IVIg) の観点から治療有効性の症例報告や少数を対象にした臨床試験報告があるが、短期的な有効性が確立しているのはIVIgのみである。このことから今後は本疾患の認知をさらに高め、多数例のランダム化比較対照試験による治療法の確立が求められている。

《略歴》

1996年3月 名古屋大学医学部卒業
 1996年4月 名古屋第二赤十字病院 (神経内科)
 2000年4月 名古屋大学大学院 (神経内科)
 2004年3月 博士号取得
 2004年4月 名古屋大学神経内科医員
 2008年12月 名古屋大学医学部グローバルCOE特任助教
 2013年4月 名古屋大学医学部特任助教 (神経内科)
 2013年11月 名古屋大学難治性神経疾患治療学寄附講座講師 (神経内科)

【所属学会】

日本内科学会 (総合専門医)
 日本神経学会 (認定医、指導医)
 日本末梢神経学会 (評議員)
 日本神経免疫学会 (評議員)
 Peripheral Nerve Society

教育講演 E-10 : 急性期脳梗塞に対する血管内治療 —新たな時代における神経内科医の役割—

5月22日 (金) 13:30~15:30 第2会場(朱鷺メッセ 2階 メインホールB)



座長:

高田達郎(聖マリアンナ医科大学東横病院 脳卒中科)

山上 宏(国立循環器病研究センター 脳神経内科)

これまで急性期脳梗塞に対して明確なエビデンスが確立していた治療は、発症48時間以内のアスピリン投与と、発症4.5時間以内のrt-PA静注療法のみであった。脳主幹動脈の急性閉塞による脳梗塞に対しては、血管内治療による再開通療法が20年以上前から試みられていたが、その有効性・安全性については証明されてこなかった。昨年末から本年にかけて、MR CLEAN, ESCAPE, EXTEND-IAをはじめとして、急性期脳梗塞に対する血管内治療の有効性を示した比較試験の結果が次々と報告されたことにより、そのエビデンスが確立したと言える。

しかしながら、これらの試験で示された有効性は、画像検査によって前方循環系の近位主幹動脈閉塞が確認され、虚血中心領域が小さな症例を対象とし、rt-PA静注療法を含む内科治療に加えてステント型回収機器を中心とする脳血管内治療を、可能な限り迅速に追加することによって得られたものであり、これらの条件を十分に理解した上で治療を実施する必要がある。また、有効性が証明された治療法をより多くの患者に施行するためには、脳卒中救急医療システムの構築が大きな課題となるであろう。

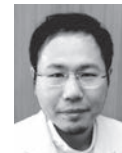
本シンポジウムでは、まず急性期脳梗塞に対する再灌流療法のエビデンスを総括し、米国における血管内治療を含む脳卒中救急医療システムを紹介していただいた上で、今後の課題である転送による脳血管内治療と再灌流療法における時間短縮への取り組みを発表していただく。また一般公募演題から、治療判断に悩むことが多い軽症例に対する血管内治療を優秀演題として取り上げた。これらの発表は、いずれも自ら脳血管内治療を行っている若い世代の神経内科医によるものである。

最後に、本シンポジウムを共催する日本脳神経血管内治療学会の今年度会長である岡山大学の杉生憲志先生より、血管内治療が標準治療となる新たな時代における神経内科医の役割について、脳外科医あるいは脳血管内治療医の視点でご発表いただく。

急性期脳梗塞治療のパラダイムシフトを迎え、残された問題点とその解決にむけて、活発な議論を行いたい。

E-10-1

急性期脳梗塞に対する再灌流療法の現状



国立循環器病研究センター 脳血管内科

○早川幹人

脳梗塞急性期には、虚血性ペナンプラ救済による症状回復を目指して再灌流療法(IV t-PA・血管内治療)が行われる。治療開始可能時間(TTW) ≤3時間のIV t-PAが国内承認され10年が経過し、2012年にはECASSⅢの結果を受けTTW ≤4.5時間に拡大された。拡大直後1年間の国内推定施行件数(10810件)は拡大直前(9070例)に比し約1.2倍に増加した。しかし、IV t-PAのTTWは未だ短時間であり、近位主幹動脈閉塞の再開通効果は限定的である。このような限界を打破するため、MRIによるDWI-PWI mismatchに基づき発症後3ないし4.5~9時間/起床時発症例にIV t-PAを行うEXTEND、DWI-FLAIR mismatchに基づき発症時間不明/起床時発症例にIV t-PAを行うTHAWS、次世代t-PA製剤(DIAS-3/4/J, TASTE)、IV t-PAの用量設定(ENCHANTED)等の臨床試験が進行中である。

血管内治療は再開通効果が高いためIV t-PAに優る転帰改善効果が期待されていた。2013年に報告されたIMSⅢ, SYNTHESIS expansion, MR RESCUEでは、治療開始の遅延、不適切な症例選択、旧来デバイスによる低再開通率等の要因から血管内治療の優位性を示せなかったが、2014年に報告されたMR CLEANでは、発症6時間以内の、画像検査で前方循環閉塞が確認された急性期脳梗塞において、従来の内科治療(IV t-PAを含む)と血管内治療(新規デバイスであるstent retrieverを使用)の併用群が内科治療単独群に比して良好な転帰を得る結果となった。これを受け、同様のランダム化比較試験であるESCAPE, EXTEND-IAでは中間解析で血管内治療の優位性が示されたとして新規登録が中止され、SWIFT PRIMEも中断された。わが国でも、2014年に新規デバイス(stent retrieverであるSolitaire FR, Trevo ProVue, 吸引・誘導性能が向上したPenumbra 5MAX ACE)が導入され、急性期脳梗塞のこれまで以上の転帰改善が期待されている。

本講演では、IV t-PAと血管内治療のエビデンスを概説し、実地臨床の現状と神経内科医の役割について述べたい。

《略歴》

平成11 (1999) 年3月 横浜市立大学 医学部医学科 卒業
平成11 (1999) 年4月 国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 内科研修医 (前期)
平成13 (2001) 年4月 同院 内科研修医 (後期)
平成16 (2004) 年4月 同院 神経内科 医員
平成19 (2007) 年4月 同院 脳神経血管内治療科 医員
平成24 (2012) 年10月 国立循環器病研究センター 脳血管内科 医員
平成26 (2014) 年4月 同院 脳血管内科 医長
現在に至る。
専門医資格
日本内科学会 総合内科専門医 (2005年12月)
日本神経学会 神経内科専門医 (2006年7月)・指導医 (2012年4月)
日本脳卒中学会 脳卒中専門医 (2007年7月)
日本脳神経血管内治療学会 専門医 (2009年9月)・指導医 (2012年12月, 指導医番号186)
所属学会
日本内科学会, 日本神経学会, 日本脳卒中学会, 日本脳神経血管内治療学会, 日本脳神経超音波学会, 日本血栓止血学会, 日本心臓血管脳卒中学会

教育講演 E-10 : 急性期脳梗塞に対する血管内治療 —新たな時代における神経内科医の役割—

5月22日 (金) 13:30~15:30 第2会場(朱鷺メッセ 2階 メインホールB)



E-10-2

米国における脳血管内治療の現状



¹国立病院機構 大阪南医療センター 脳血管内科, ²ロナルドレーガンUCLAメディカルセンター 神経内科 脳卒中センター, ³ロナルドレーガンUCLAメディカルセンター 神経血管内治療部 脳卒中センター

○尾原信行^{1,2}, 立嶋 智³

米国心臓協会/米国脳卒中協会 (AHA/ASA) が主導する「Get With the Guidelines®-Stroke」に代表されるように、米国における脳卒中診療では様々な指針と症例登録システムが存在し、それらを遵守することにより病院が評価される。近年、Comprehensive Stroke Center (CSC) と Primary Stroke Center (PSC) の格付けも明確となり、筆者が在籍したUCLAのようなCSCでは、安全で質の高い脳卒中診療が常に提供できる環境設備や必要最低限の年間症例数をはじめ、CSCの承認を維持するために様々な厳しい条件が課せられている。昨今明らかとなってきたランダム化試験の結果を受け、急性期脳梗塞に対する脳血管内治療の社会的要請がさらに高まり、CSCに求められる脳血管内治療体制もさらに質の高いものとなる予定である。このように米国では現状の評価とフィードバックを常に行いながら、結果として質を改善していくシステムが有機的に構築されている。

またCSCにおいては、脳卒中診療における分業や専門化による効率化が徹底されている。初療は神経内科医、画像読影は放射線科医、そして開頭手術の必要があれば脳外科医、血管内治療の必要があれば神経血管内治療医、術後管理は神経集中治療医が専門的に診療を行う。その中で、脳虚血疾患の臨床や研究を主導しているのが神経内科医であり、脳卒中診療の中核を成している。上記のような症例登録システムの管理および症例ごとの記録を行うのも、神経内科の重要な仕事である。また日本と同様に、血管内治療を志す神経内科医も多く存在する。現在、UCLAの脳血管内治療専門修練医として在籍する医師で最も多いのが神経内科医であり、脳卒中診療の中で神経内科医が果たす役割がますます大きくなっている現状を反映している。

筆者が見聞したこれらの取組みを中心に、米国における脳卒中診療、特に脳血管内治療の現状について紹介したい。

【略歴】

2003年3月 神戸大学医学部医学科卒業
2003年5月 神戸市立中央市民病院 初期研修医
2005年4月 神戸市立中央市民病院 神経内科 後期研修医
2008年4月 大阪大学医学部附属病院 脳卒中センター 医員
2010年4月 財団法人 大阪脳神経外科病院 神経内科/脳血管内治療センター 医員
2012年4月 財団法人 大阪脳神経外科病院 神経内科/脳血管センター 主任医長
2013年8月 Department of Neurology & Stroke Center, David Geffen School of Medicine at UCLA Visiting Scholar
2014年8月 国立病院機構 大阪南医療センター 脳血管内科 医員 現在に至る
免許・資格
日本内科学会認定 内科認定医
日本神経学会認定 神経内科専門医
日本脳神経血管内治療学会認定 脳神経血管内治療専門医
日本脳卒中学会認定 脳卒中専門医
日本脳神経超音波学会認定 脳神経超音波検査士
所属学会
日本内科学会, 日本神経学会, 日本脳神経血管内治療学会, 日本脳卒中学会, 日本脳神経超音波学会, 日本神経感染症学会, 日本心臓血管脳卒中学会

E-10-3

転送による急性期脳梗塞に対する血管内治療の成績



¹兵庫医科大学 脳卒中センター, ²兵庫医科大学 脳神経外科, ³合志病院 脳神経外科

○進藤誠悟¹, 白川 学², 桧山永得³, 内田和孝², 吉村 智^{1,2}

【背景と目的】

急性期脳梗塞に対する脳血管内治療の有効性が示されつつあるが、施行できる施設が限られているのが現状である。我々は脳血管内治療のための搬送システムの構築に努めてきた。今回、本システムにおける脳血管内治療の成績を紹介する。

【方法】

2014年1月~12月に脳血管内治療を施行した連続63例 (72 ± 11歳, 男性60%) を解析の対象とした。当院へ直接搬入された症例をDirect群 (19例), 他院に搬入後、脳血管内治療のために当院へ搬送された症例をShip群 (44例) とし、患者背景、治療経過、予後について比較検討を行った。

【結果】

年齢、性別、来院時NIHSS, ASPECTS, 閉塞血管に有意差は認めなかったが、Ship群でアルテプラゼ静注療法が多く (16% vs 54%, p=0.02), アテローム血栓性脳梗塞も多い傾向にあった (11% vs 23%, p=0.05)。発症から画像診断までの時間 (Onset to Picture) は有意差がなかったが (p=0.43), 画像診断から穿刺までの時間 (Picture to Puncture) はShip群で長かった (40分 vs 95分, p<0.01)。一方、当院搬入から穿刺までの時間 (Door to Puncture) はShip群で短かった (90分 vs 30分, p<0.01)。穿刺から再開通までの時間 (Puncture to Reperfusion) と発症から再開通までの時間 (Onset to Reperfusion) は有意差を認めなかった。全頭蓋内出血と症候性頭蓋内出血には有意差を認めなかったが、TICI 2B以上の有効再開通率はShip群で高い傾向にあった (74% vs 91%, p=0.085)。退院時転帰良好 (mRS: 0-2) の割合には差を認めなかったが、死亡はShip群で少ない傾向にあった (21% vs 5%, p=0.05)。

【結論】

脳血管内治療のための転院搬送群は、直接搬送群と比較して、画像診断から穿刺までの時間は有意に長かったが、時間短縮の努力と有効再開通率の高さにより、臨床転帰と出血などの合併症に関しては直接搬送群と同程度に抑えられた。

【略歴】

平成19年3月に熊本大学医学部を卒業。
平成21年4月より熊本大学神経内科に入局、済生会熊本病院脳卒中センター神経内科に勤務。平成23年4月より熊本大学神経内科、平成25年4月より岐阜大学脳神経外科、9月より兵庫医科大学脳神経外科を経て平成26年7月より現職に至る。

教育講演 E-10 : 急性期脳梗塞に対する血管内治療 —新たな時代における神経内科医の役割—

5月22日 (金) 13:30~15:30 第2会場(朱鷺メッセ 2階 メインホールB)



E-10-4

急性期再開通治療における再開通までの時間短縮への取り組み



聖マリアンナ医科大学東横病院 脳卒中科

○吉江智秀, 高田達郎, 野越慎司, 宮下史生,
高石 智, 深野崇之, 萩原悠太, 徳浦大樹,
植田敏浩

【背景・目的】超急性期脳梗塞の血管内治療では発症から再開通までの時間が短いほど転帰が良好と考えられている。本邦では2010年にMerciが導入され、その後Penumbra, ステントリトリーパーが使用可能となり、デバイスの発展と共に穿刺から再開通までの時間短縮が可能となった。一方、来院から穿刺までの時間の短縮には院内体制の整備が必要であり、当院では2013年10月より急性期再開通治療の新たなプロトコルを作成した。今回は当院における時間短縮の工夫について報告する。

【対象・方法】2010年8月-2014年11月に当院で急性期脳梗塞に対し血栓除去デバイスを用いた治療を行った88例(男性48例, 平均年齢75歳, 術前NIHSS中央値18)を対象とした。Merci導入後からPenumbra導入前(第1期 17例), Penumbra導入後からADAPT technique導入前(第2期 43例), ADAPT technique導入後からステントリトリーパー導入前(第3期 10例), ステントリトリーパー導入後(第4期 18例)での来院から画像検査, 来院からt-PA開始, 画像検査から穿刺, 穿刺から再開通までの時間を比較した。第3期以降は院内プロトコルを改訂し, (1)初期対応看護師数を増加させ, 救急隊連絡時より血管撮影室の準備を開始, (2)MRI撮像中にt-PAを準備しCT室または血管撮影室で開始, (3)MRI撮像時間を3分19秒短縮し4分54秒とした, (4)担当医が常に時間を意識して周囲に指示を出し, 翌朝に時間経過を詳細に報告する, 等を行った。

【結果】79例(89.7%)でTICI2A以上, 63例(71.5%)でTICI2B以上の再開通が得られ, 来院-再開通時間は中央値で181分であった。来院-画像検査は全群で差はなかったが, 来院-t-PA開始は第1期93分, 第2期74分, 第3期72分, 第4期51分, 画像検査-穿刺は第1期75分, 第2期69分, 第3期68分, 第4期51分で第4期で短縮された。穿刺-再開通は第1期96分, 第2期74分, 第3期73分, 第4期74分でPenumbra導入以降に短縮された。

【結語】院内の協力体制の見直し, 時間短縮へ向けての医師及びコメディカルの意識の向上, t-PA投与プロトコルの改訂, 画像撮影時間の短縮, 新規デバイスによる再開通率の向上と操作技術の習熟などによって来院からt-PA開始, 穿刺, 再開通などすべての時間短縮が得られた。

E-10-5

一般演題から採用

Patent MCA typeの急性内頸動脈閉塞症の治療成績; 側副血行路と予後の関連



小倉記念病院 脳神経外科

○高下純平, 中原一郎, 松本省二, 定政信猛,
石橋良太, 五味正憲, 坂 真人, 岡田卓也, 園田和隆,
西 秀久, 宮田 悠, 渡邊定克, 永田 泉

【背景・目的】内頸動脈閉塞(ICO)のうち, 側副血行路により遠位血管が描出されるpatent MCA typeでは, 側副血行路が良好であると考えられるものの, 来院時の神経学的重症度は様々で, 再開通療法の適応や方法の決定に苦慮する場合がある。ICO patent MCA typeのうち, 来院時の神経症状が軽症の例と重症の例の治療成績を比較した。【方法】2006年1月から2014年11月に当院に入院した急性内頸動脈閉塞症の連続症例中, 治療前の頭部MRAあるいは脳血管造影検査にて, 側副血行路を介して同側の中大脳動脈が描出された34例(年齢: 77 ± 14歳, 女性: 15例)を対象とした。入院時NIHSSを, NIHSS < 10 と NIHSS ≥ 10 の2群に分け, 病型, DWI-ASPECTS, 再開通率, 発症-再開通時間, 手技時間, 90日後の予後良好群(mRS < 2)を後方視的に検討した。【結果】血管内治療は24例(71%)で施行した。2群間で, 入院時NIHSS, 病型, DWI-ASPECTSには差がなかった。再開通率にも差がなかった(NIHSS < 10群 vs. NIHSS ≥ 10群; 83% vs. 62%, p = 0.22)。発症-再開通時間, 手技時間は, NIHSS < 10群で有意に延長していたが(NIHSS < 10群 vs. NIHSS ≥ 10群; 1026分 vs. 330分, p < 0.05, 173分 vs. 74分, p < 0.05), 退院時予後良好群は, NIHSS < 10群で有意に多く認めた(NIHSS < 10群 vs. NIHSS ≥ 10群, 41% vs. 12%)。【結論】ICO patent MCA typeのうち, 来院時の神経症状が軽症の例では, 治療のtime windowが長く, 予後が良好である可能性が示唆された。

《略歴》

平成21年 広島大学医学部卒業
平成21年 済生会福岡総合病院
平成24年 九州大学病院神経内科
平成25年 国立病院機構別府医療センター神経内科
平成26年 小倉記念病院脳神経外科

《略歴》

2005年 京都府立医科大学医学部医学科卒業, 京都府立医科大学付属病院 初期臨床研修医
2006年 大津市民病院 初期臨床研修医
2007年 聖マリアンナ医科大学神経内科 任期付助教
2008年 聖マリアンナ医科大学東横病院脳卒中科 任期付助教
2012年 聖マリアンナ医科大学東横病院脳卒中科 助教
2012年 裾野赤十字病院内科 医員
2013年 聖マリアンナ医科大学東横病院脳卒中科 助教

教育講演 E-10 : 急性期脳梗塞に対する血管内治療 —新たな時代における神経内科医の役割—

5月22日 (金) 13:30~15:30 第2会場(朱鷺メッセ 2階 メインホールB)



E-10-6

急性期脳梗塞に対する血管内治療—新たな時代における神経内科医の役割—



岡山大学大学院脳神経外科

○杉生憲志

急性期脳梗塞、中でも脳主幹動脈閉塞例に対しては、早期に閉塞血管の再開通を図ること
で症状の劇的な改善が期待できる。本邦でも2005年にt-PA静注療法が導入され、患者の予後
改善に大きく寄与している。一方で、t-PA適応外症例や無効例に対する血管内治療（再開通
療法）にも大きな期待がかかっている。

再開通療法は、1980年代からウロキナーゼ等の血栓溶解薬をカテーテル法により頸動脈から
注入する動注療法に始まり、マイクロカテーテルの開発により脳内の血栓部までカテー
テルを挿入し直接血栓溶解薬を動注する「局所線溶療法」、さらにバルーンを用いて直接血栓を
破碎して再開通させる「direct PTA」と発展してきた。しかし、これらの治療は血栓を溶解
ないし破碎する治療であり末梢血栓の可能性があったため、近年は、血栓を回収するデバイ
スが続々と開発されている。2010年には、螺旋型に形状記憶されたワイヤで血栓を捕捉する
MERCI。2012年には血栓を掃除機のように吸引して回収するPenumbra。そして2014年になっ
て、再開通率・安全性とも向上した血栓回収ステントが本邦で使用可能となった。これら最新
デバイスの使用により、最近では再開通率と安全性は以前よりも格段に向上している。一
方で、適切な適応症例の選択、出血性合併症、時間的制約（血管内治療の適応は発症8時間以
内）、t-PA静注療法との使い分け等の課題が存在する。

このような時代における神経内科医（脳卒中内科医）の役割として、個人的に下記に期待し
ている。①脳卒中の初療医として積極的に関わりt-PA静注療法を行う、さらに血管内治療適
応例を見極め、血管内治療医と連携して時期を逃さず患者引き継ぎを行う。②初療からt-PA
静注、血管内治療まで自分自身で関与し、現状で考え得る脳梗塞治療すべてを行う。

脳卒中の、特に急性期脳梗塞の初療には多くのマンパワーが必要であるが、本邦では歴史
的に脳卒中を専門に診る内科医が不足しており、脳神経外科医が脳梗塞治療を担当するこ
とが多かった。しかし、t-PA静注療法の導入以降、神経内科医の本領域における貢献を実感し
ている。脳血管内治療医の視点からは、「血栓回収療法」は基本手技の一つであり、適切な訓
練を受ければ比較的早期に術者となれる領域と言える。今後はさらに、上記①から②の役割
を踏まえて、志のある神経内科医の参入を期待している。

《略歴》

S38年2月27日生 岡山県総社市出身

学歴

S56年 岡山県立総社高校卒業

S62年 久留米大学医学部卒業

職歴

S62年 岡山大学医学部附属病院脳神経外科入局

姫路中央病院脳神経外科勤務

H3年 岡山大学医学部附属病院脳神経外科研究室

H6年 岡山済生会総合病院脳神経外科勤務

H7年 岡山大学医学部附属病院脳神経外科医員

H8年 香川県立中央病院脳神経外科勤務

H9年 スイス・ジュネーブ大学神経放射線科留学

H11年 岡山大学医学部附属病院文部教官助手

H15年 岡山大学医学部附属病院文部科学教官講師

H24年 岡山大学病院IVRセンター准教授

資格

第81回医師国家試験合格（医籍登録第307330号）S62年5月

日本脳神経外科学会専門医（第3874号）H6年7月

医学博士（博乙2986号 岡山大学）H8年3月

日本脳神経血管内治療学会専門医・指導医（第28号）H13年6月

受賞歴

岡山医学賞砂田賞 H8年6月

日本脳神経外科学会奨励賞血管部門 H8年10月

第86回スイス放射線学会ポスター賞 H11年6月

所属学会

日本脳神経外科学会（代議員）

日本脳神経血管内治療学会（理事・2015年年次学術総会会長）

日本脳卒中の外科学会（代議員）

など

H20年よりJリーグ・ファジアーノ岡山チームドクター

教育講演 E-11 : 片頭痛の病態機序理論の新たな展開

5月22日 (金) 13:30~15:30 第5会場(朱鷺メッセ 3階 302)



座長:

北川泰久(東海大学八王子病院 神経内科)

鈴木則宏(慶應義塾大学病院 神経内科)

片頭痛は、日常生活に支障をきたすほどの一側頭部の激しい拍動性の痛みを主徴とする疾患であり、患者の社会生活および医療経済に与えるインパクトは大きい。片頭痛は、食欲亢進、欠神、感覚過敏、体液貯留などの予兆、視覚性あるいは感覚性前兆を経て発症し、頭痛発作期には悪心・嘔吐、光過敏・音過敏・嗅覚過敏などを伴い、さらに頭痛消失後も、食欲低下、疲労感、気分障害や利尿などの全身症状を伴う。すなわち片頭痛は、単なる頭部に限局する疼痛疾患というよりも、頭痛を中心とする全身症状を伴う神経疾患であるといえる。

片頭痛はこれまで長い間、頭蓋内外の血管のprimaryな疾患、すなわち「血管性頭痛」であると考えられてきた。しかし、片頭痛前兆の研究やトリプタンの薬理作用機序などから、現在では血管疾患ではなく、中枢神経疾患(primary disorder of the brain)としてとらえるべきであるという概念が有力になってきている。すなわち、片頭痛のメカニズムは中枢神経系において生じた変化が二次的に脳血管に分布する三叉神経線維を活性化させ血管を拡張させ、さらに炎症を起こさせて疼痛を発生させるという「三叉神経血管説」の考え方が主流になっている。近年ではさらにこれを発展させて、片頭痛に対して中枢神経系と三叉神経血管系を結びつけた「神経血管性頭痛」ともいえる概念が提唱されている。このように、片頭痛の発症機序については有力な説はいくつかあるものの、病態を完全に説明しうるものは、残念ながら現時点でないとはいわざるをえない。

本シンポジウムでは、いまだ発生機序に関して議論の多い片頭痛に対して、できる限りその本体に迫るため、これまで提唱されてきた発生機序諸仮説、すなわち「血管説」、「神経説」、「三叉神経血管説」、そして「脳幹起源説」について、それぞれの妥当性と非妥当性を本領域の専門家の方々に解説していただき、総合的に片頭痛の発症機序の本体を浮き彫りにすることを目的とした。

さらにそれに加え、本シンポジウムの総合討論に寄与すると考えられるトピックスとして、大脳皮質拡張性抑制(cortical spreading depression)とミクログリアとの関係に関する発表を優秀一般演題から取り上げ、片頭痛と前兆の関係を「炎症」をキーワードとして各仮説との関連を議論したい。

E-11-1

血管説の妥当性と非妥当性

慶應義塾大学医学部神経内科

○清水利彦



片頭痛のメカニズムについては未だ明らかにされていない。従来、片頭痛の病態を説明する仮説として血管説、神経説および三叉神経血管説の3つの機序が考えられていた。血管説は頭蓋血管の反応性の異常により片頭痛が発生するという考えであり、一方、神経説は片頭痛において拡張性抑制のような大脳皮質の神経細胞の過剰興奮がまず始めに生ずるとするものである。また三叉神経血管説は三叉神経が分布する硬膜血管周囲の神経原性炎症が片頭痛発作に関与する可能性を考えるものである。これら3つの仮説は、それぞれが片頭痛の病態の一面であり、これまで、これらの病態が相互に関与していると考えられてきた。初期の血管説では、片頭痛における前兆期には脳血管が収縮し、その後さまざまな血管作動性物質の放出に伴い血管の異常な拡張がおり血管に分布している痛覚神経が刺激された結果、拍動性の頭痛が生ずると考えていた。これは、片頭痛発作の前兆が血管拡張薬である亜硝酸アミルの投与により消失し、さらに拍動性の頭痛が血管収縮薬である麦角アルカロイドのエルゴタミンの投与により軽減するという所見に基づくものであった。その後片頭痛患者の脳血流の測定により、前兆期に脳血流の低下、頭痛期に脳血流の増加することが示され、脳血管の過敏な反応性の存在が示された。また片頭痛患者発作間欠期において自律神経機能や血中ノルエピネフリン濃度の測定により交感神経系の機能低下と脱神経による過敏性が片頭痛に関与する可能性も示された。さらに血管作動性の神経ペプチドであるcalcitonin gene-related peptide (CGRP)やサブスタンス Pの血中濃度が片頭痛患者において健常者と異なることもこれらの可能性を支持するものとされた。しかしOlesenらは片頭痛発作中の血管拡張と頭痛発現が時間的に一致しないことを報告した。その後もさまざまな知見が集積され血管反応性のみで片頭痛の病態を説明することは困難と考えられるようになり、三叉神経や中枢神経系の関与も含めた病態の関与が考えられるようになった。本講演では、血管反応性の関与を含めた片頭痛の病態について概説する予定である。

《略歴》

平成2年 3月：慶應義塾大学医学部卒業
 平成2年 4月：慶應義塾大学大学院医学研究課博士課程(内科系内科学)入学
 平成6年 3月：慶應義塾大学大学院医学研究課博士課程(内科系内科学)修了
 平成6年 4月：慶應義塾大学医学部内科学(神経内科)助手
 平成11年 10月：オーストラリア国フリンダース大学に留学
 平成14年 11月：慶應義塾大学助手(医学部内科学)
 平成17年 4月：国立病院機構東京医療センター神経内科 医員
 平成18年 5月：慶應義塾大学助手(医学部内科学)
 平成18年 8月：慶應義塾大学医学部神経内科専任講師
 現在に至る。
 所属学会、専門医
 日本内科学会(日本内科学会認定内科医)
 日本神経学会(代議員;日本神経学会認定医)、
 日本脳卒中学会(日本脳卒中学会専門医)
 日本頭痛学会(代議員;日本頭痛学会認定頭痛専門医)
 国際頭痛学会(International Headache Society)
 米国頭痛学会(American Headache Society)

教育講演 E-11 : 片頭痛の病態機序理論の新たな展開

5月22日 (金) 13:30~15:30 第5会場(朱鷺メッセ 3階 302)



E-11-2

神経説の妥当性と非妥当性



東海大学医学部内科学系神経内科

○永田栄一郎

片頭痛病態に関する研究は、1930年代にWolffらが、血管の異常が原因で起こるとする血管説が提唱された。しかし、1944年になりLeãoらが皮質性拡張性抑制現象(Cortical spreading depression, CSD)を提唱するようになると神経を起源とした神経説が広く理解されるようになった。CSDとは、大脳皮質に物理的な刺激もしくはKCl局所投与を行った際に、一過性に脱分極と、それに引き続いて起こる持続的な神経細胞とグリア細胞の電気活動の抑制が約3mm/分の速さで周囲に伝播していく現象で、1981年にOlesenらは前兆のある片頭痛患者において¹³³Xeで動脈内注射を行いその血流変化を観察した。その結果、発作期に後頭葉で血流低下を認め、次第に血流低下が前方に2~3mm/分で広がっていく現象を確認した。この現象は、spreading oligemiaと呼ばれ、CSDの伝播速度と同じであることより、血管の変化はCSDのような神経細胞の活動性の異常により起きることを支持するものであった。この仮説は、前兆のある片頭痛発作の発生機序を説明するのに矛盾はなく、近年、functional MRIなどで実際の片頭痛患者でもCSDが起きていることが証明されている。CSDが発生すると様々な種類の遺伝子発現が誘発され、また、局所での大脳皮質細胞外液中にカリウムイオン、一酸化窒素(NO)、プロスタグランジン、グルタミン酸などの濃度変化が起き、その結果三叉神経が刺激され活性化される。一方、片頭痛発作時には三叉神経系が活性化されるが、近年、CSDと三叉神経系活性化を結びつける新たなパスウェイが報告された。以前よりCSDにより細胞外液のカリウムイオンなどが上昇してもグリア境界膜や髄液流により洗い流され、軟膜動脈周囲に存在する三叉神経終末を持続的に活性化させるのに十分な濃度を保てないとの懸念が持たれていたが、神経細胞に存在するPannexin1チャンネルが活性化されることにより、神経細胞よりHMGB1 (high-mobility group box 1)を放出し、これがグリア細胞に作用して持続的な炎症を引き起こすことが明らかとなった。しかし、未だCSDに関しては、前兆のある片頭痛の病態は説明できても、前兆のない片頭痛に関しては、CSDが起きているかどうか確認されていない。また、そもそもCSDを引き起こす原因は何か、頭痛発作時に硬膜や脳表血管は拡張するのかなどCSDのみでは説明できない重要な問題点が残っている。今後、他の病態説を考えながら議論していく必要がある。

《略歴》

現職：東海大学医学部内科学系神経内科 准教授
 略歴：1989年 名古屋市立大学医学部 卒業
 1993年 慶應義塾大学医学部大学院(神経内科)修了
 1993年 慶應義塾大学医学部神経内科 助手
 1999年 米国ジョンスホプキンス大学医学部神経科学部門ポスドク
 2002年 慶應義塾大学医学部神経内科 助手
 2005年 さいたま市立病院神経内科 科長
 2007年 東海大学医学部内科学系神経内科 講師
 2011年 現職

E-11-3

三叉神経血管説の妥当性と非妥当性



鳥取大学 脳神経医学講座 脳神経内科学分野

○古和久典, 瀧川洋史, 中島健二

片頭痛の症状には個人差も大きく、さらに特定の刺激などによって簡便に再現させることが困難である。未だ特異化したモデル動物がなく、片頭痛の詳細な病態生理は未解明な部分が多く残されており、決して単純なものではないというのが、最近の認識である。

片頭痛の病態仮説として、特に痛みに関して現在最も受け入れられているのが、三叉神経血管説である。この説では、脳実質を包む脳膜、特に硬膜の炎症と血管の収縮拡張が片頭痛を惹起すると考えられている。何らかの原因により、硬膜動脈や脳軟膜動脈に分布している三叉神経終末より、P物質やカルシトニン遺伝子関連蛋白といった炎症性神経伝達物質が放出され、局所無菌性炎症をきたす。この無菌性炎症は、感覚神経の痛覚閾値を下げるとともに、支配血管の拡張、血管周囲の血漿蛋白漏出、血管内皮の傷害や、血小板凝集によるセロトニンの血管内放出、白血球粘着能の上昇等を生じさせる。この局所状況は軸索を介して逆行性に末梢にも伝播して無菌性炎症をさらに波及すると共に、三叉神経本来の順行性刺激伝達によって、脳幹の三叉神経主感覚核や三叉神経脊髄路核で2次ニューロンとシナプスを形成している三叉神経細胞を興奮させる。2次ニューロンの多くは交差して対側の視床へ投射される際に、悪心、嘔吐など脳幹反応や自律神経症状を生じさせる。視床および視床からの3次ニューロンがさらに上行して大脳皮質感覚野に伝わって痛みを感じる他に、聴覚野、視覚野、脳梁膨大部、嗅内皮質、頭頂葉関連皮質と連絡し、片頭痛発作時に生じる視覚・聴覚・嗅覚の過敏症状や、記憶、運動機能、辺縁系機能、認知機能に関連した多彩な症状を起こすと考えられている。

三叉神経血管説によって、片頭痛の痛みの機序に関して説明可能となったが、痛みと前兆(すなわち、cortical spreading depression: CSD)との関係や、痛みを起こす"何らかの原因"とは何であるのかは不明である。最近の動物実験の結果、CSDによる多彩な変化が、大脳皮質にある血管に分布する三叉神経終末を興奮させることが示唆されているが、片頭痛の2/3を占める前兆のない片頭痛においても同様の病態としてよいかは未解明である。また、CSDを惹起させるtriggerに関してはいまだ不明なままである。一度始まった片頭痛が未治療の場合に2-3日続く機序についても詳細は不明である。

以上、三叉神経血管説の妥当性と非妥当性について解説する。

《略歴》

現職：鳥取大学医学部脳神経医学講座脳神経内科学分野准教授
 1989 鳥取大学医学部医学科卒業
 1993 鳥取大学大学院医学研究科博士課程修了、松江赤十字病院神経内科
 1996 鳥取大学医学部附属病院助手
 2000 ライデン大学医学部メディカルセンター留学
 2005 鳥取大学講師医学部附属脳幹性疾患研究施設脳神経内科部門
 2009 鳥取大学医学部脳神経医学講座脳神経内科学分野講師
 2010 現職

教育講演 E-11 : 片頭痛の病態機序理論の新たな展開

5月22日 (金) 13:30~15:30 第5会場(朱鷺メッセ 3階 302)



E-11-4

脳幹起源説の妥当性と非妥当性



北里大学北里研究所病院 神経内科

○濱田潤一, 飯塚高浩 (代理発表),
北村英二

片頭痛の病態生理機序として三叉神経血管説が提唱された後、発症のまさに引き金をひく組織として視床下部から脳幹に到る神経系内に求め、これを発生器(generator)として考えようとする説が提唱されている。脳幹内では、片頭痛発作時の活動性の変化がヒトで観察されていることから、中枢神経内の疼痛調節系の1つの中核と考えられている中脳水道周囲灰白質(periaqueductal gray matter: PAG)の機能的な障害または活性の変化があり、これが片頭痛発作を発生させるとする説が提唱されている。さらに脳幹内では三叉神経由来の神経活動性や頸部感覚神経系よりの入力のある三叉神経頸部複合体(trigemincervical complex)や吻側腹内側部延髄(rostral ventromedial medulla: RVM)、翼口蓋神経節神経節から副交感神経の入力を受ける上唾液核、あるいは以前からその可能性が想定されている、青斑核や縫線核あるいはそれらから密接に線維連絡を受ける視床下部などがgeneratorの候補として想定されている。これらは少数のヒトを対象とした刺激実験や画像診断による成績と、多数の動物実験を基礎とした知見の集積より推測されている。当初は、これらの組織に何らかの刺激あるいは加わり、それが脳血流あるいは活動性の変化として出力され、影響されることで片頭痛発作の出現につながると考えられていた。

我々はオレキシン系と片頭痛との関連を検討してきており、これらの系が片頭痛発作の出現のしやすさに関与することが示唆されている。すなわちgeneratorとしてその活性が下がることで発作につながりやすい状態を誇示している可能性が示唆されている。また、オレキシンのコントロールを行う系で、レプチンあるいはグレリンが片頭痛発症に関与して、これらが脳幹内の核と連絡して影響することも明らかにしている。しかし、このような脳幹の核の活動性が直接片頭痛発作とつながるか、あるいは促進するかについては議論も多い。これらについて現在の知見を概括してその問題点もさらに明らかにしたい。

《略歴》

1981年 慶應義塾大学医学部 卒業
1985年 慶應義塾大学大学院医学研究科修了 医学博士
1985年 慶應義塾大学助手
1992年-1994年 米国ペンシルバニア大学神経内科 Cerebrovascular Research Center Research Associate として留学
1994年 国立埼玉病院神経内科 医長
2000年 慶應義塾大学神経内科 専任講師
2008年 北里大学神経内科学准教授
2011年 北里大学神経内科学教授 北里大学北里研究所病院神経内科部長 同頭痛センターセンター長

E-11-5

[トピックス]

Microglial activation by multiple inductions of cortical spreading depression

一般演題から採用



Department of Neurology, Keio University School of Medicine

○Tsubasa Takizawa, Mamoru Shibata,
Yohei Kayama, Toshihiko Shimizu,
Haruki Toriumi, Taeko Ebine, Anri Koh,
Norihiro Suzuki

Background and Aim

Cortical spreading depression (CSD) is a slow propagating wave in the cerebral cortex that spreads at 2 to 5 mm per minute. CSD is likely to be the biological substrate of migraine aura. Further, multiple CSD occurrences are observed in patients with subarachnoid hemorrhage, malignant stroke, and possibly hemiplegic migraine. Cortical microglia is involved in immune surveillance, and microglial activation leads to brain inflammation. Here, we examined the effect of multiple CSD inductions on the density and morphology of cortical microglia.

Methods

CSD was induced five times by applying 1 M KCl to the cerebral cortex in male C57BL/6 mice. The induction of CSD was monitored by recording DC potentials at an electrode close to the CSD induction site. Cortical sections were immunostained for the microglia-specific marker, Iba1. Sham-operated mice were also investigated (n=13 in total). The somal area of Iba1-positive cells was measured using an imaging software. Iba1-positive cell with somal area larger than 70 μm^2 was considered as enlarged microglia.

Results

There was no significant change in the density of microglia after multiple CSD inductions. Meanwhile, the number of enlarged microglia significantly increased at 24 hours after CSD ($p < 0.05$ vs sham). Such hypertrophic changes were not recognized at 30 minutes and 3 hours after CSD.

Conclusion

Multiple CSD inductions cause activation of resident microglia, which may lead to the development of brain inflammation.

《略歴》

Education:
2004-2010 Keio University School of Medicine (M.D.)
2012- Department of Neurology, Keio University Graduate School of Medicine
Employment:
2010-2012 Internship at Kawasaki Municipal Hospital
2012- Residency at Department of Neurology, Keio University School of Medicine

教育講演 E-12 : 代謝性神経疾患の病態解明とDisease Modifying Therapyの開発

5月22日 (金) 13:30~15:30 第13会場(ホテル日航新潟 4階 朱鷺B)



座長:

関島良樹(信州大学病院 脳神経内科, リウマチ・膠原病内科)

植田光晴(熊本大学医学部附属病院 神経内科)

本シンポジウムでは、近年病態解明にめざましい進歩があった代謝性神経疾患、および病態に基づいた有望なDisease Modifying Therapyの開発が行われている代謝性神経疾患に焦点をあて、各疾患の病態解析・治療研究をリードしている国内のエキスパートに最新の研究成果を中心に発表して頂く。本シンポジウムで取り上げる疾患は、家族性アミロイドポリニューロパチー、成人型シトルリン血症、ファブリー病、リソゾーム病である。

家族性アミロイドポリニューロパチーは従来、肝移植が有効な治療法として行われてきたが、近年その発症機序に基づいたトランスサイレチン四量体安定化薬の有効性が証明され本邦でも認可された。更に近年トランスサイレチンの分解機構も解明されつつあり、新たなDisease Modifying Therapy開発への発展が期待されている。植田から、最近明らかになったトランスサイレチン断片化機構と病態に基づいた将来的な新規治療法開発の展望について概説する。

成人型シトルリン血症は肝性脳症による意識障害を主徴とする疾患で、日本人に非常に多い疾患であるが、てんかんや精神疾患と誤診されていることが多い。矢崎先生には、本症の病態に基づいた食餌療法、アルギニン・ピルビン酸を用いた治療の試みを発表していただく。

ファブリー病は四肢の疼痛や脳卒中など神経内科と関わりの深いリソゾーム病であり、Disease Modifying Therapyとしての酵素補充療法が開始され既に10年以上が経過している。大橋先生には、10年の治療経験を踏まえ、酵素補充療法の問題点や本症治療の今後の展望を発表していただく。

酵素補充療法以外のリソゾーム病に対するDisease Modifying Therapyとしては、低分子化合物により酵素の構造を安定化するケミカルシャペロン療法が近年注目されている。難波先生には、GM1-ガングリオシドーシスやゴーシェ病に対するシャペロン療法開発の取り組みをご発表いただく。

代謝性神経疾患は、その他の神経変性疾患に比べ病態解明やDisease Modifying Therapyの開発が進んでいる。本シンポジウムにより、代謝性神経疾患のみならず、その他の神経難病の病態解析や治療研究に大きな示唆が得られると期待している。現在神経難病の研究に従事している方のみならず、これから研究を始めようとしている若い神経内科領域の研究者には是非聴講して頂きたい。

E-12-1

遺伝性トランスサイレチン型アミロイドポリニューロパチーの病態解析と治療の展望

¹熊本大学医学部附属病院 神経内科, ²熊本大学大学院生命科学研究所 神経内科学○植田光晴¹, 安東由喜雄²

遺伝性トランスサイレチン型アミロイドポリニューロパチー(FAP)は、トランスサイレチン(TTR)遺伝子の変異により、TTRがアミロイド線維化し末梢神経障害などの臓器障害を呈する代表的な遺伝性全身性アミロイドーシスであり、日本、ポルトガル、スウェーデンに大きな患者集積が報告されてきた。本症の原因となるTTRの遺伝子変異はVal30Metが最も高頻度であるが、その他にも世界で130種以上、本邦でも30種以上の変異型が報告されており、変異型と表現型に一定の関連性があることが判明している。一方で、同じVal30Met変異を持つFAP患者でも患者の出身地により発症年齢や浸透率が大きく異なることが判明しており、遺伝的背景やTTRの断片化が本症の発症に関与している可能性がある。また、各臓器に沈着したアミロイドを質量分析装置で解析するとTTRの生化学的な違いが検出される。これらの現象が本症の病態にどの様に関与しているかを考察する。

本症に対する治療として、変異TTRの産生臓器である肝臓を置換する肝移植療法が実施され、FAP患者の生命予後を改善する効果が確認されている。またTTR四量体を安定化させるタファミディスは末梢神経障害の進行を抑制させる効果が確認され2013年にオーファンドラッグとして本邦でも承認された。また、アンチセンスオリゴゴやsiRNAを用いて、肝臓でのTTR遺伝子の発現を抑制するgene silencing療法の第Ⅲ相試験も進行中である。これらのアミロイド原因蛋白質抑制・安定化療法に加えて、我々は組織に沈着したアミロイドを除去する抗体・免疫療法の開発を行っている。本シンポジウムでは本症に対する治療の現状と今後の展望に関して発表する。

【略歴】

熊本大学医学部附属病院 神経内科 研修医 1999年5月~2000年3月
 済生会熊本病院脳卒中センター 神経内科 研修医 2000年4月~2000年9月
 熊本市立熊本市民病院 内科 研修医 2000年10月~2001年3月
 荒尾市立荒尾市民病院 神経内科 医員 2001年4月~2002年3月
 熊本大学医学部附属病院 神経内科 医員 2002年4月~2003年3月
 熊本大学大学院医学教育部 大学院博士課程 2003年4月~2007年3月
 熊本大学大学院生命科学研究所 病態情報解析学(臨床検査医学) 助教 2007年4月~2012年3月
 インディアナ大学 Pathology and Laboratory Medicine 客員研究員 2011年4月~2012年12月
 熊本大学医学部附属病院 中央検査部 講師 2012年4月~2013年3月
 熊本大学医学部附属病院 神経内科 講師 2013年4月~現在に至る。

教育講演 E-12 : 代謝性神経疾患の病態解明とDisease Modifying Therapyの開発

5月22日 (金) 13:30~15:30 第13会場(ホテル日航新潟 4階 朱鷺B)



E-12-2

成人型シトルリン血症の臨床像と治療戦略：低炭水化物食と薬物治療法の開発



¹信州大学バイオメディカル研究所神経難病学部門, ²信州大学医学部 脳神経内科, リウマチ・膠原病内科
○矢崎正英^{1,2}

成人型シトルリン血症(CTLN2)は、肝ミトコンドリアのAsp-Glu輸送体であるシトルリンの欠損に起因する常染色体劣性遺伝性疾患である。高アンモニア血症性代謝性脳症を主徴として、以前は多くの患者が脳浮腫の悪化から死亡していた。これまで当科では、1990年以降36名(男性22名:女性14名)の本症患者の治療を施行してきたが、今回、自験例患者を中心に、本症患者の臨床像の特徴と治療戦略について報告する。脳症発症年齢は、約40歳で、入院時BMIが平均約18と、やせた患者が多かった。ほぼ全例に、特異な食嗜好(高蛋白・高脂質)が認められた。4名の患者で、手術やアルコール摂取などの発症関連因子が認められた。7名の患者で、CTLN2発症前に肺炎の既往があり、2名が肝臓癌を併発している。また3名の患者で慢性腎障害を併発していた。1名の患者では、神経性食思不振症様の症状を呈していた。治療に関しては、16名に肝移植を施行。3名では脳死肝移植を施行した。1名は、移植後18年でde novo肝炎の悪化で死亡したが、他15名については、経過良好である。移植以外の治療として、15名に炭水化物制限食に加え、ピルビン酸ナトリウム(7.65±3.45 g/day)の経口投与を行い、10名の患者で有効性が確認された。しかしながら3名の患者では、脳症の悪化から肝移植療法を施行した。CTLN2の臨床像は非常に多彩であり、未だ正確に診断されていない患者も多数存在するものと思われる。治療に関しては、肝移植療法は有効性が高いが、ピルビン酸による薬物療法についても有効性が確立されつつある。

【略歴】

1992年 信州大学医学部卒業
信州大学医学部第三内科入局
1998年 信州大学大学院修了
1999年—2002年 米国インディアナ大学医学部病理学 研究員
遺伝性アミロイドーシスの研究に従事
2006年 信州大学医学部脳神経内科, リウマチ膠原病内科講師
2011年 同 准教授
2014年 信州大学バイオメディカル研究所神経難病学部門 准教授
専門医: 日本内科学会認定専門医
日本神経学会認定専門医
日本認知症学会認定専門医

E-12-3

ファブリー病に対する酵素補充療法の現状と今後の展望



東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター遺伝子治療研究部
○大橋十也

ファブリー病はライソゾーム酵素の一つである α -ガラクトシダーゼAの遺伝的欠損により糖脂質のひとつであるグロボトリアオシルセラミドが、腎臓のタコ足細胞や尿管上皮細胞、血管内皮細胞、心筋細胞や刺激伝導系細胞、脊髄後根神経節細胞、汗腺細胞などに蓄積し、腎機能障害、心肥大、不整脈、刺激伝導障害、四肢疼痛、低汗症などを呈する疾患である。X連鎖性劣性遺伝形式で遺伝するが、女性ヘテロ接合でも軽度ではあるが症状が発現する場合が多い。根本的治療法として酵素補充療法が開発され、本邦においても2004年から開始されており、現在2つの製剤が承認されている。一つはアガルシダーゼ α であり、もう一つはアガルシダーゼ β である。前者はヒトの細胞でgene activation法という方法で作成されており、0.2mg/kgを2週に1回静脈内投与する。後者はチャイニーズハムスターの卵巣(CHO)細胞に正常 α ガラクトシダーゼA遺伝子を導入して作成されており1mg/kgをやはり2週に1回投与する。承認を得るための臨床試験は、前者は痛みの改善を、後者は腎病理の改善度を主要評価項目として行われた。両者ともRCTで行われ、実薬の優位性が証明され承認に至っている。後者に関しては主要評価項目を臨床的評価項目としての市販後の第4相試験が行われ、これに関しても実薬の有意性が示されている。その後の様々な臨床試験により治療薬の様々な効果が証明されている。本邦においては現在アガルシダーゼ α 約450例、アガルシダーゼ β 約280例、合計約730例の患者さんが治療を受けている。両者をどの様に選択するかは大きなクリニカル・クエッションであるが明確なエビデンスを示した論文は少ない。病理学的な項目に着目すると量依存性に蓄積物質は減少する、すなわち投与量の多いアガルシダーゼ β 有意を示唆する論文がある一方、カナダでの両製剤のhead-to-headの臨床的項目を主要評価項目としての臨床試験では両者に差がなかったという報告もある。今後も新たな酵素製剤の臨床試験も予定されている。しかしながら、現在の酵素補充療法では病気の進行を完全には抑えられないというのが実情であり新規の治療法の開発も進んでいる。例えば、シャペロン療法、基質合成阻害療法などがそれに相当する。

本講演では現在のファブリー病の酵素補充療法の実情と今後のファブリー病の治療法の新たな展開を講演する。

【略歴】

昭和56年 東京慈恵会医科大学卒業
昭和56年—昭和58年 聖路加国際病院小児科レジデント
昭和58年 東京慈恵会医科大学小児科助手
昭和61年 マウントサイナイ医大留学 (6ヶ月)
昭和63年—平成3年 ロサンジェルス小児病院, ピッツバーグ大留学
平成7年 東京慈恵会医科大学総合医科学研究センターDNA医学研究所遺伝子治療研究部助手
平成8年 同上講師
平成13年 同上助教授
平成19年 同上教授
平成21年 東京慈恵会医科大学総合医科学研究センターDNA医学研究所副所長
平成25年 東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター センター長

教育講演 E-12 : 代謝性神経疾患の病態解明とDisease Modifying Therapyの開発

5月22日 (金) 13:30~15:30 第13会場(ホテル日航新潟 4階 朱鷺B)



E-12-4

ライソゾーム病に対するシャペロン療法

¹鳥取大学生命機能研究支援センター, ²鳥取大学医学部附属病院次世代高度医療推進センター○難波栄二^{1,2}

難病であるライソゾーム病は原因が解明され、造血幹細胞移植、酵素補充療法さらに遺伝子治療などの治療法が開発が進められている。これらの治療法は画期的な効果をもたらすが、中枢神経症状の治療は困難である。シャペロン療法は、鈴木義之博士が世界に先駆けて開発して治療法であり、低分子物質を経口投与により中枢神経障害の治療効果が期待できる画期的な方法として登場した。本治療は、遺伝病のすべてに応用できる可能性があり、様々なライソゾーム病でケミカルシャペロン療法の開発が始まっており、臨床応用が期待されている。しかし、原理的に遺伝子変異のタイプが重要となり、すべての患者に応用するには限界がある。本講演では、我々がもっとも長く取り組んでいるライソゾーム病の一つGM1-ガングリオシドーシスを中心として、シャペロン療法開発の現状について述べる。我々は、GM1-ガングリオシドーシスの世界初のシャペロン候補薬として、NOEVを発表しマウスへの神経症状改善の効果を確認した(Proc Natl Acad Sci USA 2003, Ann Neurol 2007)。しかし、本候補薬の合成は簡単でなく高価なものになるため、非臨床試験以降は困難を極めている。また、変異特異性がありNOEVでは、約2割程度の変異の種類にしか効果がない。そこで、新たに6S-NBI-DGJを国際共同研究で開発している。NOEVと6S-NBI-DGJでは変異特異性に差があり、両方の薬剤で約4割の変異の種類に効果が出てくる。このメカニズムの解明のために、構造生物学的解析を行いシャペロンのメカニズムの研究を進めている(J Biol Chem 2014)。シャペロン候補薬は原理的に酵素阻害活性をもつ。最近、酵素阻害活性がNOEVなどの1/10程度で、同等のシャペロン活性をもつ新たなシャペロンを合成し開発を進めている。さらに、ファブリー病、ゴーシェ病に関しても独自のシャペロン開発を進めている。この中には、酵素阻害活性をまったく持たない新たなコンセプトのシャペロンも含まれる。臨床応用としては、ファブリー病で第三相の治療が進められているが、薬事承認されたシャペロン薬はまだない。鳥取大学ではゴーシェ病に対するアンブロクソールの医師主導治験の準備を進めている。ゴーシェ病に対するシャペロン薬は、パーキンソン病の治療薬候補となる可能性が報告されており、ライソゾーム病のみならず多くの神経疾患の治療法として今後発展させたい。

《略歴》

1981年 鳥取大学医学部 卒業
 1982年 松江赤十字病院 小児科
 1983年 鳥取大学 医学部脳神経小児科
 1985年 国立精神・神経センター 神経研究所
 1987年 北九州市立総合療育センター 小児科
 1988年 米国ノースカロライナ大学 脳と発達研究所
 1991年 鳥取大学 医学部脳神経小児科
 1995年 同 遺伝子実験施設 助教授
 2003年 同 生命機能研究支援センター 教授
 2007年 同 医学部附属病院 遺伝子診療科 科長(併任)
 2009年 同 生命機能研究支援センター長
 2012年 同 医学部附属病院 次世代高度医療推進センター長(併任)
 現在に至る
 専門医、受賞
 日本人類遺伝学会 臨床遺伝専門医・指導医
 日本小児神経学会 専門医
 日本先天代謝異常学会 IMB奨励賞
 日本小児神経学会 長島賞
 学会等
 日本人類遺伝学会 評議員
 日本小児神経学会 評議員
 全国大学等遺伝子研究支援施設連絡会議 代表幹事

教育講演 E-13 : 生活習慣病とアルツハイマー病

5月23日 (土) 8:00~10:00 第2会場(朱鷺メッセ 2階 メインホールB)



座長:

羽生春夫(東京医科大学病院 高齢診療科)

荒井啓行(東北大学病院 加齢医学研究所)

最新の我が国の疫学調査では、現在の認知症患者数は462万人と推定され、後期高齢者がピークとなる2025年には約700万人に達し、高齢者の5人中1人が認知症という推計が発表されている。認知症のうち代表的なアルツハイマー病(AD)については、基礎研究から病態解明は着実に進んでいるが、まだ根本治療薬は登場していない。一方、生活習慣病は血管性認知症のみならず、ADの発症や進展にも深く関係していることが明らかとなってきた。特に中年期からの高血圧、糖尿病、脂質異常症、メタボリック症候群などがADの発症要因となることがしられ、病理過程を促進するという研究報告もある。また、運動習慣や知的活動、健康的な食生活などは認知症予防に有用とされ、今後増加していく高齢者認知症の予防法としても注目されている。これらの生活習慣や生活習慣病のAD発症への累積寄与率は約50%を超えることから、ADをコントロール可能なまたは予防可能な認知症とみなすこともできる。さらに、高齢の認知症患者は種々の内科疾患を合併し、その多くは生活習慣病である。同時にさまざまな程度の身体的機能障害を有し、転倒・骨折や誤嚥・肺炎などの身体合併症を伴い、これらが病像を修飾し、進行にも影響することから、包括的または全身的な診療が求められる。生活習慣または生活習慣病という観点から、ADの発症予防や進行抑制に関する臨床研究は乏しく、エビデンスは極めて少ないが、治療法や予防、ケアを探索していく上で最も現実的なアプローチの一つといえる。本シンポジウムでは、高血圧、糖尿病、脂質異常症および運動の各領域について専門的な立場から、基礎的または臨床的な最新の研究成果を紹介していただき議論する。

E-13-1

高血圧と認知症

愛媛大学病院 老年・神経・総合診療内科

○小原克彦



高血圧は、血管性認知症の危険因子であると共に、アルツハイマー病(AD)とも関連することが知られている。認知症と血圧、高血圧との関係には、年齢の影響が大きく、中年期の高血圧は、高齢期の認知機能障害・認知症のリスクである。一方、高齢期における血圧と認知症との関係は一定せず、高血圧のみならず、低血圧や血圧変動異常も認知症と関連することが示されている。高齢者高血圧の治療による認知症発症抑制効果も、大規模臨床試験ごとの差が大きく、メタ解析の結果も結論が出ていない。さらに、認知機能障害や認知症を合併した高血圧の降圧治療の有用性に関するエビデンスは極めて少ない。本邦で実施された小規模の臨床試験の成績では、降圧薬治療によりAD患者の認知機能の改善が報告されている。これらの成績に基づいた高血圧治療ガイドライン2014(JSH2014)では、認知症の項において、(1) 中年期の高血圧は、高齢期認知症の危険因子であり、認知症抑制の観点からも積極的に治療すべきである。(2) 高齢期高血圧の降圧治療による認知症予防効果に関する結論は得られていないが、認知機能を悪化させるとする成績はなく、降圧薬治療は行う。(3) 認知機能障害や認知症合併高血圧に対する降圧治療の効果に関するエビデンスは少ないが、降圧治療は考慮する。

と記載されている。

講演では、ガイドラインのもとになった成績を含めて概説する。

《略歴》

昭和57年 大阪大学医学部卒業
 昭和57年 大阪大 第四内科医員
 昭和58年 大阪府立病院研修医
 昭和63年 米国 Cleveland Clinic 脳・血管研究所
 平成4年 愛媛大学医学部付属病院第二内科講師
 平成10年 愛媛大学医学部老年医学講座 助教授
 平成20年 愛媛大学附属病院 病院教授
 平成24年 愛媛大学大学院医学系研究科 特任教授 現在にいたる。

教育講演 E-13 : 生活習慣病とアルツハイマー病

5月23日 (土) 8:00~10:00 第2会場(朱鷺メッセ 2階 メインホールB)



E-13-2

糖尿病性認知症



東京医科大学病院 高齢診療科

○羽生春夫

多くの疫学研究で、2型糖尿病はアルツハイマー病(AD)や血管性認知症の発症リスクを高めることが報告されている。糖尿病による認知症の発症メカニズムとして、1) 脳梗塞や動脈硬化などの血管要因、2) 糖毒性や酸化ストレス、AGE (advanced glycation end-product)などによる加齢変化や代謝性病変、3) 高インスリン血症、インスリン抵抗性、インスリンシグナル伝達の障害によるAD病理過程の促進、などが推定されている。我々は、糖尿病を伴う認知症患者の中で、AD病理や脳血管性病変(CVD)よりも、糖代謝異常に伴う神経障害がより密接に関連している一群を見出し、これを「糖尿病性認知症diabetes-related dementia」と提唱している。本症は、臨床的にはADと診断されていることが多いが、MRIで有意なCVDがなく、SPECTでも頭頂側頭葉の血流低下が認められず、ADの特徴的な血流低下パターンを示さない。臨床的には、やや高齢である、HbA1cが高い、インスリン治療例が多い、糖尿病の罹病期間が長い、ApoE4保有者の頻度が少ない(せいぜい30%以下)、大脳萎縮は明らかだが、海馬の萎縮が軽度である、注意力の障害が高度であるが、遅延再生の障害が軽度である、進行が緩やかである、という特徴を有する。さらに、PiB PETでも半数以上の症例でアミロイドの集積が認められず、脳脊髄液検査でもリン酸化タウの高値やアミロイド β 1-42の低下がみられないことが多いことから、ADとは異なる背景病理が推定される。本症では、末梢におけるIL-6やTNF- α などの炎症性サイトカインが高く、末梢血の内因性抗酸化物質の低下や尿中8-OHdGや8-イソプロスタンなどの酸化ストレスマーカーの上昇を認め、MMSEとの相関も認められた。したがって、炎症や酸化ストレスが病態に関与し、認知機能障害の進行に関連している可能性が推測される。一方、本症の血糖管理は不良であることが多いが、適切に治療されると認知機能の中で注意や遂行機能の一部は改善される場合があり、ADとは異なりコントロール可能な認知症であるともいえる。本症の病理学的背景についてはいまだ不明であるが、治療や予防の観点からも本症の診断と鑑別が重要である。

《略歴》

1981年3月 東京医科大学医学部卒業
 1982年6月 東京都老人総合研究所神経病理部門研究員
 1985年3月 東京医科大学大学院老年病学専攻博士課程卒業 医学博士
 1994年4月 東京医科大学老年病科 講師
 2005年2月 東京医科大学老年病科 助教授
 2007年4月 東京医科大学老年病科 准教授
 2009年11月 東京医科大学老年病科 教授
 2013年7月 東京医科大学高齢総合医学分野(高齢診療科) 教授

E-13-3

脂質異常症とアルツハイマー病



筑波大学医学医療系神経内科学

○玉岡 晃

脂質異常症が血管性の危険因子であり、血管性の要因がアルツハイマー病(Alzheimer's disease: AD)の危険因子であることは広く認知されている。一方、脂質異常症がADの危険因子であるか否かについては未だ確定的な結論は出されていない。脂質異常症やその治療とADとの関係を検討した研究の中には、脂質異常症がADの危険因子であることを示すものがあり、コレステロールの代謝や転送に関与する遺伝子であるAPOE, APOJ, CLU, ABCA7, SORL1などがADの疾患感受性遺伝子であることが報告されてきた。また、コレステロールを豊富に含む脂質ラフトにおいてアミロイド前駆体蛋白(APP)は β -, γ -セクレターゼにより切断されてアミロイド β 蛋白(A β)が産生されることが示され、高コレステロール環境が動物の脳内A β を増加させることや低コレステロール環境がin vitroでA β の産生を減少させることも報告されている。細胞膜コレステロールの増加が神経原線維変化を促進するという知見もみられる。高コレステロール血症に対する治療薬であるスタチンのA β 抑制作用もin vitroで確認されている。以上は、脂質異常症がADの危険因子となり得ることを示唆するものであるが、疫学的研究では、脂質異常症とADとの関連について必ずしも一致した結果が得られていない。主なものを列挙すると、「無関係」、「総コレステロールの高値がADの危険因子となる」、「認知症の発症前にコレステロールが低下する」、「中年期のコレステロールの高値が老年期のADの危険因子となる」、等等である。また、無作為化した臨床試験でもスタチンのAD発症抑制効果については議論のあるところである。細胞膜のコレステロールはA β の毒性に防御的に作用するという知見も得られている。血管脳関門により血中コレステロールは脳内に直接移行しないものと考えられており、血管脳関門を通過する酸化コレステロールも検討する必要がある。中年期の高コレステロール血症が老年期のAD発症リスクとなるのに対して、その後のコレステロール値の低下はむしろ認知機能の増悪に関連していたという知見は、コレステロール作用の二面性を示唆するものであり、血中コレステロール値の測定時期とAD病理の進展時期との時系列上の関係が重要であるかもしれない。本シンポジウムでは、脂質異常症とADに関する疫学的、遺伝学的、細胞生物学的知見を総括し、コレステロールのAD発症機序における位置づけを考察したい。

《略歴》

1980年 東京大学医学部医学科卒業
 1982年 東京大学医学部附属病院神経内科入局
 1986年 東京都老人総合研究所研究員
 1989年 医学博士
 同年 ハーバード大学医学部ブリガム婦人病院神経疾患センター研究員
 1992年 筑波大学臨床医学系神経内科講師
 1997年 筑波大学臨床医学系神経内科助教授
 2004年 筑波大学大学院人間総合科学研究科助教授
 2005年 筑波大学大学院人間総合科学研究科教授
 2010年 筑波大学附属病院副院長(兼任)

【主な研究領域】

臨床神経学、老年医学、認知症、神経生化学。特に、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、多系統 萎縮症の分子病態に関する研究。

【主な著書】

・認知症治療薬。Pocket Drugs 2014。(医学書院)
 ・Alzheimer病。イヤーノートTOPICS 2013-2014内科・外科疾患 第3版(MEDIC MEDIA)
 ・新しいアルツハイマー病の診断基準。Annual Review 2013神経(中外医学社)
 ・神経疾患に対する抗体療法-アルツハイマー病における免疫療法-。抗体医薬Update-開発コンセプトから最新治療実績まで-。別冊・医学のあゆみ(医歯薬出版株式会社)

教育講演 E-13 : 生活習慣病とアルツハイマー病

5月23日 (土) 8:00~10:00 第2会場(朱鷺メッセ 2階 メインホールB)

日

E-13-4

運動と認知症の予防



国立長寿医療研究センター

○鈴木隆雄

加齢とともに増加する認知症は、患者本人や家族の生活を崩壊させるとともに多額の医療や介護費用を要することから、予防や治療方法の確立は急務の課題である。最近の発表によれば、65歳以上の高齢者のうち認知症は推計15%、実数で462万人と報告された。また、平成18年度(2006)より改正介護保険法において介護予防が導入され、そのひとつとして"認知症予防"が重点化された。しかし現時点で認知症、とくにアルツハイマー病(AD)と臨床診断がなされて以降の予防あるいは根治的治療法は確立されていない。しかし最近、ADの前段階として"軽度認知障害"が重視され、この段階での認知機能低下抑制や認知症予防を目的としたランダム化試験(RCT)がわが国においても実施され、着実な成果がみられるようになってきた。

認知症ではないが軽度な認知機能の低下を有する状態は、軽度認知障害(mild cognitive impairment: MCI)として知られ、認知症を予防する前駆状態として注目されている。日本の地域在住高齢者を対象とした大規模疫学研究では、MCIの有症率は概ね5~10%とされている。これら地域在住のMCI高齢者は、3年間で3.7%が認知症に移行したのに対して、MCIを持たない高齢者が認知症を発症したのは0.2%であったと報告され認知症を予防するためには、MCI改善のための取り組みが重要となってきたのである。

MCI高齢者の危険因子の排除や発症遅延を目的とした生活習慣の改善などの非薬物療法による介入方法の中で、特に習慣的な運動の促進、抗酸化物質や抗炎症成分を多く含む食物の摂取、社会参加や知的活動への参加等が、認知症発症に対する保護的因子として認められている。なかでも有酸素運動の実施とアルツハイマー病発症予防との関連は多くの知見が得られており、近年欧米ではMCI高齢者に対する運動の効果を検証したランダム化比較試験の結果も報告されている。

わが国でも最近地域在住のMCI高齢者を効果的なスクリーニング法によって抽出し、単なる有酸素運動のみならず、脳機能を賦活化させる多重課題を加えた運動介入によるRCTによってMCI高齢者の認知機能低下の抑制が可能かどうか検討され、認知症予防に向けた科学的取組と根拠が着実に蓄積されているので紹介する。

《略歴》

1976年 札幌医科大学医学部卒業
 1982年 東京大学大学院理学系研究科博士課程修了
 1982年 札幌医科大学講師
 1988年 札幌医科大学助教授
 1990年 東京都老人総合研究所 研究室長(疫学)
 1995-2005年 東京大学大学院客員教授(生命科学専攻分野)
 1996年 同研究所部長
 2000年 同研究所副所長
 2003-2010年 首都大学東京大学院客員教授
 2009年 国立長寿医療センター研究所 所長(現在に至る)
 2010年 信州大学大学院医学系研究科客員教授(現在に至る)
 2000年 東京都知事賞受賞
 2006年 社会保障審議会(人口部会委員;現在に至る)
 2007年 厚生労働省介護予防継続的評価等検討委員(現在に至る)
 2008年 日本骨粗鬆症学会学術振興賞受賞
 2010年 遠山椿吉賞「健康予防医療大賞」受賞
 2011年 厚生科学審議会(専門部会委員;現在に至る)
 主要著作
 2012年 「超高齢社会の基礎知識」(講談社 現代新書)他多数

教育講演 E-14 : Don't miss it: the up-to-date information useful in the management of iNPH, and its importance for neurological practice

5月23日 (土) 8:00~10:00 第4会場(朱鷺メッセ 3階 301)

E

Chairs :

Takahiko Tokuda (Department of Molecular Pathobiology of Brain Disease (Neurology), Kyoto Prefectural University of Medicine)

Etsuro Mori (Department of Behavioral Neurology and Cognitive Neuroscience, Tohoku University Graduate School of Medicine)

Idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH) is becoming important in neurological practice because of the following reasons: 1) iNPH is a common disease with the prevalence of 2% in the elderly (older than 65 years) and 5% in demented patients, and thus still more increasing, 2) it is not easy to distinguish from other neurological or non-specific conditions causing gait disturbance, dementia and urinary incontinence in the elderly, for which involvement of neurologists is mandatory, and 3) it is one of the treatable causes for gait disturbance and dementia. In this symposium on iNPH, each speaker will introduce and discuss recent progress in the clinical and basic researches on iNPH, so that the audience can get up-to-date and useful information on up-to-date CSF physiology, pathophysiology of iNPH and management of patients with iNPH.

Prof. Takahiko Tokuda, Kyoto Prefectural University of Medicine, will make an introduction, in which he will talk about "DESH" and recent ideas of CSF physiology, its production and absorption. DESH is an abbreviation of "disproportionately enlarged subarachnoid space hydrocephalus", which was proposed by Japanese researchers and an important diagnostic clue for iNPH.

Prof. Carsten I. Wikkelsø, University of Gothenburg, will discuss how to diagnose iNPH and select patients suitable for shunt surgery. He will discuss the common and different features of Japanese and European/American diagnostic criteria for iNPH, and show you results of European multi-centric study on CSF dynamic methods.

Prof. Takeo Kato, Yamagata University Faculty of Medicine, will talk about genetic risk factors of iNPH. He will present their recent findings of a copy-number loss within the SFMBT1 gene detected by whole-genome analysis of patients with AVIM (asymptomatic ventriculomegaly with features of iNPH on MRI).

Prof. Etsuro Mori, Tohoku University Graduate School of Medicine, will introduce you SINPHONI2, Japanese multi-centric prospective study. This study is the first randomized controlled trial to show the benefit of shunt surgery in iNPH patients, and also the first high-level evidence of the efficacy of LP shunt and validity of DESH as a biomarker for iNPH.

E-14-1

Introduction: importance of iNPH for neurological practice



Department of Molecular Pathobiology of Brain Diseases (Neurology), Kyoto Prefectural University of Medicine

○Takahiko Tokuda

Idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH) is becoming important in neurological practice, because it is difficult to distinguish from other neurological or non-specific conditions causing gait disturbance, dementia and urinary incontinence in the elderly population. The multicenter prospective cohort study named SINPHONI confirmed the diagnostic usefulness of MRI findings of narrowed CSF spaces in the high convexity and increased CSF spaces in the Sylvian fissure and basal cistern of iNPH patients. This peculiar contrast in the subarachnoid space in iNPH patients is now named as disproportionately enlarged subarachnoid space hydrocephalus (DESH). The second edition of the Japanese Guidelines published in 2011 has thus regarded DESH as a cardinal feature in the diagnosis of iNPH. The morphological features of DESH cannot be explained by the classical theory of CSF circulation (CSF bulk flow theory), which assumes that CSF is produced at choroid plexuses in the ventricles, flows unidirectionally through ventricles and subarachnoid spaces, and finally absorbed at the arachnoid villi into superior sagittal sinus. Recently, this bulk flow theory is challenged by new ideas, which claims that CSF is not circulating or absorbed from arachnoid villi, but absorbed from capillaries of the brain surface to vasculature or excreted through arterial walls and cribriform plate to cervical lymph nodes. It is now necessary for us neurologists to reconsider the CSF physiology.

In this symposium, we will discuss recent progress in the clinical and basic researches on iNPH in order to understand up-to-date CSF physiology, pathophysiology of iNPH and important information for the adequate management of patients with iNPH.

《略歴》

RESEARCH AND PROFESSIONAL ACTIVITIES:

- 1984-6 Entered Dept. of Neurology, Shinshu University School of Medicine
- 1993-1995 Visiting Scholar, Dept. of Molecular Biology, Tokyo Institute of Psychiatry, Tokyo
- 1997-1999 Postdoctoral fellow, Dept. of Pathology (Prof. Blas Frangione), New York University School of Medicine, USA.
- 2005-2011 Assistant Professor, Dept. of Neurology, Kyoto Prefectural University of Medicine
- 2011-2013 Associate Professor, Dept. of Molecular Pathobiology of Brain Diseases (Neurology), Kyoto Prefectural University of Medicine
- 2014-present Professor, Dept. of Molecular Pathobiology of Brain Diseases, Kyoto Prefectural University of Medicine

PROFESSIONAL AND SOCIETY MEMBERSHIPS:

- Board Member
- 2009 Representative, The Japanese Society of Neurology
- 2010 Councilor, The Japan Society for Dementia Research
- 2012 Director, The Japanese Society of Normal Pressure Hydrocephalus

MAJOR RESEARCH INTERESTS

1. Biomarkers for neurodegenerative diseases
2. Protein chemistry of biofluids and brains of neurodegenerative diseases
3. Drosophila models of familial ALS

教育講演 E-14 : Don't miss it: the up-to-date information useful in the management of iNPH, and its importance for neurological practice

5月23日 (土) 8:00~10:00 第4会場(朱鷺メッセ 3階 301)

E

E-14-2

Why and how neurologist should be involved in caring of iNPH patients



Sahlgrenska Academy, University of
Gothenburg, Sweden
○Carsten I. Wikkelsø

Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus (iNPH) is a common and heavily underdiagnosed disorder affecting the elderly.

The prevalence is around 2 % of all people older than 65 years (data from Japan and Sweden). iNPH is one of the few treatable causes for dementia, constituting around 5 % cases.

To correctly diagnose iNPH is therefore of outmost importance; the most important differential diagnoses being subcortical vascular dementia (Binswanger's disease), Parkinson's disease, unspecified cortical atrophy with ventricular enlargement and Multiple system atrophy, all familiar to neurologists. The phenotype of iNPH is characterized by typically related gait disturbance and cognitive deficiencies, postural dysfunction, disturbance of tonus and urge/incontinence. Vascular related symptoms are frequent.

The diagnostic criteria for iNPH (Japanese and European/ American) require a combination of clinical symptoms and signs together with certain radiological changes like enlargements of the ventricular system. Certain differences between the 2 criteria exist.

Selecting patients diagnosed with iNPH for surgery requires knowledge of the symptomatology and the most typical radiological features. Several supplementary methods for selecting those patients who respond to shunt therapy have been developed and evaluated. CSF dynamic methods are used worldwide but need to be interpreted wisely before applied for excluding patients from shunt surgery as shown in the European Multi-center study.

Knowledge of the most common complications to shunt surgery is crucial for those physicians that take care of iNPH patients. Many complications are silent, while proper routines for follow up and optimization of shunt function are necessary.

The result of surgery is favorable in more than 80 % of the iNPH patients, increasing the patients' ability in all impaired functions and the quality of life to nearly the level of elderly healthy persons.

《略歴》

CARSTEN ILLUM WIKKELSO: CURRICULUM VITAE :
Professor emeritus in Neurology, Sahlgrenska Academy, Institute of Neuroscience and Physiology, University of Gothenburg and Sahlgrenska University Hospital, Gothenburg, Sweden.
Former Chairman of the Institution of Clinical Neuroscience, Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg,
President of "Hydrocephalus2007", Gothenburg, Sweden2007.
Inaugurator of the International Society of Hydrocephalus and CSF disorders (ISHCSF) and the first president 2008-2010
Former president of Nordic Hydrocephalus Academy
Co-editor for Acta Neurologica Scandinavica
The research has been dedicated pathophysiological, diagnostic and therapeutic aspects of different CSF dynamic and biochemical related disorders, especially Normal Pressure Hydrocephalus (NPH) and degenerative CNS disorders.
The thesis, "Cerebrospinal Fluid Proteins in Degenerative Neurological Disorders" was defended in 1982.
Through the years biochemical changes, of importance for diagnosing different disorders like Alzheimer's disorder and NPH, have been published. Several studies have described the characteristic phenotype of NPH, illuminating pathophysiological and diagnostic and predictive aspects including data on prevalence and the natural cause, and presentation of a new iNPH scale for scoring severity and outcome after shunting. Recent studies have addressed the evaluation of different CSF dynamic and biochemical methods for prediction of outcome after shunt therapy of NPH and identification of the best treatment of NPH patients.

E-14-3

A genetic risk factor for idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH)



Department of Neurology, Hematology,
Metabolism, Endocrinology and Diabetology, Yamagata
University Faculty of Medicine
○Takeo Kato, Hidenori Sato, Yoshimi Takahashi

Idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH) is clinically important as a treatable gait disturbance and/or preventable dementia by shunt operation. iNPH usually occurs as a sporadic onset; however, genetic factor(s) is suggested to be involved in the pathogenesis of iNPH because of the presence of familial onset (two or more patients with NPH in a single family) of the disease, whose clinical and brain MRI features are indistinguishable from those of iNPH. Up to the present time, the genetic risk factor(s) for iNPH remains undetermined. We have recently reported that approximately 1% of the elderly people living in a Japanese community showed asymptomatic ventriculomegaly with features of iNPH on MRI (AVIM), which may represent a preclinical stage of iNPH, and 0.5% of the elderly population showed symptomatic iNPH. Using DNA from peripheral blood of these subjects, we made a whole-genome analysis for copy number variations (CNV), and found that half of the subjects had a segmental copy number loss within the SFMBT1 (Scm-like with four MBT domains protein 1) gene. The copy number loss was heterozygous, and occurred at the 12 kb region within intron 2 of the SFMBT1 gene. Such genetic change was rare in control subjects: only one person was found to have the copy number loss among the 100 healthy Japanese individuals. Immunohistochemical examination of the human brain revealed that the SFMBT1 protein localized mainly in the arterial walls, the ependymal cells, and the epithelium of the choroid plexus, which play a crucial role in the secretion, flow, and absorption of cerebrospinal fluid. The present study suggests that a copy number loss within the SFMBT1 gene may be a genetic risk factor for iNPH. Further studies on SFMBT1 will contribute to the elucidation of molecular basis of iNPH.

《略歴》

1979 : Graduated from Yamagata University School of Medicine, Yamagata, Japan.
1984 - 1986 : Research Fellow in Division of Neuropathology, Montefiore Medical Center, New York, USA.
1992 : Visiting Researcher in ALS Association, San Francisco, USA.
1997 - present: Professor and Chairman of the Department of Neurology, Hematology, Metabolism, Endocrinology and Diabetology, Yamagata University Faculty of Medicine, Yamagata, Japan.

教育講演 E-14 : Don't miss it: the up-to-date information useful in the management of iNPH, and its importance for neurological practice

5月23日 (土) 8:00~10:00 第4会場(朱鷺メッセ 3階 301)

E

E-14-4

Randomized controlled trial of lumbo-peritoneal shunt for iNPH: SINPHONI-2



Department of Behavioral Neurology and Cognitive Neuroscience, Tohoku University Graduate School of Medicine

○Etsuro Mori

The designation of disproportionate enlarged subarachnoid space hydrocephalus (DESH) greatly improved our recognition of idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH), as well as the publication of clinical guidelines. Although lumbo-peritoneal (LP) shunt is now increasingly applied to patients with iNPH in Japan, high-level evidence supporting the benefits of LP shunt is lacking. Furthermore, the diagnostic validity of DESH as a biomarker of shunt-responsive iNPH needs confirmation. We investigated benefits of LP shunt for patients with iNPH of the DESH features in a randomized controlled trial. Eighty eight iNPH patients were randomly assigned to either the immediate shunt group (n = 46), in which LP shunt surgery was undertaken immediately after randomization, or the postponed shunt group (n=42), in which LP shunt was awaited for 3 months after randomization giving physical exercise. Both groups were evaluated at recruitment and 3 months after randomization, and 6 and 12 months after the surgery. The primary outcome measure was the modified Rankin scale (mRS), and the secondary outcomes included the iNPH grading scale and other relevant measures. All the efficacy measures were performed by specialists other than the attending neurosurgeons. At 3 months after the randomization, the proportion of patients who improved more than 1 level on the mRS was significantly higher in the immediate shunt group (69.6%) than the postponed group (4.8%). At 12 months after the shunt, two groups were almost comparable. Serious adverse events directly related to the shunt occurred in 11.5% of the patients in 12 months after shunt. The present study is the first randomized controlled trial to show that patients with iNPH benefit from shunt surgery in terms of functional status and triad symptoms. It is also the first to show the efficacy of LP shunt in patients with iNPH. Furthermore, the present study confirmed the value of DESH as a biomarker.

《略歴》

1977年神戸大学医学部卒業, 神戸大学医学部附属病院研修医
 1982年神戸大学大学院医学研究科内科学系博士課程修了, 医学博士
 1992年兵庫県立姫路循環器病センター神経内科医長
 1990年スクリプス・クリニック研究財団研究員
 1993年兵庫県立高齢者脳機能研究センター臨床研究科長・診療部長
 1999年同附属病院副院長
 2003年より現職
 専門分野は, 神経内科学, 行動神経学, 脳血管障害, 認知症性疾患, 高次脳機能障害
 日本脳卒中学会理事, 高次脳機能障害学会理事, 日本神経心理学会理事,
 神経精神医学会理事, 正常圧水頭症学会理事
 日本神経学会専門医, 日本脳卒中学会専門医, 日本認知症学会専門医

教育講演 E-15 : Current therapeutic management of bacterial meningitis

5月23日 (土) 8:00~10:00 第12会場(ホテル日航新潟 4階 朱鷺A)

E

教育講演

Chairs :

Satoshi Kamei (Division of Neurology, Department of Medicine, Nihon University School of Medicine)

Tatsufumi Nakamura (Department of Social Work, Faculty of Human and Social Studies)

Bacterial meningitis (BM) can present as an acute fulminant disease that progress rapidly in a few hours or a subacute infection that progressively worsens during several days. The mortality rate with BM and the frequency of neurologic sequelae among those who survive are high. BM is thus a life-threatening neurological emergency.

Infectious Diseases Society of America (2004) and European Federation of Neurological Societies (2008) reported initial management approach of BM. The guidelines for the clinical management of BM in Japan were published in 2007, and the revision was also published in December 2014. These initial managements for BM differ for every country.

The reasons for the difference of the initial management are based on the following strategies. The choice of specific antimicrobial agents for initial treatment is based on the current knowledge of antimicrobial susceptibility patterns of these pathogens in the area. For initial treatment, the assumption should be that antimicrobial resistance is likely. The choice of empirical antibiotic in BM may be influenced by a number of factors, including patient's age, systemic symptoms and local pattern of bacterial resistance.

Today, we invited Abhijit Chaudhuri MD, DSc., FRCP, FACP (Department of Neurology, Essex Centre for Neurological Sciences, Queen's Hospital) in this symposium. He is the first author in the above-mentioned European guideline of BM (2008) and will present about "Advances in treatment of bacterial meningitis". We also invited Prof. Mitsuaki Hosoya (Department of Pediatrics, Fukushima Medical University), Harumi Ishikawa MD (Division of Neurology, Department of Medicine, Nihon University School of Medicine), and Prof. Akihiko Saito (Department of Pediatrics, Niigata University School of Medicine). These three Japanese researchers are top experts of BM in Japan and committee members of Japanese guideline for BM 2014.

We hope all of you will enjoy this exciting symposium.

E-15-1

Advances in the Treatment of Bacterial Meningitis



Queen's Hospital, NHS England, UK

○Abhijit Chaudhuri

The real advance in the treatment of bacterial meningitis is the recognition of the importance of an early diagnosis and treatment with intravenous antibiotics. *Streptococcus pneumoniae* continues to be the major bacterial pathogen of acute bacterial meningitis worldwide that still carries a significant mortality (up to 40% in children and 20% in adults). There is an increasing challenge of new pathogens and antibiotic resistance of known species in the treatment of bacterial meningitis. High dose early corticosteroid (Dexamethasone) therapy reduces mortality in *Streptococcus pneumoniae* meningitis, but not in meningitis due to *Haemophilus influenzae* or *Neisseria meningitidis*. Corticosteroids also reduce hearing loss in children only with *Haemophilus influenzae* meningitis. However, the benefit of early corticosteroid treatment was best appreciated in high income countries and steroid benefit remains uncertain in resource-poor countries.

There have been few studies of new biomarkers and therapeutic interventions in bacterial meningitis. The use of CSF-lactate as a differential marker to distinguish bacterial from aseptic meningitis appears promising. Glycerol is the only osmotic diuretic to have undergone randomised evaluation in bacterial meningitis but failed to show any benefit on death and a modest benefit in preventing deafness. Moderate hypothermia did not improve outcome in patients with severe meningitis in a recent study and the practice might be harmful. Fluoroquinolones reach a high CSF concentration and may have a role in the treatment of multidrug-resistant bacterial meningitis and for patients with allergy to penicillins and cephalosporins, but these are not yet recommended as standard therapy in the absence of prospective clinical trials. However, there has been a growing recognition of the benefit of preventing bacterial meningitis by immunisation of population against meningococcus, pneumococcus and *Haemophilus influenzae* in appropriate age groups.

《略歴》

Abhijit Chaudhuri is a Consultant Neurologist based at the Queen's Hospital in Romford (Essex Centre for Neurological Sciences). He joined the department from his previous post of Senior Lecturer in Clinical Neurosciences in the University of Glasgow. Neurological infections, Neuroimmunology and Neuroinflammation are areas of his major clinical and research interests. He worked with the Infectious Diseases Task Force of the European Federation of Neurological Societies (now part of the European Academy of Neurology) and chaired a working group in developing the current European guidelines on the management of community acquired acute bacterial meningitis. He is a co-contributor and author of several published guidelines on viral encephalitis. He is the lead author of the British Medical Journal's annually updated Point of Care review on fungal meningitis. He has presented his work in treatment-refractory tuberculous meningitis in professional societies.

Abhijit leads the local service on Neuroinflammation, Neuroimmunology and post-viral fatigue. He is a member of the NHS England's Clinical Reference Group in Clinical Neurosciences and Association of British Neurologists' subspecialist group on Multiple Sclerosis. He has been a Principal Investigator in several Phase II, Phase III and Phase-IV clinical trials of relapsing-remitting multiple sclerosis, restless legs syndrome, epilepsy and Parkinson's disease.

教育講演 E-15 : Current therapeutic management of bacterial meningitis

5月23日 (土) 8:00~10:00 第12会場(ホテル日航新潟 4階 朱鷺A)

E

E-15-2

Clinical management of child patients with bacterial meningitis in Japan



Department of Pediatrics, Fukushima Medical University

○Mitsuaki Hosoya

Initial symptoms of bacterial meningitis in children are sometimes unrepresentative, and often mild especially in infant. In children, therefore, bacterial meningitis should be suspected from ordinary and unrepresentative symptoms.

Antibiotics for the initial treatment would be selected empirically, when the causative microbe of bacterial meningitis is unknown. For newborn, combination of ampicillin and cefotaxime is recommended because group B streptococcus and escherichia coli are frequent, and listeria is occasional. For children of 4 months or over, combination of "panipenem/betamipron or meropenem" and "ceftriaxone or cefotaxime" is recommended because haemophiles influenza and streptococcus pneumonia are frequent and the penicillin-resistance is common in both. In case of poor response, vancomycin should be added. For infant of 1 month to 4 months, the same combination as for children of 4 months or over is selected, because haemophiles influenza and streptococcus pneumonia cause occasionally in addition to group B streptococcus and escherichia coli.

When the causative microbe is isolated and its sensitivity to antibiotics is identified, the selection of antibiotics should be modified adjusting to the sensitivity.

Recently, occurrence of bacterial meningitis in children is decreasing, as haemophiles influenza type b vaccine and pneumococcal conjugate vaccine are included in routine immunization in Japan.

《略歴》

Mitsuaki HOSOYA, MD PhD

Professor and Chair
Department of Pediatrics
Fukushima Medical University School of Medicine

Education
1977-1983 Fukushima Medical University School of Medicine, Fukushima, Japan

Post-graduate training
1983-1986 Department of Pediatrics, Fukushima Medical University Hospital, Fukushima, Japan

Work and Research Experiences
1986-1989 Research Associate, Department of Microbiology, Fukushima Medical University, Japan
1989-1991 Research Associate, Rega Institute for Medical Research, Leuven Catholic University, Leuven, Belgium
1991-1993 Associate Lecturer, Department of Microbiology, Fukushima Medical University, Japan
1993-1998 Associate Lecturer, Department of Pediatrics, Fukushima Medical University, Japan
1998-2007 Lecturer, Department of Pediatrics, Fukushima Medical University, Japan
2007- Professor and Chair, Department of Pediatrics, Fukushima Medical University, Japan

E-15-3

Clinical management of adult patients with bacterial meningitis in Japan



Division of Neurology, Department of Medicine, Nihon University School of Medicine

○Harumi Ishikawa, Satoshi Kamei

Bacterial meningitis (BM) can present as either an acute fulminant illness that progresses rapidly over a few hours or a subacute infection that progressively worsens over several days. In Japan, the annual number of inpatients presenting BM in 2000 was estimated as 1532 ± 435 (12.4 ± 3.5 per million population). Of these, adult patients with BM were estimated to represent 29%, approximately 400-500 individuals. Haemophilus B conjugate vaccine was introduced in 2008, and Pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) was introduced in 2009. Public expenditure support for child vaccination was started in 2013, and the vaccination rate has been rapidly improving, now reaching 90% or more. In addition, from November 2013, PCV7 was changed to PCV13 to cover a wider serotype. The mortality rate among adults with BM and the frequency of neurological sequelae among those who survive are 15-35% and 10-30%, respectively, which remains high despite advances in antimicrobial agents. Improvement of outcomes represents the most important problem in the treatment of BM. To achieve such improvements, revised guidelines for the clinical management of BM in Japan were published in 2014. The choice of specific antimicrobial agents for initial treatment in BM is influenced by a number of factors, including patient age, systemic symptoms, and local patterns of bacterial resistance. Therefore, clinical guidelines for BM differ between countries. In the revised guidelines, antimicrobial agents based on current knowledge of the epidemiology in Japan are recommended. If no epidemiological evidence was available for Japan, a committee investigated and obtained data. BM represents a life-threatening neurological emergency, and patients with this disease require immediate medical assessment and appropriate treatment. Rapid diagnosis and treatment of BM reduces mortality and neurological sequelae. We will explain the revised guidelines for the clinical management of BM 2014, with a focus on adults.

《略歴》

PRESENT POSITION

2012-present Assistant Professor
Division of Neurology, Department of Medicine, Nihon University School of Medicine

EDUCATION

College/University:
1990-1995 M.D., Nihon University School of Medicine,
2000-2003 Ph.D. in Molecular Pathology from Nihon University School of Medicine

PROFESSIONAL AND SOCIETY MEMBERSHIPS

Board Membership:
2012 Japanese Society for Neuroinfectious Diseases
2013 The Japanese Society of Neurological Therapeutics

EDITORIAL ACTIVITIES

Clinical Guideline Board members:

- #1. Clinical guideline of bacterial meningitis (The Japanese Society of Neurology, The Japanese Society of Neurological Therapeutics and The Japanese Society for Neuroinfectious Diseases)
Members: 2005 - 2007, 2011 - present
- #2. Clinical guideline of Herpes simplex encephalitis (The Japanese Society of Neurology, The Japanese Society of Neurological Therapeutics and The Japanese Society for Neuroinfectious Diseases)
Members: 2013 - present

教育講演 E-15 : Current therapeutic management of bacterial meningitis

5月23日 (土) 8:00~10:00 第12会場(ホテル日航新潟 4階 朱鷺A)

E

教育講演

E-15-4

Vaccines for Bacterial Meningitis in Japan



Department of Pediatrics, Niigata University
 Graduate School of Medical and Dental Sciences/Pediatric
 Infectious Diseases, University of California, San Diego, USA
 ○Akihiko Saitoh

Vaccines for *Haemophilus influenzae* type b (Hib), *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* are currently available vaccines in Japan to prevent bacterial meningitis. Introduction of these vaccines has been delayed in Japan, as compared with the United States, the Hib vaccine was introduced 21 years later (1987 vs. 2008), 7-valent pneumococcal vaccine (PCV7) was introduced 10 years later (2000 vs. 2010), and meningococcal conjugate vaccine was introduced 10 years later (2005 vs. 2015) in Japan. This was called "vaccine gap", a term used during the last two decades to refer to the deficiencies of that program relative to programs in other developed countries. However, recent progress in the immunization program of Japan has begun to close the gap, along with progress in vaccine licensing, the government allocated a temporary national budget for the Hib vaccine and PCV7 in January 2011, and these vaccines were included in the national immunization program (NIP) when the law was revised in April 2013.

After fees were decreased for vaccination recipients, vaccination rates increased and the effectiveness of the vaccines was confirmed in data from selected populations. Analysis of data on Hib infection before (2008-2010) and after (2012) government financial support shows that Hib meningitis and invasive diseases (excluding meningitis) decreased by 92% and 82%, respectively. Data on pneumococcal diseases during the same time periods show that pneumococcal meningitis and invasive diseases (excluding meningitis) decreased by 71% and 52%, respectively. Serotype replacement by non-vaccine serotype pneumococcus was an issue and PCV7 was uneventfully replaced by 13-valent PCV in November 2013.

To maintain high vaccination rates of these vaccines, it is important to continue 1) to provide these vaccines in NIP without out-of-pocket expense, 2) to perform surveillance of invasive diseases by these organisms (and serotypes), and 3) to monitor safety of these vaccines.

《略歴》

1985-1991 MD, Niigata University, Niigata, Japan
 1991-1995 Resident, Pediatrics, St. Luke's International Hospital, Tokyo, Japan
 1995-1997 Research Fellow, Allergy and Clinical Immunology, Harbor-UCLA Medical Center, Torrance, CA, US
 1997-2000 Resident, Pediatrics, University Southern California, Los Angeles, CA, US
 2000-2003 Clinical Fellow, Pediatric Infectious Diseases, University of California, San Diego, CA, US
 2004-2008 Assistant Professor, Pediatric Infectious Diseases, University of California, San Diego, CA, US
 2008-2011 Director, Infectious Diseases, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan
 2011-Present Professor and Chairman, Pediatrics, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata, Japan

教育講演ベーシック B-01 : 明日からの臨床に役立つパーキンソン病診断 up to date

5月20日 (水) 9:50~11:50 第2会場(朱鷺メッセ 2階 メインホールB)



座長:

徳田隆彦(京都市立医科大学大学院医学研究科 分子
脳病態解析学 (神経内科学併任))

下 泰司(順天堂大学医学部 脳神経内科)

現在、パーキンソン病 (PD) 診断において必要な知識がつかないほど膨大となっている。たとえば、生化学的研究の発展に伴い数多くの家族性パーキンソン病の遺伝子が同定されてきた。しかしながら、本邦ではまだ報告のない病型もあり、これらの疾患を鑑別する際には、臨床病型、遺伝形式等の十分な理解及び知識の整理を行っていかねば難しい。さらに家族性パーキンソン病の中には臨床的にはPDと見分けがつかない臨床症状を呈するものの、病理学的な定義 (レビー小体/ α シヌクレインの発現) とはfitしない例も存在するため、これらを孤発性PDと同列に扱う事の疑問は以前から呈されている。また近年は神経変性疾患の進行抑制のための早期診断/治療方法の確立が重要視されている。特にPDでは、運動症状が発現した段階ですでに黒質ドパミンニューロンを中心とした神経変性はかなり進行しているため、運動症状発現以前のprodromalな時期の早期診断方法および進行を抑制することが可能となるような治療方法の確立が期待されている。その一助として、さまざまな疾患特異的なバイオマーカーが探索されている。画像診断では黒質ドパミンニューロン終末に存在するドパミントランスポーターを可視化するDAT-SPECTが本邦でも施行可能となり、今後早期診断のためのツールとしての役割が期待されているが、本邦ではPD診断におけるその位置づけはまだまだ不明瞭である。病理学的にはいわゆるBraak 仮説が提唱されて以来、中脳黒質に α シヌクレインが発現する前の病理学的な進展様式の解明が、前述の早期診断の観点からも注目されている。

今回の教育講演では、遺伝性パーキンソン病に関する臨床的な知識のまとめ、現在のPDの画像診断、バイオマーカー及び病理学的研究の現状を明示することにより、聴講して頂いた皆様には明日からのパーキンソン病診療に有用な知識の整理ができると考えている。

B-01-1

家族性パーキンソン病の臨床診断 up to date



順天堂大学医学部附属順天堂医院 脳神経内科

○西岡健弥, 船山 学, 吉野浩代, 李 元哲,
松島隆史, 服部信孝

近年遺伝性パーキンソン病 (PD) の分野はさらなる進歩を遂げている。現在まで遺伝子座22個、単離されているものは17個程あり、その各々について特徴的な臨床像を呈する。本年、我々の研究室から常染色体優性遺伝性パーキンソン病の4家系から次世代シーケンサーと連鎖解析にて、7p11.2に存在するcoiled-coil-helix-coiled-coil-helix domain containing 2; CHCHD2という新規遺伝子を同定した (1)。この遺伝子内に2つのミスセンス変異 (182C>T, Thr61Ile, 434G>A, Arg145Gln) を認めた。この変異を持つ家系は、原則認知症の併発はなく、レボドパへの反応は良好であり、高齢発症であり、比較的孤発型PDの病像に近い。その浸透率はほぼ100%に近く、今後孤発型PDの有力な疾患病態モデルとなる可能性を秘めている。

若年性パーキンソンニズムを呈する遺伝子として、本年WDR45の遺伝子変異を持つ7例を発表した (2)。7例はいずれも女性であり、X染色体に連鎖するde novo変異である。この遺伝子は、精神発達遅滞を背景に、いずれも30歳前後でrigid-akinesia parkinsonismや運動症状が顕在化するようになり、少量の抗パーキンソン病薬によく反応する。一見、精神発達遅滞と若年性PDが併発したかのようにも見える。頭部MRIにて中脳脚や淡蒼球にT2WIにて低信号を呈し、進行とともに大脳皮質の萎縮が目立つようになる。脳内鉄沈着疾患とミトコンドリア変性、これによる神経変性から一つの病態メカニズムが考えられる。若年性パーキンソン病と間違われやすいケースに、MAPT N279K変異もあり、その患者群についても解説する。

多系統萎縮症の原因遺伝子であるCOQ2が本邦より同定された (3)。我々の研究室からも2名の遺伝子変異を持つ患者が同定された。その表現型はMSAと異なり、一方が若年性PD、または高齢発症の進行性核上性麻痺であった。COQ2変異の臨床像には多様性があり、人種差もある。COQ2は多系統萎縮症のみならず、様々な神経変性疾患に影響を与える遺伝子の可能性がある。

自験例や我々の研究室からのデータをもとに、最近の遺伝性PDの臨床像について解説をする。

References

1. Funayama M, Ohe K, Amo T, et al. Lancet Neurol. 2015 Mar;14(3):274-82.
2. Nishioka K, Oyama G, Yoshino H, et al. Neurobiol Aging. 2015 Jan 30.
3. Mitsui J, Tsuji S, et al. N Engl J Med. 2014 Jul 3;371(1):82-3.

《略歴》

1999年	東京医科大学医学部卒業
2000年	順天堂大学医学部附属順天堂医院 脳神経内科入局
2004~2007年	順天堂大学大学院 神経学教室
2008~2009年	Mayo Clinic Jacksonville, Department of Neuroscience, Matthew Farrer lab. 研究員
2010年	順天堂大学医学部附属 浦安病院 脳神経内科 助教
2013年	順天堂大学医学部附属 順天堂医院 脳神経内科 准教授

教育講演ベーシック B-01 : 明日からの臨床に役立つパーキンソン病診断 up to date

5月20日 (水) 9:50~11:50 第2会場(朱鷺メッセ 2階 メインホールB)



B-01-2

パーキンソン病の画像診断 up to date

千葉大学大学院医学研究院神経内科学

○平野成樹



パーキンソン病の神経画像研究は臨床において、診断や症候連関、進行度を評価するバイオマーカー等として役立って来た。パーキンソン病の臨床研究では、黒質線条体ドパミン神経脱落を可視化したドパミン節前神経イメージングが、パーキンソン病の臨床研究では多角的評価の一部として寄与するところが大きい。ドパミン節前神経画像で用いられる放射性トレーサーには、芳香族-L-アミノ酸脱炭酸酵素によるドパミン代謝測定する ^{18}F -fluoro-L-dihydroxyphenylalanine: ^{18}F -DOPAなど、ドパミンを再取り込みするドパミントランスポーターを測定する ^{123}I -FP-CIT等と、小胞モノアミントランスポーターを測定する ^{11}C -dihydrotetrabenazine (^{11}C -DTBZ)等がある。いずれの物質もドパミン節前神経終末に存在し特定の機能がある。これらのドパミン節前神経画像研究は、診断や症状進行、ドパミンと症候等について多くの知見をもたらした。しかし、臨床的にはパーキンソン病と診断されても、ドパミン節前神経イメージングで正常を示す一群が存在(scans without evidence of dopaminergic deficits: SWEDDs)し、また臨床試験の結果との乖離が認められるなど幾つかの問題点も浮かび上がってきた。また定量法においても関心領域法や全脳評価など様々評価法があり一長一短があるため判読においては注意が必要である。

一方、大脳基底核路の病態を考える上で、神経細胞同士が結合連絡し合うこともあり、大脳内のマクロネットワークを障害として捉える事が出来る脳血流・代謝画像の存在が重要である。このようなネットワーク解析はパーキンソン症候群の診断において現在においても有効であり、また治療効果や進行度の客観的評価にも用いることができる可能性を秘めている。その上、種々の放射性リガンドを用いれば、アセチルコリン神経系・ノルアドレナリン神経系・セロトニン神経系などの神経伝達物質や β アミロイドやタウなどの脳内異常蓄積蛋白をin vivoで評価することができる。これら手法によって、今後画像研究は病理学的結果の裏付けを臨床に推定していくための根拠として用いていくことが出来るものと期待される。本講演ではパーキンソン病の脳PET/SPECT画像研究について、診断や症候連関などを中心に概説する。

B-01-3

パーキンソン病とその関連疾患の生化学的バイオマーカー: up to date

京都府立医科大学大学院医学研究科 分子脳病態解析学 (神経内科学併任)

○徳田隆彦



パーキンソン病(PD)は α -シヌクレイン(α S)が凝集・蓄積することで発症し、 α Sの蓄積開始から運動症状の発現までに数年から数十年を要する。病理学的にも、 α S病理は黒質よりも先に延髄背側から始まり、それが上行性に進展する。この脳内進展の分子基盤として、凝集した α Sが神経細胞間の伝播現象によって広がっていくという仮説が注目を集めている。運動症状の発現前に α Sの伝播を阻害できれば、PDの発症を予防する先制医療が可能になる。そのためには、運動症状発症前の診断を行う的確なバイオマーカーの確立が不可欠である。PD診断の生化学的バイオマーカーに関しては、我々を含めた複数のグループが、PD患者では髄液(CSF)中の α S濃度が有意に低下していることを報告しているが、対照群とのoverlapが大きく特異度が低いために、CSF α S (total α S濃度)単独ではPDの診断は難しい。また、運動症状発症前におけるCSF α S定量の有用性については検討が不十分である。現在、欧米ではPPMI(Parkinson's Progression Markers Initiative)と称される前向き多施設共同研究によってprodromal stageにおけるバイオマーカー研究が始まっている。CSFのtotal α S濃度がPD群と対照群の間でoverlapが大きいのは、 α Sが正常でも分泌されている蛋白であることによると考えられる。その意味では、より病態発現に近い分子である α Sオリゴマーあるいは α Sプロトフィブリルの定量系の開発が必要であり、我々は既にCSF中の α Sオリゴマーの定量がPD診断に有用であることを報告している。また、今後の α S研究に関しては、どのような α S分子種(オリゴマーあるいはプロトフィブリルの分子量、分子構造)が神経細胞毒性を有するのかを明らかにすることがとくに重要である。そのようなPD特異的な神経細胞障害性 α S分子種が明らかになれば、より特異的で発症前診断が可能なバイオマーカーとして期待されるだけでなく、新規の分子標的治療のターゲットにもなり得ると考えられる。2014年に米国の国立神経疾患・脳卒中研究所は、今後のPD研究における最重要課題として9項目を挙げている。その中にも、バイオマーカーを含むprodromal PDの特徴と自然歴を明らかにすること、 α S蓄積を定量するPET imaging agentsやアッセイ法の開発、などが含まれている。

今回の教育講演では、 α S以外およびそれ以外の候補分子を含めて、PDおよびその関連疾患の生化学的バイオマーカーの最新知見を紹介したい。

《略歴》

1998年3月 千葉大学医学部卒業
1998年4月 千葉大学医学部附属病院神経内科研修医
1999年10月 ロンドン大学神経研究所(Queen square)学位
2000年4月 国立療養所千葉東病院
2003年4月 千葉大学大学院神経病態学(神経内科)、放射線医学総合研究所画像医学部
2006年10月 米国ニューヨーク州Feinstein医学研究所留学
2008年10月 JR東京総合病院脳神経内科 医長
放射線医学総合研究所分子イメージング研究所
分子神経イメージングプログラム 客員研究員
2011年4月 千葉大学医学部附属病院神経内科 特任助教
2012年4月 同 助教
2014年2月 同 講師

《略歴》

1978年 京都教育大学教育学部附属高校卒業
1984年 信州大学医学部卒業、信州大学医学部附属病院・研修医(第三内科:柳澤信夫教授)
1992年 信州大学医学部附属病院・助手(第三内科)
1993年 東京都精神医学総合研究所・客員研究員
1995年 信州大学医学部附属病院・助手(第三内科)
1997年 NY大学病理学講座(B.Frangione教授)留学・postdoctoral fellow
1999年 信州大学医学部附属病院・助手(第三内科)
2001年 信州大学医学部附属病院・専任講師(第三内科)
2002年 信州大学加齢適応研究センター・助教授
2005年 京都府立医科大学神経内科学・講師
2011年 京都府立医科大学分子脳病態解析学(神経内科学併任)・准教授
2014年 京都府立医科大学分子脳病態解析学・教授(神経内科学併任准教授)
所属学会
日本神経学会(認定専門医・代議員・指導医・学術委員)、日本認知症学会(評議員・指導医)、日本正常任水頭症学会(理事)、日本神経治療学会、MDSJ、日本脳血管・認知症学会、レビー小体型認知症研究会
趣味・特技
空手(日本空手協会公認初段)、スキー(京都府立医科大学大学院スキー・スノーボード部代表)

教育講演ベーシック B-01 : 明日からの臨床に役立つパーキンソン病診断 up to date

5月20日 (水) 9:50~11:50 第2会場(朱鷺メッセ 2階 メインホールB)



B-01-4

パーキンソン病の病理診断 up to date



東京都健康長寿医療センター 神経内科・神経病理学研究 (高齢者ブレインバンク)

○仙石鍊平

パーキンソン病の主たる臨床症状である筋固縮、動作緩慢等の運動症状の責任病巣は、中脳黒質緻密層の神経細胞死である。この神経細胞死の変性過程においてレビー小体の出現を認める。レビー小体の主要構成成分は α -synuclein タンパク質が異常リン酸化を受けて線維・凝集して形成されたものである。現在、レビー小体関連構造物は抗リン酸化 α -synuclein 抗体を用いた免疫組織化学染色により以前よりはるかに鋭敏に検出することが可能である。

パーキンソン病の病理の肉眼的所見の特徴は粗大な脳萎縮を認めないことが知られていたが、嗅球・嗅索が萎縮することが判明してきている。

α -synuclein 関連病理がパーキンソン病においてどのような分布をとるのか、どのように進展しているのかについては、脳幹を上行して進展していくという Braak 博士の論文が広く知られている。しかしこの論文には検索が行われていない箇所が存在しているのも事実であり、またこの上行進展以外の経路が存在することも判明してきている。さらに、脳以外の部位においてどのように α -synuclein 関連病理が出現し進展していくのか、いくつかの研究報告はあるもののパーキンソン病を全身の疾患としてとらえ α -synuclein 関連病理発現を検索した報告はない。

今回、パーキンソン病の脳内における α -synuclein 関連病理の出現、進展について最初に概説し、脳以外の部位での同病理の発現・進展については MIBG 心筋新地グラフィックと心臓左心室前壁の病理等パーキンソン病補助診断ツールと対比して概説する。

《略歴》

平成11年 東京慈恵会医科大学医学部卒業
 平成11年 東京都済生会中央病院 研修医
 平成14年 横浜労災病院 神経内科 専修医
 平成20年 東京慈恵会医科大学大学院卒業、医学博士号取得
 平成20年 Columbia University Medical Center, USA
 平成22年 東京慈恵会医科大学附属病院神経内科 病棟医長
 平成24年 東京慈恵会医科大学神経内科 講師
 平成25年 東京都健康長寿医療センター 神経内科医長
 現在に至る

[専門医]

日本神経学会専門医・指導医、日本脳卒中学会専門医、日本認知症学会専門医・指導医

[所属学会]

日本神経学会、日本脳卒中学会(評議員)、日本神経病理学会、日本自律神経学会(評議員)、日本末梢神経学会(評議員)など

[賞罰]

米国神経病理学会 Moore 賞, USA 2008
 長寿科学振興財団 若手研究奨励事業 会長賞, 2009
 慈恵医師会研究奨励賞, 2009

教育講演ベーシック B-02 : 認知と行動の神経内科学

5月20日 (水) 13:15~15:15 第2会場(朱鷺メッセ 2階 メインホールB)



座長:

森 悦朗(東北大学病院 医学系研究科高次機能障害学)

大槻美佳(北海道大学大学院 保健科学研究院)

本シンポジウムは、認知・行動に関する症候学(行動神経学)について、様々な角度からの切り口で、その魅力と重要性をお伝えすることを目的としている。様々な視点を提供するため、演者は卒後10年の若手からベテランまでの幅広い層とし、脳血管障害から変性疾患までの様々な疾患について取り上げる構成とした。

内容としては、まず、行動神経学の位置づけと、本邦における現状の問題提起で開始する。次に、昨今話題となっている原発性進行性失語の見方、実際の所見とその経過から、神経心理学的所見の有用性と展望を提示する。3つ目には、脳血管障害の臨床において、症状-病巣の関係を、その「不一致の場合」という視点から、画像所見や他の検査データとの関係を交えて切り込んでゆく。次に、レビー小体病の幻視に関する新しい評価方法やその病態解明のトピックスが提示される。最後に、若手神経内科医の立場から、実際の症例に、行動神経学の視点をどう生かしていったかの検討を軸に、行動神経学の魅力と可能性を示す。これらの話題は、実際の患者における欠損症状や陽性症状の見方・評価方法、そして、それらが臨床にどう生きてゆくのかに関する行動神経学のエッセンスとも言える。

これまで漠然と「わかりにくいあるいはテストを行う分野」と誤解されてきた高次脳機能障害の臨床が、まぎれもない神経学の主要な一分野であり、いかに有用な、必要不可欠な領域であるかを少しでもお伝えできれば、座長としてこの上ない喜びである。

B-02-1

神経内科における行動神経学の位置

東北大学大学院医学系研究科高次機能障害学

○森 悦朗



多くの大脳の疾患は認知・行動面の症候、すなわち高次脳機能障害をきたす。超高齢社会において認知症性疾患と脳血管障害は、有病者数から中心であり、大きな関心事になっている。従って神経内科において認知・行動の診療は必須どころか、最も大きな領域であるはずである。認知・行動面の異常に関する症候学は、運動障害などと同様に神経内科学において重要な症候学である。すなわち症候を検知し、分析し、さらに脳の損傷と症候との関係を理解することは、診断においても治療の評価においてもきほんてきな技術である。しかし現状は、簡単なテストを行っているにすぎないか、心理士や療法士に任せきりとなっているのではないだろうか。また研究領域としても、高次脳機能の解明は現在最も力が込められている分野だが、そこに取り組んでいる神経内科医は多くはない。行動神経学は、認知、行動、情動を含む精神活動の神経過程の病理と臨床(脳疾患)を扱う神経学の中のsub-specialtyであり、びまん性あるいは多巣性損傷(譫妄や認知症)、局所性損傷による症候(健忘、失語、失行、失認)、神経学的疾患(脳血管障害、てんかん、外傷性脳損傷など)における精神症状・行動異常を扱う。米国では、神経内科のサブスペシャリティとして行動神経学が確立され、多くの専門医が育ってきている。この講演では、本邦における行動神経の現状を考察するとともに、基本的な症候形成の概念、診察技法について解説し、行動神経学への魅力を伝え、その導入としたい。

《略歴》

1977年神戸大学医学部卒業、神戸大学医学部附属病院研修医
 1982年神戸大学大学院医学研究科内科学系博士課程修了、医学博士
 1992年兵庫県立姫路循環器病センター神経内科医長
 1990年スクリプス・クリニック研究財団研究員
 1993年兵庫県立高齢者脳機能研究センター臨床研究科長・診療部長
 1999年同附属病院副院長
 2003年より現職
 専門分野は、神経内科学、行動神経学、脳血管障害、認知症性疾患、高次脳機能障害
 日本脳卒中学会理事、高次脳機能障害学会理事、日本神経心理学会理事、神経精神医学会理事、正常圧水頭症学会理事
 日本神経学会専門医、日本脳卒中学会専門医、日本認知症学会専門医

教育講演ベーシック B-02 : 認知と行動の神経内科学

5月20日 (水) 13:15~15:15 第2会場(朱鷺メッセ 2階 メインホールB)



B-02-2

原発性進行性失語

北海道大学大学院 保健科学研究院

○大槻美佳



【背景・目的】 原発性進行性失語 (PPA)は、現在3型:①流暢/失文法型 (PNFA)、②意味型(SD)、③ロゴペニック型(LPA)に分類され、診断基準が提唱されている (Gorno-Tempini et al. 2011)。しかし、この診断基準には様々な問題点がある。1つには、個々の診断基準に使用されている言語症状の用語 (例えば、「非流暢性発話」「失文法的発話」など)の定義自体が明確にされていない点がある。また、2つ目には、この3型のいずれにもあてはまらない症例があること、3つ目には、診断基準が論理的に排他的定義になっていないため、定義に則れば2つの型のどちらにも入る症例が存在してしまうことなどである。また、同じ型に分類されても、症状・経過に大幅なバリエーションが出てくる可能性を含んでいる点も問題である。そこで、今回はPPAの症状の詳細、画像所見および経過・予後を検討し、診断基準の問題点を考慮しつつ、より合理的で実用的な診断ポイントを考察した。【対象】 脳血管障害やその他の脳損傷の既往のない右利きPPA患者36名(53-82歳、平均68.3歳、男18、女18)。【方法】 神経学的所見、発話、失語型、全般的知的機能、その他の随伴症状 (口部顔面失行、前頭葉機能障害、嚥下障害の有無など)、および画像 (MRI, SPECT)を経時的に検討した。【結果・結論】 1. PNFA群は24例あり、a. ブローカ失語/超皮質性運動失語を呈する群、b. 前部弁蓋部症候群、c. 純粋失構音のみの群、d. 純粋失構音と失調症状を呈する群、e. 純粋失構音に拙劣症あるいは軽度の一側性のパーキンソンニズムを呈する群の5群に分類できた。鑑別には、失構音の有無、シラリア、喚語障害の有無などが重要であり、それぞれ左中心前回、前頭前野、下前頭回の病巣との関連が示唆された。2. SD群は5例あり、語義失語の症候・経過はほぼ一定であった。3. LPA群は7例あり、失語型として、伝導失語、音韻性失名辞に喚語障害が加わった病像を呈した。また、喚語障害、音韻性錯語、語聲などの症状は、それぞれ角回、縁上回、上側頭回の病巣との関連が示唆された。4. 脳血流SPECTで左側頭葉の前方~中部の血流低下を示す患者は、SDとLPAでみられたが、臨床症状で区別が可能であった。

《略歴》

1988年 北海道大学医学部卒業、神経内科 (田代邦雄教授) 入局
 1988~1992年 臨床研修 (北海道内病院数箇所)
 1992~1993年 竹田綜合病院神経内科
 1993~1998年 新潟大学脳研究所神経内科
 1998~2003年 国立循環器病センター内科脳血管部門
 2003~2011年 北海道医療大学心理科学部
 2011年4月~ 北海道大学大学院保健科学研究院 (現職)
 所属学会等
 日本神経心理学会 : 理事, 編集委員, 倫理規範作成委員
 日本高次脳機能障害学会 : 理事, 編集委員, 教育研修委員, 高次脳機能障害全国実態調査委員, 倫理委員
 認知神経科学会 : 評議員
 日本神経学会 : 専門医, 指導医
 日本内科学会 : 認定医
 日本認知症学会 : 専門医, 指導医

B-02-3

脳血管障害診療における高次脳機能障害
—症候-病巣不一致時の考え方—

済生会熊本病院 神経内科

○稲富雄一郎

【はじめに】 脳血管障害診療において、神経学的所見と画像検査上の病巣とが、既知の対応関係と照合して一致しないことをしばしば経験する。このような症候-病巣不一致時に際して、主治医は「1. 他の症候で説明できないか」、「2. 非梗塞化虚血領域が潜在していないか」、「3. 遠隔効果で機能低下が生じていないか」、「4. 別の疾患が潜在していないか」の問いに答えた上で、はじめて「5. 未発見の症候-病巣対応ではないか」を問うことができる。

【症例】 症例1, 超皮質性感覚失語で発症した。しかし画像上梗塞病巣は左後頭葉内側面のみで認められた。SPECTでは側頭-頭頂-後頭葉境界領域に集積低下を認め、発症前からの左内頸動脈閉塞に新たに左後大脳動脈閉塞が起こり、同領域に分水嶺梗塞を来したと推察した。症例2, 流暢性失語を認めた。MRIでは急性期に新病巣を認めなかったが、SPECTでは左後頭葉に集積増加を認め、1年後の再発時に、同部位は萎縮し、SPECT上集積低下しており、不完全脳梗塞と考えた。症例3, 遂行機能障害を含む前頭葉機能障害を認めた。しかし画像上は左内包前脚から被殻に病巣を認めるのみであった。SPECTでは左前頭葉門蓋部に広範な集積低下を認め、視床-前頭葉皮質間投射性線維の遮断による遠隔効果と考えられた。症例4, 突然の連合型視覚性 (物体) 失認を来した。MRIでは後頭葉内側面に新病巣なし。てんかんによる陰性症候を考え、抗てんかん薬治療により改善した。症例5, コルサコフ症候群で発症。MRIでは前頭葉、側頭葉を含め新病巣はなかったが、血中のフィッシャー比の低下を認め、さらに門脈内血栓が確認され肝性脳症と診断された。症例6, 非流暢で音韻性錯語、聴理解障害、呼称障害を認めた。MRIでは右上小脳動脈領域と中脳右傍正中部に梗塞を認めたが、テント上には陳旧性梗塞を認めるのみであった。SPECTでは左側頭葉から頭頂葉に集積低下を認めた。

【結論】 症候-病巣不一致症例では、治療可能な病巣、疾患、さらには責任病巣に関する新知見の発見につながる可能性がある。高次脳機能障害を疑い、症候-病巣不一致を疑った場合には、まず神経学的所見の妥当性を再検証する。その上で、全身精査や機能画像を追加し、潜在病巣や他臓器疾患の検出に努める。

《略歴》

出身 : 兵庫県
 学歴・職歴 :
 平成03年 徳島大学医学部卒業
 平成03年 飯塚病院臨床研修委員会 研修医
 平成05年 飯塚病院神経内科 医員
 平成09年 熊本大学医学部神経内科 医員
 平成10年 済生会熊本病院神経内科 医員
 平成25年 済生会熊本病院神経内科 副部長 現在に至る
 免許・資格 :
 平成07年 日本神経学会認定医取得 (平成13年に専門医に移行)
 平成15年 日本脳卒中学会専門医取得
 平成16年 日本内科学会認定医取得
 平成17年 熊本大学大学院 医学博士
 所属学会 :
 日本内科学会, 日本神経学会, 日本脳卒中学会, 日本神経心理学会,
 日本高次脳機能学会

教育講演ベーシック B-02 : 認知と行動の神経内科学

5月20日 (水) 13:15~15:15 第2会場(朱鷺メッセ 2階 メインホールB)



B-02-4

レビー小体病の幻視

東北大学医学系研究科 高次機能障害学

○西尾慶之



レビー小体型認知症の約80%, 認知症を伴うパーキンソン病の約半数の患者が幻視をきたす。幻視は大脳皮質のレビー小体病理やアセチルコリン活性の低下と相関することが過去の研究で示されており, 鑑別診断や治療効果の判定における有用な臨床マーカーになり得る。現在, 幻覚の評価には本人・介護者に対する質問票などの間接尺度が広く用いられているが, 患者が病識を欠く場合, 介護者がいない場合に適切な評価ができないなどの問題がある。発表者は共同研究者とともに, より直接的に幻視と類維持した現象を観察する方法としてパレイドリアと呼ばれる錯視を誘発し測定する方法であるパレイドリア・テストを開発した。これまで, レビー小体型認知症やパーキンソン病の研究において, パレイドリア・テストの幻視の代用尺度としての有用性が示されている。

本発表では, パレイドリア・テストを用いた過去の研究の成果について紹介し, 幻視の病態解明をめざした今後の研究展望について言及する。

《略歴》

東北大学医学系研究科高次機能障害学 講師
医学博士
日本神経学会専門医
日本神経心理学会, 日本高次脳機能障害学会, 日本神経精神医学会評議委員
1998年 東京慈恵会医科大学卒
1998-2000年 東京慈恵会医科大学神経内科
2001年 兵庫県立高齢者脳機能研究センター
2002-2003年 東京慈恵会医科大学神経内科
2004年~現在 東北大学医学系研究科高次機能障害学
2013年 ニューヨーク大学てんかんセンター客員研究員

B-02-5

若手神経内科医にとっての行動神経学

横浜市立大学医学部神経内科学・脳卒中医学

○東山雄一, 田中章景



近年社会問題にもなっている認知症や脳卒中を診療する上で, 行動神経学の知識や診察技術が欠かせないことは自明である。しかし, 行動神経学, 神経心理学, 高次脳機能障害学をサブスペシャリティとする若手医師が少ないのが現状である。この背景には, 遺伝・分子生物学分野の発達に伴う若手医師の基礎研究領域への関心の高まりや, 在院日数短縮に伴い診察や検査にさける時間が確保できない等の理由が考えられるが, 神経心理学に対する"難解"という漠然としたイメージや, 何をすればいいのかわからない, 指導者が身近にいないという環境がその根本にあると思われる。研究においても, 多数の症例を診察する急性期病院こそがresearch questionの宝庫であるにもかかわらず, それらが手付かずにいるのが現状ではないだろうか。しかし, 実際には神経放射線検査の技術向上と一般化, さらに認知神経学的検査法の成熟なども相まって, 以前に比べ精度の高い症例検討や臨床研究が行いやすくなっている。研究面においては, 仮説設定とその検証のための課題作成が最も敷居が高いと思われるが, 特に後者については, PCソフトや有料・無料素材の充実により, 独自の検査を比較的容易に個人で作成することが可能となっている。仮説裏付けのための画像検査も, VBMやDTIを用いたTBSSなどは, 健常データ取得や撮像時間の問題はあまるものの, 基本解析については市中病院でも十分可能になりつつある。

今回は, 演者が行ってきた症例検討や臨床研究について, 専門的設備・装置が不十分な中で, どのように仮説の設定や検証を行ってきたかを紹介する。例えば脳梗塞でPCのタイピングができなくなったdystypia症例については, 書字認知モデルを参考に様々な書字・タイピング課題を作成し, さらに健常者fMRIとの対比により障害された機能部位と病巣について検討を行った。左右交叉肢位のみで知覚対側転位を呈した症例については, 方向性注意が症候発現に関与していることを簡単な検査により検討した。

患者ひとりひとりの診察を通して生じる臨床的疑問がそのまま研究の出発点となり, 得られた結果が臨床神経学のみならず, 意識や心の問題を扱う神経科学分野にもインパクトを与え得るという点は, 行動神経学・神経心理学の最も大きな魅力の一つと思われる。"よくわからない"患者を対象にする, 最も神経内科らしいこの分野の魅力と問題点について検討したい。

《略歴》

2005年3月 横浜市立大学医学部卒業
2005年4月 横浜労災病院初期研修
2007年4月 横浜市立大学神経内科入局, 同大学附属病院神経内科 後期研修
2008年4月 横浜市立大学附属市民総合医療センター 神経内科勤務
2009年4月 国際医療福祉大学三田病院神経内科
2011年4月 横浜市立大学附属病院神経内科 指導臨床医
2014年4月 同院神経内科 助教

教育講演ベーシック B-03 : 一歩進んだALS診療

5月21日 (木) 8:00~10:00 第9会場(朱鷺メッセ 1階 展示ホールB-1)



座長:

下畑享良(新潟大学脳研究所 神経内科)

田中章景(横浜市立大学大学院医学研究科 神経内科
学・脳卒中医学)

筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン2013が発表され、ALSの診療はより高度なエビデンスに基づき、行うことができるようになりました。本シンポジウムでは、新ガイドラインをベースとしつつ、さらに「一歩、進んだALS診療」ができるように、エキスパートの先生方からご講演いただきます。

まず早期診断を可能にする電気診断基準であるAwaji基準に関して、梶龍児先生にご解説をいただきます。早期診断は将来の病態抑止療法を成功させる上でも、今後、ますます重要になるものと思われま。

つぎに予後予測について、JaCALS研究を代表とする日本、および諸外国におけるエビデンスをもとに、熱田直樹先生にご解説をいただきます。予後予測も患者さんのより良い療養や、進行を規定する因子の解析により病態抑止療法の開発につながることから、きわめて重要と考えられます。

さらにALS患者さんのケア、とくにコミュニケーション障害と嚥下障害に対する対応について成田有吾先生、野崎園子先生にご解説をいただきます。コミュニケーション障害については、合併する高次脳機能低下への対応、多彩な補助手段や機器の選択、完全閉じ込め状態(TLS)への対応が重要な課題です。一方、嚥下障害に関しては、病期に応じた嚥下障害・栄養障害への対応や、胃瘻造設の問題があります。これらの問題をいかに正しく評価し、対応するかについて、両先生にご解説いただきます。

またメコバラミン大量投与による多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験の結果を、梶龍児先生、今井尚志先生にご解説をいただきます。発症早期に診断し、治療を開始した患者さんでは、病状の抑制と延命効果につながる可能性が明らかになりました。患者さん、ご家族、医療者にとって有望な結果であり、本臨床試験に関する情報を共有し、議論したいと思います。

本シンポジウムに多くの方が参加され、多くの患者さんに「一歩、進んだALS診療」を届けられることを期待しております。

B-03-1

一歩進んだALS診療: Awaji基準による
早期診断と大量メチルコバラミン筋注
療法徳島大学大学院 医歯薬学研究部医学部部門内
科系臨床神経科学分野

○梶 龍児

ALSは従来、riluzoleを除いて生命予後を変える治療法が存在しなかった。そのため、診断とその告知は、治療可能な多巣性運動ニューロパチーなどが優先され、発症後時間がたってしまう傾向があった。通常、確定診断にはAirlie House改訂El Escorial基準(2000年)が用いられてきたが、その感度は低くdefiniteになるまでに過半数の運動ニューロンが死滅する。Awaji基準は2007年に公表された我が国で行われた会議で作成された電気診断基準で、従来より約4か月は早く診断可能である。大きな特徴はfibrillation/positive sharp waveと同様にfasciculationやunstable motor unitを基準に取り入れることにある。これと最近完了した超大量メチルコバラミン臨床試験で得られた結果、特に発症後12か月以内に治験に登録された患者では、著明な延命効果が認められた点を踏まえて、いかに早期発見をして治療に結び付けていくかについての臨床診断の要点をわかりやすく解説する。

《略歴》

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部
臨床神経科学(神経内科)分野 教授1954年 兵庫県生まれ
1979年 京都大学医学部卒業
1979年~ 東京都養育院病院にて内科研修
1981年~ 京都大学大学院医学研究科
1985年~ 米国ペンシルバニア大学付属病院臨床フェロー
筋電図検査についてA.Sumner教授に師事1986年~ 同 客員教授
1987年~ 米国ルイジアナ州立大学メディカルセンター助教授
1988年~ 京都大学医学部神経内科助手
1991年~ 同 講師
1993年~ 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 講師
2000年~ 徳島大学医学部附属病院 高次脳神経診療部 教授
2002年~ 徳島大学医学部附属病院 高次脳神経診療部 教授
徳島大学大学院医学研究科 感覚情報医学講座
神経情報医学(臨床神経学)分野 教授2003年~ 徳島大学医学部 感覚情報医学講座 神経情報医学分野 教授
2004年~ 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部
感覚情報医学講座 神経情報医学分野 教授徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部
感覚情報医学講座 臨床神経科学分野 教授
* 日本神経学会理事
* 日本臨床神経生理学会理事

教育講演ベーシック B-03 : 一歩進んだALS診療

5月21日 (木) 8:00~10:00 第9会場(朱鷺メッセ 1階 展示ホールB-1)



B-03-2

いかに予後予測を行うか



¹名古屋大学病院 神経内科, ²名古屋大学大学院
医学系研究科 神経内科学
○熱田直樹¹, 祖父江元²

筋萎縮性側索硬化症においてはTDP43 pathologyがほとんどの例で認められ, 多くの例で共通した病理基盤を有していると考えられている。しかしながら症状の出現部位, 進行様式, 生存期間は患者ごとに相当の違いがある。自然歴を示した既報告からは, 最初の症状自覚から1年以内に10%弱の患者が亡くなっている一方で, 発症から10年を経ても10%程度の患者は呼吸器なしで生存していることが示されている。ALSの診療においては診断, 病名告知の後に, 患者・家族の理解や受け入れに十分な配慮を行いながら, 多職種による支援体制整備, 侵襲的処置に関する方針決定と準備などを進める必要がある。それらは嚥下障害やコミュニケーション障害, 呼吸不全出現などに遅れて後手にまわらないことが重要であり, 常に一歩先を予測した診療とマネジメントが求められる。進行や予後に関連する因子や予測指標として, 発症年齢, 発症部位, 栄養状態, ALSFRS-Rなどの重症度スケールおよびその低下率, 発症から診断までの期間, 肺活量などが知られている。また, 筋力低下が頸部屈筋群におよぶとその後の生命的, 機能的予後が不良であることが示されている。

ALSの診療において, 気管切開を伴う人工換気 (TIV) 導入を行うか否かについての意思決定を支えることは大きな課題の一つであるが, TIV導入後の経過や予後と, それらに関連する因子についての情報は十分ではない。しかし世界の中でもALS患者のTIV導入率が高いとされる我が国からは施設ベースの報告が複数ある。また, 我が国の多施設共同ALS患者前向きコホートであるJaCALSでもTIV導入後の予後に関する解析を行っている。

本シンポジウムではこれまでの日本や諸外国におけるエビデンスや, JaCALSで示されてきた縦断的臨床経過に関する報告を基に, 一歩進んだALS診療につながる予後予測について検討したい。

また, ALSの進行や予後に関連する情報の蓄積は, 悲願である病態抑制治療法開発にとって重要なカギになると考えられる。例えばALSを発症した後の進行や予後を左右している遺伝子や分子が明らかになれば, 進行抑制薬開発の直接的な標的となる可能性がある。また, 治験を行う際の割り付け因子にするなど, 治験デザインにも寄与しうる。その点についてもJaCALSにおける取り組みがあり, 合わせて紹介したい。

《略歴》

平成8年3月名古屋大学医学部卒
平成8年4月名古屋第二赤十字病院研修医
平成10年4月名古屋第二赤十字病院神経内科
平成14年4月名古屋大学大学院医学系研究科
平成19年10月長寿科学総合研究推進事業リサーチ・レジデント
平成21年4月名古屋大学医学部附属病院神経内科助教
平成26年4月名古屋大学医学部附属病院神経内科病院講師

B-03-3

いかにコミュニケーション障害に対処するか



¹三重大学医学部 看護学科, ²三重大学医学部附属病院 神経内科
○成田有吾^{1,2}

本稿では, ALSのコミュニケーション障害の特徴, 多彩な補助手段, そして完全閉じ込め状態 (TLS), 機能評価, 補助機器選択と導入, およびIT機器利用の現状と問題点について述べる。

ALSのコミュニケーション障害の特徴としては, 高次脳機能低下を伴う例も少なくないこと, コミュニケーション障害や高次脳機能の低下が明らかになる前から, 仮名文字の脱字, 助詞の脱落, 仮名・漢字の錯書, 感情の表情認識障害があることが知られている。また, コミュニケーション障害にさまざまな支援機器を提示しても利用できない場合がある。ALS患者には認知機能のスクリーニングは考慮されるべきである。しかし, その前に, 医師から, 診断名, 病態, 治療法・療養方法などがどのように伝えられて, 患者および介護者がどのように自らの状態を認識しているかが, 非常に重要な問題である。

欧米の報告では, ALS患者の約半数に何らかの認知機能障害が検出され, 臨床的に明らかな認知症はおよそ2割程度とされる。病期の進行と共に認知症の比率が増加し, 前頭葉機能の低下が前景となる (行動異常や意欲の低下, 言語機能低下)。しかし, 重度の記憶障害や見当識障害はまれとされる。韓国や中国での調査でも同様の認知機能障害が指摘されている。

ALSにコミュニケーション障害が生じてきたときは, 多彩な補助手段や機器を駆使する。筆談, 指文字, 文字盤に始まり, 補助・代替コミュニケーション手段がある。患者は自声でのコミュニケーションを希望する。このため, 気管切開下でも, 構音機能が残されていれば, スピーキングカニューラや電気式人工喉頭による発声が試みられる。また, 健康時や病初期に録音された患者自身の声を合成し, 構音機能喪失後に自分の声を用いてコンピューターに文章を音読させる方法もある。機器の適応には, 病状, 体型, 姿勢に合わせた入力装置固定用の補装具も利用する。

症状が進行し, 策を尽くしてもコミュニケーションがとれなくなった状態がTLSである。TLSの頻度は, 都立神経病院 70例の11.4%, 5年以上, 気管切開を伴う人工換気療法 (TIV) 継続の18.2%, 全国への郵送調査票による調査でTIV 709例の13%, 熊本再春荘病院の自験TIV 38例の26.3%と報告されている。TLSに至る例は発症からTIVまでの期間が短い。長期の経過でTLSが増加するものの, 都立神経病院では5年超のTIV患者でも 48.5% に著しいコミュニケーション障害がみられなかった。

《略歴》

昭和 56年3月 三重大学医学部卒業
56年6月～ 市立伊勢総合病院研修医, 市立松阪市民病院内科医員, 厚生連松阪中央総合病院神経内科医長
平成 4年7月～ 三重大学医学部 神経内科 助手, 講師, 助教
15年6月～ 三重大学医学部附属病院医療福祉支援センター 助教, 准教授, 部長を経て
21年4月～ 三重大学医学部看護学科基礎看護学 教授 (現在に至る)

教育講演ベーシック B-03 : 一歩進んだALS診療

5月21日 (木) 8:00~10:00 第9会場(朱鷺メッセ 1階 展示ホールB-1)

日

B-03-4

いかに摂食嚥下障害に対処するか ― 歩先の対応―



兵庫医療大学 リハビリテーション学部・医療科学研究科

○野崎園子

摂食嚥下障害の病態

摂食嚥下障害はALSの経過中ほぼ必発である。口腔期では食塊形成不全、奥舌への移動不良など、咽頭期では喉頭挙上不全、鼻咽腔閉鎖不全、咽頭への食物残留、食道入口部開不全などを認める。食道期は比較的末期まで保たれるという報告が多い。Central Pattern Generatorの異常や呼吸と嚥下の同期性障害を指摘する報告もある。

病状進行につれ口腔期・咽頭期ともにも重度に障害されるが、経時的変化としては、古典型では嚥下反射低下・誤嚥など咽頭期障害先行の場合と、舌萎縮や舌運動障害など口腔期障害先行の場合がある。むせのない誤嚥も少なくなく、また、構音障害が明らかでなくても、早期から咽頭期障害がありうる。進行性球痺型では、早期に急速に各期の嚥下障害が進行する。

呼吸不全と摂食嚥下障害は並行して進行する。また、呼吸器回路や気管カニューレが喉頭挙上を制限し、嚥下運動が抑制されることもある。

摂食嚥下障害への対処

早期には摂食嚥下障害の自覚がない場合や障害受容がない場合もあり、特に在宅での食事場面について詳しい問診が重要である。診断初期から摂食嚥下機能を評価し、食形態変更や姿勢調整・自助具の導入・嚥下筋の廃用対策などの嚥下リハビリテーションと栄養管理をおこなう。呼吸不全による摂食嚥下障害に対しては、食前・食中の呼吸補助を考慮する。

進行期では、舌の運動障害や萎縮による口腔内移送困難、咽頭筋の筋力低下や呼吸との協調不全などにより、食塊の移送困難や誤嚥のリスクが高まる。経口摂取困難な時期には経口摂取を中止または楽しき程度とし、経腸栄養などを栄養とする栄養管理を積極的に行う(呼吸管理下では栄養過多に注意する)。誤嚥防止術は、吸痰回数を減らすとともに、食の楽しみや味覚の楽しみの観点から、患者・介護者のQOL維持に寄与する。

胃瘻造設の時期について明確な基準はないが、介入をおこなっても栄養管理や水分管理が困難になる前、体重が病前より10%以上減少する前、食事による患者・介護者の疲労が強くなる前が推奨されている。胃瘻造設はリスク管理上FVC>50%が望ましいが、呼吸管理下ではこの限りではない。合併症は造設時とその後1ヶ月間におこりやすく、注意が必要である。

患者の障害受容を助け、一歩先の対応により食の楽しみと安全をサポートするには、ALSの病態に精通したスタッフによるチームアプローチが不可欠である。

《略歴》

1980年 大阪大学医学部卒業

職歴

1980年 天理よろづ相談所病院,

1982年 市立豊中病院内科

1983年 大阪大学医学部第二内科 レジデント

1987年 テキサス大学神経内科(聴講生)

1989年 国立療養所(現: 国立病院機構)刀根山病院神経内科 1992年 医長

2004年 国立病院機構徳島病院臨床研究部 部長

2008年より 兵庫医療大学 リハビリテーション学部 教授

2011年より 同大学院 医療科学研究科教授 兼任

学会資格等

日本神経学会 専門医・指導医

日本リハビリテーション医学会 専門医・指導責任者

日本摂食・嚥下リハビリテーション学会 認定士

日本神経筋疾患 摂食・嚥下・栄養研究会 事務局

受賞業績

第42回 日本神経学会会長賞: 筋萎縮性側索硬化症患者の摂食・嚥下障害一時的変化の検討―

第37回 国立医療学会 塩田賞: 神経難病患者の摂食・嚥下障害対策 など

主な著書(編著)

神経・筋疾患 摂食・嚥下障害とのおつきあい―患者とケアスタッフのために― 全日本病院出版会2007

摂食嚥下ケアがわかる本 食の楽しみをささえるために エピック 2013

DVDで学ぶ神経内科の摂食嚥下障害 医歯薬出版 2014 など

B-03-5

一般演説から採用

メコバラミン大量投与による筋萎縮性側索硬化症(ALS)患者に対する臨床第2/3相試験

¹国立病院機構宮城病院, ²徳洲会ALSケアセンター, ³徳島大学病院, ⁴東邦大学医療センター大森病院, ⁵老年病研究所, ⁶京都府立医科大学附属北部医療センター, ⁷中央大学理工学部, ⁸北祐会神経内科病院, ⁹鈴鹿医療科学大学看護学部○今井尚志^{1,2}, 梶 龍児³, 岩崎泰雄⁴, 岡本幸市⁵, 中川正法⁶, 大橋靖雄⁷, 田代邦雄⁸, 葛原茂樹⁹

【目的】筋萎縮性側索硬化症(ALS)患者を対象にメコバラミン大量投与による有効性について多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験により用量反応性を検討し、プラセボに対する優越性を検証する。また安全性について検討する。(ClinicalTrials.gov NCT00444613)

【方法】メコバラミン25mg(L群), 50mg(H群)又はプラセボ(P群)を週2回182週間(3年6ヵ月)筋肉内投与した。有効性の主要評価項目は、イベント(非侵襲的呼吸補助装置の終日装着、侵襲的呼吸補助装置の装着又は死亡)発生までの期間及び日本語版改訂ALS Functional Rating Scale(ALSFRS-R)の変化量とした。

【結果】登録373例のうち370例(P群123例, L群124例, H群123例)を解析対象集団とした。その結果、有効性の主要評価項目においてプラセボを上回る傾向が認められたものの優越性を示すことはできなかった。一方、ALS発症から治験開始日(観察期診断日)までの期間が12ヵ月以内の集団144例(P群48例, L群54例, H群42例)では、イベント発生までの期間延長に用量反応性が認められた($P<0.025$, 片側検定)。P群に対するハザード比(95%CI)はL群0.640(0.377, 1.085), H群0.498(0.267, 0.929)であった。イベント発生までの期間の中央値(95%CI)は、P群570(465, 720)日に対し、L群1087(564, NE)日, H群1197(609, NE)日であった(NE: not estimated)。さらにALSFRS-R合計点数の低下の抑制にも用量反応性が認められた($P<0.025$)。有害事象及び副作用発現に群間での明らかな違いは認められず、メコバラミン筋肉内投与の安全性に問題はなかった。

【結論】部分集団解析の結果において、発症早期に診断し、メコバラミンの治療を開始したALS患者では、ALSFRS-R合計点数の低下の抑制に加え、イベント発生までの期間を延長することが示され、メコバラミンの医療上の有用性が示唆された。

《略歴》

昭和57年3月 富山医科薬科大学卒(現富山大学医学部)

昭和57年4月 千葉大学神経内科入局

昭和60年10月~昭和63年9月

千葉大学第1病理・国立精神・神経センター微細構造部

に国内留学し、筋病理学・神経病理を研鑽

平成元年4月 国立療養所千葉東病院神経内科医員

平成6年4月 同医長

平成15年4月 国立療養所西多賀病院神経内科医長

平成17年9月 国立病院機構宮城病院診療部長

平成18年6月 同ALSケアセンターを開設

平成25年1月 医療法人徳洲会ALSケアセンター長

主研究業績

平成12・13年度 厚生労働科学研究費補助金特定疾患対策研究事業

「筋萎縮性側索硬化症の病態の診療指針作成に関する研究」主任研究者

平成17~22年度 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業

「特定疾患患者の自立支援体制の確立に関する研究」研究代表者

社会活動

平成23年度~ 宮城県神経難病連携センター 副センター長

教育講演ベーシック B-04 : パーキンソン病の移植医療 過去, 現在, 未来

5月21日 (木) 8:00~10:00 第10会場(朱鷺メッセ 1階 展示ホールB-2)



座長:

村田美穂(国立精神・神経医療研究センター 神経内科)

齋木英資(公益財団法人田附興風会 医学研究所北野病院 神経内科)

iPS細胞を用いたパーキンソン病治療の臨床研究は、いまやパーキンソン病患者やその関係者のみならず、国民的話題になっているといえよう。外来診療の中で、iPS細胞による臨床研究の進捗状況、期待などについて、患者さんから質問を受けたことがない神経内科医はほとんどいないのではないと思われる。

ところでパーキンソン病治療においては、1970年代からドパミン産生を期待した移植治療研究がなされており、効果についてもまた問題点についても多くの知見が得られてきた。胎児中脳移植においては、二重盲検試験では有意な効果は得られなかったと報告され、さらに移植10数年後に胎児脳由来の移植片にレビー小体が出現することがあるなど、やや否定的な報告がある一方、60歳以下の比較的若年者であれば高い効果を維持できたという報告もある。本シンポジウムでは、この歴史的背景及び、現在進行している遺伝子治療を含めたパーキンソン病の移植医療全般を理解するところから始めたいと考え、まずこの分野の第一人者である村松慎一先生にご講演いただく。

iPS細胞から誘導したドパミン神経細胞を移植するパーキンソン病治療の臨床研究に向け、京都大学高橋淳先生らの研究グループではこれらの多くの問題点一つ一つを検討し、対応策を開発して、本年6月にも臨床研究計画を京都大学に申請する予定である。問題点とその積み上げてきた打開策について、臨床研究計画の一部を交え、研究グループを実際にけん引している森実飛鳥先生にご講演いただく。

一方で多くの薬剤の開発、リハビリ指導の進歩などにより、パーキンソン病患者の機能予後は想像を超えて改善しており、また高齢化社会の中でパーキンソン病の平均発症年齢は70歳を超えている。このような中で移植医療の位置づけ、移植医療に何を期待するかについて、パーキンソン病治療の第一人者である服部信孝先生にご講演いただく。

本シンポジウムを通して、iPS細胞から誘導したドパミン神経細胞を移植するパーキンソン病治療の臨床研究について正確に理解し、正確な情報を患者さん等に伝えられるようになることとともに、よりよいパーキンソン病治療のために、移植医療に期待することをフロアとともに議論できると幸いである。

B-04-1

Parkinson病の細胞移植 — 歴史



1自治医科大学, 2東京大学医科学研究所

○村松慎一^{1,2}

iPS細胞によるParkinson病の細胞移植治療が注目されている。脳への細胞移植実験は100年以上前から行われており、当初は神経系の発達や再生機能の基礎研究が主体であった。1970年代以降、胎児細胞をドナーとして生着率が向上したことや、下垂体細胞の移植により尿崩症モデルラットの症状が改善したことが報告され、細胞移植治療の応用研究が始まった。Parkinson病では、線条体にドパミンを補充することにより運動症状が改善することと淡蒼球破壊術などの定位脳手術が既に臨床応用されていたことから、薬物治療の限界を超える新規治療法としてドパミン産生細胞の移植が期待されるようになった。選択的神経毒6-OHDAにより黒質線条体路を脱落させたモデルラットを利用し、薬理刺激による回転運動を指標として移植条件の検討が行われた。1985年に副腎髄質細胞をドナーとした臨床試験の結果がSwedenから報告され、続いて胎児細胞移植がメキシコ・中国など世界各国で実施されるようになった。患者自身の交感神経節や副腎髄質の細胞は老化や病態の影響を受けておりよい成績が得られなかった。胎児細胞移植では少数例のオープン試験で運動症状の軽減効果が認められPETでも¹⁸F]L-dopaの集積が増加した。移植10年以上以降も移植細胞が生存し治療効果が維持されている例も報告された。しかし、偽手術を対照群とする二重盲検試験が米国で二件行われ、60歳以下や軽症の患者に限定した場合には対照群より運動症状の増悪が少なかったが、全体として効果が確認されなかった。一部の患者では移植後にL-dopaを減量しても軽快しない不随意運動が生じた。移植後10年以上経た患者の剖検では少数ながら移植細胞にレビー小体が出現し、Parkinson病におけるプリオン仮説が提唱されることとなった。胎児細胞移植では、一人の患者の治療のために2~4人の人工流産が必要とされ、ドナー細胞の確保が最大の問題とされてきた。最近の技術進歩を背景にES細胞とiPS細胞を使用した臨床研究が計画されている。黒質にドパミン産生細胞を移植してその軸索を線条体まで伸張できれば理想的であるが、実際には線条体に移植することになる。Parkinson病に対して細胞移植の臨床応用が開始されてから30年経つ現在、定位脳手術として深部脳刺激と遺伝子治療が臨床応用されている。細胞移植は、これらの治療法と比較し慎重に適応を検討する必要がある。

《略歴》

1983年 自治医科大学 医学部卒
1991年 自治医科大学 大学院卒
1992年 群馬県長野原町僻地診療所長
1995年 米国NIH, NHLBI, Visiting Associate
1997年 自治医科大学 神経内科学
2008年 自治医科大学 地域医療学センター-東洋医学部門 特命教授
2008年 自治医科大学 神経内科学 特命教授 (兼任)
2013年 自治医科大学 分子病態治療研究センター 遺伝子治療研究部 (兼任)
2014年 東京大学医科学研究所 先端医療研究センター 遺伝子治療開発分野 遺伝子・細胞治療センター 特任教授 (兼任)

<受賞>

2001年 第6回 日本遺伝子治療学会賞
2009年 第12回 米国遺伝子治療学会top abstract
2011年 第2回 TAKARA Bio Award

教育講演ベーシック B-04 : パーキンソン病の移植医療 過去, 現在, 未来

5月21日 (木) 8:00~10:00 第10会場(朱鷺メッセ 1階 展示ホールB-2)



B-04-2

iPS細胞を用いたパーキンソン病の細胞移植治療



京都大学iPS細胞研究所臨床応用研究部門

○森実飛鳥, 高橋 淳

人工多能性幹細胞(iPS細胞)については病態解明の研究ツールとしての利用, 薬剤開発スクリーニングの材料としての利用, そして再生医療への応用が期待されている。2014年神戸にて世界初のiPS細胞の臨床応用としての加齢黄斑変性症に対する移植治療が行われた。眼疾患以外にも神経, 心臓, 血液等への再生医療の応用が期待されている。我々はパーキンソン病に対する細胞移植治療を目指して研究を行ってきた。パーキンソン病に対する細胞治療としては, 1980年代から欧米を中心にヒト中絶胎児の中脳組織を用いた移植が試験的に行われてきた。この胎児移植ではドナー細胞の供給が難しく, そのために質の安定性が保たれない事などから一般的な治療とはなっていない。胎児移植の問題を克服できる可能性があるため, 幹細胞を用いた再生医療がこの分野でも注目されている。

我々はiPS細胞から中脳型ドパミン神経に効率的に分化誘導し, しかも臨床応用可能なプロトコルを確立した。Dual SMAD inhibitionという2つの系(BMP系とActivin/Nodal系)を同時に抑制することにより効率よく神経への分化誘導を行う方法を用い, ここからさらにドパミン神経へ高率に誘導するためにPurmorphamine, Fibroblast growth factor 8 (FGF8), CHIR99021 (Wnt刺激剤)などを用いる。さらにFACSによる細胞選別によりドパミン前駆細胞を濃縮する。このようにして誘導されたドパミン神経をパーキンソン病モデルのマウス, ラット, カニクイザル等に移植した。移植後にはMRI, PETによる画像評価, 神経学的スコア, ビデオによる機能評価, そして病理学的評価を行った。移植した細胞は脳内に生着し, モデル動物の機能回復に寄与する事が確認出来た。

iPS細胞利用の1つのアプローチとして自家移植の可能性が挙げられる。我々はカニクイザルを用いて自家移植の有効性を示した。サルは血液からiPS細胞を樹立し, ドパミン神経に誘導した後, 元のサルの脳に移植した。このような自家移植を行ったサルでは同種他家移植に比べて免疫拒絶反応が少なく, 生着したドパミン神経もより多く認められた。

以上の実験データを踏まえ, 孤発性パーキンソン病患者さんに対するiPS細胞を用いた自家移植の臨床研究を行うべく準備を進めている。

《略歴》

学歴

H8年 東京医科歯科大学医学部医学科専門課程 卒業
H16年 京都大学大学院医学研究科博士課程 脳統御医科学系専攻 卒業
職歴
H8.5.1~H9.4.30 京都大学付属病院 脳神経外科 研修医
H9.5.1~H10.4.30 静岡県立総合病院 脳神経外科 研修医
H10.5.1~H12.3.31 国立循環器病センター 脳神経外科 レジデント
H15.12.1~H18.7.31 神戸中央市民病院 脳神経外科 副医長
H17.4.1~H18.7.31 先端医療センター 脳血管内治療科 副医長(兼務)
H18.8.1~H20.7.31 ルンド大学(スウェーデン) ポスドク研究員
H20.8.1~H24.9.30 京都大学再生医学研究所及びiPS細胞研究所(H22.4~) 研究員(産官学連携)

H24.10.1~

資格

医師免許証

日本脳神経外科学会専門医
日本脳神経血管内治療学会専門医

B-04-3

パーキンソン病治療における移植医療の位置づけ, 今後の展望

¹順天堂大学医学部附属順天堂医院 脳神経内科, ²順天堂大学大学院老人性疾患病態治療研究センター○服部信孝^{1,2}

1817年にJames Parkinsonが「Shaking palsy」を報告して, まもなく200年になろうとしている。1888年にCharcotがParkinsonをたたえ, 筋固縮を加え, Parkinson病(PD)と名付けた。その後, 1919年にTretikoffによる黒質Lewy小体の発見, 1960年に佐野, Ehringerらによる東西で同時発見されたドパミン欠乏, それに基づく治療薬 Levodopaの導入, 1983年に神経毒MPTPの発見, 1997年に家族性Parkinson病 PARK1 (α -synuclein) 原因遺伝子の発見, 翌年我々のグループからPARK2 (parkin) 原因遺伝子の発見と1990年以降は枚挙にいとまがないが, PDはその病因, 病態, 治療について様々な知見が積み上げられているが, 今なお概念も治療可能性も進化し続けている。

このようにPDにおける臨床及び基礎神経学は日々進化を遂げ, 治療薬1つを取り上げても, この3年間に新薬が数種類, 上市されている。最も匙加減が必要な神経疾患であり, 薬の種類が増えた分, 匙加減がより複雑化したともいえる。さらに機能的な外科手術は, 進行期だけでなく, より早期に導入する必要性が提唱されている。しかしながら, 未だ十分な進行阻止可能な治療は実現しておらず超高齢化社会を迎える今, 根本治療や進行阻止治療の開発は焦眉の急である。

ドパミン神経細胞脱落がその病態の主体であることを考えるとドパミン神経細胞を補う細胞移植療法こそ最もシンプルでかつ有効と期待される。事実, 海外では1980年代に中絶胎児脳を使った移植療法が行われてきた。倫理的問題や治療効果が思ったほど良好でないこともあって衰退した感があったが, induced Pluripotent Stem cellの登場で細胞の供給や倫理問題をクリア出来たことで有効な治療法の考えられるようになった。本講演では, 細胞移植療法の位置づけについて他の治療法と対比しながら, 将来的治療の可能性を自説を交えて解説したい。

《略歴》

学歴及び職歴:

昭和60年03月順天堂大学医学部 卒業
昭和60年05月順天堂大学医学部附属順天堂医院脳神経内科 臨床研修医及び専攻生
平成02年04月順天堂大学医学部大学院医学研究科 入学
平成02年08月名古屋大学医学部生化学第二 国内留学 ~ 平成5年8月
平成06年03月順天堂大学医学部大学院医学研究科 卒業 医学博士の学位授与
平成15年05月順天堂大学老研センター・神経学教室 助教授
平成18年07月順天堂大学医学部脳神経内科 教授
現在に至る。
受賞歴:
平成13年度順天堂大学同窓会学術奨励賞
平成13年度財団法人長寿科学振興財団理事長奨励賞
平成14年度第39回ヘルツ賞1等賞(テーマ: 神経変性疾患の分子機構)
平成15年度日本神経学会賞
平成16年度トムソンサイエンティフィック社Research Fronts Award受賞(13部門16人)
平成17年度ESIの高被引用回数(1996年~2006年)で, パーキンソン病部門第7位にランク
平成23年度「1985年以降影響を与えたパーキンソン病研究者」で, 世界ランキング24位
平成24年度文部科学大臣賞(科学技術賞 研究部門)
平成26年度1st Yoshikuni Mizuno lectureship Awards (AOPMC)

教育講演ベーシック B-05 : 超急性期脳梗塞画像診断を議論する

5月21日 (木) 15:10~16:50 第1会場(朱鷺メッセ 2階 メインホールA)



座長:

星野晴彦(東京都済生会中央病院 神経内科)

水野敏樹(京都府立医科大学 神経内科学)

発症から4.5時間以内の経静脈tPA治療のためには、脳梗塞の診断とペナンプラ領域を含めた脳循環状態の把握、そして、出血合併症を未然に防ぐための病態の解明を迅速に効率よく行うことが必要である。本邦ではCTのみならず超音波検査、MRも普及しており、時間さえかければ細かい病態まで正確に把握することができる。しかし、tPA治療は1分でも早い治療が良好な転帰と結びつくことがわかっており、現場の医師が容易に治療方針を判断できる必要最低限の検査のプロセスを確立する必要がある。

本シンポジウムでは、経静脈tPA治療のための画像診断として、CTとMRの有用性とその問題点について、現場の経験豊富な神経内科医である平野先生と木村先生に、CT firstとMR firstの立場から講演いただく。また、tPA治療の有効性が確立されておらず、入院後も神経症状進行を呈することの多いBranch Atheromatous Diseaseの早期画像診断の問題を山本先生に講演いただき、画像診断の問題点と最近の進歩、今後の課題について神経放射線の立場から佐々木先生に講演いただく予定である。

超急性期脳梗塞における画像診断について基礎的な知識を深め、現場での応用に向けた一歩となることを期待する。

B-05-1

CT first: All you need is a NCCT in the 4.5 hours' time window



杏林大学医学部 脳卒中医学

○平野照之

脳梗塞超急性期の定義を発症4.5時間以内とすると、画像診断の目的は組織プラスミノゲン・アクチベータ (rt-PA) を用いた静注血栓溶解療法への適応判断に尽きる。この治療はまさに時間との闘いであり、情報収集は必要最低限に留める。rt-PA静注療法の有効性を科学的に証明したNINDS (<3時間)とECASS3 (3-4.5時間)で用いられた画像診断はnon-contrast CT (NCCT) だけである。NCCTによって脳出血と広汎な早期虚血変化 (early ischemic change, EIC) を否定することが、2015年時点においても、最も確立した画像判定基準であると言えよう。EICは脳組織レベルでの虚血プロセス進行度を反映する所見 (tissue clock) であり、残存脳血流と発症からの経過時間が、その出現規定因子とされる。実際、Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) で評価したEICの広がりには残存脳血流と相関し、Japan Alteplase Clinical Trialでも低ASPECTSが症候性頭蓋内出血のリスクであった。

軽微な所見の見落としや検者間一致率の低さがNCCTによるEIC判定の問題点であったが、2005年以降、撮影法・表示法の標準化や判定訓練プログラムの開発によって改善がはかられている。殆どの施設で24時間対応が可能であり、検査時間が短く、設置場所の多くが救急部門内である点は、CTの大きなアドバンテージである。

近年、4.5時間以降への時間枠拡大、time-basedからtissue-based strategy (ミスマッチによるペナンプラ診断) へのパラダイムシフトが話題となっている。ここで画像診断 (なかでもMRI) の果たす役割は大きい。しかし、4.5時間というタイム・ウィンドウでは、患者転帰を規定する「虚血コア」の判断が最も重要である。この点でCT firstでの運用が理にかなったものと言えよう。

《略歴》

昭和63年 熊本大学卒業、熊本大学第一内科入局
平成3年 国立循環器病センターレジデント (内科脳血管部門)
平成6年 熊本大学医員 (第一内科、神経内科)
平成8年 メルボルン大学国立脳卒中研究施設リサーチフェロー
平成10年 熊本労災病院副部長 (神経内科)
平成11年 熊本大学医員 (神経内科)
平成14年 同 助手
平成18年 同 講師
平成24年 大分大学准教授 (第三内科、神経内科)
平成26年 杏林大学教授 (医学部脳卒中医学) 現在に至る

【専門分野】

神経内科学, 脳卒中学

【所属学会】

日本神経学会 (代議員, 専門医), 日本脳卒中学会 (代議員, 専門医), 日本神経治療学会 (幹事), 日本脳神経超音波学会 (評議員), 日本老年医学会 (代議員), 日本栓子検出と治療学会 (理事), 日本内科学会 (認定内科医), 日本脳循環代謝学会 (評議員), 日本リハビリテーション医学会, 日本神経感染症学会, Professional Member AHA/ASA, Stroke Society of Australasia, World Stroke Organization

【受賞】

平成7年 日本心臓財団「草野賞」

教育講演ベーシック B-05 : 超急性期脳梗塞画像診断を議論する

5月21日 (木) 15:10~16:50 第1会場(朱鷺メッセ 2階 メインホールA)



B-05-2

脳梗塞急性期におけるMRI first



日本医科大学病院 神経内科

○木村和美

脳梗塞急性期の診断には、CTとMRIが用いられる。言うまでもなく、CTは放射線を使うために被爆するが、MRIは磁力線を使うので被爆しない。この点は、MRIが被爆という安全において明に勝っている。脳梗塞急性期の診断で、臨床現場で求められる情報は、1) 脳梗塞であるか否かの診断、2) 病巣の広がり、3) 閉塞血管の有無と、その部位である。脳梗塞であるか否かの診断は、いうまでもなくCTに比べMRIが勝っている。特に、発症3時間以内であればより明らかである。我々の研究では、MRIの拡散強調画像では、76.9%に病巣を検出できたが、CTでは30.0%であった (Mitomi M. et al. J Stroke Cerebrovasc Dis 2014)。CTにおける early CT signは、あいまいな点が多く、一致率も低いことが報告されている。さらに、小病巣において、CTでは検出できない病巣をMRIでは明瞭に描出可能である。また、テント下の病巣はCTでは検出できないことが多く、MRI拡散強調画像が明らかに有用である。以上より、MRIがCTに比較して脳梗塞であるか否かの診断には勝っていると言える。2) 病巣の広がりも、発症3時間以内であれば明らかにMRIが有用である。CTでは、境界が不鮮明であることが多く、特に、皮質の病巣では判断に困ることが多い。3) 閉塞血管の有無とその部位の診断には、MRAが威力を発揮する。CTではhyperdense MCA sign, M1 dot signなどがある。しかしながら、閉塞の有無を推定できるが、閉塞部位まで分からない。MRAでは、真の高度狭窄・閉塞は分からないが、臨床的には、閉塞部位を診断できる。また、MRIのT2*を行うと血栓そのものを描出することも可能である。では、CTでの利点はなんであろう。まず、検査時間が短いことがあげられる。不穏患者でも検査可能である。ペースメーカーなどを装着している患者は、MRI検査は禁忌である。また、MRIでは骨が描出できないが、CTでは描出できるので、骨の異常にはCTが勝る。以上より、脳梗塞急性期の診療には、やはりMRIが24時間いつでも対応できる施設では、MRI firstで行くべきであろう。

《略歴》

昭和61年 熊本大学第一内科入局
 昭和63年 国立循環器病センター 内科脳血管部門レジデント (山口武典グループ)
 平成3年 熊本市立熊本市民病院 神経内科医師
 平成6年 同 脳卒中診療科医長
 平成9年 国立循環器病センター 内科脳血管部門 (峰松一夫グループ)
 平成12年 メルボルン大学 神経内科 (オーストラリア)
 平成14年 国立循環器病センター 内科脳血管部門 (峰松一夫グループ)
 平成16年 国立循環器病センター 内科脳血管部門 (峰松一夫グループ) 医長
 平成16年 川崎医科大学 神経内科 脳卒中部門 助教授 脳卒中センター開設 センター長
 平成18年 川崎医科大学 脳卒中医学 教授
 平成24年 院長補佐
 平成25年 副院長
 平成26年7月1日 日本医科大学 神経内科分野 大学院教授

B-05-3

Branch atheromatous diseaseの画像診断



京都桂病院 脳神経内科

○山本康正

Branch atheromatous disease (BAD) とは、1989年にCaplanにより提唱された概念であり、比較的大径の穿通枝の母動脈からの分岐部近傍のアテロームプラークを基盤とした血栓により穿通枝全域に及ぶ梗塞を指す病理学的概念であるが、急性期に進行性運動麻痺を来することが多く、とくに治療介入の点から注目されている。BADを来す主要な血管系は、放線冠を灌流するレンズ核線条体動脈 (LSA)、内包後脚を灌流する前脈絡叢動脈 (AchA)、橋底面を灌流する傍正中橋動脈 (PPA) であるが、いずれも錐体路を灌流する血管であることが特徴である。一方、LSA領域BAD型梗塞はLSA最外側枝の梗塞が多いが、LSA全域が梗塞に陥ることが多い線条体内包梗塞は、心原性脳塞栓をはじめ塞栓機序が多く区別して成因を探索すべきである。BAD型梗塞はアテロームプラークを基盤として血小板血栓が主体をなし二次的にフィブリン血栓が加わると考えるのが妥当で、しばしばTPA治療は再増悪がみられたりして奏功しないことが多い。持続的な強化抗血小板療法がより有効と考えられる。

LSA領域BAD型梗塞は、完成型は高木らの基準により3スライス以上に及ぶとさるよう上下縦方向に伸びるLSA最外側枝に相当する領域梗塞を示す。超急性期には領域内にわずかな高信号を示すのみで、ラクナ梗塞と区別がつかないことが多い。また一過性脳虚血発作症状でLSA領域内に淡い高信号を呈する症例にはBAD型梗塞に進行する機会が多い。我々の経験も含めてBAD型梗塞は病理学的に相当なアテローム硬化を有するがプラークに脂質成分が少なく、MRAでは正常あるいはわずかな壁の異常ととらえられることが多い。最近のプラークイメージでは母動脈に高信号を認めるケースもあるが、現時点では判定の基準となる程度ではない。AchA梗塞は内包後脚に高信号を呈し多くはラクナ梗塞であるが、LSAよりは低頻度であるものの、梗塞巣拡大とともに進行性運動麻痺を呈することがあり留意して観察する必要がある。橋底面のPPAのBAD型梗塞は高木らにより橋底面に達する梗塞であるが、延髄内側梗塞も同様の機序と考えるのが適切である。両病型とも、糖尿病が多く椎骨脳底動脈のアテローム硬化が目立つ場合が多い。

《略歴》

1975年 京都府立医科大学 卒業
 1975年~1977年 国立舞鶴病院 研修
 1978年~2014年 京都第二赤十字病院 神経内科
 1978年~1987年 京都大学 神経内科 研究生・研修生 (亀山正邦教授)
 1991年 京都第二赤十字病院 神経内科部長
 1995年 Boston, Tufts university: Neurology (Prof. L.R. Caplan) 留学
 2000年~2014年 京都府立医科大学 神経内科 臨床教授
 平成26年4月 京都桂病院 脳神経内科 脳血管センター長
 学位: 京都大学神経内科
 日本神経学会 指導医, 専門医, 代議員
 日本脳卒中学会 専門医, 評議員
 第94回日本神経学会近畿地方会会長
 日本脳卒中協会 京都副支部長
 脳卒中再発予防試験 (RESPECT Study) プロトコル委員

教育講演ベーシック B-05 : 超急性期脳梗塞画像診断を議論する

5月21日 (木) 15:10~16:50 第1会場(朱鷺メッセ 2階 メインホールA)



B-05-4

神経放射線科からの立場から



岩手医科大学 医歯薬総合研究所 超高磁場MRI診断・病態研究部門

○佐々木真理

急性期脳梗塞に対する血栓溶解療法や血管内治療の適応決定において画像診断は重要な役割を果たしている。重大合併症を最小限に抑えるため、CTまたはMRIを迅速に実施し、頭蓋内出血や広汎な初期虚血病変を否定するとともに、胸部X線撮影や頸部超音波で大動脈解離を否定する。単純CTや拡散強調画像におけるASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT score), T2*強調画像におけるsusceptibility sign, MRAにおける血管閉塞の有無と部位, FLAIRにおける異常信号の有無は、治療戦略決定に重要な情報を提供する。一方、虚血ペナンプラ評価のための画像診断法の精度の低さや施設間差異が問題となっている。ASIST-Japan (Acute Stroke Imaging Standardization Group-Japan), STIR (Stroke Imaging Repository) Consortiumなどの活動を通して、CT・MR灌流画像の精度向上と均填化がある程度達成され、次世代ソフトウェアによる臨床試験が実施されつつあるが、ミスマッチコンセプトによるペナンプラ評価の意義は未だ明らかとなっていない。最近ではASL (arterial spin labeling)が注目されているが、発展途上の技術であり、急性期脳梗塞への応用は時期尚早と思われる。

《略歴》

昭和59年 岩手医科大学医学部卒
 昭和63年 岩手医科大学大学院医学研究科卒
 同年 岩手医科大学中央放射線部助手
 平成6-7年 米国立衛生研究所留学
 平成8年 岩手医科大学放射線医学講座 講師
 平成19年 岩手医科大学先端医療研究センター 超高磁場MRI研究施設 准教授
 平成21年 岩手医科大学医歯薬総合研究所 超高磁場MRI診断・病態研究部門 教授

所属学会等

日本医学放射線学会 (専門医, 代議員), 日本磁気共鳴医学会 (理事), 日本神経放射線学会 (評議員), 日本脳卒中学会 (幹事), 日本脳神経CI学会 (世話人), 日本脳ドック学会 (評議員), 日本正常圧水頭症学会 (理事), RSNA (北米放射線学会), ISMRM (国際磁気共鳴医学会), 他

受賞

北米放射線学会(RSNA) Cum Laude賞(平成13年), Certificate of Merit賞(平成12, 17, 18年), 他

主要研究領域

神経放射線診断学

教育講演ベーシック B-06 : 脳卒中エキスパートを目指す神経内科医のための循環器学基礎講座

5月22日 (金) 8:00~10:00 第10会場(朱鷺メッセ 1階 展示ホールB-2)



座長:

城倉 健(横浜市立脳血管医療センター 神経内科)

西山和利(北里大学病院 神経内科)

脳卒中は、日本人の死因の第4位、日本人が寝たきりになる原因の第1位であり、本邦における国民病と位置付けられる。脳卒中の中で外科的治療の対象となる症例はごく一部にすぎず、大部分の脳卒中は内科治療の対象である。また昨今のtPA静注療法や血管内治療の長足の進歩とともに、急性期脳梗塞は「治せない疾患」から「治せる疾患」に変化した。しかもその治療手段は我々神経内科医が実践可能な範囲のものである。こうした実態を勘案しても、脳疾患を主たる生業とする神経内科医はもっと脳卒中診療に長じる必要がある。

昨今の研究の成果は脳卒中の原因や病態に循環器学が大きく関与することを示しており、神経内科医は、脳を診るだけでは十分ではなく、循環器学の修練をも求められる時代になった。不整脈診断や心血管超音波検査などは神経内科医にとっても必須の検査となっている。しかるに神経内科の講座や診療科において循環器学に関する教育が適切になされているかという点、とても十分とは言いがたいのが実態であろう。今回の教育講演企画の目的は、脳卒中診療に関わる可能性のある神経内科医が最低限知っておくべき循環器学の基礎を、その道のエキスパートの先生方からわかりやすく解説していただくことにある。

この教育講演では、池田隆徳先生から「脳卒中のための今さら聞けない心電図&不整脈」、赤石誠先生から「脳卒中診療のために神経内科医に知っておいて欲しい心エコー」、山科章先生から「脳卒中が知っておくべき血管評価法」、木村和美先生から「脳梗塞急性期に役に立つバイオマーカーBNP」についての解説をお願いする。いずれ劣らぬエキスパートの先生方が、脳卒中を目指す神経内科医のために、基礎から応用まで実践的な講演を準備してくださっている。

本学術集会で脳卒中についての教育企画はこれまでも散見されるが、今回はさらに踏み込んで、神経内科の学会でありながら敢えて循環器学に焦点を絞った教育企画を立案した。これから神経専門医になろうとしている若手医師だけでなく、循環器疾患について今さら他人に訊けないよと密かに悩んでいるベテラン神経内科医にもご満足いただける内容になるものと期待している。この教育講演には最新の遺伝子や難解な症候学は出てこない、が、明日からの診療に役立つ講演が聞けることは間違いない。是非大勢の方に御参集いただきたい。

B-06-1

脳卒中のための今さら聞けない心電図 & 不整脈



東邦大学医学部内科学講座 循環器内科学分野

○池田隆徳

「不整脈を理解するにはどうしたらよいのですか?」という質問をよく受ける。医学生やレジデントからが多いが、臨床の第一線で働いている臨床医からのこともある。周知のごとく、不整脈は心電図で診断される。学会などで企画された心電図セミナーに座長として参加することがあるが、多くの講演者は心電図を学問としてとらえ理論的に詳しく解説することが多い。医学書店に足を運び心電図に関する書籍に目を通してみると、心電図の読み方を各視点から詳しく解説した書籍もあれば、最新の心電図学研究に焦点を当てて現在の論点をきめ細かく論じた書籍などさまざまである。神経内科(脳卒中)を専門とする医師にとってはどれもが敷居が高いように感じられる。

このような問題点や不安を払拭すべく、門外漢の医師の目線のみならず、わかりやすい心電図あるいは不整脈の教育セミナーや書籍出版を行うように心がけている。専門医の間で一定の見解が得られていないような事柄はすべて除き、また学問的な事柄は心電図を理解するうえで必要なことのみにとどめ、診療するうえでこれだけは知っていてほしい内容のみを話す(記載する)ようにしている。まずは心臓の仕組みと電気の流れ方を説明し、そのうえで心電図の読み方を解説するようにしている。理解が難しいとされる不整脈については、心電図に加えて心臓内で起こる電氣的異常をシェーマで併せて示し、視覚的にも理解できるように工夫している。

今回は神経内科(脳卒中)を対象にした企画であるが、脳卒中と関連する不整脈といえば心房細動である。近年、心房細動による脳卒中(心原性脳塞栓症)の発現について多くのエビデンスが出され、血栓・塞栓を予防することの重要性が広く認知されるようになった。心原性脳塞栓症を予防するには、以前は管理が煩雑なワルファリンを処方するしかなかったが、近年では管理が容易な新規の経口抗凝固薬(NOAC)を使用することが多くなっている。最近では、心房細動はカテーテルアブレーションで根治できる時代となっており、薬物以外の選択肢もある。

本シンポジウムにおいては、「今さら聞けない心電図&不整脈」と題して、門外漢の脳卒中にも十分理解できる内容で講演する予定である。

《略歴》

昭和61年3月	東邦大学医学部 卒業
昭和61年6月	東邦大学医学部付属大橋病院内科 研修
平成3年4月	日本赤十字社大森赤十字病院循環器科 出張
平成5年6月	東邦大学医学部第三内科 助手(助教)
平成6年7月	米国シーダス・サイナイ医療センター & UCLA 留学
平成14年12月	杏林大学医学部第二内科 講師
平成17年10月	杏林大学医学部第二内科 助教授(准教授)
平成22年4月	杏林大学医学部第二内科 教授
平成23年4月	東邦大学医学部内科学講座循環器内科学分野 主任教授
平成24年7月	東邦大学医療センター大森病院 循環器センター長

教育講演ベーシック B-06 : 脳卒中エキスパートを目指す神経内科医のための循環器学基礎講座

5月22日 (金) 8:00~10:00 第10会場(朱鷺メッセ 1階 展示ホールB-2)

日

B-06-2

脳卒中診療のために神経内科医に知っておいて欲しい心エコー



北里大学北里研究所病院 循環器内科

○赤石 誠

心臓超音波検査(心エコー検査)は、脳梗塞の塞栓源検索に利用される。

塞栓源検索に用いられる心エコーは、経胸壁心エコー図検査に加えて、経食道心エコーが多く用いられる。また、心エコーは、単に画像を撮るだけでなく、ドプラ法により血流速度を測定することが可能で、心臓の動きや血流分析から血栓形成を理解することも可能である。塞栓源検索の主演を演じる経食道心エコー図は、探触子を食道の中に挿入して、心臓を後ろから観察するという検査方法である。まず、経食道心エコー図検査の手順を紹介した後に、塞栓源検索の実際をお話したい。

塞栓原検索では、感染性心内膜炎の疣種検索と心房細動の血栓検索がその中心である。そして心房細動の血栓は、ほとんどが左心耳内にある。心房細動は血栓塞栓が多いことはよく知られた事実である。その理由は心房に血液がうっ滞と説明されている。しかし、うっ滞をきたす機序は十分に理解されているとはいえない。左房コンプライアンス低下が大きな因子になっている可能性がある。さらに心房細動の血栓は左房に多い理由は、左心耳の存在によるものである。左心耳を観察するには経食道心エコーが最もよい検査法である。左心耳の血流様式、左房動態を理解した上で左房を見ると血栓のハイリスクの理由が見えてくる。

心エコーでは、では左心耳以外にも思わぬ塞栓源を見つかることがある。その塞栓源から、新たな疾患発見につながる。事例をお示しする。

《略歴》

昭和53年3月 慶應義塾大学医学部卒業
 昭和57年3月 慶應義塾大学大学院医学研究科修了
 昭和58年7月 米国ペンシルバニア大学プレスビテリアン医療センター リサーチフェロー
 昭和60年7月 慶應義塾大学医学部内科
 平成4年7月 慶應義塾大学病院中央臨床検査部心機能室室長
 平成9年11月 北里研究所病院内科医長
 平成12年4月 北里研究所病院内科部長(循環器)
 平成19年5月 北里研究所准教授
 平成21年4月 北里大学北里研究所病院 臨床教授
 平成23年4月 里大学北里研究所病院 副院長
 平成24年4月 慶應義塾大学医学部客員教授
 日本循環器学会 代議員 関東甲信越地方会評議員
 日本心臓病学会 評議員 特別正会員
 日本心エコー学会 代議員 理事
 日本超音波医学会 代議員
 第24回日本心エコー学会学術集会大会長

B-06-3

脳卒中医が知っておくべき血管評価法



東京医科大学病院循環器内科

○山科 章

リスクファクターから血管機能障害、血管不全、臓器障害、臓器不全を経由して最終的に死へ至る進行プロセスは、「Cardiovascular disease continuum」としてVictor Dzauにより紹介され、広く受け入れられている。こういう連鎖を理解していても、残念ながら、その終末像である標的臓器障害を予防するのは容易でなく、多くの患者が臓器不全の状態で初めて受診する。その理由として、患者のみならず医師までもが血管障害・血管不全という概念についての認知不足がある。すべての医師が、リスクファクターに続く段階としての血管障害を意識し、より早期の段階で血管機能不全状態を検出し、適切な介入を行い、進展を予防することが重要である。

A. 動脈硬化の病態と血管不全

動脈硬化はさまざまなリスクファクターを誘因に加齢とともに進行するが、内皮障害から内膜および中膜へと病変が進む。進行すると、内膜の病変は粥腫atherosisとなり、中膜の病変は動脈壁硬化(arterial stiffness)となる。粥腫が進行すると狭窄による血流障害、あるいは、粥腫の破綻による動脈閉塞による臓器障害を発症し、動脈壁硬化は血行動態の破綻へとつながる。これらの血管障害の評価には超音波、CT、MRIなどの画像診断と血管内皮機能検査、脈波伝播速度(PWV)、心臓足首血管指数(CAVI)、中心血圧(CBP)、増大係数(AI)、上腕足関節血圧比(ABI)などの機能診断があり、画像診断を機能診断を適切に組み合わせることで評価することが重要である。

B. 血管評価法に要求されること

血管評価法が、心血管疾患管理におけるバイオマーカーとなるためには、①血管障害の進展程度がわかる、②心血管病の発病リスクないし予後の推定ができる、③介入による効果の評価ができる、④結果が改善すれば予後の改善につながる、などが必要とされる。また、こういった検査法が臨床応用されるためには、①非侵襲的で簡便に計測でき、②低コストで普遍化が可能である、③精度および再現性が高く、④計測法が標準化されている、などが必要である。

本稿では、これらの観点から、血管不全の病態生理を紹介したうえで、おもに血管機能検査法に注目して、血管機能検査法の測定原理、臨床的意義、臨床での利用法などを紹介する。

《略歴》

1976年3月 広島大学医学部医学科卒業
 1976年4月 聖路加国際病院 内科研修医
 1980年7月 New York市 St.Luke's Roosevelt Hospital Center心臓病医学research fellow
 1982年4月 聖路加国際病院 内科医員(復職)
 1994年4月 聖路加国際病院 内科医長
 1999年4月 東京医科大学 第二内科主任教授
 2003年9月 東京医科大学病院 副院長(2009年8月まで)
 2010年4月 東京医科大学看護専門学校校長(2014年8月まで)
 2014年9月 東京医科大学図書館長
 現在に至る

教育講演ベーシック B-06 : 脳卒中エキスパートを目指す神経内科医のための循環器学基礎講座

5月22日 (金) 8:00~10:00 第10会場(朱鷺メッセ 1階 展示ホールB-2)



B-06-4

脳梗塞急性期に役に立つバイオマーカー BNP



日本医科大学病院 神経内科

○木村和美

バイオマーカーは、身体の状態を客観的に測定し評価するための指標で、観察、診断、治療に用いられる。非常に多様で分類の仕方も様々であるが、生化学検査、血液検査、腫瘍マーカーといった臨床検査値、CTやMRI、PETなどの画像診断データのほか、広い意味に捉えた場合には体温や脈拍など日常の診察に使われるバイタルサインまでも含む。脳梗塞急性期のバイオマーカーとしては、炎症、脂質異常、内臓障害、凝固・線溶ファクター、成長ファクターなどがあるが、今回、BNP（脳性ナトリウム利尿ペプチド）について述べる。BNPは、主に心臓から遊離されるホルモンであり循環器領域では心不全のマーカーと用いられる。このBNPが、我々の研究により脳卒中の診断と病態把握に有用であることを報告している。脳梗塞は、臨床病型としてラクナ梗塞、アテローム血栓性脳梗塞、心原性脳塞栓症、その他の脳梗塞に分けられる。心原性脳塞栓症は、塞栓源は言うまでもなく心臓であり、心疾患が存在する。そのため、心臓由来のBNPは、心原性脳塞栓症で著明に高値であり、明らかに他の病型と異なる。逆に言うと、急性期脳梗塞でBNPが高値であれば、心原性脳塞栓症が強く疑われる。心原性脳塞栓症の塞栓源の9割は心房細動である。脳梗塞再発予防に、心房細動を検出すれば抗凝固薬の適応となる。この抗凝固薬の投与により、脳梗塞の再発を大きく低下させることができる。ゆえに、入院中に新規心房細動の検出することは、患者の再発予防の点において非常に大事となる。入院時のBNPの値が、この新規心房細動の検出に威力を発揮する。また、心房細動を有する脳梗塞患者の入院時のBNP値は、退院時の値と比べ高値である。これは、脳梗塞発症時に心不全を合併していたことを示唆する所見である。逆に言うと、心房細動の患者に、心不全を合併してくると脳梗塞を発症する可能性があると言える。また、BNPの値は、患者の転帰を予測できる。BNPの値が高いことは、それだけ心疾患が重症であることを意味している。ゆえに、BNP高値の脳梗塞患者の転帰は不良であることを、我々の研究で明らかとした。以上、BNPは、脳梗塞の病型分類の診断、病態、新規心房細動の検出、患者転帰予測に有用なバイオマーカーである。

《略歴》

昭和61年 熊本大学第一内科入局
 昭和63年 国立循環器病センター 内科脳血管部門レジデント (山口武典グループ)
 平成3年 熊本市立熊本市民病院 神経内科医師
 平成6年 同 脳卒中診療科医長
 平成9年 国立循環器病センター 内科脳血管部門 (峰松一夫グループ)
 平成12年 メルボルン大学 神経内科 (オーストラリア)
 平成14年 国立循環器病センター 内科脳血管部門 (峰松一夫グループ)
 平成16年 国立循環器病センター 内科脳血管部門 (峰松一夫グループ) 医長
 平成16年 川崎医科大学 神経内科 脳卒中部門 助教授 脳卒中センター開設センター長
 平成18年 川崎医科大学 脳卒中医学 教授
 平成24年 院長補佐
 平成25年 副院長
 平成26年7月1日 日本医科大学 神経内科分野 大学院教授

教育講演ベーシック B-07 : 神経内科診療にリハビリテーションの視点を

5月22日 (金) 13:30~15:30 第10会場(朱鷺メッセ 1階 展示ホールB-2)

公募 日

座長:

林 明人(順天堂大学附属浦安病院 リハビリテーション科・脳神経内科)

中馬孝容(滋賀県立成人病センター リハビリテーション科)

今回、西澤正豊会長をはじめとするプログラム委員の先生方の卓見により、リハビリテーションに注目したシンポジウムとして、「神経内科診療にリハビリテーションの視点を」というテーマを掲げられた。

神経変性疾患に代表されるように、残念ながら未だ治療困難な神経疾患が多い。近年、リハビリテーションのエビデンスも集積されてきており、リハビリテーションは従来の治療に追加して行うことで、症状の改善やADL・QOLの向上を期待できる。元来、中世ヨーロッパで宗教用語であったリハビリテーションという用語にはその人らしさや人間としての尊厳の回復という意味が含有されている。リハビリテーションは廃用症候群の予防や機能回復を含め、障害があってもその人らしさを失うことなく生活ができるように手助けするものである。また、リハビリテーションは唯一患者本人が参加できる治療法であり、モチベーションを維持することでさらにその効果が期待できる。

本シンポジウムでは、認知症、パーキンソン病、脊髄小脳変性症、神経筋疾患に伴う呼吸障害の4つの疾患・病態を取り上げて、最新のエビデンスを含めリハビリテーションについて解説していただく。

神経疾患診療に対するトータルケアという観点は、神経疾患の治療には制限があることから必須であり、その中でリハビリテーションは重要な役割を担っている。

我が国は高齢化率が21%を超える超高齢社会に平成17年からすでに突入しており、高齢化率が30%の時代が間近に迫っている。高齢化に伴い、認知症やパーキンソン病を代表とする神経疾患は高齢化とともにさらに発症率が増えることから、神経疾患のトータルケアが医療の対象としてのみならず、介護・福祉を含めて社会の中でますます重要となる。リハビリテーションは病院・診療所などの医療保険だけに留まらず、介護保険での通所・訪問・さらに在宅リハビリテーションにも活動範囲を有しており、さらにトータルケアあるいは包括支援といった福祉分野にとっても中心的な役割を担う位置にある。

これからの神経内科診療ではトータルケアを行うという観点から、単に薬物療法に限ることなくリハビリテーションを活用して総合的に診療できる神経内科医の存在はますます重要となる。このシンポジウムがリハビリテーションへの理解を深める1つの機会になることを期待したい。

B-07-1

認知症に対するリハビリテーションー残存能力を引き出し、穏やかな生活を支えるー



群馬大学大学院保健学研究科リハビリテーション学講座

○山口晴保

認知症は、認知機能が低下して生活管理が困難になった状態である。さらに、MMSEやHDS-Rでは測定できない、自己洞察(病識)のような高度な社会的認知機能にも障害がある。この病識低下(病態失認)こそが認知症の本質である。また、他人の表情を読み取る、他人の気持ちを理解するなどの社会的認知(社会脳)にも障害がみられ、介護者とのコミュニケーション障害を生み、行動・心理症状(BPSD)を悪化させる種となる。

認知機能障害を背景に、認知症の人は日々の生活で度々失敗することから、不安や混乱を抱えて生活している。このことを理解し、受容的に接すると症状が安定し、進行が緩徐になる。認知症になっても人格があり、感情があり、感情に訴えると心が通じ、生活力が向上する。認知機能そのものを向上させようとする認知リハはなかなか効果が上がらないが、残存機能を活かして笑顔と生活機能の向上をめざすリハは比較的有効で、BPSDが改善し、認知機能も二次的に改善する例もある。そこで、私は脳活性化リハを提唱している。

脳活性化リハの5原則は、①快刺激が笑顔を生み意欲を高める、②褒め合うことがやる気を生む、③楽しい会話が安心を生む、④役割を演じることが廃用を防いで生きがいを生む、⑤失敗を防ぐ支援で自己効力感を高める。認知機能そのものを高めようとするのではなく、「認知症があっても前向きに楽しく生活できること」を目標にするといふ。

脳活性化リハでは(作業)回想法やゲーム、芸術療法など様々な技法を用いる。作業回想法は、古い生活道具を使って回想を引き出すだけでなく、道具を使いながら自分の輝いていた時代をリアルに思い出し(ライフレビュー)、自信を取り戻す効果と、道具の使い方をケアスタッフに教えるという役割を演じる効果で、認知症高齢者の尊厳が守られ、自己効力感が高まり、生活意欲が向上する。また、関わったスタッフが、認知症高齢者の隠された能力を発見して接し方が変わるといった効果もみられる。大切な点は、どんな手法を用いるかではなく、快刺激、褒め合い、楽しいコミュニケーション、役割、失敗を防ぐ支援の脳活性化リハ5原則によって笑顔とやる気を引き出し、穏やかな生活を支えることにある。

《略歴》

認知症専門医、リハビリテーション専門医
日本認知症学会理事、日本老年精神医学会評議員、群馬県地域リハ協議会委員長、ぐんま認知症アカデミー代表幹事

略歴 1976年群馬大医学部卒業。同大学院で神経病理学を学び、1980年に卒業(医学博士)。同年神経内科に入局(平井俊策教授)。1986年に群馬大医療短大助教授、理学療法士や作業療法士の教育にあたる。1993年に同教授。1996年に改組で群馬大学医学部保健学科教授。2011年改組で現職。

著書: ①「認知症の正しい理解と包括的医療・ケアのポイント〜快一徹!脳活性化リハビリテーションで進行を防ごう」2版、協同医書出版、2010

②「認知症予防〜読めば納得!脳を守るライフスタイルの秘訣」2版、協同医書出版、2014

③「認知症にならない・負けない生き方」サンマーク出版、2014

教育講演ベーシック B-07 : 神経内科診療にリハビリテーションの視点を

5月22日 (金) 13:30~15:30 第10会場(朱鷺メッセ 1階 展示ホールB-2)

公募 日

B-07-2

パーキンソン病に対するリハビリテーション



順天堂大学附属浦安病院 リハビリテーション科・脳神経内科

○林 明人

パーキンソン病では、病態解明や治療研究が目覚ましく発展している一方、未だ適切な内科的・外科的治療を行っても症状の進行を抑えることはできず、完治させることも困難である。リハビリテーション(以下リハビリ)は、これらの治療と合わせることでさらに改善が期待できる治療法である。リハビリは患者本人が参加する治療法であるため、患者や家族の関心も高い。個々に適した介入方法を定期的に見直しリハビリを行うことで廃用を防ぎ、症状の改善やQOLの向上が期待できる。

パーキンソン病にとって有効な治療手段でリハビリの種類は多岐にわたる。2011年に日本神経学会のパーキンソン病治療ガイドラインで示されたリハビリのエビデンスの主なもの、運動療法が身体機能、健康関連QOL、筋力、バランス、歩行速度の改善に有効、運動療法がUPDRS-III、ADLが改善、上肢の機能的なリーチが改善、トレッドミルによる歩行訓練が有効、運動療法による転倒の頻度が減少、外的音刺激を用いた歩行訓練が有効、言語訓練が発声、コミュニケーションに有効、ノルディック・ウォーキングが歩行訓練に有効、嚥下訓練も推奨、音楽療法も推奨、教育、カウンセリングも推奨される。

2011年以降の報告では、リハビリはdouble-blindでの臨床研究が実施できないことからエビデンスを求める際に制限があることを踏まえておく必要があるとする一方、セルフマネジメントによるリハビリが軽症の段階から有効であり、できるだけ早い時期から運動を積極的に行うように指導する必要があるとしている。構音や嚥下障害ではLee-Silverman Voice Treatment (LSVT) が構音のみならず嚥下機能を改善する、太極拳が姿勢の安定性を改善する、音楽を用いた歩行訓練はメタ分析で有効などの報告がある。

よりよいリハビリを提供するためには、高いエビデンスを示すことが必要であると同時に、必ずしもすべてのパーキンソン病患者に同じ方法が効果的であるとは限らず、個々の患者に合ったリハビリの介入方法を選択することも必要である。患者のモチベーションを高くするための工夫、日誌のみでなくより客観的な携帯歩行計を用いた1日全体の運動障害の評価方法などの開発、リハビリの継続性などのコンプライアンスの評価、アンケート調査による患者からの情報収集や評価などの多角的な観点からの評価を行うことが、よりよいリハビリの方法の開発、適切な選択、提供につながる。

《略歴》

昭和56年3月 順天堂大学医学部卒業
平成元年9月 米国ウィスコンシン州立大学神経内科准教授
同大学ワイズマンセンター客員研究員
平成4月4日 筑波大学臨床医学系神経内科講師
平成14年7月 順天堂大学医学部神経学講座講師
平成15年4月 同大学大学院リハビリテーション医学講師併任
平成18年8月 同助教授 脳神経内科助教授
平成20年11月 同大学医学部附属浦安病院リハビリテーション科教授
同大学院リハビリテーション医学教授
医学部脳神経内科教授

現在に至る
専門分野：脳神経内科全般、リハビリテーション医学、パーキンソン病、不随意運動、ジストニア、ボツリヌス治療、臨床神経生理学、音楽療法など
所属学会：日本リハビリテーション医学会専門医、指導医、代議員
日本神経学会専門医、指導医、代議員、日本神経治療学会評議員
日本臨床神経生理学会脳波・筋電図認定医、日本内科学会認定医
日本運動障害研究会幹事・事務局長、機関誌「運動障害」編集長
神経難病における音楽療法を考える会・日本音楽医療研究会世話人
日本神経学会パーキンソン病治療ガイドライン作成委員
著書：パーキンソン病に効く音楽療法CDブック

B-07-3

脊髄小脳変性症に対するリハビリテーション

森之宮病院 神経リハビリテーション研究部
○宮井一郎

中枢神経系損傷後の運動障害に対する神経リハビリテーション(リハ)は、罹患肢による課題指向型練習を基本に論じられる。運動技能の再獲得と罹患肢使用による脳の可塑性(use-dependent plasticity)の関連が明らかになったからである。練習により運動技能の再獲得や可塑性の変化が生じる前提として、小脳や大脳基底核などが担う運動学習の機構が保たれている必要がある。

脊髄小脳変性症(SCD)に対するリハにおいて検証すべき問題は、運動学習の首座である小脳の障害による運動学習の障害や遅延が、十分な練習量によって代償されるかという点、病気の進行による機能低下とのトレードの中で、効果が程度維持されるかという点である。

SCDに対して、短期集中リハやバランス改善を主体とした練習の有効性を示唆する報告が蓄積されつつある。集中リハは、介入量は1~2時間/回 x 週3~7回 x 4週間、プログラムの内容は静的バランス、動的バランス、平地や凹凸地の歩行、階段昇降、体幹と四肢の協調運動、ADL練習、転倒防止のためのステップ練習、肩と脊椎の拘縮予防などであった。集中リハ後にSARA、歩行速度の改善が得られ、長期的にもSARA、歩行速度とも改善が6~12か月維持されていた(Ilg W et al. Neurol 2009;73:1823, Miyai I et al. NNR 2012;26:515)。自主練習は、バランス練習20分/回 x 週4~6回 x 6週後に、歩行速度や歩幅、double support timeが改善した(Keller JL et al. NNR. 2014;28:770-8)。長期的なフォローでは、SARAが15~20点以上になるとADLに支障が出る傾向が強くなり、ADLをターゲットとした介入が重要性を増すことが示唆された(Ilg W et al. Cerebellum. 2014;13:248)。

以上よりSCDに対して短期集中リハで底上げをおこない、バランスを中心とした自主練習により、移動能力が自然史と比較して維持・改善する可能性が示唆される。病気の進行とともにADL練習やADLに合わせた環境設定にウェイトが高まることも現実であろう。このようなサービスを提供できるリハ資源へのアクセス改善は重要な課題である。患者支援サイトへの自主練習に関する動画配信を試みたところ、アクセス数が増加して安定した(<http://scd-msa.net/>)。

SCDでバランス練習後に運動前野や小脳Crus Iなどの容積が増加しており(Burciu RG et al. J Neurosci 2013;33:4594)、同じ練習量に対してUse-dependent plasticityを促進するneuro-modulation技術の応用の進展も期待される。

《略歴》

社会医療法人大田会副理事長、森之宮病院院長代理
1984年大阪大学医学部卒、大阪大学第2内科、住友病院神経内科、刀根山病院神経内科を経て、1994~96年米国コーネル大学パークリハビリテーション病院、2000年大田会ボバース記念病院神経リハビリテーション研究部、2002年同院長、2006年より現職。
日本神経学会代議員、日本リハ医学会代議員、日本脳卒中学会代議員、大阪大学医学部臨床教授、回復期リハ病棟協会会長、日本リハ病院施設協会理事、日本ニューロリハビリテーション学会理事、日本光脳機能イメージング学会理事、Neurorehabilitation & Neural Repair, associate editor, Neurology and Clinical Neuroscience, editor, Cerebellum and Ataxias, editor.
著書に脳から見たリハビリ治療。ブルーバックス、講談社(2005)、学習と脳、サイエンス社(2007)、NIRS-基礎と臨床-新興医学出版社(2012)など。

教育講演ベーシック B-07 : 神経内科診療にリハビリテーションの視点を

5月22日 (金) 13:30~15:30 第10会場(朱鷺メッセ 1階 展示ホールB-2)

公募 日

教育講演ベーシック

B-07-4

神経筋疾患に対する呼吸リハビリテーション



川崎医科大学リハビリテーション医学教室

○花山耕三

呼吸リハビリテーション (以下、呼吸リハ) とは、「呼吸リハビリテーションとは、呼吸器の病気によって生じた障害を持つ患者に対して、可能な限り機能を回復、あるいは維持させ、これにより、患者自身が自立できるように継続的に支援していくための医療である。」であると定義されている。神経筋疾患に限らず、呼吸リハにはその患者がもつ呼吸障害を改善、管理し生活の質の維持・向上に結びつくあらゆる手段が含まれている。すなわち、肺理学療法だけでなく、呼吸リハを広くとらえる必要がある。

神経筋疾患の呼吸障害は、換気の障害すなわち呼吸運動の障害である。この場合呼吸障害のとりえ方は以下の3点がポイントである。

1) 吸気系の障害

安静呼吸は吸気筋により行われており、進行性の麻痺、筋力低下が存在する場合、筋力強化は効果なく、呼吸不全に陥れば人工呼吸器の助けを借りなければならない。非侵襲的陽圧換気 (以下、NPPV)、在宅人工呼吸療法は、これらの障害者の延命、QOLの向上と社会参加の推進に役立っている。一方でこれらの治療法を円滑に進めるためには肺・胸郭の可動性の維持が重要であり、日々のアプローチが必要である。

2) 呼吸系の障害

呼吸障害において気道クリアランスは非常に重要な問題である。神経筋疾患では、咳嗽が弱くなるのが最大の問題であり、その対処が求められる。排痰補助装置は咳嗽能力の低い患者において有効な手段であり、適切に使用されるべきである。

3) 咽喉頭の障害

咽喉頭は呼吸と嚥下という2つの経路が交差する点であり、そのコントロールが咽喉頭の筋によりなされている。この機能がNPPVの維持に大きくかかわってくる。

疾患の進行にともない呼吸状態を整えることに多くの努力を要するようになるが、同時に四肢体幹などの障害に応じたADLの維持、活動範囲の拡大も忘れてはならない。

2014年6月に日本リハビリテーション医学会監修の「神経筋疾患・脊髄損傷の呼吸リハビリテーションガイドライン」が発刊された。これは、麻痺性疾患の呼吸リハについてのノウハウの普及を目的としたものであるが、これに少しずつでもエビデンスが加わり、呼吸障害をもつ神経筋疾患患者にとってよりよい呼吸リハが展開されることを期待したい。

《略歴》

昭和59年 慶應義塾大学医学部卒業
同リハビリテーション科入局
同研修医
昭和61年 同専修医
平成5年 米国ニュージャージー医科大学リハビリテーション科留学
平成6年 慶應義塾大学月が瀬リハビリテーションセンター助手
平成7年 国立療養所東埼玉病院リハビリテーション科医長
平成15年 東海大学医学部専門診療学系リハビリテーション科学 助教授
平成25年9月 川崎医科大学リハビリテーション医学教室 教授 (現職)

主な所属学会
日本リハビリテーション医学会 (専門医、認定臨床医、指導責任者、代議員、神経筋疾患・脊髄損傷の呼吸リハビリテーションガイドライン策定委員会委員長)
日本臨床神経生理学会 (認定医 (神経伝導・筋電図分野))
日本摂食嚥下リハビリテーション学会 (認定士、評議員)
日本呼吸ケア・リハビリテーション学会、日本脊髄障害医学会、日本義肢装具学会 など

教育講演ベーシック B-08: 聞くだけで一段階上達できる: エキスパートの電気診断スキル

5月23日 (土) 8:00~10:00 第1会場(朱鷺メッセ 2階 メインホールA)

日

教育講演ベーシック

座長:

園生雅弘(帝京大学病院 神経内科)

國分則人(獨協医科大学病院 神経内科)

神経・筋の電気診断はわかりにくい、と、思われている先生は少なくないだろうと思います。神経生理検査は、画像診断と較べれば見た目のインパクトは少なく、病巣の解剖学的な位置が想定しにくいですし、各種血液検査と較べると正常・異常の区別がはっきりしない印象は拭えません。病理学的検査に較べれば疾患特異性が劣ることも確かです。所見の正しい解釈・判断には正しい臨床情報を得ることが不可欠なほか、解剖学的・生理学的な基礎知識もある程度求められ、神経生理検査特有のpitfallもたくさん存在します。しかしながら、そうした問題をひとつひとつクリアしていくと、低侵襲で、直接的に、かつ直ちに機能障害の診断が出来る、という本来神経生理検査がもつ特性が見えてきます。直ちに異常がわかることは、神経生理検査の最も大きな利点でしょう。

本教育講演「聞くだけで一段階上達出来る: エキスパートの電気診断スキル」では、運動ニューロン疾患、免疫性末梢神経疾患および神経筋接合部疾患と、神経生理検査が対象とする主な疾患の電気診断を採り上げました。いずれも電気診断が診断確定に直結する疾患です。また、これらは神経内科を代表する疾患でもあり、神経内科医にとって避けては通れません。もちろんこれらの疾患の電気診断が「聞くだけで上達」することは難しいかも知れません。しかし、それぞれの先生に「一段階」の上達が得られることを願っています。一段階の上達はその先の上達につながっていることは間違いありません。既にエキスパートである先生方にも、プラスワンになる何かを提供することが出来れば幸いです。

B-08-1

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の電気診断

東京都健康長寿医療センター 神経内科

○東原真奈



筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の電気診断の役割は、①ALSの確定診断、②他疾患の鑑別にとめられる。ALSの臨床診断では、上位運動ニューロン (UMN) 徴候と下位運動ニューロン (LMN) 徴候の両者が複数の身体部位に認められることが要求される。しかし、初期にはこの一方を欠いたり、限局性の神経徴候しか認めないこともある。このような場合に神経生理検査は、臨床的障害が顕在化する前から異常を検出できるので、早期診断に貢献する。LMN障害の診断に広く用いられる針筋電図検査では、線維自発電位/陽性鋭波の脱神経電位や線維束自発電位 (FPs) を伴う活動性の神経原性変化を広く認めることが診断の手掛かりとなる。また、鑑別診断も非常に重要である。治療可能な疾患をALSと誤診すると患者から治療の機会を奪ってしまい、逆にALS患者を頸椎症などと誤診すると、手術によってALSを悪化させてしまう可能性がある。重要な鑑別疾患としては、脱髄性ニューロパチー、炎症性筋疾患、頸椎症などがあげられる。脱髄性ニューロパチー、特に多巣性運動ニューロパチーとの鑑別では、筋力低下の分布が末梢神経支配に一致すること、神経伝導検査で伝導ブロックを認めることが鍵となる。炎症性筋疾患、特に上肢遠位筋の筋力低下を呈する封入体筋炎は、重要な鑑別診断である。このような慢性経過の筋疾患では、しばしば巨大運動単位電位 (MUP) が観察されるため、特に安静時活動を伴う場合にALSと間違えられやすい。しかし、神経原性と筋原性の鑑別において注目すべきなのは、MUP形態よりも動員パターンであり、慢性神経原性疾患では、明確な筋力低下を認める筋の動員パターンは必ず減少している。部分的にでも動員パターンが保たれていれば、筋疾患の可能性が高い。筋疾患ではFPsが原則認められないことも重要な手掛かりとなる。頸椎症、特に感覚症状が目立たない頸椎症性筋萎縮症との鑑別は、電気診断専門医にとっても時に難問である。MRIは特に高齢者では潜在性的変化も多いので、しばしばあてにならない。髄節性の筋力低下を呈すること、針筋電図でも髄節性の障害分布であることの証明が診断の基本となる。一般に僧帽筋やTh1由来の筋は保たれることが多いことも参考となる。このようにALSの電気診断に携わる神経内科医には、検査技術だけでなく、適切な神経所見の評価、神経解剖および神経筋疾患の知識、臨床医に伝わるレポートを記載する能力が要求される。

《略歴》

2001年 信州大学医学部卒業

2011年 東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻神経内科卒業

2011年3月より防衛医科大学校内科学3助教

2013年7月より東京都健康長寿医療センター神経内科に勤務、現在に至る

主な研究領域: 臨床神経学、神経筋電気診断学・臨床神経生理学

主な学会活動・資格: 日本神経学会 専門医、日本臨床神経生理学会 認定医 (筋電図・神経伝導分野、脳波分野) 日本神経救急学会 American Association of Neuromuscular & Electromyography Medicine (AANEM)

受賞歴:

2010年: AANEM, Golseth Young Investigator Award

2012年: AANEM, President's Research Initiative Award

2014年: AANEM, President's Research Initiative Award

日本臨床神経生理学会・学術大会優秀ポスター賞

教育講演ベーシック B-08: 聞くだけで一段階上達できる: エキスパートの電気診断スキル

5月23日 (土) 8:00~10:00 第1会場(朱鷺メッセ 2階 メインホールA)

日

B-08-2

GBS・CIDPの電気診断

獨協医科大学病院 神経内科

○國分則人



Guillain-Barré症候群 (Guillain-Barré syndrome; GBS) と慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー (chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; CIDP) の電気診断につき概説する。

GBSの電気診断は、まず1) 末梢神経伝導異常の確認と2) それが発症に起こったことを証明することを目的とする。急性期には、F波・H反射の異常、上肢の感覚神経活動電位異常の出現頻度が高い。臨床経過、症状、診察所見が典型的で、患者がもともと健常であったことがわかれば、この異常をもってGBSと診断して大きな問題はない。もし、患者にもともと何らかの末梢神経障害の存在が疑われる場合、あるいは異常がはっきりしない場合には、数日後にもう一度電気診断を行い、有意な変動を認めればそれが急性に経過している証拠になる。

一方で、GBSは脱髄型と軸索型に大別され、両者は病因学的に大きく異なる症候群であることが示されている。脱髄型GBSは、遠位潜時の延長、伝導速度の低下、F波最短潜時の延長、複合筋活動電位の時間的分散が特徴とされる。しかしながらこうした所見は病初期には軽微であることが多い。軸索型GBSでは伝導遅延を伴わない複合筋活動電位振幅の減弱が特徴とされてきたが、時に病初期に遠位潜時の延長や伝導ブロックを示すことが知られてきた。脱髄との鑑別には経時観察が必須で、軸索型GBSではこうした所見は伝導遅延を伴わずに速やかに回復ないし消失することが多くearly reversible conduction failureと呼ばれる。両者の経時変化の特徴を知ることは鑑別に重要である。

CIDPの診断は、慢性あるいは亜急性進行性の経過と、神経の長さ依存しない、近位筋・遠位筋がともに障害される脱力の分布などが臨床的な手がかりとなる。電気診断は脱髄を証明することを目的とするが、ほとんどの脱髄性ニューロパチーは既存のCIDPの電気診断基準を満たしてしまうため、臨床的な除外診断が重要である。特にCMT1XやPOEMS症候群との鑑別は時に難しい。Typical CIDPでは神経終末部に、MADSAM variant CIDPでは神経中間部に脱髄が集中する傾向があり病因・病態の違いが示唆されている。

《略歴》

1996 (平8)年 獨協医科大学卒業、獨協医科大学病院研修医
 1998 (平10)年 獨協医科大学病院・助手 (神経内科)
 2008 (平20)年 獨協医科大学病院・講師 (神経内科)
 2012 (平23)年 獨協医科大学病院・准教授 (神経内科)
 所属学会
 日本内科学会、日本神経学会、日本臨床神経生理学会、日本神経治療学会、他
 資格
 日本内科学会認定内科医、神経学会専門医、臨床神経生理学会認定医 (筋電図・神経伝導分野)
 主な研究分野：
 神経生理学的手法を用いた免疫介在性ニューロパチーの研究

B-08-3

MGとLEMSの電気生理学的診断

帝京大学病院 神経内科学講座

○畑中裕己



重症筋無力症(Myasthenia Gravis; MG)とLambert Eaton 筋無力症候群(Lambert Eaton Myasthenic syndrome; LEMS)は、神経内科医が初診で見逃すと、患者、医師双方にダメージの大きい疾患である。MGは眼瞼下垂、嚥下障害、易疲労性、複視などステレオタイプな主訴でMG自体を疑われ紹介されることが多いが (MGでないことも多いが)、LEMSは、パーキンソン病、ギランバレー、ふらつきと紹介状だけでは「とらえどころのない」ことが特徴であり、電気生理検査施行時、外来医のオーダー遂行に限定せずに、例えば神経伝導検査の刺激位置確認をしている時にCMAPが不自然に減衰していくようであればdecrementを狙い神経反復刺激法 (Repetitive Nerve Stimulation; RNS) に移行する、または一発目のCMAPが低ければLEMSを疑い運動負荷検査を加えるという検者の準備が鍵となる。

神経筋接合部の異常を検出するには、RNSと単線維針筋電図 (single fiber electromyography; SFEMG)があるが、いずれも感度は血清同様100%ではない。しかしseronegative群の診断の根拠となるため重要であり、繰り返しの生理検査は治療のパラメータにも利用できるため重要性は現在も変わらない。特異性は血清抗体と違い、ALSや他疾患でも異常となるため注意が必要である。

MGの検査は症状が許せば1日前より抗コリンエステラーゼ阻害薬を休業し、皮膚温を33度以上を心がける。RNS被検筋は僧帽筋、三角筋、顔面筋 (鼻筋もしくは前頭筋)が適当である。運動負荷で初めてdecrementを認める症例、刺激頻度を2,3,5Hzと変えると異常出現する症例もあるが、刺激頻度は一つに絞られ、その時間で被検筋を増やし、固定や検査間のインターバルを確保しartifactを避けることを優先されたい。MGのRNS感度は全身型で7割、眼筋型で4割程度であり、さらなる検査は単線維筋電図を症状のある筋に行くと感度は9割以上となる。MuSK抗体陽性MGは顔面筋RNSの有用性が証明されている。

LEMSは最初にCMAP振幅低下に気づくことが入り口である。MGが疑われdecrementを有する症例も1発目振幅が低い場合は必ず10秒の運動負荷を行う。LEMSの被検筋は遠位筋でも十分な結果が得られるため、固定の容易な小指外転筋などを選択。昔の教科書にあるような高頻度刺激incremental responseを観察するよりは、10秒運動負荷でCMAP増幅を観察することが侵襲が少なく診断できる。CMAPの増加率が60%を越したらLEMSと考えてよい。

《略歴》

1993年 (平成5年) 札幌医科大学卒 同大神経内科及び関連機関で研修
 1997年 (平成9年) 帝京大学神経内科
 2004年 (平成16年) 米国アラバマ州UAB (University Alabama at Birmingham) 留学
 2006年 (平成18年) 帝京大学付属病院神経内科助教 現在に至る
 受賞歴 2014年日本神経学会 Excellent teacher賞

教育講演ベーシック B-08: 聞くだけで一段階上達できる: エキスパートの電気診断スキル

5月23日 (土) 8:00~10:00 第1会場(朱鷺メッセ 2階 メインホールA)

日

教育講演ベーシック

B-08-4

一般演題から採用

高密度表面電極を用いた筋萎縮性側索硬化症における非侵襲的運動単位電位測定



¹神戸大学大学院医学研究科 神経内科学, ²神戸市立医療センター中央市民病院 神経内科

○関口兼司¹, 幸原伸夫², 野田佳克¹, 関谷顕博¹, 藤堂紘行¹, 森本耕平¹, 古東秀介¹, 本岡里英子¹, 安井直子¹, 上田健博¹, 鷺田和夫¹, 久我 敦¹, 古和久朋¹, 荻田典生¹, 戸田達史¹

【目的】同心針電極を用いた針筋電図検査は運動単位の解析には有用であるが、侵襲的である。一方、皿電極を用いた表面筋電図は非侵襲的であるが、随意収縮時で容易に干渉波を形成するため個々の運動単位の解析が困難であった。高密度表面電極は微小な電極をグリッド状に狭い範囲に複数配置したもので、電位の空間的分布と時間的分布を得ることができ運動単位の解析に有用であるが、本邦での臨床例に対する応用は限られている。高密度表面電極を用いると軽微な筋収縮であれば、運動単位電位をその分布から分離同定することが可能であるが、臨床例における実用性を検討する必要がある。【方法】新たに作成した高密度表面電極で、筋萎縮性側索硬化症(ALS)の患者と健常対照者から運動単位電位を導出・比較し実用性を検討した。電極は直径1mmの銀/塩化銀電極を電極間距離5mmでシリコンシート上に3×4のグリッド状に12個配置したものを作成し、12チャンネルの表面筋電図として通常の筋電計(MEB-2300, 日本光電)を用いて記録した。ALS群10名と健常群10名において、第一背側骨間筋、小指外転筋、短母指外転筋の筋腹上に電極を配置し、極軽微な随意収縮を3種類の運動単位が導出される程度に調節して行い10秒間記録した。測定後オフラインで運動単位を抽出し計測した。【結果】両群において運動単位は容易に同定可能であった。3筋の振幅、面積の平均はそれぞれ192.9±91μV, 498.9±295.0μVms (健常群), 703.6±509.6μV, 1519.6±981.2μVms(ALS群)とALS群で有意に高値であった(P<0.01)。波形の持続時間およびrise timeは両群で差を認めなかった。【結論】高密度表面電極を用いることで非侵襲的に運動単位を分離同定可能で、ALS群と健常群で差があり、実用性がある。

《略歴》

平成9年 (1997年) 神戸大学医学部卒業
 平成9年 (1997年) 神戸市立中央市民病院 内科臨床研修医
 平成11年 (1999年) 兵庫中央病院 神経内科専攻医
 平成12年 (2000年) 横浜労災病院 神経内科専攻医
 平成13年 (2001年) 神戸大学大学院医学系研究科応用分子医学講座 (内分泌代謝・神経・血液腫瘍内科学) 博士課程入学
 平成17年 (2005年) 社会保険神戸中央病院 神経内科
 平成20年 (2008年) 神戸大学医学部附属病院 神経内科特定助教
 平成22年 (2010年) 神戸大学大学院医学研究科 内科学講座 神経内科学分野 助教
 平成25年 (2013年) 神戸大学医学部附属病院 神経内科特命講師 資格
 平成14年 (2002年) 神経学会専門医
 平成16年 (2004年) 総合内科専門医
 平成17年 (2005年) 医学博士
 平成19年 (2007年) 日本臨床神経生理学会認定医
 所属学会
 日本内科学会, 日本神経学会, 臨床神経生理学会, 神経治療学会, 脳卒中学会, 日本てんかん学会

ガイドラインコース G-01 : International point of view on the Japanese Clinical Guidelines for MG

5月20日 (水) 13:15~15:15 第5会場(朱鷺メッセ 3階 302)

E

Chairs :

Hiroyuki Murai (Department of Neurology, Kyushu University)

Makoto Matsui (Department of Neurology, Kanazawa Medical University)

In this symposium, issues on treatment of myasthenia gravis (MG) will be discussed with very renowned researchers invited from overseas joined together. Dr. Hiroyuki Murai will overview the new Japanese clinical guidelines published in 2014 and also make a comment on proposed diagnostic criteria. Dr. Sonia Berrih-Aknin talks about a role of thymus in MG autoimmunity with special focus on chemokines and imbalance between Treg and Th17 cells. Dr. Gil I. Wolfe will lecture on new strategies of MG treatment including monoclonal antibodies and additionally provides an update of MGTX study. Dr. Kimiaki Utsugisawa will speak about quality of life (QOL) in MG from the patients' point of view, discussing the adequate dose of steroids. We believe that this is a very ideal place to debate the new treatment strategy for MG.

G-01-1

The Japanese MG clinical guideline: What's changed?



Department of Neurology, Kyushu University
○Hiroyuki Murai

Treatment of myasthenia gravis has depended on high-dose corticosteroids for decades. Although this procedure remarkably reduced the mortality rate of myasthenia gravis, it brought up the issues such as the adverse-effects of steroids and reduction in quality of life. With the recent discovery of novel autoantibodies, a numbers of alternative therapeutic options have become available. The new Japanese clinical guidelines for myasthenia gravis were published in 2014, and they proposed a novel treatment strategy utilizing these therapeutic options, which might replace high-dose steroids. I will introduces the essence of these guidelines and shares the fundamental philosophy of the treatments that value the patients' quality of life.

Diagnosis of seronegative MG is always a challenge. With negative edrophonium test and repetitive stimulation test, patients are often not diagnosed as having MG, and may not receive appropriate treatment. Diagnostic criteria should be applied to reduce the false negative rate because false negative results harm patients more than false positive results do. A draft of diagnostic criteria was proposed in the Japanese clinical guidelines for MG. We will discuss on these issues.

《略歴》

Hiroyuki Murai MD, PhD, is Associate Professor at Department of Neurology, Kyushu University. He graduated from Kyushu University in 1988, and his career includes Resident in Kyushu University (1988-1990), Medical staff in Hiroshima Red Cross and Atomic-Bomb Survivors Hospital (1990-1991), Medical staff in Kyushu University Hospital (1991-1995), Research Fellow at Roswell Park Cancer Institute, Buffalo, NY (1995-1998), Associate director, Kyushu Kosei Nenkin Hospital (1998-2000), Assistant Professor, Department of Neurology, Kyushu University (2000-2007), and Director, Department of Neurology, Iizuka Hospital (2007-2012) before he takes up the present position (2012-present). Dr. Murai is interested in myasthenia gravis (MG) and contributed as a member of Committee of Japanese Clinical Guidelines for MG (2011-2014). Presently, he is a panel member of MGFA Task Force on MG Treatment Guidelines (2013-present). He also serves as an Associate Editor of BMC Neurology, and a Managing Editor of Clinical and Experimental Neuroimmunology.

ガイドラインコース G-01 : International point of view on the Japanese Clinical Guidelines for MG

5月20日 (水) 13:15~15:15 第5会場(朱鷺メッセ 3階 302)

E

G-01-2

The role of thymus in MG autoimmunity



Sorbonne Universités, UPMC - Inserm UMRS
974, CNRS FRE3617, Institute of Myology,
France

○Sonia Berrih-Aknin

Myasthenia gravis (MG) is an autoimmune disease characterized by the presence of autoantibodies against muscle components of the neuromuscular junction (NMJ). The main autoantigen is acetylcholine receptor (AChR). Most patients with anti-AChR antibodies display histological abnormalities in their thymus: early-onset patients present follicular hyperplasia and late-onset patients frequently present a thymoma, a tumor of epithelial cells.

The thymic follicular hyperplasia is characterized by the presence of germinal centers containing B cells responsible for the production of anti-AChR antibodies. Chemokines involved in germinal center formation, such as CXCL13 and CCL21, are overexpressed in MG thymic hyperplasia, and contribute to the recruitment of B cells. A strong deregulation of immune cells in the MG thymus is characterized by an imbalance between Treg and Th17 cells and by the overexpression of type I and type II interferons. The autoantigen AChR is expressed in myoid and epithelial cells. Myoid cells are located in the thymic medulla, close to dendritic cells, and express high levels of AChR. Thymic epithelial cells (TECs) do also express AChR but the expression is much lower compared to myoid cells. However, type I and type II interferons, are both able to induce a significant increase in AChR expression in TECs.

To explain the onset of thymic hyperplasia in MG, our data suggest the following scenario. Autoimmunity against AChR appears after a thymic inflammation that induces an increased expression of thymic AChR, together with that of cytokines and chemokines, leading to recruitment of activated peripheral cells, generation of germinal centers, and subsequently to production of anti-AChR autoantibodies that are responsible for symptoms of MG.

《略歴》

Sonia Berrih-Aknin, DSc is director of Research at INSERM and leader of a team focused on Autoimmune Myasthenia Gravis (MG). The team is integrated in the "Research Center in Myology" at the Hospital Pitié-Salpêtrière. Sonia Berrih-Aknin has published 150 articles on Myasthenia Gravis.

The scientific interests of Dr Berrih-Aknin are to understand the defects of the immunoregulatory mechanisms and the role of the thymus in MG. The specific objectives are to discover the triggering factors at the origin of MG disease by focusing on the role of pathogens and sexual hormones, to understand why this disease is chronic by analyzing the molecular and cellular defects both in the thymus (effector organ) and the muscle (target organ), and to bring the proof of concept of new cell therapies based on the modulation of the immunoregulatory function.

The team of Sonia Berrih-Aknin has coordinated several European projects on Myasthenia Gravis (Mechanisms of MG, Myastoid, Euromyasthenia and FIGHT-MG) that combined basic and clinical research, and fostered communication between scientists, clinicians and patients. She has been the organizer and co-organizer of several international conferences and has been recently the guest editor of two special issues on Myasthenia Gravis.

G-01-3

What's new in treatment strategies for MG in the new era



Department of Neurology, University at Buffalo
School of Medicine and Biomedical Sciences, the State
University of New York, USA

○Gil I. Wolfe, Nicholas J. Silvestri

Myasthenia gravis (MG) is the most common disorder of neuromuscular transmission and is a prototypical autoimmune disorder. The majority of patients with MG are successfully treated with acetylcholinesterase inhibitors, corticosteroids, and/or steroid sparing agents such as azathioprine, mycophenolate mofetil, and tacrolimus. Maintenance therapy with intravenous immunoglobulin has also been applied in chronic management strategies. There is a small subset of patients, however, with treatment-refractory disease. Interventions such as high-dose cyclophosphamide and maintenance plasma exchange have been utilized in more difficult cases, but treatment protocols and adverse events present challenges for such approaches. Monoclonal antibodies with more specific actions on the immune system are being applied in treatment-refractory MG, and are currently undergoing study in placebo-controlled trials. These agents include rituximab, eculizumab, and belimumab. Clinical experience and experimental trials of these agents will be discussed, and their potential use will be placed into context in the overall treatment strategy for MG. In addition, an update will be provided for MGTX, the NIH/NINDS-supported international study of extended transsternal thymectomy in non-thymomatous MG patients taking prednisone.

《略歴》

Gil I. Wolfe, MD, is Professor and Chair of the Department of Neurology at University at Buffalo School of Medicine and Biomedical Sciences since January 2012. He holds the Irvin and Rosemary Smith Chair in Neurology. Prior to 2012, Dr. Wolfe was Professor and Clinical Vice Chair of Neurology at Univ. of Texas Southwestern Medical School, Dallas. In September 2004, he was named the Dr. Bob and Jean Smith Foundation Distinguished Chair in Neuromuscular Disease Research. Dr. Wolfe attend college at Princeton University and medical school at UT Southwestern. He completed an internal medicine internship and trained as a neurology resident and neuromuscular/electromyography fellow at the University of Pennsylvania Medical Center in Philadelphia. He is certified by the American Board of Psychiatry and Neurology in neurology, neuromuscular medicine, and clinical neurophysiology.

Dr. Wolfe's main research interests include idiopathic and immune-mediated peripheral neuropathies and myasthenia gravis (MG). He has authored or co-authored over 100 papers and 20 chapters on neuromuscular disorders. His research has been sponsored by the National Institute of Health/NINDS, Muscular Dystrophy Association, Myasthenia Gravis Foundation of America, and Food and Drug Administration. He is the clinical chair of the NIH-supported international study of thymectomy in non-thymomatous MG.

ガイドラインコース G-01 : International point of view on the Japanese Clinical Guidelines for MG

5月20日 (水) 13:15~15:15 第5会場(朱鷺メッセ 3階 302)

E

G-01-4

The new trend in MG treatment: What do patients expect?



Department of Neurology, Hanamaki General Hospital

○Kimiaki Utsugisawa

Myasthenia gravis (MG) was a severe disease with high mortality until the 1970s. Although the spread of immune treatments based on oral steroids led to a non-lethal disease course and decreased severity of illness for many MG patients, the rate of complete stable remission (CSR) has not increased and remains quite low. Many patients have difficulties with daily activities due to chronic residual fatigability and long-term side effects of medications.

Multivariate analyses have repeatedly demonstrated that disease severity and oral steroid dose negatively affect patients' self-perceived health-related quality of life (QOL), and Cushingoid appearance has an independent negative correlation with QOL. In a questionnaire survey by the MG patient society in Japan, the most frequently-reported difficulties with oral steroid intake were appearance and mental problems. The steroid dose is reportedly a major factor associated with depression in MG patients. For long-term use, oral steroids should be given at the lowest possible dose. A moderate dose (20 mg/day) of prednisolone is often given chronically; however, this does not ensure better outcome.

QOL levels of patients with minimal manifestations (MM) status taking ≤ 5 mg prednisolone/day (MM-5mg) are as good as those in CSR. Achieving MM-5mg correlates most significantly with improved QOL levels. An early return to a normal lifestyle without complications from steroids is an appropriate first goal for MG therapy, but the rate of this achievement is not high. More efforts to reduce oral steroid doses and to achieve early improvement of symptoms are needed.

《略歴》

Education:

1988 Graduated from Hirosaki University school of Medicine (M.D.)
1988-92 Residency in Neurology and Medicine at Iwate Medical University
1995 PhD degree in Medical Science (Iwate Medical University)

Position:

1992-98 Instructor, Department of Neurology, Iwate Medical University
1998-2006 Lecturer, Department of Neurology, Iwate Medical University
2006- Current Position

Academic Societies:

The Japanese Society of Neurology, Certified Medical Specialist, Certified Instructor, Board Certified Member (-2011)
The Committee for Clinical Practice Guidelines of Myasthenia Gravis (Vice Chair)
The Japanese Society of Neuroimmunology, Board Certified Member
Japanese Society of Neurological Therapeutics, Board Certified Member

Other activities:

Japan MG registry study group (Chair)

ガイドラインコース G-02 : 脳卒中治療ガイドライン2015が奨める脳梗塞/TIA治療

5月21日 (木) 8:00~10:00 第8会場(朱鷺メッセ 4階 国際会議室)



座長:

豊田一則(国立循環器病研究センター 脳血管内科)

峰松一夫(国立循環器病研究センター)

G-02-1

血栓溶解療法と急性期抗血小板療法



国立循環器病研究センター 脳卒中集中治療科

○古賀政利

ガイドラインコース

脳卒中治療ガイドラインが2015年5月に改訂を予定されている。ここでは、新ガイドラインへの掲載がほぼ定まった内容のうち脳梗塞および一過性脳虚血発作に焦点を絞り、急性期治療から慢性期再発予防にかけての内科治療の要点、とくに日常診療で留意すべきポイントを交えて、専門医以外の勤務医・一般開業医や諸学者の皆様にも分かり易く解説する。各課題の作成委員(ないし実務担当者)として、指針作成に尽力された方々を、演者に迎える。

「血栓溶解療法と急性期抗血小板療法」は、国立循環器病研究センターの古賀政利医師が発表される。この数か月にも血管内治療による急性期再開通治療の新たな科学的根拠が多く集積され、早くも知識を整理し直す必要がある、聴き逃さない分野の発表である。

「脳梗塞慢性期一再発予防のための抗血小板療法と抗凝固療法」は、富山医科大学の田中耕太郎教授が担当される。近年広く普及した非ビタミンK阻害経口抗凝固薬、いわゆるNOACや、同じく新薬が浸透しつつある(専ら心疾患領域ではあるが)抗血小板薬の適切な用方を確認する上で、多くの一般医家にご聴講いただきたい。

「脳梗塞再発予防のための危険因子の管理」では、済生会東京都中央病院の高木 誠院長が、血圧管理、糖代謝管理、脂質管理を採り上げて解説される。前出した抗血栓療法と危険因子管理とを組み合わせることで、再発予防は1+1=2を超える効果を発揮することを、強く啓発していただく。

この危険因子管理に関連して、広島大学の松本昌泰教授に、「J-STARSに見るわが国の適切な脂質管理」を追加発言していただく。国内多施設で1600例近い患者を登録した研究成果が、今回の指針作成作業後に確定し、海外の学会でも注目を集めている。

「一過性脳虚血発作の緊急対応」について、国立病院機構九州医療センターの岡田 靖センター長が解説される。いまや急性脳血管症候群という緊急疾患としての概念で語られる一過性脳虚血発作に関して、患者を初見する機会の多い一般開業医はどう対応すべきか、受け手である専門医師はどう治療すべきか、分かり易くお話しいただく。

最後に「脳卒中のリハビリテーション」を、藤田保健衛生大学七栗サナトリウムの園田 茂病院長が発表される。現在もっとも多くの脳卒中患者に施行可能で、かつ着実な転帰改善効果を認める治療はリハビリテーションである。リハビリテーションの重要性を、再認識していただきたい。

以上6席、乞うご期待。

【急性期脳梗塞に対する急性期血栓溶解療法】

推奨事項は、1. 遺伝子組み換え組織プラスミノゲン・アクティベータ(rt-PA、アルテプラゼ)の静脈内投与は、発症から4.5時間以内に治療可能な虚血性脳血管障害で慎重に適応判断された患者に対して強く推奨される(グレードA)。わが国ではアルテプラゼ0.6mg/kgの静注療法が保険適応されており、治療決定のための除外項目、慎重投与項目が適正治療指針第2版に定められている。また、日本脳卒中学会によりrt-PA静注療法実施施設要件が提案、推奨されている。2. 発症後4.5時間以内であっても、治療開始が早いほど良好な転帰が期待できる。このため、患者が来院した後、少しでも早く(遅くとも1時間以内に)アルテプラゼ静注療法を始めることが望ましい(グレードA)。3. アルテプラゼ静脈内投与により血流再開が得られなかった、あるいはアルテプラゼ静注療法非適応の場合、原則として発症から8時間以内の虚血性脳血管障害に脳血栓回収用機器による血管内治療を追加することを考慮してもよいが、十分な科学的根拠はない(グレードC1)。4. 現時点において、アルテプラゼ以外のt-PA、デスモテプラゼ(本邦未承認)、テネクテプラゼ(本邦未承認)の静脈内投与は十分な科学的根拠がなく、推奨されない(グレードC2)。

脳卒中治療ガイドライン2009から改定されたのは、発症から治療開始までの時間が延長されたこと、脳血栓回収用機器に関する記載が追加されたことである。

【急性期脳梗塞に対する抗血小板療法】

推奨事項は、1. アスピリン160~300mg/日の経口投与は、発症早期(48時間以内に開始)の脳梗塞患者の治療法として推奨される(グレードA)。2. 抗血小板薬2剤併用(たとえばアスピリンとクロピドグレル)は、発症早期の心原性脳塞栓症を除く脳梗塞もしくはTIA患者の、亜急性期までの治療法として推奨される(グレードB)。3. オザグレナトリウム160mg/日の点滴投与は、急性期(発症5日以内に開始)の脳血栓症(心原性脳塞栓症を除く脳梗塞)患者の治療法として推奨される(グレードB)。

脳卒中治療ガイドライン2009から改定されたのは、抗血小板薬2剤併用の推奨が追加されたことである。

《略歴》

国立循環器病研究センター脳卒中集中治療科 医師
 学歴・主な職歴
 平成6年広島大学医学部医学科卒業
 平成6年聖マリア病院研修医
 平成7年国立病院九州医療センター研修医
 平成7年九州大学医学部附属病院(第二内科)研修医
 平成9年国立循環器病研究センター内科脳血管部門レジデント
 平成13年九州大学医学部附属病院(病態機能内科学)医員、医学博士取得
 平成14年National Stroke Research Institute(Melbourne, Australia)/ Research Fellow
 平成19年国立循環器病研究センター脳血管内科医師
 平成22年~ 現在に至る
 資格・所属学会
 脳卒中学会専門医・評議員
 日本神経学会専門医
 日本内科学会総合内科認定専門医
 日本脳神経超音波学会評議員
 日本栓子検出と治療学会評議員
 専門分野
 脳血管障害、脳神経超音波

ガイドラインコース G-02 : 脳卒中治療ガイドライン2015が奨める脳梗塞/TIA治療

5月21日 (木) 8:00~10:00 第8会場(朱鷺メッセ 4階 国際会議室)

日

G-02-2

脳梗塞慢性期—再発予防のための抗血小板療法と抗凝固療法



富山大学 神経内科

○田中耕太郎

本抄録提出締め切り時期の2015年1月26日現在、「脳卒中治療ガイドライン2015」の最終稿は決定されておらず、未定稿の形でここにその内容を詳述することは控えたい。しかし、「脳卒中治療ガイドライン2009」発表から6年間の経過し、この分野では、NOAC (新規経口抗凝固薬 novel (new) oral anticoagulants,あるいは非ビタミンK阻害経口抗凝固薬 non-vitamin K antagonist oral antagonists) が使用可能となり、抗血小板療法についても、CASISP, CPSP2, SPS3などの新たな大規模なRCT (Randomized control study) の結果が発表された。それに呼応して、現在、脳卒中専門医による治療実態は2009年当時とは大きく変化している。2015年春に発表予定の「脳卒中治療ガイドライン2015」は、その意味では既に大きく変革している治療実態を後追いつくような形で、治療指針を文章化したものとなるであろう。

脳梗塞慢性期の再発予防として施行する抗血小板療法には大きく分けて、血小板血栓予防のための抗血小板療法と、フィブリン血栓予防のための抗凝固療法の二つがある。抗血小板療法の対象は、アテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞、BADなどの非心原性脳梗塞であり、抗凝固療法の対象は基本的に非弁膜症性心房細動などによる心原性脳塞栓症のみである。

脳梗塞慢性期の再発予防として、抗血小板薬ないし抗凝固薬を開始する時は、その治療が本当に患者に総合的利益をもたらすのか、薬剤の直接的利益(ベネフィット)(抗血栓(塞栓)作用)と危険(リスク)(出血などの重篤な副作用)のバランスを十分に判断した上で開始すべきである。特に重大な出血合併症である頭蓋内出血のリスクについて、十分に考慮する必要がある。

「脳卒中治療ガイドライン2015」作成時には、2014年末までの質の高い臨床エビデンスについて詳細に吟味すると共に、欧米人ではなく、我々日本人に対し0で推奨されるべき適切な抗血小板療法や抗凝固療法が反映されるように注意が払われた。

本ガイドラインコース開催時には「脳卒中治療ガイドライン2015」は公表されているはずである。当日は、その詳細を解説するつもりである。

《略歴》

1975年3月 慶應義塾大学医学部卒業
 1979年3月 慶應義塾大学大学院医学研究科(神経内科学専攻)修了
 1979年4月 慶應義塾大学病院内科専修医
 1982年7月 米国ペンシルバニア大学神経内科 Cerebrovascular Research Center研究員
 1988年11月 水戸赤十字病院第一内科部長 兼 神経内科部長
 1991年4月 慶應義塾大学医学部内科専任講師
 2005年6月 富山医科薬科大学附属病院 神経内科教授
 2005年10月 富山大学附属病院 神経内科教授

G-02-3

脳梗塞再発予防のための危険因子の管理



東京都済生会中央病院 神経内科

○高木 誠

本演題では脳梗塞再発予防のための危険因子の管理のうち、特に三大危険因子である高血圧、糖尿病、脂質異常症を取り上げる。

【高血圧】高血圧は脳梗塞再発のもっとも重要な危険因子である。脳梗塞の再発予防に降圧療法が有効であることは明確であり、高血圧例では降圧療法が強く推奨される。降圧療法の有効性を明確に示したRCTはPROGRESSであり、ペリンドプリルを基本とした降圧療法はプラセボに比較して再発率を有意に低下させた。PROGRESSの事後解析では、脳卒中中の再発は達成された血圧値が低い群ほど少なくJカーブ減少は見られなかったが、高度の主幹動脈病変のある例では過度の降圧により再発率が増加するという報告もあり、注意を要する。「脳卒中治療ガイドライン2015」では、「高血圧治療ガイドライン2014」と同様に降圧目標として140/90mmHg未満が推奨されている。ラクナ梗塞を対象としたSPS3研究や抗血栓薬服用者を対象としたBAT研究では、より低いレベル(130/80mmHg未満)の血圧管理が脳出血の発症予防に有効であることが示唆されている。

【糖尿病】糖尿病も脳梗塞の初発だけでなく、再発の危険因子であることが知られている。糖尿病例では非糖尿病例に比して、より積極的な血圧管理、脂質管理が再発予防に有効であることが明らかとなっているが、血糖管理の有効性はこれまで行われたRCTでは明確ではない。むしろ強力な血糖管理により重篤な低血糖を引き起こすリスクが指摘されている。数少ない再発予防効果を示した研究にインスリン抵抗性改善薬のピオグリタゾンの効果を検討したPROactive研究があり、脳卒中既往例のみを対象としたサブ解析でピオグリタゾンの脳卒中再発抑制効果が示された。

【脂質異常症】疫学研究ではLDL-C高値とアテローム血栓性脳梗塞、LDL-C低値と脳出血発症との関係が知られている。一方、スタチンによる治療が脳卒中中の発症を減少させることは数多くのRCTにより明確となっている。スタチンが再発予防にも有効であることを示したRCTはSPARCLE研究で、アトルバスタチンにより再発率は有意に低下した。しかし、その投与量は80mg/日投与でわが国における投与量を大きく上回っていることから、わが国においてその結果をそのまま適用することはできず、J-STARSの結果が期待される。わが国における研究(JELIS)では、プラバスタチン+EPA製剤がプラバスタチン単剤に比し、脳梗塞再発を有意に抑制した。

《略歴》

1979年 慶應義塾大学医学部卒業
 1979年 東京都済生会中央病院内科研修医
 1981年 同内科専修医(神経内科専攻)
 1984年 同内科医員
 1987年 Montefiore Medical Center (New York) 神経病理部門留学
 1989年 医学博士(慶應義塾大学)
 1993年 東京都済生会中央病院内科医長
 2002年 同内科部長
 2004年 同副院長
 2006年 同脳卒中センター長兼任(2011年3月まで)
 2006年~ 同院長 現在に至る
 2007年~ 慶應義塾大学医学部内科客員教授

ガイドラインコース G-02 : 脳卒中治療ガイドライン2015が奨める脳梗塞/TIA治療

5月21日 (木) 8:00~10:00 第8会場(朱鷺メッセ 4階 国際会議室)

日

G-02-4

(追加発言) J-STARSに見るわが国の適切な脂質管理

広島大学病院 脳神経内科

○松本昌泰



高齢化の進行とともに、脳梗塞の発症は増え続けており、その発症・再発予防対策の充実が喫緊の課題となっている。なかでも脂質異常症は、食習慣の欧米化とともにその有病率が増加し続けており、その適切なコントロールは動脈硬化に起因するアテローム血栓症の発症・再発予防に欠かせないものと考えられている。脳梗塞の一次予防に関しては、欧米のみならずわが国においても高脂血症患者を対象とした大規模臨床試験 (MEGAなど) が実施され、スタチンの発症予防効果が示されてきているが、高脂血症を有する脳卒中患者を対象としたスタチンの二次予防効果については欧米人におけるSPARCL研究のみが報告されている状態である。このため演者らは脳梗塞の二次予防におけるスタチンの脳卒中とそのサブタイプの再発における二次予防効果を検証するべく Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke (J-STARS) 研究を2004年より実施してきた。以下はその概要を示す。本研究は非心原性脳梗塞患者を対象にPROBE法により行った。総コレステロール値180~240mg/dlの脂質異常症を有する患者を登録した。プラバスタチン群では10mg/日の投与を行い、コントロール群ではスタチンの投与を行わなかった。主要エンドポイントはTIAを含む脳卒中の再発とした。副次エンドポイントは脳卒中の各サブタイプの再発と脳卒中関連スケールとした。総計1578例の患者 (女性491例、年齢66.2±8.5歳) が登録され、無作為にプラバスタチン群 (793例) とコントロール群 (785例) に振り分けられた。背景因子は群間で明らかな差を認めなかった。4.9±1.4年間の観察期間において、脳卒中の再発は両群間で差を認めなかった (2.56対2.65%/年、 $p=0.82$)。しかしながらアテローム血栓性脳梗塞の発症はプラバスタチン群で明らかな低下を認めた (0.21対0.65%/年、 $p=0.005$ 、調整ハザード比0.33[95%信頼区間0.15-0.74])。その他の脳卒中サブタイプでは明らかな差を認めなかった (ラクナ梗塞: 1.26対1.01%/年、 $p=0.31$ 、脳出血: 0.26対0.29%/年、 $p=0.82$)。脳卒中関連スケールには明らかな群間差を認めなかった。【結論】非心原性脳梗塞患者において低用量プラバスタチンはアテローム血栓性脳梗塞の発症を抑制したが、他の病型においては抑制効果を認めなかった。この結果はスタチンによる脳卒中再発抑制療法の向上に資するエビデンスを提供するものと考えており、その意義について論ずる。

《略歴》

学歴および職歴:

昭和45年 徳島県立城南高等学校卒業
昭和51年 大阪大学医学部卒業
昭和57年 大阪大学大学院修了 (医学博士)
昭和59年 米国メイヨークリニック留学 (神経内科学教室: 2年4カ月)
昭和61年 大阪大学助手 医学部第一内科
平成5年 大阪大学助手 医学部神経内科併任
平成9年 大阪大学講師 医学部第一内科 (神経内科併任)
平成11年 大阪大学大学院助教授 医学系研究科病態情報内科 (神経機能医学併任)
平成14年 広島大学大学院教授 病態探究医科学講座脳神経内科 (第三内科)
平成24年 独立行政法人日本学術振興会学術システム研究センター主任研究員併任
平成24年 広島大学大学院教授 医薬薬保健学研究大学院応用生命科学部門脳神経内科学現在に至る
学会: 世界脳卒中機構(WSO)理事、日本神経学会理事、日本脳卒中学会理事など
主催学会: 日本脳卒中学会、日本脳神経超音波学会、日本脳ドック学会、日本脳循環代謝学会など
受賞: 松柏賞 (昭和45年; 徳島県立城南高等学校)、メイヨークリニック研究奨励賞 (昭和63年度)、日本心臓財団研究奨励賞 (脳卒中部門) (昭和63年度)、広島大学学長表彰 (平成23年度) など

G-02-5

一過性脳虚血発作の緊急対応

九州医療センター 脳血管・神経内科、臨床研究センター

○岡田 靖, 桑城貴弘, 湧川佳幸, 後藤聖司, 中村麻子, 鶴崎雄一郎, 矢坂正弘



一過性脳虚血発作 (TIA) の診断基準の再検討、ならびにわが国の医療環境に即した適切な診断・治療システムの確立に関する研究班 (峰松班) から、20年ぶりにTIA診療マニュアルとTIAの診断基準が発表された。それによるとTIAとは、「1) 臨床症状: 24時間以内に消失する脳または網膜の虚血による一過性の局所神経症状、2) 画像所見: 画像上の梗塞巣の有無は問わない」とするものである。脳卒中治療ガイドライン2015では緊急時の評価としてABCD2スコアの活用を推奨し、TIAと診断すれば可及的速やかに発症機序を評価し、治療を直ちに開始すべきとしている。発症48時間以内、ABCD2スコア4点以上、繰り返すTIA、MRI拡散強調画像病変、有意な責任血管病変または心房細動の合併はハイリスクである。治療にはアスピリン160mg~300mg/日が推奨され、急性期に限定した2剤抗血小板療法も推奨されている。抗凝固療法、急性期以後の治療は脳梗塞再発予防に準じて行う。

急性期のTIAと虚血性脳卒中を包括して急性脳血管症候群と呼び、緊急入院の検討を行う。一般開業医ではABCD2スコアを用いたリスク層別化を行い、TIAが疑われるハイリスク症例を選別して、直ちに専門医療機関へ紹介する医療連携が望ましい。しかし実際の医療現場では、病態を適時に正確に把握できないことも少なくない。繰り返すTIA、頭蓋内外の血管狭窄所見の有無は長期予後の予測に有用である。心原性TIAと心塞栓性脳梗塞とでは、長期の生活の質に著しい差がみられることから水際での予防がとくに重要である。心房細動の早期発見と迅速な治療が必要である。頸動脈の高度狭窄や不安定プラーク合併例もハイリスクであり、期間を限定した多剤抗血小板療法が考慮される。急性期のTIAは「原則入院治療」であり、病態とリスクを患者に十分に説明し、納得を得て治療に参画してもらうことが、生活習慣は正や適切な薬物療法の継続に繋がる。今後、TIA診療アルゴリズムの検証、新たな治療薬の応用などが課題である。TIAは、患者が健康寿命を維持できるか否かの最終警告 (崖っぷち警報) であり、その初期対応はrt-PA静注療法と同様に、脳を護る使命感と緊迫感を持って、迅速に判断・行動することが大切である。

《略歴》

1957年福岡県生まれ
国立病院機構九州医療センター臨床研究センター長
1982年 九州大学医学部卒業 九州大学病院研修医 (第二内科)
1984年 国立循環器病センター内科脳血管専門レジデント
1992年 米国スクリップス研究所客員研究員 (2年間)
1994年 国立病院九州医療センター脳血管内科医長
1999年 厚生省九州医務局医療課長 (2年間併任)
2010年 現職

学会活動等

日本脳卒中学会 (幹事)、日本神経学会 (代議員)、日本脳神経超音波学会 (理事)、日本脳ドック学会 (理事)、American Stroke Association Golden Heart Memberなど、日本脳卒中協会福岡県支部長、九州大学医学部臨床教授、福岡市医師会脳卒中連携バスワーキンググループ代表
脳卒中急性期の内科治療、頸動脈狭窄症・心原性脳塞栓症の臨床とともに「脳血管障害は全身血管病」をスローガンにトータルな診療・研究を心がける。地域の脳卒中医療連携の推進。わかりやすい言葉や画像での市民啓発、若手脳卒中専門医の育成に力を注いでいる。

ガイドラインコース G-02 : 脳卒中治療ガイドライン2015が奨める脳梗塞/TIA治療

5月21日 (木) 8:00~10:00 第8会場(朱鷺メッセ 4階 国際会議室)

日

ガイドラインコース

G-02-6

脳卒中のリハビリテーション



藤田保健衛生大学七栗サナトリウム

○園田 茂

今回は脳梗塞のシンポジウム演題であるが、リハビリテーションに関しては脳卒中すなわち脳梗塞+脳出血として概説する。一般に、リハビリテーション開始時点で同程度の障害である場合、脳出血患者のほうが脳梗塞患者より障害の改善程度が大きくなる傾向にあるものの、治療的干渉の効果に関しては、脳梗塞、脳出血の違いまでは解析できていないのが現状である。

脳卒中治療ガイドライン2015のリハビリテーションの章立てはガイドライン2009と同一であり、リハビリテーションの進め方に関する内容と、障害・問題点の項目に分かれている。

脳卒中リハビリテーションの進め方では、急性期への推奨はあまり変わらず、不動・廃用症候群予防、早期のADL向上のための積極的なリハビリテーションが勧められている。回復期リハビリテーションに関する論文は増加しているものの、システムとしての推奨グレードはBに留まった。ただし、運動障害・ADLの改善に訓練量が重要であることは明確であり、その実行時期である回復期リハビリテーションが必須であることは間違いない。維持期リハビリテーションに関してはメタアナリシスも増え、推奨グレードAに引き上げられた。

主な障害・問題点に対するリハビリテーションにおいても全般にエビデンスとなる論文が増加した。特に上肢機能障害、歩行障害のリハビリテーションや、ボツリヌス療法、中枢性疼痛、嚥下障害、認知障害、体力、骨粗鬆症に関する論文が増えている。

個別の推奨項目では麻痺側上肢の強制使用や肩関節亜脱臼への三角筋や肩関節装具の推奨グレードが高くなり、課題反復訓練が推奨に上がってきた。反復経頭蓋磁気刺激(rTMS)のエビデンスは上肢機能障害に対してのみならず、嚥下障害、言語障害や認知障害項目にも増加してきており、今後評価が定まっていくと思われる。脚光を浴びてきたロボトリハビリテーションは上肢機能障害、歩行障害など各所に登場してきているが、比較研究的な意味ではまだエビデンスが十分に積み上げたとはまでは言えていない。

《略歴》

1985年 慶應義塾大学医学部卒業、同大学リハビリテーション科入局
 1995年 東京都リハビリテーション病院医長
 1997年 慶應義塾大学月が瀬リハビリセンター専任講師
 2000年 藤田保健衛生大学医学部リハビリ医学講座助教授
 2002年 同教授
 2003年 藤田保健衛生大学七栗サナトリウム病院長(現職)
 学会活動: 回復期リハビリテーション病棟協会副会長、日本リハビリテーション医学会代議員、日本脳卒中学会代議員

ガイドラインコース G-03 : アルツハイマー病の新しい診断基準と臨床応用

5月22日 (金) 13:30~15:30 第1会場(朱鷺メッセ 2階 メインホールA)



座長:

木村成志(大分大学医学部 神経内科学講座)

中島健二(鳥取大学医学部脳神経医科学講座脳神経内科学分野)

G-03-1

アルツハイマー病の新しい診断基準の概説



弘前大学病院 脳神経内科

○東海林幹夫

アルツハイマー病 (Alzheimer's disease:AD) の克服は全世界的な課題であるが、根本治療薬は未だ開発途上にある。これまでの発症後ADに対する臨床試験の不本意な結果から、早期段階での治療介入による先制医療への期待が高まっている。今後の根本的治療薬開発に向けた臨床試験では早期段階におけるADの正確な診断が成功の鍵となる。A β 蓄積はAD病態の最上流に位置することから、早期診断法としてアミロイドイメージングが開発された。日本を含めた世界4極で行われた多施設研究により、軽度認知機能障害の半数以上でアミロイドPET陽性が陽性となり、高率にADへ移行することが報告された。さらに、アミロイドPETによる家族性AD家系での検証から、検出される老人斑蓄積が認知症の発症25年前から生じていることが明らかとなった。こうした背景からInternational Working Group (IWG) および National Institute of Aging (NIA) と Alzheimer's Association (AA) の作業グループは、バイオマーカーを考慮したADの診断基準を提唱した。さらに、2011年のNIA-AAの診断基準ではpreclinical ADが定義された。2014年のIWG-2改訂診断基準では、typical AD, posterior variant・logopenic variant・frontal variantなどのatypical AD, mixed AD, preclinical state of ADの定義と診断基準が示されるとともにバイオマーカーの重要性が強調されている。こうしたバイオマーカーを考慮した診断基準は、根本的治療薬の適応となる均一な病理背景を有する症例の選択や進行の可能性を予測するうえで有用である。しかし、preclinical ADの中で孤発性ADに進行しない症例の存在、アミロイドPET陽性閾値以下の病期の予防介入における意味に関しては更なる検討が必要である。近年、preclinical ADを対象とした介入的臨床研究が米国主導で開始され、今後、日本においても同様の研究が開始される気運が高まっている。本シンポジウムでは、NIA-AA 2011, IWG-2を中心に新たな診断基準を概説して頂き、その臨床応用における有用性と課題を討議する。

本邦では日本神経学会および関連5学会から認知症疾患治療ガイドライン2010が公開され、臨床応用されている。世界的には2011年にNational Institute of Aging (NIA) と Alzheimer's Association (AA)の作業グループによって作製されたAlzheimer病(AD)の診断基準が広く使用されている。バイオマーカーと画像診断の成果とともにAD dementia, MCI due to ADやpreclinical ADの概念が加えられた。2014年には新たにinternational Working Group (IWG)によるAdvancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteriaが発表され、typical AD, atypical AD, mixed AD, preclinical state of ADの4つに分類され、画像とバイオマーカーの使用と初期症状としてのエピソード記憶障害が強調された。MCI due to ADの概念は無くなっている。2013年には19年ぶりに米国神経学会によるDiagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 第5版 (DSM-5)が刊行された。ここでは、Dementiaの用語が廃止され、認知症 (Major Neurocognitive Disorder)、軽度認知障害 (Mild Neurocognitive Disorder)と大きく分けられている。ICD-10は2012年に改訂作業が開始され、2017年には終了が予定されている。現在までのICD-11 Beta DraftではNeurological disorders with neurocognitive impairment as a major featureとしてDementia Disorders, Amnesic disordersに分類されている。

本講演ではこの様に進行中のAlzheimer病の診断基準の動向とNIA/AA, IWG-2両診断基準について概説し、新たな診断基準のエビデンスの評価について言及する。

《略歴》

昭和55年
昭和59年
平成2年
平成3年
平成13年
平成18年

群馬大学医学部卒業、群馬大学神経内科教室入局
群馬大学助手
群馬大学神経内科講師、医学博士
Case Western Reserve University留学
岡山大学神経内科助教授
弘前大学大学院医学研究科、脳神経内科学講座 教授

ガイドラインコース G-03 : アルツハイマー病の新しい診断基準と臨床応用

5月22日 (金) 13:30~15:30 第1会場(朱鷺メッセ 2階 メインホールA)

日

G-03-2

Typical ADとMixed ADの臨床と診断

大分大学医学部 神経内科学講座

○木村成志, 石橋正人, 安部芳武,
佐々木雄基, 松原悦朗



2007年に提案されたADの新たな研究基準において国際ワーキンググループ (IWG)は、中核的診断の枠組みにバイオマーカーを導入し、超早期段階での診断を可能にした。さらに、2010年の改訂では、ADの発症前の病期にpreclinical ADおよびprodromal ADを設け、非典型的ADおよび混合型ADの定義が示された。2014年には、(1)典型的ADにおける新しい診断手順の提示、(2)非典型的ADの診断基準の進歩、(3)混合型ADの診断基準の向上、(4)発症前段階におけるADの診断基準の作成、(5)病期の進行を反映するバイオマーカーと診断バイオマーカーの区別を目的とした改訂案が報告された。典型的ADは、早期の有意なエピソード記憶の障害があり、CSF中のAβ42の低下、総タウあるいはリン酸化タウの上昇、アミロイドPET陽性、常染色体優性の遺伝子変異などのAD病理の存在根拠となるバイオマーカーにより診断される。記憶障害は、6か月以上の緩徐進行性の経過を示し、Free and Cued Selective Reminding Testなどの検査に基づく海馬タイプのエピソード記憶障害である。ADは多様な表現型をきたす疾患であり、6-14%に非典型的の症状を認める。非典型的ADは、早発で臨床的に記憶が比較的保たれる共に病変部位に対応した特徴的な症状を認め、後部皮質型、logopenic型および前頭葉型を包括する。後部皮質型とlogopenic型の多くはAD病理と関連するが、前頭葉型ではAD病理を認めることは少ない。混合型ADは、AD病理に認知機能低下に影響する脳血管障害やレビー小体病などの他の病理が合併しており、臨床的な混合病理の確認は困難である。今回の改訂案では、典型的ADと同様に非典型的ADおよび混合型ADの診断においても病態生理過程に関するバイオマーカーの重要性が示された。根本治療薬が未だ開発途上にあるなかで、バイオマーカーを組み入れた研究基準は、AD病理を有する患者の選択や超早期段階におけるADの診断に有用であるとともに、根本的治療薬による臨床試験の成否の鍵を握る存在である。今後のバイオマーカー研究においては、発症前段階からMCIやAD dementiaへの進行を予測するバイオマーカーの開発も重要な課題である。本発表では、(1)改訂されたIMG-2の典型型、非典型および混合型ADの診断基準を概説し、(2)当研究室におけるアミロイドイメージングを用いた臨床研究を報告する。

《略歴》

1996年 大分医科大学卒業
1996年 大分医科大学医学部第三内科入局
2000年 鳥取大学医学部脳神経病理部門研究生
2006年 大分大学医学部第三内科助手
2007年 博士(医学)(大分医科大学)
2007年 大分大学医学部第三内科講師
2014年 大分大学医学部神経内科診療准教授
現在に至る

[専門医]

2000年 日本内科学会認定内科医
2001年 日本神経学会専門医
2007年 日本内科学会指導医
2011年 日本神経学会指導医
2014年 日本認知症学会専門医・指導医

[受賞等]

2008年 日本神経病理学会賞
2008年 大分大学学長賞
2014年 日本認知症学会浦上賞

[研究テーマ]

神経機能画像を用いた認知症および神経変性疾患の病態基盤に関する研究

G-03-3

PCA (Posterior cortical atrophy) の診断と臨床

昭和大学病院 神経内科

○河村 満, 二村明德, 杉本あずさ, 森友紀子



PCA (Posterior cortical atrophy) はAtypical Alzheimer's disease (AAD) の一つのタイプで、頭頂後頭葉または側頭後頭葉が初期から障害される病型である。典型Alzheimer病 (AD) が最初に健忘を呈し、その後に遂行機能障害・言語障害・視空間認知障害などを呈するのに対して、言語・運動・遂行機能・視空間認知障害などが初期からみられる病型で、神経原線維や老人斑の沈着部位における神経細胞消失が非典型的に進行することにより生じると考えられている。本講演ではPCAについて自験例を示し、PCA診断と臨床を整理し、新しい神経心理学的診断法について提案する。

対象：昭和大学神経内科を受診したPCA7症例。男性6例、女性1例。全例右利き。

方法：7症例の1) 臨床症状 (初発症状、主症状、神経心理学的所見)、2) 画像所見 (MRI, SPECT, PETなど) についてまとめ、3) 新しい診断法について提案する。

結果：1) 臨床症状：初発症状は、視覚症状が5例、書字障害1例で、視覚症状が多かった。このうち4例が最初に眼科を受診していた。主症状は相貌失認、画像失認など視覚性高次機能症状を示すものが多かった。2) 画像所見では、SPECTで両側頭頂側頭後頭葉の血流低下を示した。PiBPETでADを示唆する所見を示したものがあつた。3) 視覚性高次機能症状の簡便な診断法を開発した。

考察：PCAは病理学的にはADやCBD、プリオン病など多彩な病因を背景としたヘテロジーニアスな病態であるが、ADが主要病因でもある。ADでは側頭葉内側部だけではなく、様々な領域に神経原線維変化や老人斑が集積し、そのために多様な高次脳機能症状を表現型に持つ。PCAは脳後方領域に萎縮や機能低下を示す、一つの表現型である。障害の自覚が強い場合もあり、その症状に応じた対応が必要である。

《略歴》

1977年 3月 横浜市立大学医学部 卒業
1994年 2月 昭和大学医学部神経内科 助教授
2001年 6月 昭和大学医学部神経内科 教授
2008年 4月 昭和大学病院附属東病院 院長 兼務

専門分野

臨床神経心理学(失語・失行・失認などの病態の研究)、臨床神経症候学受賞歴

日本神経学会2010年度 楳林賞 受賞

所属学会

日本神経学会代議員、日本神経治療学会理事、日本高次脳機能障害学会理事、日本神経心理学会理事、日本脳卒中学会評議員、日本頭痛学会評議員、他

ガイドラインコース G-03：アルツハイマー病の新しい診断基準と臨床応用

5月22日（金） 13：30～15：30 第1会場（朱鷺メッセ 2階 メインホールA）



G-03-4

Preclinical ADの診断と臨床



東京都健康長寿医療センター研究所

○石井賢二

発症前期アルツハイマー病（Preclinical AD）という概念が登場したのは1980年代後半である。ADの確定診断とされる病理所見が確認されながら、生前に認知症が認められない、病理像と臨床像の解離例の理解として、病理変化が臨床症状に先行するという仮説が提唱され、Preclinical ADと呼ばれるようになった。当初Preclinical ADとProdromal ADは必ずしも明確に区別されなかったが、2007年にNINCDS-ADRDA診断基準（1984）の研究用改定版がDuboisらによって提唱された際に、Preclinical ADとは、「最終的にADの診断基準を満たすにいたる個人の認知機能正常な時期の中で、最初の脳病巣の出現と最初の臨床症状の出現の間にある長い無症候期」と定義され、「症候を有する前認知症期」を指すProdromal ADと区別されるようになった。

アミロイドイメージングの登場により、Preclinical ADを剖検を待たず生前に抽出することが可能となり、アミロイドカスケード仮説を取り込んだ臨床診断基準（NIA-AA 2011）が提唱され、操作的な診断法が提案されるに至った。この中で採用されているADの病態進展モデルでは、アミロイドβ（Aβ）の脳内沈着が、ADにおける最も早期の検出可能な変化として認知機能健常のレベルで始まり、機能障害がそれに続き起り、神経細胞障害の結果としての脳萎縮、認知機能障害が進展し、ADの発症にいたると考えられている。

本講演ではNIA-AA 2011に基づいたPreclinical ADの定義と診断法について、自験例を提示しながら解説する。NIA-AA 2011におけるPreclinical ADは、早期介入によるADの制圧に向けた強い方向性を反映し確立された診断カテゴリーである。Preclinical ADに対してAβ修飾薬を用いて発症遅延を図る介入研究が既に開始され、その結果が注目されている。

注意すべきことは、NIA-AA 2011におけるPreclinical AD診断は、あくまで実用化された検査法の検出可能な閾値に基づいているため、概念的定義とは異なるということである。Aβ沈着の最初のイベントからアミロイドPET陽性閾値に至るまでに既に10数年の経過があると推定される。この検出閾値以下の病期が将来の介入予防に重要な意味を持つかどうか検討が必要である。いくつかの健常者コホート研究で、Preclinical AD期におけるバイオマーカーや認知機能の変化の時間経過も詳細に検討され始めており、アミロイドカスケード仮説そのものの再検証も行われようとしている。

《略歴》

現職は東京都健康長寿医療センター研究所 神経画像研究チーム 研究部長。
1985年京都大学医学部卒業。京都大学神経内科、東京都老人医療センター神経内科勤務を経て、1990年より東京都老人総合研究所ポジトロン医学研究施設勤務。1997-1999年米国立衛生研究所NINDS客員科学者。2004年より東京都老人総合研究所附属診療所長、研究副部長。2009年より現職。
ポジトロンCTを用いて、脳の加齢研究や様々な神経疾患の病態研究、診断法の開発に携わってきた。J-ADNI/J-ADNI2アミロイドPETコア、H19-25年度厚生労働省アミロイドイメージング研究班長。専門は、神経内科学、脳核医学。
主な所属学会：日本神経学会、日本認知症学会、日本核医学会、日本内科学会、日本リハビリテーション医学会、Society for Neuroscience、American Academy of Neurology、International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism、Alzheimer's Association International Society、International Parkinson and Movement Disorder Society

Asian Neurology Forum AN-1 : Neurology in Asia

5月21日 (木) 15:10~16:50 第4会場(朱鷺メッセ 3階 301)



Chairs :

Ichizo Nishino (Department of Neuromuscular
Research, National Institute of
Neuroscience, NCNP)

Nobuhiro Yuki (National University of Singapore,
Singapore)

Most neurologists in Japan do not have much information about the scientific activities in other parts of Asia. We believe that mutual exposure is not only cardinal for mutual understanding and future collaboration but also important for the internationalization of our society itself. We invited 4 internationally well recognized neurologists from the region who have been making significant contributions to the field, hoping that we can know more about each other and that this symposium will provide an opportunity to start a fruitful collaboration between Japan and other Asian countries in neurology field. Among the 4 speakers, 3 will give lectures on infectious diseases, namely, Nipah virus encephalitis, leprosy, and rabies, which are rare in Japan, naturally offering a precious opportunity to JSN neurologists to learn about those diseases. The last subject is lipid storage myopathy, which is now known to be prevalent among Chinese population and importantly this condition is treatable. Now that we have increasing number of visitors from other countries especially from Asia, those 4 topics are not only scientifically important but also clinically relevant for clinical neurologists in Japan as we have much higher chance to see such patients within Japan than before.

AN-1-1

Nipah virus encephalitis

Neurology Division, University of Malaya,
Kuala Lumpur, Malaysia

○Chong-Tin Tan



Between September 1998 to May 1999, Malaysia and Singapore were hit by an outbreak of fatal encephalitis caused by a novel virus from the paramyxovirus family. This virus was subsequently named as Nipah virus, after the *Sungei Nipah* village in *Negeri Sembilan*, where the virus was first isolated. The means of transmission was thought to be from bats-to-pigs and subsequently pigs-to-human. Since 2001, almost yearly outbreak of Nipah encephalitis has been reported from Bangladesh and West Bengal, India. These outbreaks were characterized by direct bats-to-human, and human-to-human spread of infection. In 2014, an outbreak of the encephalitis was reported in Mindanao, Southern Philippine involving bats-to-horse, horse-to-human, and human-to-human transmission with high mortality. Nipah virus shares many similar characteristics to Hendra virus, first isolated in an outbreak of respiratory illness involving horses in Australia in 1994. Because of their homology, a new genus called Henipavirus (Hendra + Nipah) was introduced. Henipavirus infection is a human disease manifesting most often as acute encephalitis (which may be relapsing or late-onset) or pneumonia, with a high mortality rate. *Pteropus* bats act as reservoir for the virus, which subsequently lead to human spread. Transmission may be from consumption of food contaminated by bats secretion, contact with infected animals, or human-to-human spread. A recent report from West Africa showed possible spillover of henipavirus from bats to human with seropositivity among those who butchered bats for bushmeat. With wide geographical distribution of *Pteropus* bats, Henipavirus infection has become an important emerging human infection with worldwide implication.

《略歴》

Dr. Tan is Professor, Division of Neurology, University of Malaya, Kuala Lumpur, Malaysia. He graduated from the University of Melbourne. His training in Neurology includes Institute of Neurology, Queen Square, London, UK. Dr. Tan has wide ranging research interests including CNS infection, neuro-inflammatory diseases and epilepsy. He is the lead researcher of the newly discovered Nipah virus encephalitis, and was also instrumental in the identification of *Sarcocystis nesbitti* as cause of sarcocystosis. He has helped to train many Neurologists, and build up many Neurology institutions in Malaysia and in the Asian region, including as Founder and past Chairman of the ASEAN Neurological Association. He is Founder and Editor-in-Chief of Neurology Asia.

Asian Neurology Forum AN-1 : Neurology in Asia

5月21日 (木) 15:10~16:50 第4会場(朱鷺メッセ 3階 301)



AN-1-2

Leprosy: An old disease with new horizons



Yong Loo Lin School of Medicine, National University of Singapore, Singapore

○Einar P. Wilder-Smith

Leprosy is still the most common treatable peripheral nerve disorder worldwide. Despite this, it is often diagnosed late because of little experience with the clinical picture. Nerve damage presents with signs of autonomic, sensory and motor dysfunction, in a mononeuritis multiplex pattern. At least one of three cardinal signs needs to be present for a diagnosis of leprosy to be made: a skin lesion, mostly hypopigmented and with abnormal sensory perception; enlarged peripheral nerves; and the presence of acid-fast bacilli in skin smears or biopsy. In this talk, we will be considering difficulties and new horizons in diagnosis, epidemiological trends, as well as treatment.

《略歴》

Einar P. Wilder-Smith MD, DTM&H, FAMS (Neurology), HABILITATION (Heidelberg), is Professor & Senior Consultant Neurologist in the Department of Medicine, Yong Loo Lin School of Medicine, National University of Singapore.

He graduated in medicine from the University of Heidelberg, Germany 1986, and trained in Neurology and Neurophysiology at the University Hospital Heidelberg, Germany and the Neurology University Clinic in Bern, Switzerland. His MD is from Heidelberg University, Germany in 1989. Since 1998 he has worked as a Neurologist in Singapore, first at the Neurology Department of the Singapore General Hospital and from 2000 onwards at the National University Hospital.

His particular interest is in managing peripheral nerve disorders. He obtained particular experience in the field of leprosy whilst working in Papua New Guinea, Nepal and India where he is involved in research projects.

His research focus is on peripheral nerve disorders, with an emphasis on improving diagnostics and treatment. The application of Ultrasound in the assessment of peripheral nerves is a particular area of interest and research.

AN-1-3

Human rabies: neuropathogenesis, diagnosis, and management.



King Chulalongkorn Memorial Hospital, Chulalongkorn University, Thailand

○Thiravat Hemachudha

Rabies is an almost invariably fatal disease that can present as classic furious rabies or paralytic rabies. Recovery with good quality of life has been reported in only handful patients and has been due to proper intensive care with appropriate sedation. Most of them were infected with bat rabies virus variants, and has been associated with promptness of host immune response (presence of serum and/or CSF neutralizing antibody) and spontaneous (immune) virus clearance. Viral mechanisms that have evolved to minimize damage to the CNS but enable the virus to spread might explain why some survivors have overall good functional recovery. The shorter survival of patients with furious rabies compared with those with paralytic rabies closely corresponds to the greater amount of virus and lower immune response in the CNS of patients with the furious form. Impairment of neural tract integrity at brainstem in paralytic rabies may explain lower viral load in the brain than furious rabies. Blood brain barrier remains intact until the patient lapses to coma. Long incubation period from weeks to year(s) may be explained by the presence of miR133 in the muscles that can retard viral multiplication until escape mutant develops that gains access to the free nerve ending. Rabies virus is present in the CNS long before symptom onset: subclinical anterior horn cell dysfunction and abnormal brain MRI in patients with furious rabies are evident days before brain symptoms develop. How the virus produces its devastating effects and how it selectively impairs behavior in patients with furious rabies and the peripheral nerves of patients with paralytic rabies is beginning to be understood. Therapeutics aiming to inhibit viral replication such as miRNA and inhibitor of RNA dependent RNA polymerase, in conjunction with the strategy to maintain cellular bioenergy homeostasis seem promising.

《略歴》

After training in internal medicine and neurology at King Chulalongkorn Memorial Hospital, Bangkok, Thailand, Thiravat Hemachudha worked at the Department of Neurology, The Johns Hopkins Medical Institution, Baltimore, MA, USA. Currently, he is Professor of Neurology at Chulalongkorn University and Director of WHO Collaborating Centre for Research and Training on Viral Zoonoses and Director of Neuroscience Research and Development. He has researched rabies since 1984 and served as member of the WHO expert committee on rabies. He has contributed to the WHO guideline on rabies post-exposure prophylaxis and the use of intradermal economical vaccine regimen since 2002 until present. Understanding of the disease in human and how to diagnose rabies during life using molecular methods has been the result of his clinical experience on more than 130 patients. Pathophysiology of rabies has also been conducted in naturally infected dogs. Development of diffusion tensor imaging of the dog brain has been developed. This explained differences in viral propagation and neuronal injury patterns in furious and paralytic rabies. Research on transmission of viral pathogens from bats such as coronaviruses and Nipah virus has been initiated since 2000. Seasonal preference of transmission of Nipah virus from bats has been documented.

Asian Neurology Forum AN-1 : Neurology in Asia

5月21日 (木) 15:10~16:50 第4会場(朱鷺メッセ 3階 301)

E

AN-1-4

Lipid storage myopathy caused by MADD in China



Center of Neuromuscular Disorders and
Department of Neurology of Qilu Hospital, Shandong
University, Jinan, China

○Chuanzhu Yan, Bing Wen

Lipid storage myopathy (LSM), pathologically defined by neutral lipid droplets accumulation in muscle fibers, is a heterogeneous group of lipid metabolic disorders. In the past 20 years, more than 300 cases of LSM have been reported in China. It seems to be more common in Chinese population with a frequency of 3-5% of patients who received muscle biopsies in several Neuromuscular Centers in mainland China. Most of them were clinically characterized by fluctuating muscle weakness, exercise intolerance and rhabdomyolysis episodes. More importantly, 90% of LSM patients are dramatically responsive to riboflavin treatment (RR-LSM). The majority of Chinese RR-LSM patients reported from mainland China, Hongkong and Taiwan were caused by a mild type of late onset acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MADD, also known as glutaric aciduria type II), based on findings of elevated plasma levels of short, medium and long chain acylcarnitines.

MADD is due to defects in either electron transfer flavoprotein (ETF, encoded by *ETF A* and *ETF B*) or ETF-ubiquinone oxidoreductase (*ETF QO*, encoded by *ETF D H*) that transfer electrons from acyl-CoA dehydrogenases to the respiratory chain. MADD results in heterogeneous clinical phenotypes including neonatal onset forms with (type I) or without (type II) congenital anomalies and late onset form (type III) presenting as myopathy and/or encephalopathy.

Nearly 90% Chinese patients with late onset RR-LSM carried *ETF D H* gene mutations. So far, There are more than 100 *ETF D H* mutations have been described. A recent analysis of *ETF D H* gene spectrum in a large cohort of 90 RR-MADD cases revealed three frequent mutations which were c.250G>A, c.770A>G and c.1227A>C with a frequency of 12.2 %, 15.0 % and 12.2 %, respectively. The c.250G>A mutation was the most frequent in South China, while c.770A>G, c.1227A>C and c.389A>T were in North China. A haplotype analysis suggested the possibility of founder effects of c.250G>A and c.770A>G in Chinese population.

《略歴》

Dr. Chuanzhu Yan is the vice president of Qilu Hospital of Shandong University (Qingdao) and the Chairman and professor of Neurology in Shandong University.

Dr. Yan received his medical degree in 1987 and obtain Ph.D. from Shandong University in 2004, specialized in Neurology. He spent two years in the Department of Neuromuscular research of National Center of Neuroscience and Psychiatry (NCNP), Japan, as a guest researcher focused on neuromuscular disorders.

He now serves as the vice president of Chinese Association of Neuromuscular Disorders and a Board Member of Chinese Medical Association of Neurology. Dr. Yan has dedicated much of his research and clinical effort in the diagnosis and management of patients with neuromuscular disorders specifically in mitochondrial disorders, lipid storage myopathy, inflammatory myopathies and HIBM. For the first time He found most of lipid storage myopathy, which is more frequent in mainland China, were late-onset riboflavin responsive MADD and caused by *ETF D H* mutations.

Asian Neurology Forum AN-2 : Asia-Pacific initiative for vascular cognitive disorders

5月22日 (金) 8:00~10:00 第4会場(朱鷺メッセ 3階 301)

E

Chairs :

Koji Abe (Department of Neurology, Okayama University)

Masafumi Ihara (Department of Stroke and Cerebrovascular Diseases, National Cerebral and Cardiovascular Center)

With the demographic shift in age inexorably set to progress in the 21st century especially here in the Asia-Pacific region, dementia will become one of the most urgent health concerns. The brain requires a substantial blood supply to receive enough energy and oxygen and to remove waste products; otherwise it fails to work properly. Disorders in the brain blood vessels are common as population ages, and vessel disease is likely to cause about a third of all dementias. However, this vascular contribution to brain damage has not been studied as thoroughly as Alzheimer's disease, which is one of the reasons we know little about how to manage or treat it. This symposium brings together four leading experts in brain vessel diseases and dementia from the Asia-Pacific region and highlights the importance of dementia cohort studies in the context of heterogeneity of vascular and brain parenchymal lesions, potential imaging biomarkers, and a new set of diagnostic criteria of vascular cognitive disorders. We hope that this symposium will provide a clue to make better use of existing data, identify gaps in knowledge which require new studies, see if brain vessel disease differs between the Asia-Pacific countries, and encourage multicenter clinical trials to prevent vessel problems that lead to dementia.

AN-2-1

A new approach to diagnosing vascular cognitive disorders: The VASCOG Criteria



¹Centre for Healthy Brain Ageing (CHeBA), University of New South Wales, Australia, ²Neuropsychiatric Institute, The Prince of Wales Hospital, Sydney, Australia
○Perminder S. Sachdev^{1,2}

Purpose: Several sets of diagnostic criteria have been published for vascular dementia (VaD) since the 1960s. The continuing ambiguity in VaD definition warrants a critical re-examination.

Methods: Participants at a special symposium of the International Society for Vascular Behavioral and Cognitive Disorders (VASCOG) in 2009 critiqued the current criteria. They drafted a proposal for a new set of criteria, later reviewed through multiple drafts by the group, including additional experts and the members of the Neurocognitive Disorders Work Group of the DSM-5 Task Force.

Results: Cognitive disorders of vascular etiology are a heterogeneous group of disorders with diverse pathologies and clinical manifestations, discussed broadly under the rubric of vascular cognitive disorders (VCD). The continuum of vascular cognitive impairment is recognized by the categories of Mild Vascular Cognitive Disorder, and Vascular Dementia or Major Vascular Cognitive Disorder. Diagnostic thresholds are defined. Clinical and neuroimaging criteria are proposed for establishing vascular etiology. Subtypes of VCD are described, and the frequent co-occurrence of Alzheimer's disease pathology emphasized.

Conclusions: The proposed criteria for VCD provide a coherent approach to the diagnosis of this diverse group of disorders, with a view to stimulating clinical and pathological validation studies. These criteria can be harmonized with the DSM-5 criteria such that an international consensus on the criteria for VCD may be achieved. Studies are needed to document the reliability and validity of these criteria, and their utility in the field needs to be established.

Reference: Sachdev P, Kalaria R, O'Brien J, et al. Diagnostic Criteria for Vascular Cognitive Disorders: A VASCOG Statement. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2014 Mar 13. [Epub ahead of print] PMID: 24632990.

《略歴》

Perminder Sachdev MD FRANZCP PhD is Scientia Professor of Neuropsychiatry, Co-Director of the Centre for Healthy Brain Ageing (CHeBA), University of New South Wales, Sydney and Clinical Director of the Neuropsychiatric Institute (NPI) at the Prince of Wales Hospital, Sydney, Australia. He is immediate Past-President of the International College of Psychoneuropharmacology (ICGP), a former President of the International Neuropsychiatric Association (INA) and executive member of the International Society for Vascular Cognitive and Behavioural Disorders (VASCOG). He has broad research interests, with a major focus on dementia and cognitive ageing, drug-induced movement disorders, neuroimaging and brain stimulation. He leads a program of research which includes longitudinal cohort studies such as the Sydney Memory and Ageing Study, the Older Australian Twins Study and the Sydney Centenarian Study, and is co-investigator on the PATH Through Life Study. Prof Sachdev has published >500 peer-reviewed journal papers and 5 books, including one for lay readers (The Yipping Tiger and other tales from the neuropsychiatric clinic). He was named the 2010 NSW Scientist of the Year in Biomedical Sciences. He was on the DSM-5 panel for Neurocognitive Disorders and was made an International Distinguished Fellow of the American Psychiatric Association in 2012.

Asian Neurology Forum AN-2 : Asia-Pacific initiative for vascular cognitive disorders

5月22日 (金) 8:00~10:00 第4会場(朱鷺メッセ 3階 301)

E

AN-2-2

Cerebral Small Vessel Disease in Asia



Prince of Wales Hospital, Chinese University of Hong Kong, Hong Kong

○Vincent Mok

Cerebral age-related white matter hyperintensities (WMH) are considered manifestation of arteriosclerotic small vessel disease. Studies conducted over the past two decades have shown that WMH are associated with a host of poor outcomes, including cognitive impairment, dementia, urinary incontinence, gait disturbances, depression and increased risk of stroke and death.

Studies on the community prevalence of cerebral WMH have been conducted mainly among Caucasians in Europe and North America. These studies show that WMH are almost endemic among the elderly community, with prevalence ranging from 50% to 98%. Apart from being the commonest substrates for vascular dementia, cerebral WMH are also frequently found in subjects with Alzheimer's disease and stroke. To date, very few studies have evaluated the prevalence of WMH among Asians. The exact burden of WMH across different Asian countries remains unknown. Given the clinical relevance of WMH, understanding the burden of WMH among Asian countries will provide important information regarding health care planning and resource allocation for health care service and research. In this lecture, prevalence of WMH across different Asian countries among elderly population and disease groups will be presented.

《略歴》

Dr Vincent Mok is a Specialist in Neurology. He currently holds the position of Assistant Dean (Admission) in the Faculty of Medicine, Professor in the Department of Medicine and Therapeutics and Director in the Master programme of Stroke and Clinical Neurosciences. He currently serves as the executive council member of the International Society of Vascular Cognitive and Behavioral Disorder and Honorary Treasurer of the Asian Society Against Dementia. He is the President of the Chinese Dementia Research Association and immediate Past President of the Hong Kong Movement Disorder Society. He also serves in the Editorial Board of several international journals, including Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, as well as journals related to Stroke, Behavioral Neurology and Movement Disorder. Dr Mok's research interests are in cerebral small vessel disease, vascular cognitive impairment, mixed dementia, neuroimaging, and movement disorders.

AN-2-3

Heterogeneous causes of small subcortical infarct: clinical implication



Asan Medical Center, Korea

○Jong Sung Kim

Small subcortical infarct (SSI) is usually caused by small vessel diseases (SVD). Occlusion or compromise of these vessels leads to various types of SSI, e.g., lacunar infarction, white matter hyperintensities, perivascular enlargement and microbleed.

Although they are all related to hypertension, microbleeds are relatively more closely associated advanced, uncontrolled hypertension, hypocholesterolemia, and less often associated with diabetes. Moreover, some lacunar infarctions are not associated with SVD; they may be caused by branch atheromatous disease (BAD) that refers to atheromatous occlusion of a small, perforating vessel. BAD produces SSI and presents clinically with lacunar syndrome. According to vascular imaging findings, BAD may be divided into infarcts associated with parental artery disease (PAD) and those without. Although perforating vessels cannot be visualized by current imaging technologies, SSI abutting on the parent vessel can be considered a BAD caused by proximal atherosclerotic occlusion of a perforating vessel. Thus, in clinical practice, SSI may be divided into SSI with PAD (SSS+PAD), proximal SSI without PAD (pSSI-PAD) and distal SSI without PAD (dSSI-PAD). When the SVD markers (leukoaraiosis and microbleeds) and atherosclerosis markers (cerebral atherosclerosis and coronary heart disease) are compared, SSI+PAD had the highest prevalence of atherosclerosis markers and the lowest prevalence of SVD markers, whereas dSSI-PAD had the lowest prevalence of atherosclerosis markers and the highest SVD markers. pSSI-PAD showed intermediate features. The prevalence of atherosclerosis markers significantly increases while SVD markers decreases as the vascular territory became lower (from middle cerebral artery, basilar artery to vertebral artery). Thus, SSI has a heterogeneous pathogenesis. Treatment and prevention strategies should be tailored according to these characteristics.

《略歴》

Name: Jong Sung Kim, MD, PhD
 Current Status:
 Professor of Neurology, Medical College, University of Ulsan
 Director, Stroke Center, Department of Neurology, Asan Medical Center
 Academic career
 1980: graduated from Medical College of Seoul National University (MD)
 Professional career
 1992-1993: Stroke Center, Henry Ford Hospital, Detroit, MI, USA
 1989-now: Professor of Neurology, University of Ulsan, Asan Medical Center
 2007-now: Director, Stroke Center, Asan Medical Center
 Editorship
 Chief editor:
 Journal of Stroke (since 2012)
 Neurology (Korean edition), (since 2006)
 Journal of Clinical Neurology (Founding editor, 2004-2008)
 Associate editor
 International Journal of Stroke (since 2006)
 Cerebrovasc Dis. (since 2012)
 Cerebrovasc Dis. Extra
 J Stroke Cerebrovasc Dis
 Editorial board
 Stroke (since 2010)
 Neurocritical Care (since 2002)
 European Neurology (since 2010)
 Award
 Excellence in research professor (University of Ulsan, 1996)
 MSD academic award (Korean Neurological Association, 1996)
 The 5th Ham Choon Medical Award (Seoul National University, 2001)
 Outstanding Medical Scientist Award (Korean Medical Society, 2002)
 The 13th Wunsch Medical Prize (Korean Medical Society, 2003)
 The second Doctor's literature award (Korean Medical Society, 2005)
 Publications
 Books: 22 books including
 Kim JS, Caplan LR, Wong KS. Intracranial atherosclerosis (Wiley-Blackwell sci, 2008)
 Peer reviewed articles: 416
 301 international 115 domestic

Asian Neurology Forum AN-2 : Asia-Pacific initiative for vascular cognitive disorders

5月22日 (金) 8 : 00~10 : 00 第4会場(朱鷺メッセ 3階 301)

E

AN-2-4

What do the eyes tell us about vascular and neuronal damage in the brain?



Duke-NUS GMS, National University of Singapore, Singapore

○Mohammad K. Ikram

The retina provides a unique window to assess vascular health non-invasively *in vivo*. Advances in retinal image analysis techniques have enabled the objective and accurate assessment of both qualitative and quantitative retinal vascular abnormalities. As the retina shares many features with the brain, the retina may in particular provide insights into vascular pathology in the brain. There is increasing evidence that not only retinal microvascular abnormalities (retinopathy signs), but also novel early retinal microvascular markers (calibers, fractal dimension and tortuosity), are associated with age-related vascular pathology in the brain, including both stroke and dementia, and subclinical MRI-defined markers of cerebral small vessel disease. Apart from retinal microvascular abnormalities, other retinal components such as retinal nerve fiber layer thickness (RNFL) and the ganglion cell-inner plexiform layer (GC-IPL), which may reflect neurodegeneration, may also show changes in patients with cognitive impairment and dementia. This presentation provides an overview of current literature on retinal involvement in cerebrovascular diseases.

《略歴》

Mohammad Kamran IKRAM completed dual training in Epidemiology (PhD 2005) and Neurology (Dutch Specialist Board Certified 2010) at the Erasmus Medical Center Rotterdam, the Netherlands. He is currently Associate Professor at the Duke-NUS Graduate Medical School, National University of Singapore and working as a Visiting Faculty at the Department of Neurology at the Rudolf Magnus Brain Center, University Medical Center Utrecht, The Netherlands.

He is Principal Investigator of the Epidemiology of Dementia in Singapore (EDIS) Study, as part of the Memory Aging and Cognition Centre (MACC) at the National University Health System in Singapore. His current scientific activities cover a broad spectrum of epidemiological research both in Neurology and Ophthalmology. These include cerebrovascular diseases, dementia, stroke, novel retinal imaging and diabetic retinopathy. He has published more than 100 international peer-reviewed papers.