

プレナリー

大会長講演

Plenary

Semi-Plenary

特別講演1,2

受賞者招待講演

5月24日(木) 12:45 ~ 13:30

第1会場(さっぽろ芸術文化の館1F ニトリ文化ホール)

座長: 阿部 弘 北海道脳神経外科記念病院

Pr-01

運動失調症の研究を通して学んだこと

佐々木秀直

北海道大学大学院医学研究院神経病態学分野神経内科学教室



かつて神経内科は神経疾患の局在診断と難病の専門家集団のように思われていた時期があった。専門医の少ない地方では、今でもその印象が払拭されたとはいえない。しかし、近年においては分子レベルで発症機構の解明が進み、新たな治療法が診療に導入されつつある。他の内科疾患と比べて治療面では大きく出遅れていた神経疾患も、今や大いに進歩の期待できる領域となっている。本学術大会では、「神経疾患の克服を目指して」をテーマとして取り上げた。シンポジウム等において、このテーマに沿って企画立案に尽力頂いた関係者に感謝申し上げる。明日を担う若い世代が、この大会を通じて時代の息吹に接し、これからの研究と診療に意欲的に取り組んでくれること願っている。

我が国の脊髄小脳変性症において30%は遺伝性疾患であり、その多くが優性遺伝性である。残り70%は成人発症の孤発性疾患であり、その60%を多系統萎縮症(MSA)が占めている。小生が神経内科専門医として北海道で診療に携わり始めた当初より、運動失調症を多数診療する機会に恵まれた。そこで研究課題として脊髄小脳変性症に取り組むことにした。調べてゆくと、HLAと連鎖している優性遺伝性脊髄小脳変性症がSCA1としてヒト遺伝子地図に登録されていること、その論文が北大第一病理学教室より発表されていることを知った(N Engl J Med 1974;291:154-5)。共著者の一人が医学部に在籍していたので協力を得て、「優性遺伝性OPCA」と診断していた家系についてHLAとの連鎖解析を行なった。その結果、連鎖している家系と連鎖していない家系のあることを英文誌に発表した。それを契機として、国内外の研究会に参加して多くの研究者と知り合い共同研究にも参加した。また“逆行”遺伝学、遺伝子解析、分子生物学に関する知識と研究手法を修得した。

その後、遺伝性疾患に加えてMSAにも取り組み、臨床診断基準に関する問題の検討、運動失調性歩行の定量解析、分子バイオマーカーの探索、MSAに関する北海道の疫学調査、北海道コホートの設立、MSA 素因遺伝子解析などを行ってきた。特に、片方のみがMSAに罹患しているdiscordant monozygotic twinを経験したことを契機として、MSAの発病素因に変異率がSNPより高いCNVが関与している可能性について、検討を進めている。これら一連の研究を介して、研究基盤の整備、人材育成、診療水準の向上に貢献できたかと云えば、未だ充分ではない。今後、脊髄小脳変性症とMSAの克服に向けての取り組みを一層強化したい。

【略歴】

1978年 3月 北大卒
 1978年 8月 筑波大学附属病院内科系研修医
 1984年 4月 柏水会初石病院内科医師
 10月 医学博士
 1985年10月 北祐会神経内科病院 医師
 1987年10月 北海道大学医学部附属病院神経内科 医員
 1996年 4月 北海道大学医学部神経内科学講座 講師
 2002年 4月 北海道大学大学院医学研究科神経病態学講座神経内科学分野 助教授
 2003年 7月 同 教授
 2017年 4月 北海道大学大学院医学研究院神経病態学分野神経内科学教室 特任教授、北海道大学名誉教授

所属学会
 日本神経学会(代議員)、日本神経治療学会(理事)、日本末梢神経学会(理事)、日本神経病理学会(評議員)、日本神経感染症学会(評議員)、日本神経免疫学会(評議員)、日本内科学会(評議員)、日本人類遺伝学会、その他

2011~2013年 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業「運動失調症の病態解明と治療法開発に関する研究」班 研究代表者

Plenary Lecture 01

En

5月23日 (水) 16:40 ~ 17:25

第1会場 (さっぽろ芸術文化の館1F ニトリ文化ホール)

Chair : Hidehiro Mizusawa

National Center of Neurology and Psychiatry, Japan

PL-01

Meeting the Dementia Challenge in the UK

Martin Rossor^{1,2}¹UCL, Institute of Neurology, UK, ²NIHR, UK

There has been increasing international recognition of the global importance of dementia, culminating in the G8 summit convened by the UK government in 2013. Following this, the government published a dementia vision 2020 document, which provided aspirations for progress on improving dementia care, support and research. These include greater awareness of risk management and reduction, improved diagnosis rates and education of the health care workforce. Building on the dementia friendly Japan initiative, the Alzheimer's Society has led on the building of dementia friendly communities and recruitment of dementia friends. Investment in research has increased across the entire research pathway from basic research with the establishment of a Dementia Research Institute located at University College London with additional five centres, a network for translational dementia research and later phase studies and a network of care homes (Enabling Research in Care Homes; ENRICH) for care home and social care research. The Dementia Platform UK brings together over thirty population and disease specific cohorts for epidemiological research and the support of highly stratified interventional studies. In collaboration with dementia charities, Join Dementia Research (JDR) provides a public facing portal for individuals living with dementia and the general public to register their interest in participating in research.

[Curriculum Vitae]

Martin Rossor trained in Neurology at the National Hospital, Queen Square and undertook research into the neurochemistry of degenerative dementia at the MRC Neurochemical Pharmacology Unit, Cambridge.

He is Professor of Clinical Neurology at the National Hospital for Neurology and Neurosurgery, and established a specialist cognitive disorders clinic which acts as a tertiary referral service for young onset and rare dementias. Clinical research interests are in the degenerative dementias and particularly in familial disease. He was editor of the Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, and President of the Association of British Neurologists. Martin is the NIHR National Director for Dementia Research and Director NIHR UCL Biomedical Research Centre Dementia Theme.

Semi-Plenary Lecture 01

En

5月24日(木) 14:20 ~ 15:05

第2会場(さっぽろ芸術文化の館3F 瑞雪の間)

Chair : Yoshikazu Ugawa

Department of Neuro-regeneration, Fukushima Medical University, Japan /
Fukushima Brain Disease Center, Japan24
日

SPL-01

Multiple system atrophy

Gregor K. Wenning, Florian Krismer

Medical University Innsbruck, Department of Neurology, Austria



Multiple system atrophy (MSA) is a sporadic and fatal α -synuclein-linked oligodendroglialopathy manifesting with progressive autonomic failure, poorly levodopa-responsive parkinsonism, and cerebellar ataxia, in any combination. Here we review key aspects of MSA integrating important insights from rapidly emerging fields such as genetics, diagnostic work-up including imaging, and translational therapies aimed at disease modification.

プレナリー

【Curriculum Vitae】

Education:

- 1983 - 1990: Medical University of Münster, Germany
- 1991: Dept. of Neurology (Prof. Dichgans), Univ. of Tübingen, Germany
- 1992 - 1994: Institute of Neurology (Prof. C.D. Marsden), Univ. of London, UK
- since 2/1995: Dept. of Neurology (Prof. Werner Poewe), Univ. of Innsbruck, Austria
- 1996: Neuroepidemiology Branch, NINDS, NIH, Bethesda, Maryland, USA
- 1996: PhD University of London, UK
- 1999: Board certified Neurologist, Innsbruck, Austria
- 1999: Habilitation, Innsbruck, Austria
- 2000: Visiting Professor, Institute of Neurology, London, UK
- 2001: Certified Trial Investigator, Innsbruck, Austria
- 2005 - 2007: Mastercourse in Health Sciences, UMIT, Hall i. T., Austria
- 2008: Visiting Professor, Toronto Western General Hospital, Toronto, Canada

Present Status:

- Full Professor of Neurology, Univ. of Innsbruck, Austria
- Chair, Division of Clinical Neurobiology, Univ. of Innsbruck, Austria
- Head, Autonomic Function Unit, Univ. Department of Neurology, Innsbruck Austria
- Principal Investigator, Parkinson and Movement Disorder Centre
- Executive Board, Department of Neurology, Univ. of Innsbruck, Austria
- Coordinator, European MSA Study Group (www.emsa-sg.org)
- Chair, MODIMSA Study group

Publications:

- Originals: 270
- Reviews/Case Reports: 128
- Letters: 55
- Chapters: 69
- Books: 3

Awards:

- Fellow of the German National Scholarship Foundation 1983-1990
- Fellow of the UK Parkinson's Disease Society 1992
- Birkmayer Prize of the Austrian Parkinson Society (First recipient) 1998
- Oppenheimer MSA Prize (First recipient) 2004
- Schoupe MSA Prize (First recipient) 2014

特別講演 01

Jp

5月25日 (金) 12:45 ~ 13:30

第1会場 (さっぽろ芸術文化の館1F ニトリ文化ホール)

座長: 佐々木秀直 北海道大学大学院医学研究院神経病態学分野神経内科学教室

SL-01

一臨床医のHIV感染症/AIDSの治療薬の研究・開発

満屋 裕明

国立研究開発法人国立国際医療研究センター研究所



この数十年、人類は種々の「新興・再興感染症」に遭遇してきた。言う迄もなくその多くがウイルス感染症で、それらはHIV感染症/AIDS、SARS、エボラ出血熱、West Nile 脳炎、ニパウイルス感染症、高病原性トリインフルエンザと多彩に及んだ。我々は文字通り対応に困窮した。21世紀はウイルス感染症との戦いになると言われながら、我々はまだ多くのウイルス感染症に対して有効な化学療法等の防衛手段を手にしていなかったからである。

1980年初頭に、新しい疾患として登場したHIV/AIDSは、現在でも社会、経済、政治、宗教、道徳といったあらゆる生活領域で大きなインパクトを与え続けている。この恐るべき伝染性疾患は、生物学と医学の領域にもかつてない大きなインパクトをもたらした。確かに、20世紀の後半になって、分子生物学、結晶解析学、構造生物学等が、生物学の領域に進入し、基礎生物学と医学という2つのいわば明確に分離されていた領域の境界は不分明となり、その距離は一気に短縮された。HIV/AIDSの研究領域はそうした基礎生物学と医学が接近しているもののなかでは最たるものであろう。それは、次々と死亡して行く多くの、しかも主として若年層の男女の死を目の前にして、基礎生物学と医学が、如何にこのウイルス疾患についての理解を深めるかよりも、何を患者と感染者にもたらし得るかが最も厳しく問われ続けてきたからである。

治療法模索の1980年代初頭、AIDSは発症すると半数が1年で、その殆どが2年以内に死亡する文字通り「死の病」であった。しかし、HIV/AIDSの病状と予後は今世紀に入ってから治療の進歩によって大きく改善、適正な治療を受ければ20歳の感染者の生命予後は40~50年とされる程となり、HIV/AIDSはまさに「コントロール可能な慢性感染症」と定義されるようになった。今やcARTによる治療が二次感染をほぼ完全に防止する事が明らかにされて、抗ウイルス剤を用いたHIV/AIDSの治療は「予防としての治療(Treatment as Prevention)」という大きな局面を迎えている。既感染者が天寿を全うできるようになって、新規の感染を完全に阻止できれば、『HIV感染者/AIDS発症者ゼロの日』が射程内に入る。本講演では我々が開発中の前例のない程強力な抗HIV活性と良好な中枢神経系への透過性を有する新規のプロテアーゼ阻害剤についても触れる。

【略歴】

1975年熊本大学医学部医学科卒業。1980年内科学講座第二助手。1982年米国国立癌研究所 (NCI) 留学、HTLVによる免疫不全の研究を経て、1984年からHIV感染症に対する治療法開発に従事、AZT, ddI, ddC等の抗ウイルス活性を明らかにし、AIDSに対する化学療法の基礎を築き、今も構造に基づいた抗HIV剤のデザイン・開発を続ける。米国チームと開発したプロテアーゼ阻害剤ダルナビルも全世界で臨床に供されている。1989年NCI臨床癌プログラム主任研究員、1991年NCIレトロウイルス感染症部部長。1997年熊本大学内科学第二講座教授。2012年国立国際医療研究センター 理事・臨床研究センター長、獨協医科大学医学部特任教授 (兼任)。2016年熊本大学医学部特別招聘教授、国立国際医療研究センター研究所 所長・理事。1989年NCIより発明賞、1990年特別功労賞、1992年NIH 所長賞、2007年紫綬褒章、慶応医学賞、高峰記念三共賞、2014年読売新聞賞、2015年朝日賞、日本学士院賞受賞。日本学術会議会員 (2008-2014年:臨床医学委員会)、日本内科学会功労会員。

5月25日(金) 13:45 ~ 14:15

第2会場(さっぽろ芸術文化の館3F 瑞雪の間)

座長: 鈴木 則宏 慶應義塾大学神経内科 / 湘南慶育病院

SL-02

日本神経学会設立(1902)から116年 — 神経学会が歩んだ歴史に学び未来に生かす

葛原 茂樹

鈴鹿医療科学大学 看護学部看護学科 基礎看護学分野

25
日プレナ
リ

日本神経学会は2018年1月の社員総会で、今後、専門医制度において内科系専門診療科から基本領域化を目指すことの確認と、「脳神経内科」への標榜診療科名の変更を決議した。これは、本学会がわが国の医学会と医療実践において中核を占める学会に成長したことを示すもので、今後の課題は内科学会等の関連諸学会、国民と各界の理解と協力のもとで、決議内容の実現を目指すことである。そのために、本学会が明治以来歩んできた歴史に学び、今後の教訓とすることは有益である。

本学会の創設は1960年であるが、その源流は1902年に三浦謹之介(内科学・神経学)と呉秀三(精神医学)が創設した「日本神経学会」(旧神経学会)に遡る。旧神経学会は「神経病と精神病は共に脳の病気に由来する」という認識のもとで神経学部門と精神医学部門が同数の役員で運営し、機関誌(神経学雑誌)は神経学と精神医学ほぼ同数の論文を掲載した。創刊号の巻頭論文は三浦謹之介「筋萎縮性側索硬化症に就いて」で、次が呉秀三の論文であり、伊藤隼三「脳髄外科」も掲載されている。

その後、精神医学部門の会員増に対して神経学分野の会員数は先細りで、1935年に日本精神神経学会と改称して精神医学主流の学会に変わった。神経学分野会員が減少した最大の原因は、精神医学講座が全ての医学部に設置されたのに対して、神経学講座は皆無で内科学講座の1分野にとどまったことにある。

1950年代にこの壁を打破する動きが内科学会の沖中重雄を中心に起こり、精神神経学会においては1953年に神経学部門を分離独立させる提案がなされた。1960年には精神医学部門と神経学部門の2部門制運営が決定されたが、1960年に日本臨床神経学会が創設されたため、1961年に2部門制は廃止され、精神神経学会は主に精神医学部門を、臨床神経学会は神経学部門を継承することが承認された。この経緯から見ても、本学会の源流は1902年設立の旧神経学会にある。

本学会創設後は医学部に独立の神経学部門設置が始まり、今日ではほぼ全大学に設置された。一方、標榜診療科名は、1975年の医療法改定で「神経内科」が新設された際に、神経科(神経内科)という読み替え方式であったために混乱が生じた。その一因は、「神経」の名称を精神神経学会が継承したことにある。「名」と「実」は共に重要である。この歴史の教訓を活かし、基本領域化実現と新診療科名定着の活動を進めて欲しいと思う。

【略歴】

<学歴・学位> 1970年 東京大学医学部医学科卒業、
1982年 医学博士(東京大学)
<専門領域> 神経内科学、老年医学、神経病理学
<研究テーマ> 紀伊半島のALS・パーキンソン認知症複合、
終末期医療、難病政策研究
<所属学会など> 日本神経学会名誉会員・元理事長、日本認知症学会
名誉会員、日本神経治療学会名誉会員、
日本内科学会功労会員、American Academy of
Neurology 会員

<職歴>

1972年 東京大学神経内科研修医・医員
1977年 筑波大学講師(臨床医学系神経内科)
1979-1981年
米国留学(ウェストバージニア大学、
クリーブランドクリニック)神経病理学の研究

1983年 東京都立老人医療センター神経内科医長
1990年 三重大学神経内科教授
2001年 三重大学医学部附属病院長
2007年 国立精神・神経センター病院長
2010年 鈴鹿医療科学大学 保健衛生学部教授
2014年4月-現在
同・大学院医療科学研究科長、看護学部教授

2015年4月-現在

日本医療研究開発機構(AMED)難病克服プロジェクト プログラムディレクター、AMED再生医療実現拠点ネットワークプログラム(疾患特異的iPS細胞の利活用促進・難病研究加速プログラム)スーパーバイザー

5月24日 (木) 14:05 ~ 15:05

第1会場 (さっぽろ芸術文化の館1F ニトリ文化ホール)

座長: 高橋 良輔 京都大学医学部附属病院神経内科

佐々木秀直 北海道大学大学院医学研究院神経病態学分野神経内科学教室

24
日

AW-01-1

ネマリンミオパチーの遺伝学的研究

宮武 聡子

横浜市立大学附属病院遺伝子診療部



2012年より原因不明のネマリンミオパチー症例の遺伝学的解析を行い、2つの新規疾患責任遺伝子 (*KLHL40*, *MYPN*) を同定した。研究開始当初は7つの疾患責任遺伝子が知られていたが、これらでは説明できない症例が30-50%程度存在するとされていた。

KLHL40 遺伝子変異は罹患同胞のいる重症先天型の1家系の解析に端を発した。常染色体劣性遺伝形式を想定し連鎖解析で疾患関連領域を絞り込んだ後、全エクソーム解析によって、*KLHL40* 遺伝子の複合ヘテロ接合性変異を同定した。次に重症ネマリンミオパチーの143家系の解析から28家系 (19.6%) に本遺伝子変異を同定した。日本人は、創始者変異 (p.Glu528Lys) を保有するため、本遺伝子変異の検出率はさらに高頻度であった。病理学的にはネマリン小体は砂状で、臨床的には最重度先天型の表現型をとる。*KLHL40* は、主に筋サルコメアのA帯に局在するが、患者では、このタンパク質が筋線維内で消失していた。モルフォリノアンチセンスオリゴによってゼブラフィッシュの*KLHL40* オーソログ遺伝子をノックダウンさせると、変異体では筋線維の構造異常が起こり、筋原線維の配列の乱れや幅広のZ帯が確認された。

MYPN 遺伝子変異は、筋病理学的に核内棒状封入体をもつ小児期発症のネマリンミオパチーの血族婚家系から同定された。核内棒状封入体ミオパチー (intranuclear rod myopathy) はネマリンミオパチーのサブタイプで、*ACTA1* 遺伝子変異をもつ重症例のみで見られるとされていた。発端者に*ACTA1* の変異が認められなかったため、常染色体劣性遺伝を想定しホモ接合性マッピングを行った後、全エクソーム解析を行い、候補領域内に存在する *MYPN* 遺伝子の劣性変異を見出した。次に遺伝学的原因不明のネマリンミオパチー54家系の解析で、3家系に本遺伝子の劣性変異を同定した。臨床的には小児期発症、緩徐進行性の軽症の表現型で、心筋障害の合併や筋病理学的に核内棒状封入物を認めることがある。健常者で筋サルコメアのZ帯に見られた *MYPN* たんぱく質は、患者の筋線維内で消失していた。本遺伝子のナンセンス変異をホモ接合性にもつモデルマウスの骨格筋では、電子顕微鏡下で筋サルコメア構造異常やネマリン小体様の凝集物が確認され、比較的軽症であるヒトでの表現型と合致した病態が再現された。

【略歴】

- 1998年 長崎大学医学部医学科卒業
- 1998年 東京大学医学部附属病院および関連病院にて内科、神経内科医として勤務
- 2007年 横浜市立大学大学院医学研究科博士課程[長期履修コース]入学 (遺伝学教室)
- 2012年 横浜市立大学大学院医学研究科遺伝学教室 博士研究員
- 2015年 横浜市立大学附属病院遺伝子診療部 助教
- 2017年 横浜市立大学附属病院遺伝子診療部 講師

5月24日(木) 14:05 ~ 15:05

第1会場(さっぽろ芸術文化の館1F ニトリ文化ホール)

座長: 高橋 良輔 京都大学医学部附属病院神経内科

佐々木秀直 北海道大学大学院医学研究院神経病態学分野神経内科学教室

24
日

AW-01-2

福岡県重症神経難病ネットワーク 20年の活動

吉良 潤一

九州大学大学院医学研究院神経内科学分野



重度障害の神経難病患者さんの療養先を住まいの近くに確保できるよう、私は平成9年に福岡県にお願いしました。平成10年には福岡県難病医療連絡協議会が設置され、私が会長となり、同年12月3日に公的な難病医療コーディネーターを導入した日本初の重症神経難病ネットワークが発足しました。今年で20年となり、参加機関も119施設に増えました。この間、医療相談、療養・生活相談、入院施設確保、情報提供、医療従事者研修会、療養環境調査等を実施してきました。県に働きかけてレスパイト入院事業を始め、重度障害者用ナースコールの貸与も実施し、受け入れ施設は47施設に増えました。これは介護破綻を防いでより長く在宅療養ができることに大きく貢献しています。

平成18年には難病相談・支援センター事業を開始しました。全ての難病を対象に、医療相談、療養相談、生活・就労支援、患者交流会支援を行っています。各種就労支援事業所と連携して、難病患者さんの就労支援に努めてきました。就労支援は、社会とのつながりを保つ上で大きな意義があります。

平成27年には難病法施行を受け、福岡県難病相談・支援センターで重症神経難病ネットワーク事業、難病相談・支援センター事業、福岡県・市小児慢性特定疾病児童等自立支援事業を実施する体制としました。難病医療コーディネーター3名、難病相談支援員2名、小児慢性特定疾病児童等自立支援員2名の計7名の常勤職員が、小児から成人まで切れ目なく難病相談支援を行ないます。小児慢性特定疾病を対象とした療養・生活相談、進学・就労相談、介護者支援、交流会紹介等を進め、小児のレスパイト入院・在宅レスパイト事業も始まります。平成27年からピア・サポーター養成事業を立ち上げ、現在35名がピア・サポーターとして登録しています。

平成11年より全国の難病医療コーディネーターをはじめとする難病医療ネットワーク関係者が参加する研究会を毎年1回実施し、平成25年には日本難病医療ネットワーク学会の設立に至りました。全国の難病医療コーディネーターに呼びかけ協働して「難病医療専門員による難病患者のための難病相談ガイドブック」を刊行し、現在改訂3版を作成中です。

20年の福岡県重症神経難病ネットワークの活動により、難病に関わる医療・福祉関係者が育ち、ネットワークが実質的に機能するようになりました。このような活動が難病患者さんに還元されること願ってやみません。

【略歴】

1979年 九州大学医学部卒
 1979年 九州大学医学部附属病院医員
 1982年 米国 NIH visiting fellow
 1985年 九州大学医学部附属病院助手
 1991年 九州大学医学部附属病院講師
 1995年 九州大学医学部助教授
 1997年 九州大学医学部神経内科教授
 2000年 九州大学大学院医学研究院神経内科学教授
 九州大学病院副院長(2004-2008)、九州大学大学院医学研究院附属脳神経病研究施設長(1998-2000、2006-2008、2013-2015)、日本神経学会(理事)、日本内科学会(評議員・元理事・元九州支部

代表)、日本神経免疫学会(理事・前理事長)、日本難病医療ネットワーク学会(理事長)、日本自律神経学会(理事)、日本末梢神経学会(理事)、日本脳卒中学会(評議員・元理事)、日本神経治療学会(評議員)、日本神経化学会(評議員)、日本神経感染症学会(評議員)、日本頭痛学会(評議員)、福岡県難病医療連絡協議会会長(1998-現在)、American Neurological Association (Corresponding Member, 2000-present)、Pan-Asian Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (Science Program Committee Chairman, 2009-present)、International Society of Neuroimmunology (Advisory Board Member, 2016-present)

5月24日 (木) 14:05 ~ 15:05

第1会場 (さっぽろ芸術文化の館1F ニトリ文化ホール)

座長: 高橋 良輔 京都大学医学部附属病院神経内科

佐々木秀直 北海道大学大学院医学研究院神経病態学分野神経内科学教室

24
日

AW-01-3

神経内科疾患における糖脂質抗体測定

楠 進

近畿大学医学部神経内科



神経系の細胞表面に存在する糖脂質は、1980年代の前半にIgM M蛋白を伴うニューロパチーで、硫酸化グルクロン酸基をもつSGPGがmyelin-associated glycoprotein (MAG) とともにIgM M蛋白の標的となることが報告されて以来、標的抗原として注目されることとなった。その後ギラン・バレー症候群 (GBS) でも、糖脂質とくにガングリオシドに対する抗体が高頻度上昇することが明らかとなった。とくにわれわれのグループが見出し1992年に報告したフィッシャー症候群におけるGQ1bガングリオシド抗体は、陽性率と特異性がきわめて高く、糖脂質抗体の免疫性ニューロパチーの病態との密接な関連を示すものであった。その後も、免疫性ニューロパチーにおける糖脂質抗体の病因的意義を解明するとともに、日常診療における診断においても有意義であることを報告してきたが、その結果、他施設からも多くの症例の血中糖脂質抗体測定の依頼が来るようになった。2012年にはonlineでの測定依頼システムを立ち上げたが、最近では年間4000例を超える測定依頼があり、それに対応している。疾患内容としては、疑い病名を含めた集計では、年間にGBSが約1500件、フィッシャー症候群が約500件、ビッカーstaff脳幹脳炎が約150件、CIDPが約700件、多巣性運動性ニューロパチーが約300件、IgM M蛋白を伴うニューロパチーが約100件となっている。確立した方法で抗体測定するだけでなく、各種の改良も重ねている。リン脂質 (とくにphosphatidic acid) を糖脂質に添加することで抗体活性が確認できる症例があることや、単独のガングリオシドではなく2種類のガングリオシドを混合して糖鎖同士の相互作用により形成されるエピトープ (ガングリオシド複合体) を認識する抗体も存在することを見出し、日常の測定に取り入れてきた。2013年に出版されたギラン・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その有用性について言及されている。従来免疫性ニューロパチーにおいてその有用性が知られてきた糖脂質抗体であるが、一部の中樞神経疾患でも検出されることがある。測定法の改良も踏まえて、今後その適用範囲はさらに広まる可能性が考えられる。

【略歴】

1978年3月 東京大学医学部医学科卒
 1980年6月 東京大学医学部神経内科入局
 1985年7月~1987年7月 米国エール大学留学
 1999年4月 東京大学医学部神経内科講師
 2003年4月 近畿大学医学部神経内科主任教授
 現在に至る
 (2012年10月~2014年9月 近畿大学医学部長)

受賞
 2017年 Alan J. Gebhart Prize for Excellence
 2017年 日本神経学会賞 (診療部門)
 Editorial board
 Journal of Neuroimmunology
 Neurology and Clinical Neuroscience (Deputy Editor)

学会
 日本神経学会 (理事)、日本神経免疫学会 (理事長)、日本末梢神経学会 (理事長)、日本神経治療学会 (理事)、
 American Neurological Association (Corresponding fellow)、
 International Inflammatory Neuropathy Consortium
 (Organising Committee member) など

その他
 厚生労働省免疫性神経疾患調査研究班班長
 (平成20年4月~平成26年3月)
 ギラン・バレー症候群診療ガイドライン作成委員長
 Steering committee member of International GBS Outcome
 Study (IGOS)

5月24日(木) 14:05 ~ 15:05

第1会場(さっぽろ芸術文化の館1F ニトリ文化ホール)

座長: 高橋 良輔 京都大学医学部附属病院神経内科

佐々木秀直 北海道大学大学院医学研究院神経病態学分野神経内科学教室

24
日

AW-01-4

パーキンソン病の発症機序の解明

服部 信孝

順天堂大学医学部附属順天堂医院 脳神経内科



パーキンソン病(PD)は、1817年にParkinson が「Shaking palsy」として報告して以来、200年が経過した。1888年にCharcotがJames Parkinsonを称え、PDと名付けた。その後、1919年にLewyによる黒質レヴィ小体の発見、1960年に佐野、EhringerとHornykiewicz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Levodopa治療の導入、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年以降は枚挙に遑がない。これまで単一遺伝子異常に伴う遺伝性PDは、現時点でPark1-23まで同定されており、我々のグループは2つの遺伝子 (Park2, 22) の同定に成功している。1998年に同定されたparkinは、PINK1と協働してミトファジーに関与することが分かっているが、依然ミトファジーと神経変性の関連性については不明であり、更なる研究の進展が望まれる。2015年に同定された優性遺伝性PDの原因遺伝子CHCHD2は、直接的にミトコンドリアに関与していることが分かっている。1症例であるが、最初の剖検脳の解析が行われており、レヴィ小体の存在が確認されている。これらの所見から、ミトコンドリア異常によっても α -シヌクレインの凝集が惹起されることが推定される。これまで遺伝性PDの原因遺伝子の機能研究から、孤発型PDの原因に蛋白分解系機能異常、脂質異常、酸化ストレス、神経炎症そしてミトコンドリア異常の関与が推定されている。

我々のグループでは、 α -シヌクレインのpropagationの機序解明やバイオマーカーのスクリーニングまで多面的なアプローチを行っており、最近ではアシルカルニチンやカフェイン代謝産物のバイオマーカーとして有効性を報告している。今後、PDの発症者数が超高齢社会を迎え、益々増加することが予想されており、疫学調査によれば2030年までには、全世界で3,000万に達するとも言われている。よって、その病態解明と進行阻止可能な新規治療の開発は喫緊の課題と言える。本講演では、遺伝性PDからバイオマーカーまで順天堂大学での成果を解説したい。

【略歴】

昭和60年03月 順天堂大学医学部卒業
 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11年07月 順天堂大学医学部神経学講座臨床講師
 平成13年05月 順天堂大学医学部神経学講座専任講師
 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、老研センター副センター長
 平成29年07月 東京都難病相談支援センター・センター長兼務
 賞罰:
 平成13年度順天堂大学同窓会学術奨励賞受賞
 平成13年度財団法人長寿科学振興財団理事長奨励賞受賞
 平成14年度第39回ベルツ賞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19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24年度文部科学大臣表彰科学技術賞(研究部門)
 平成29年度スペイン神経学会名誉会員授与
 平成29年度榎林賞

5月25日(金) 12:45 ~ 13:15

第2会場 (さっぽろ芸術文化の館3F 瑞雪の間)

座長: 高橋 良輔 京都大学医学部附属病院神経内科

宇川 義一 公立大学法人 福島県立医科大学 神経再生医療学講座 / 福島県立医科大学 脳疾患センター

AW-02-1

パーキンソン病の分子遺伝学研究

船山 学

順天堂大学大学院医学研究科 老人性疾患病態・治療研究センター



パーキンソン病は加齢、環境要因、遺伝的要因などさまざまな因子が複雑に関与し発症するが、患者の5-10%は家族歴がある。私は常染色体優性遺伝性パーキンソン病の原因遺伝子探索研究に約20年たずさわり、幸運なことに*LRRK2*と*CHCHD2*という2つの原因遺伝子発見に関わることができた。この間にゲノム医学や遺伝子解析テクノロジーは想像をはるかに超える速さで発展したので、2つの遺伝子の発見までの道のりは大きく異なる。

*LRRK2*発見は1970年代に報告された相模原家系に端を発する。我々はゲノムワイド連鎖解析をおこない、12番染色体に原因遺伝子が存在することを明らかにし、*PARK8*として報告した。残念ながら*LRRK2*の単離は2004年に他の研究グループに後塵を拝したが、現在家族性パーキンソン病の中で最も頻度の高い原因遺伝子である。

*CHCHD2*は次世代シーケンサー解析により発見し2015年に報告した遺伝子で、ミトコンドリア電子伝達系に関与する。MPTPの発見以来、ミトコンドリア機能とパーキンソン病は密接に関係することは疑う余地がないが、ミトコンドリア機能の根幹である酸化的リン酸化に関与する原因遺伝子は*CHCHD2*が初めての発見である。

原因遺伝子が見つかってはすぐに病態解明、根治療法の開発ができるわけではない。パーキンソン病のような複合遺伝性疾患では多くの遺伝子や環境因子が関与するので、その道のりは困難を極める。分子遺伝学研究で原因遺伝子を明らかにする意義は、パーキンソン病に関わる役者にひとりずつスポットライトを当てることである。役者が舞台上にいることはわかるが役割や台詞はわからない。しかし、いるかないかを明らかにすることは重要で、いつの日か根治に役立つであろうと考えている。

最後に日本神経学会賞受賞にあたり、本研究に関わった患者、医師、研究者などすべての方に感謝申し上げます。

【略歴】

順天堂大学 大学院医学研究科 老人性疾患病態・治療研究センター

順天堂大学 医学部 神経学講座 (併任)

順天堂大学 大学院医学研究科 ゲノム・再生医療センター (併任)

- | | |
|------------|---|
| 2004年 | 北里大学 大学院医療系研究科 博士課程 修了、博士 (医学) |
| 2004-2005年 | 北里大学 医療衛生学部 一般研究員 |
| 2005-2009年 | 順天堂大学大学院医学研究科 老人性疾患病態・治療研究センター 博士研究員、
財団法人 精神神経科学振興財団 リサーチ・レジデント |
| 2009-2011年 | 順天堂大学 医学部 神経学講座 助教 |
| 2009-2011年 | 順天堂大学 大学院医学研究科 老人性疾患病態・治療研究センター 助教 |
| 2011-現在 | 順天堂大学 大学院医学研究科 老人性疾患病態・治療研究センター 准教授 |
| 2016-2017年 | オーストラリア シドニー大学 コーリング研究所 Visiting Scientist |

主な研究テーマ 遺伝性パーキンソン病の原因遺伝子探索および病態機能解析

5月25日(金) 12:45 ~ 13:15

第2会場(さっぽろ芸術文化の館3F 瑞雪の間)

座長: 高橋 良輔 京都大学医学部附属病院神経内科

宇川 義一 公立大学法人 福島県立医科大学 神経再生医療学講座 / 福島県立医科大学 脳疾患センター

AW-02-2

蛋白蓄積病としてのシヌクレイノパチーの分子病態病理

若林 孝一

弘前大学大学院医学研究科 脳神経病理学講座

25
日プレ
ナリ
ー

本研究は1985~1999年までは新潟大学脳研究所において、2000年以降は弘前大学においてなされた。その概要は以下の5点である。

(1) パーキンソン病(PD)の末梢自律神経系におけるLewy小体の出現

PDの消化管神経叢では全例にLewy小体を認め、それらは食道下部VIP神経細胞に好発する。さらに、PDでは心臓、副腎、骨盤神経叢、皮膚にもLewy小体病理が認められる。PDは全身病である。

(2) グリア封入体の構成成分としての α シヌクレイン

多系統萎縮症(MSA)におけるグリア細胞質内封入体(GCI)の主要構成成分は α シヌクレインである。また、PDでもグリア細胞に α シヌクレインの線維性凝集が起こる。さらにMSAの長期経過例では脳室周囲および軟膜下のアストロサイトに、またMSAでは末梢Schwann細胞にも α シヌクレインが蓄積しうる。

(3) 正常および各種病態における α シヌクレインの分子病態

正常および各種病態における α シヌクレインの発現、変動、蓄積について報告してきた。 α シヌクレイン結合蛋白であるsynphilin-1はLewy小体とGCIに局在する。さらに、synphilin-1結合蛋白であるNUB1はsynphilin-1の分解を介して封入体形成を抑制する。

(4) シヌクレイノパチーにおける封入体形成メカニズム

現在までにLewy小体の構成成分として90種以上の物質が報告されているが、そのうち30種は演者らによって報告されたものである。また、GCIの構成成分として16種の分子を報告した。さらに、PDの黒質では α シヌクレインの蓄積と細胞死に密接な関連があること、Lewy小体病の前シナプスでは早期からproteinase K耐性の α シヌクレインが蓄積し、それらはPDの病期とともに拡大進展することを明らかにした。

(5) 細胞内分解システムの異常とオートファジー活性化による治療戦略

PDおよびMSAではオートファジーを含む細胞内分解系の異常が認められる。これらを基盤にオートファジー活性化はシヌクレイノパチーの病態改善に寄与すると考えるに至った。これまでの検討で、トレハロースは細胞レベルでオートファジーを活性化し、Lewy小体の形成を抑制すること、さらに、Lewy小体病モデルマウスへのトレハロース給水投与が脳内オートファジーを活性化することを明らかにした。

【略歴】

1985年	富山医科薬科大学(現:富山大学)医学部医学科 卒業	<所属学会など>
	新潟大学脳研究所 神経病理学教室(生田房弘教授)大学院	日本神経病理学会理事
1989年	大学院修了(医学博士)	Neuropathology, Editorial board
1991年	新潟大学脳研究所 助手	
1993年	文部省在外研究員としてカリフォルニア大学 サンディエゴ校神経科学部門留学(1年間)	<主な研究領域>
		病理解剖を基盤とする神経病理学
1996年	新潟大学脳研究所 脳疾患解析センター 助教授	神経変性疾患、パーキンソン病、認知症
2000年2月	弘前大学医学部 脳神経血管病態研究施設 教授	
2006年2月	同 施設長(2016年1月まで)	
2016年2月	医学部長・大学院医学研究科長	

シンポジウム

East Asian Neurology Forum
related-program

Neuroscience Frontier Symposium

神経疾患の克服を目指して

Hot Topics

ガイドラインコース

シンポジウム

特別企画シンポジウム

Chairs : Hirofumi Sawa

Research Center for Zoonosis Control,
Hokkaido University, Japan

Francisco Cardoso

Federal University of Minas Gerais, Brazil

《Objective》

Rapid globalization and global warming produces new problems unexpected in the past. Epidemic of infective disorders is one of such emerging issues. Flavivirus infections by tick-borne encephalitis, Japanese encephalitis, West Nile encephalitis, Dengue and Zika viruses have been endemic in tropical areas and manifest various neurological syndromes including acute encephalomyelitis, para-infectious syndromes and brain malformation. These disorders have, however, been reported in regions far from original foci suggesting its potential propagation. Therefore, awareness of these risks is mandatory for contemporary societies, regardless of the location. From these viewpoints, the theme of this symposium is determined as flavivirus infection. Participation in this symposium with experts' lectures and active discussion would update your knowledge about flavivirus infection and more general global health issues.

EANF-01-1 Flaviviral infection and the CNS



○ Eng Eong Ooi¹, Jenny G. Low^{1,2},
Shirin Kalimuddin²,
Kevin Tan^{1,3}, Yvonne FZ Chan²,
Sze Chien Ang², Limin Wijaya²

¹Duke NUS Medical School, Programme in Emerging Infectious Diseases, Singapore, ²Singapore General Hospital, Department of Infectious Diseases, Singapore, ³National Neuroscience Institute, Tan Tock Seng Hospital, Singapore

The emergence of Zika virus (ZIKV) as an important cause of congenital disease highlights, once again, the importance of flaviviruses as etiologies of CNS-related complications. Besides ZIKV, infection with the more common dengue virus (DENV) as well as the known neurotropic flaviviruses, such as Japanese encephalitis (JEV) and West Nile viruses (WNV) also produce CNS-related complication. Some of these complications result in life-threatening syndromes and lifelong disabilities. Such neurological sequelae can result from either direct infection of neurons or from host response to infection outside of the CNS. How host response impacts neuronal function and CNS-related chronic sequelae, however, are not well understood. This presentation will provide an overview of the current understanding of flaviviral-host interactions and highlight emerging research trends that could impact our understanding of flaviviral disease pathogenesis.

【Curriculum Vitae】

Professor & Deputy Director:
Emerging Infectious Diseases Programme

Other Affiliations:
Professor, Department of Microbiology & Immunology, National University of Singapore
Professor, Saw Swee Hock School of Public Health, National University of Singapore
Co-director, Viral Research And Experimental Medicine Centre @SingHealth Duke-NUS (VIREMICS)

Research Interest:
The global emergence of epidemic dengue is partly fueled by an incomplete understanding of the determinants of both immunity and pathogenesis. My laboratory aims to address the critical gaps in knowledge in dengue by positioning itself at the interface between clinical epidemiology, virology and immunology. We combine basic virological and virus-host interaction studies with clinical investigations and experimental medicine. Specifically, we are interested in elucidating: (1) how antibodies either protect against or enhance dengue virus infection and (2) the factors that determine the outcome of infection or transmissibility and hence explain its epidemiological phenotype. By elucidating these mechanisms, we hope to contribute to the development of effective vaccines or therapeutics.

EANF-01-2 Tick-borne encephalitis as a matter of public health



○ Kentaro Yoshii

Laboratory of Public Health, Faculty of Veterinary Medicine, Hokkaido University, Japan

Tick-borne encephalitis virus (TBEV) is a member of the genus *Flavivirus* within the family *Flaviviridae*, and causes fatal encephalitis in humans with severe sequelae. TBEV is prevalent over a wide area of the Eurasian continent including Europe, Russia, Far-Eastern Asia, and Japan.

Previously, it was considered that there was no endemic focus of TBEV in Japan. However, in 1993, a case of viral encephalitis in the southern part of Hokkaido was diagnosed as TBE, and TBEV was isolated from animals in the area. Since this first confirmed TBE case in 1993, only three other cases of TBE have been reported in Japan (in 2017), although endemic foci of TBEV have been detected in various parts of Japan, especially in Hokkaido. Therefore, the possibility exists that TBE patients are being missed in Japan. One major problem is the low awareness of the disease in Japan, even among physicians. Another problem is that tests for diagnostic confirmation of TBEV are not generally available due to low awareness and restrictions requiring the handling of TBEV under high bio-safety level (BSL 3). In Japan, commercially available vaccines are not licensed, and there is an urgent need to conduct serological surveys of residents in TBEV-endemic areas and to establish preventive measures for residents and travelers to Europe and Russia.

[Curriculum Vitae]

Education

- 2002-2005: Ph. D.; Graduate School of Veterinary Medicine, Hokkaido University, Japan
1996-2002: BSc. D.V.M.; School of Veterinary Medicine, Hokkaido University, Japan.

Positions and employment

- 2013-present: Associate Professor, Faculty of Veterinary Medicine, Hokkaido University, Japan
2007-2009: Visiting Scientist, Department of Pathology, The University of Texas Medical Branch, USA
2005-2013: Assistant Professor, Graduate School of Veterinary Medicine, Hokkaido University, Japan

Honor

- 2017: Sugiura Award. The Japanese Society for Virology, Japan
2017: Prize of The Japanese Society of Veterinary Medicine, The Japanese Society of Veterinary Medicine, Japan
2006: Encouraging Prize of Veterinary Medicine, The Japanese Society of Veterinary Medicine, Japan

EANF-01-3 TBE Clinical Features: clinico-pathological features of a Japanese case from central Hokkaido Island



○ Yasutaka Tajima¹, Hiroaki Yaguchi¹, Yasunori Mito¹, Sari Iwasaki², Yuichiro Fukasawa²

¹Department of Neurology, Sapporo City General Hospital, Japan, ²Department of Pathology, Sapporo City General Hospital, Japan

A 44-year-old man, with no remarkable previous medical history presented with muscle weakness in his left leg and difficulty walking. Eleven days prior to admission, he received a tick bite. The patient's left side PTR was hypoactive and his left ATR was diminished. Pathological reflexes could not be elicited. MRI indicated longitudinal T2 high signal intensities in the thoracic spinal cord. CSF examinations revealed pleocytosis and an elevated protein content. We diagnosed the patient with meningomyelomalacia and prescribed him intravenous ceftriaxone and additional pulsed steroid therapies. Despite treatments, weakness in both legs worsened and he developed respiratory failure and required mechanical ventilation. The patient's DTRs of all four extremities were diminished. Since we suspected that immune-mediated radiculoneuropathy had severely affected his clinical condition, several courses of plasma exchange were employed, and additional administration of immunoglobulin was performed. However, the patient developed generalized convulsions. Cranial MRI demonstrated symmetrical high signal intensities involving the thalamus, basal ganglia, and pontine tegmentum. Serum antibodies against flavivirus were highly elevated and thus the diagnosis of TBE was confirmed. Twenty days after admission, the patient died despite intensive care. Microscopic examinations of the brain demonstrated inflammatory cell infiltrations especially in the leptomeninges and perivascular areas. Neurons had almost disappeared and microglial cells had proliferated. Immunohistochemical examinations using anti-TBE antibody demonstrated very small numbers of positive nerve cells. In the spinal cord, the inflammatory cell infiltrates were observed on the surface of the spinal cord. Neuronal cells were widely absent and microglial cells were abundant. Immunohistochemical examinations using anti-TBE virus antibody demonstrated positive neurons in the grey matter of the spinal cord.

[Curriculum Vitae]

Education

- 1984 Hokkaido University School of Medicine
-1988 The First Department of Pathology, Hokkaido University School of Medicine
Research and professional experience
-1990 Postdoctoral Fellow, Division of Neurosciences, Research Institute of City of Hope, USA
-1994 Department of Neurology, Hokkaido University School of Medicine
-1996 Department of Microbiology, University of Virginia, USA
-2000 Department of Neurology, Kushiro-Rosai Hospital
2000- Present affiliations

East Asian Neurology Forum 01

En

5月23日(水) 9:50 ~ 11:50

第8会場(ロイトン札幌2F エンプレス・ホール)

23
日

EANF-01-4 withdrawn

EANF-01-5 withdrawn

シン
ポ
ジ
ウ
ム

Chairs : Hirofumi Sawa

Research Center for Zoonosis Control,
Hokkaido University, Japan

Francisco Cardoso

Federal University of Minas Gerais, Brazil

EANF-02-1

New approaches to
prevent diseases caused by
West Nile virus and other
mosquito-borne flaviviruses



○ Roy A. Hall

Australian Infectious Diseases Research Centre, School of
Chemistry and Molecular Biosciences, The University of
Queensland, Australia

West Nile virus (WNV), Zika virus (ZIKV) and Japanese encephalitis virus (JEV) are mosquito-borne flaviviruses that can cause neurological disease in man. WNV has a global distribution and occurs as several genotypes that exhibit varying levels of virulence and host range. Comparative studies with the low virulence and high virulence strains of WNV reveal that motifs in the non-structural viral proteins are responsible for more potent inhibition of the interferon response allowing more rapid replication and spread of the virus in the infected host and allowing the virus to enter the CNS via various routes, including crossing the blood brain barrier or retrograde transport via infection of peripheral nerves. Inactivated, live attenuated or chimeric vaccines are available for JEV, however, vaccines are not yet available for WNV in humans. In a novel approach to develop safe and effective vaccines and diagnostics against WNV and other flavivirus pathogens, we have exploited newly-discovered insect-specific flaviviruses (ISFs) as recombinant vehicles to safely present the structural immunogenic proteins of WNV. These chimeric viruses grow efficiently in mosquito cells but do not replicate in vertebrate cultures. Furthermore, ultrastructural and antigenic analysis of these chimeric virions reveal they are structurally indistinguishable from native WNV virions. These chimeric viral particles thus provide potential candidates as safe vaccines and diagnostic antigens for WNV. Similar chimeric viruses have been successfully constructed to present the structural proteins of ZIKV, DENV, JEV and YFV, suggesting this approach will be useful for all mosquito-borne flavivirus pathogens.

[Curriculum Vitae]

Professor Roy Hall obtained his PhD in virology at James Cook University of North Queensland, Australia and is currently a teaching and research Professor at the University of Queensland and a founding member of the Australian Infectious Diseases Research Centre. He has spent the last 35 years researching mosquito-borne viruses with a focus on the emergence of flaviviruses that cause neurological disease. With collaborators, his lab has investigated the pathogenesis of West Nile virus using animal models and elucidated viral factors associated with virulent infection. A recent focus of his research is on using mosquito-specific viruses as vehicles for the development of safe recombinant vaccines and diagnostics against West Nile virus and other flavivirus pathogens.

East Asian Neurology Forum 02

En

5月23日 (水) 13:20 ~ 15:10

第8会場 (ロイトン札幌2F エンプレス・ホール)

EANF-02-2 Examination of neuronal injury by West Nile virus infection

○ Hirofumi Sawa^{1,2}, Shintaro Kobayashi^{1,3}, Hiroki Yamaguchi^{1,4}, Wallaya Phongphaew¹, Michihito Sasaki¹, Yasuko Orba¹

¹Research Center for Zoonosis Control, Hokkaido University, Japan, ²Global Institution for Collaborative Research and Education (GI-CoRE), Hokkaido University, Japan, ³Laboratory of Public Health, Graduate School of Veterinary Medicine, Hokkaido University, Japan, ⁴Hokkaido Institute of Public Health, Japan

West Nile virus (WNV) is a neurotropic flavivirus associated with West Nile encephalitis and death in humans and animals. Human infection is often a self-limiting febrile illness, but can progress to myelitis with flaccid paralysis and cognitive dysfunction with lethal encephalitis. In studies of fatal infections associated with WNV, apoptosis induction in WNV-infected cells and tissues has been observed. Although neuronal destruction has been attributed to host immune responses, it has also been reported that WNV replication directly induces neuronal injury following neuronal cell death. However, the mechanisms of neuronal apoptosis have not been fully investigated. Therefore, it is imperative to better understand the mechanism (s) of neuronal apoptosis caused by WNV to develop strategies to mitigate pathogenicity. Apoptotic neuronal death is known to be involved in several pathological brain conditions. Accumulation of abnormal ubiquitinated proteins has been previously reported to be associated with neuronal apoptosis in certain pathological conditions. Cellular stresses also inhibit protein quality control mechanisms, resulting in the accumulation of abnormal ubiquitinated proteins.

To better understand the mechanisms of WNV-induced neuronal apoptosis, we evaluated the accumulation of ubiquitinated proteins in WNV-infected neuronal cells. We observed that WNV infection caused neuronal injury in the brains of mice and viral antigen was detected in the neuronal cytoplasm of cells exhibiting neuronal apoptosis. Notably, ubiquitinated proteins were also detected in WNV-infected neuronal cells. In addition, accumulation of ubiquitinated proteins was markedly enhanced in mouse neuroblastoma cells after WNV infection. Histopathological and *in vitro* studies suggest that accumulation of ubiquitinated proteins in neuronal cells may be associated with the neuronal apoptosis induced by WNV infection.

[Curriculum Vitae]

1980-86: Medical doctor course student, Hokkaido University (HU) School of Medicine
1986-90: Ph.D. course student, Graduate School of Medicine, HU
1991-94: Post-doctoral Fellow, Washington University School of Medicine, Saint Louis, MO, USA.
1997-99: Lecturer, Department of Pathology, Graduate School of Medicine, HU
1999-2005: Associate Professor, Department of Molecular and Cellular Pathology, Graduate School of Medicine, HU
2005-present: Professor, Division of Molecular Pathobiology, Research Center for Zoonosis Control, HU (2010-present: Deputy Director)
2014-present: Professor, Global Institution for Collaborative Research and Education, HU

Selected achievement of past research activities (228 research articles were published.)

- 1) Discovery of a novel antiviral agent targeting the nonstructural protein 4 (nsP4) of chikungunya virus. *Virology* 505:102-12, 2017
- 2) Rab8b regulates transport of West Nile virus particles from recycling endosomes. *J Biol Chem*, 291 (12):6559-6568, 2016

EANF-02-3 Pathological and epidemiological investigation for congenital Zika virus infection

○ Tadaki Suzuki, Minoru Tobiume, Hideki Hasegawa

Department of Pathology, National Institute of Infectious Diseases, Japan

Zika virus (ZIKV) infection during pregnancy causes severe birth defects such as congenital Zika syndrome and other adverse pregnancy outcomes. In spite of numerous research efforts on congenital ZIKV infection from 2015 outbreak, the precise number of congenital ZIKV and the frequency of adverse pregnancy outcomes in ZIKV-infected pregnant women still remain to elucidate particularly in Brazil. Although definitive diagnosis of congenital ZIKV requires laboratory testing, the laboratory testing of ZIKV is challenging because of the typically short duration of viremia only in acute phase and cross-reactivity of ZIKV antibodies with other flaviviruses. In addition, the laboratory confirmation of congenital ZIKV is more difficult than that of adult ZIKV because samples for testing are available only after delivery, when are often several months since mother's viremic phase. By contrast, prolonged detection of ZIKV RNA in placental, fetal, and neonatal brain tissue has been reported. The detection of ZIKV RNA in these tissues can provide definitive laboratory evidence of recent ZIKV infection. In addition, the pathological evaluation combined with immunological and molecular detection of pathogens on the tissues can provide useful information on pathogenesis of the infection.

We developed the pathological evaluation systems for pathogens cause congenital infections including ZIKV, analyzed some microcephaly cases during 2015-2016 ZIKV outbreaks, and showed the pathology of congenital ZIKV. Furthermore, we performed epidemiological investigation on congenital infections including ZIKV using placenta tissues in North East Brazil, and found that silent small outbreak of congenital ZIKV had occurred in this region after end of major outbreak. These observations indicate that more effort against ZIKV such as establishment of a surveillance system to monitor the ZIKV is still required for control of congenital ZIKV in one of the most affected regions in the world.

[Curriculum Vitae]

Biography:

Tadaki Suzuki graduated from the Hokkaido University School of medicine in 2002 with MD. and finished graduate school at Hokkaido University in 2006 with PhD. He studied at Hokkaido University Research Center for Zoonosis Control from 2006 to 2009 as a postdoctoral fellow. After finishing his training, he joined to National Institute of Infectious Diseases (NIID) where he had spent his research of infectious diseases at department of pathology. In 2013 he promoted to Chief of Laboratory of Molecular Pathology at NIID. He had also studied Infectious Disease Pathology at Centers for Disease Control and Prevention from 2015 to 2016 as a guest researcher.

Major research interests:

Pathogenesis of influenza virus, SFTS virus, or flaviviruses infections. Vaccine development for Influenza or flaviviruses infections.

Selected publications:

Lancet. 2016, *PLoS Pathog*. 2015, *PNAS*. 2015, *Adv Drug Deliv Rev*. 2014, *J Infect Dis*. 2014, *PNAS*. 2013, *PLoS Pathog*. 2010.

EANF-02-4 Emerging infectious diseases (EIDs) preparedness and response: an example of Zika virus



○ Satoko Otsu

WHO Viet Nam Country Office, Vietnam

WHO is supporting the health development of countries based on the WHO Constitution; attainment by all peoples of the highest possible level of health and well-being. One of the key areas of this work is to reduce the risk of communicable diseases.

Occurrence of EIDs seems to be unavoidable. WHO is investing in strengthening core capacities and health security systems, together with partners. The International Health Regulations (IHR 2005) is a global legal framework and joint commitment by 196 signatory countries to share responsibilities to prevent and protect against disease spread and public health emergencies, through developing national core capacities and international alert and response systems. APSED is a bi-regional framework for country actions to comply with the IHR (2005), consisting of eight focus areas. Each focus areas is interlinked with public health emergency preparedness and contributes to regional and global alert systems for prompt detection, effective preparation and response to public health emergencies.

Zika virus was first identified in 1947 in the Zika forest of Uganda. The first human case was reported in 1952 in eastern Africa, however the first large outbreak of the virus in humans was only reported in 2007 from the Pacific island of Yap in the Federated States of Micronesia. Zika virus came to international prominence in 2015 with reports from Brazil of high numbers of cases of neurological disorders, such as Guillain-Barre syndrome and microcephaly among newborns, associated with a history of Zika virus infection. WHO declared a Public Health Emergency of International Concern on 1 February 2016 in response to the situation. In addition to on the ground country support for preparedness and response, WHO has been playing a key role to convene world experts to collate and review current available knowledge on the issue and to facilitate global efforts to address the virus.

[Curriculum Vitae]

Since 2016, I have worked with international and national counterparts for communicable diseases preparedness and response in Viet Nam as the WHO Health Emergency Lead and Communicable Diseases coordinator in the WHO Viet Nam country office. I have been working in emerging infectious diseases and public health emergency preparedness and response since 2001, when I began working with the International Red Cross in medical relief operations. I have also held roles as a medical doctor with the Japanese Red Cross Wakayama Medical Center and medical officer of the WHO Western Pacific Regional Office. I am currently involved in response and preparedness for public health emergencies and infectious diseases outbreaks including avian and pandemic influenza, dengue, Zika virus and major international natural disasters. I am a trained and practicing physician, a certified expert of infectious diseases and internal medicine by the Japanese medical board and hold a masters degree of public health from Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health.

Chairs : Takafumi Hasegawa

Division of Neurology, Department of
Neuroscience & Sensory Organs, Tohoku
University Graduate School of Medicine,
Japan

Mitsunori Fukuda

Graduate School of Life Sciences, Tohoku
University, Japan

《Objective》

Selective neuronal loss accompanied by specific protein aggregation is the histopathological hallmark of neurodegenerative diseases. Although the abnormal proteins responsible for each disease are different in structure and function, all neurodegenerative disorders share the common process of protein misfolding and aggregation. These aggregates directly and indirectly attack cellular components, leading to neuronal cell death. In order to fight against these continuous threats, cells have evolved ingenious quality control mechanisms that act either to facilitate refolding of misfolded proteins by molecular chaperones or to remove them by proteolytic degradation machinery, including the ubiquitin-proteasome system and autophagy-lysosome pathway. This symposium will facilitate the understanding of the roles of quality control machineries in neurodegenerative diseases and offer helpful hints on how to develop therapeutic strategies to combat these devastating diseases.

NSF-01-1 Molecular and cellular
mechanisms of
mitochondrial quality control
in Parkinson's disease

○ Wolfdieter Springer^{1,2}

¹ Department of Neuroscience, Mayo Clinic Jacksonville, USA, ² Mayo Clinic College of Medicine and Science, Graduate School of Biomedical Sciences, USA

Mutations in the PINK1/PARK6 and Parkin/PARK2 genes cause early-onset Parkinson's disease (PD). The encoded proteins functionally cooperate in a mitochondrial quality control (mitoQC) pathway to selectively identify, label, and direct damaged mitochondria via autophagy to degradation in lysosomes (mitophagy). Loss of either gene is thought to result in the accumulation of damaged mitochondria and eventually neuronal death. Moreover, accumulating evidence indicates a potentially large functional overlap with other genetic PD pathways and suggests that reduced levels/activities of PINK1 and Parkin may also contribute to late-onset, idiopathic forms of PD. Over the last few years only, detailed molecular and cellular mechanisms have been worked out describing PINK1/Parkin-directed mitoQC as a complex regulated, sequential pathway with numerous potential therapeutic targets. The mitochondrial kinase PINK1 is typically imported into healthy mitochondria, cleaved and degraded. Yet upon stress, PINK1 accumulates locally at the outer mitochondrial membrane and rapidly phosphorylates its substrates: the small modifier ubiquitin (Ub) and the E3 Ub ligase Parkin. Both phosphorylations are required to fully activate structurally inhibited Parkin and recruit it from the cytosol. Together, PINK1 and Parkin then decorate damaged mitochondria with phosphorylated poly-Ub chains (pS65-Ub) that serve as the 'mitophagy tag'. This highly specific protein label is decoded by autophagy receptors such as OPTN that co-recruit the autophagic machinery, which in turn facilitates engulfment of damaged organelles and fusion with lysosomes for degradation. Together with emerging translational studies in animal models and patient's specimens, the detailed understanding of the underlying mechanisms may now provide a rationale for the development of novel biomarkers and potential disease-modifying therapeutics for PD.

[Curriculum Vitae]

Wolfdieter Springer, PhD, is an Associate Professor in the Department of Neuroscience at Mayo Clinic in Florida and head of the Parkinson's disease Cell Biology Laboratory. He received his MSc in biology from the University of Regensburg in 1999 and earned his doctoral degree in biochemistry in 2005 from the Ludwig-Maximilians-University in Munich, Germany. For more than 15 years, Dr. Springer's work revolved around the molecular and cellular mechanisms underlying the pathogenesis of Parkinson's disease and related disorders. He has helped identify the PINK1/Parkin-directed mitochondrial quality control pathway that serves to selectively remove damaged organelles via the autophagy/lysosome system (mitophagy). His recent studies highlight the disease relevance of mitophagy impairments as well as the contribution of certain heterozygous PINK1 mutations. Dr. Springer's work has been published in prestigious journal including *Nature Cell Biology*, *Brain*, *EMBO reports*, and *Autophagy*. Besides further mechanistic studies, ongoing efforts in his lab focus on the development of biomarkers and future therapeutics for diseases where mitochondrial and autophagic/lysosomal dysfunctions emerge as a common leitmotif. Dr. Springer research is currently funded by the National Institutes of Health, the Department of Defense, and the Michael J. Fox Foundation for Parkinson's Research.

NSF-01-2 Collapse of mitochondria-associated membrane (MAM) as common pathomechanism for motor neuron disease



○ Koji Yamanaka

Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya University, Japan

Contacting site of endoplasmic reticulum (ER) and mitochondria, called as the mitochondria-associated membrane (MAM), regulates various functions including calcium (Ca^{2+}) transfer from ER to mitochondria. Sigma 1 receptor (Sig1R), a gene product of *SIGMAR1*, is a chaperone specifically localized in the MAM. Recessive mutations for *SIGMAR1* gene were causative for juvenile amyotrophic lateral sclerosis (ALS), ALS16. In addition, mutant SOD1 (Cu/Zn superoxide dismutase) protein, a gene product of ALS causative gene, *SOD1*, is known to accumulate in mitochondria and ER. However, the role of the MAM in the pathomechanism for ALS remains elusive. We identified a novel recessive mutation c.283dupC/p.L95fs in *SIGMAR1* gene, which is causative for juvenile inherited ALS (ALS16). Mutant Sig1R proteins were unstable, and unable to regulate the intracellular Ca^{2+} flux. The loss of Sig1R accelerated the disease onset by more than 20 % in mutant SOD1 mice. Moreover, collapse of the MAM structure was observed both in the motor neurons of Sig1R-deficient mice and mutant SOD1 mice. Collapse of MAM induced neuronal cell death through deregulation of inositol 1,4,5-triphosphate receptor type 3 (IP₃R3), a MAM-specific Ca^{2+} channel enriched in motor neurons. Our findings indicate that collapse of the MAM is a common pathomechanism for both Sig1R- and SOD1-linked ALS. Furthermore, our result of the selective enrichment of IP₃R3 in motor neurons suggests that integrity of the MAM is crucial for the selective vulnerability in ALS.

[Curriculum Vitae]

Education:
MD, Kyoto University, 1992
PhD, Kyoto University, 2000

Academic Carrier:
1992-1996 Medical Residency (Kyoto University Hospital, Fukui Red Cross Hospital, NCNP)
2001-2006 Postdoctoral Fellow, University of California, San Diego
2006-2009 Unit Leader (Principal Investigator), RIKEN Brain Science Institute
2009-2014 Laboratory head, RIKEN Brain Science Institute
2013-current Professor, Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya University
2016-current Director, Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya University

Honor:
Year 2013 Award, Japanese Society of Neurology
Carrier Development Award, Muscular Dystrophy Association, USA (2004)

Editor:
Section Editor, Neuroscience Research; Associate editor, FEBS Open Bio; Editorial Board, Molecular Brain

NSF-01-3 Endosomal-lysosomal pathway in Alzheimer's disease



○ Gunnar K. Gouras

Experimental Dementia Research Unit, Lund University, Sweden

Several lines of evidence have pointed to the importance of the endosomal-lysosomal system in neurodegenerative diseases of aging. Aberrant protein aggregation is a common theme among these diseases and impaired function of this major cellular degradation system, as well as the related autophagy, have been implicated. Specifically, early enlargement of endosomes has been reported to precede amyloid and tangle pathology in human brains with Alzheimer's disease (AD) and the related Down syndrome. The mechanism of this enlargement has been unclear. Our group had previously used immuno-electron microscopy to define early changes of Alzheimer's linked beta-amyloid (Abeta) in brain and reported on the normal localization of the disease-linked Abeta42 variant to a late endosome called multivesicular body (MVB), wherein with AD we observed accumulation and aggregation of Abeta even prior to plaques (Takahashi RH et al., 2002; 2004). More recently we are trying to elucidate the mechanism of endo-lysosomal dysfunction and Abeta aggregation with AD. Using primarily neurons derived from wild-type and AD transgenic mice, we model AD-like Abeta accumulation in culture. Remarkably, Abeta is both generated in the endo-lysosome system and can be internalized into this system by endocytosis. While the source of Abeta in the endo-lysosomal pathway in Alzheimer's disease in brain is not fully established, in Willen K et al., 2017, we showed an increased endosomal size of neurons from AD transgenic mice harboring APP and PSI mutations compared to wild type mice. Modeling this by addition of exogenous Abeta1-42, which was taken up by neurons, we could show that Abeta was sufficient to enlarge endosomes and led to aggregation of Abeta within MVBs, which occurs preferentially in synaptic terminals. The focus of this work is to elucidate the relation of these cellular degradation systems with AD-linked Abeta aggregation and early synapse dysfunction in AD.

[Curriculum Vitae]

Gunnar K. Gouras is Professor of Experimental Neurology and heads the Experimental Dementia Research Unit in the Faculty of Medicine of Lund University in Lund, Sweden. Prior to his move to Lund in 2011, he was professor of neurology and neuroscience at Cornell University. He obtained his doctorate in medicine at Columbia University and completed his clinical neurology residency at Harvard and postdoctoral research on Alzheimer's at Johns Hopkins, Cornell and Rockefeller universities. His research has focused on the cellular and synaptic biology of AD-linked beta-amyloid (Abeta). In 2000 he provided the first evidence that particularly the disease-linked Abeta42 variant accumulates early within vulnerable neurons in Down syndrome and AD brains. Utilising immuno-electron microscopy his group subsequently discovered that Abeta42 localises to multivesicular bodies of neurons in the brain and with AD preferentially accumulates and aggregates in synaptic terminals, providing the 1st physical link between Abeta and synapses (Takahashi RH et al., 2002; 2004) as well as Abeta and tau pathologies in synapses (Takahashi RH et al., 2010). Recent work has focused on the native conformation of Abeta in brain (Klementieva et al., 2017) and the cell biology of impaired Abeta degradation and aggregation in neurons (Willen et al., 2017).

Neuroscience Frontier Symposium 01

En

5月23日(水) 9:50 ~ 11:50

第9会場(ロイトン札幌2F リージェント・ホール)

NSF-01-4 Rab small GTPases in neuronal networks: dysregulation of Rabs in neurodegeneration



○ Mitsunori Fukuda

Graduate School of Life Sciences, Tohoku University,
Japan

Neurons contain two functionally and morphologically distinct domains, i.e., axons and dendrites, and precise targeting and localization of proteins and lipids within these domains by membrane trafficking are critical for proper neuronal functions. The Rab family small GTPases are key players of membrane trafficking in all eukaryotic cells by cycling between GTP-bound active and GDP-bound inactive states. Although Rab proteins are thought to mediate formation and maintenance of neuronal networks, e.g., neurite outgrowth, differentiation, and axon (or dendrite)-specific trafficking events, functional involvement of specific Rab isoforms in neuronal network formation and maintenance is poorly understood because approximately 60 different Rab isoforms are present in mammals. To uncover the molecular mechanism of Rab-mediated membrane trafficking in neurites, we have recently developed tools (>1500) for comprehensive analysis of the mammalian Rab family, named "**Rab panels**", and systematically investigated the involvement of Rab isoforms in neurite outgrowth of nerve growth factor-stimulated PC12 cells and axon/dendrite differentiation of mouse hippocampal neurons. We identified Rab35 as a crucial positive regulator of neurite outgrowth through interaction with two effector molecules, centaurin β 2/ACAP2 and MICAL-L1. By contrast, active Rab20 functions as a negative regulator of neurite outgrowth of PC12 cells. We also identified Rab17 as a dendrite-specific Rab and it regulates dendritic morphogenesis and postsynaptic development in mouse hippocampal neurons presumably by promoting dendritic filopodia formation. Moreover, we screened for an upstream Rab17 activator (GEF: guanine nucleotide exchange factor) and identified two possible candidates, Rabex-5 and ALS2. Based on our findings, I will discuss the possible function of Rab proteins in neurite outgrowth and differentiation as well as their dysregulation in neurodegenerative diseases.

[Curriculum Vitae]

1996.3 PhD, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo
1996.4-1998.3 Researcher, The Japan Society for the Promotion of Science
1998.4-2002.3 Research Scientist, Brain Science Institute, RIKEN
2002.4-2007.3 Unit Leader, Fukuda Initiative Research Unit, RIKEN
2006.4- Professor, Graduate School of Life Sciences, Tohoku University
2016.4- Department Chair, Graduate School of Life Sciences, Tohoku University

Chairs : Hideki Mochizuki

Department of Neurology, Osaka University,
Japan

Takahiko Tokuda

Department of Molecular Pathobiology of
Brain Diseases, Kyoto Prefectural University
of Medicine, Japan

《Objective》

The Braak's Staging of PD brain pathology provides useful information about staged distribution of Lewy bodies or α -synuclein (α Syn) deposition, with later stages correlating with clinical aspects of the disease. In this hypothesis, α Syn deposits begins from the lower brainstem or olfactory bulb, spreads rostrally and reaches to parkinsonism-causing SN and finally to the cerebral cortex. The concept attracted much attention, as it seems to explain the clinical course of PD from prodromal phase to PD with dementia. In this seminar, to understand the mechanism of propagation system of α Syn in PD, DLB and MSA, we organized the distinguished expert in this area. We also discuss with the future treatment against this system of α Syn.

**NSF-02-1 Prion-like propagation
of alpha-synuclein
assemblies in the brain:
from Structure to Function**

○ Ronald Melki^{1,2}

¹Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS),
France, ²Paris-Saclay Institute of Neurosciences, France

Protein intracellular inclusions within the central nervous system are hallmarks of several progressive neurodegenerative disorders in man. The protein constituents of those deposits and the affected regions within the brain differ from one neurodegenerative disorder to another. Until recently, the vicious circle consisting of spread, seeded assembly and accumulation over time within the central nervous system of misfolded proteins aggregates was thought to be restricted to the prion protein PrP. Recent reports suggest that other protein aggregates spread and amplify within the central nervous system leading to distinct diseases.

I will present data illustrating the propagation propensities of alpha-synuclein assemblies and compare these properties to that of Huntingtin Exon 1 and tau protein aggregates. I will discuss the nature of protein assemblies that are "infectious", how they bind to the cell membranes, what they bind to and the cellular consequences of binding. I will present a quantitative assessment of their uptake, transport and export. I will show data demonstrating that pathogenic protein assemblies disrupt the endo-lysosomal membranes to reach the cytosol where they amplify. Finally, I will describe how and why different alpha-synuclein polymorphs cause distinct diseases and extrapolate to the case of tau. Strategies targeting the propagation of protein assemblies involved in age-related dementias will be presented and discussed.

References:

- Pieri L et al. (2012) *Biophys J*. 102: 2894-905.
 Bousset L et al. (2013) *Nat Commun*. 4:2575
 Peelaerts W et al. (2015) *Nature* 522:340-4.
 Brahic M et al. (2016) *Acta Neuropathol*. 131:539-48.
 Shrivastava AN et al. (2015) *EMBO J*. 34 :2408-23.
 Brahic M et al. (2016) *Acta Neuropathol*. 131:539-48.
 Pieri L et al. (2016) *Sci Rep*. 6:24526.
 Makky A et al. (2016) *Sci Rep*. 6:37970.
 Flavin W et al. (2017) *Acta Neuropathol*. 134:629-653.
 Shrivastava et al. (2017) *Neuron* 95:33-50.
 Melki R (2018) *Neurobiol Dis*. 109 :201-208.

[Curriculum Vitae]

Ronald Melki is Director of research at CNRS. He works on protein misfolding and aggregation since 1999. His team was the first to purify in biochemical amounts the yeast prions Ure2p and Sup35p, to assemble them into infectious assemblies, to solve the crystal structure of a prion, to unveil their structural heterogeneity, to characterize their clearance and the cross-talk between molecular chaperones in yeast prion assembly. In 2009, he demonstrated with Ron Kopito (Stanford University) the prion-like propagation of huntingtin Exon 1 assemblies. Since then he demonstrated the prion-like properties of alpha-synuclein assemblies. His team established structural-molecular basis of different synucleinopathies by generating different strains of alpha-synuclein. Ronald Melki chaired from 2009 till 2014 the CNRS Federative Institute, Genome, Transcriptome, Proteome (over 700 scientists). He co-chaired the Laboratory of Enzymology and Structural Biochemistry of CNRS (over 90 scientists) from 2011 till 2014. He is recipient of the Bettencourt Schueller Foundation prize Coups d'Elan pour la Recherche Française and the Grand Prize of the Fondation Simone et Cino Del Duca of the Institut de France for excellence in research on Parkinson's Disease. His research is aimed to document the molecular processes leading to neurodegenerative disorders and the development of disease-modifying tools.

5月24日 (木) 15:20 ~ 17:20

第2会場 (さっぽろ芸術文化の館3F 瑞雪の間)

24
日シン
ポジ
ウム

NSF-02-2

一般演題
から採用

Pathological pathway via the olfactory bulb represents non-motor symptoms of Parkinson's disease



○ Norihito Uemura, Hodaka Yamakado, Ryosuke Takahashi

Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan

[Background] The Braak's hypothesis about Parkinson's disease (PD) pathology suggests that initial α -Synuclein (α -Syn) aggregation occurs in the olfactory bulb (OB) and the dorsal motor nucleus of the vagal nerve (dmX), spreading in the brain in a stereotypical manner. However, the spreading pattern of α -Syn pathology originated from the OB/dmX and the symptoms caused by those pathological pathways remain unclear. [Objective] To elucidate to what brain regions α -Syn pathology spreads from the OB and what symptoms the pathological pathway causes. [Methods] α -Syn fibrils were injected into the bilateral OB of wild-type mice or α -Syn BAC Tg mice at 2 months of age. Those mice were subjected to pathological analysis and behavioral analysis over time. [Results] Wild-type mice exhibited α -Syn pathology along the olfactory tract and in the hippocampus at 3 months post-injection. However, the extent of spreading was limited even at 12 months post-injection. Meanwhile, α -Syn BAC Tg mice displayed similar spreading pattern but drastic spreading of α -Syn pathology. Severe α -Syn pathology and neuronal loss was observed particularly in the dentate gyrus at 6 months post-injection. Notably, almost no α -Syn pathology was observed in the Meynert nucleus or substantia nigra. These mice manifested smell loss, anxiety in new environments, deficit of memory retention at 7-8 months post-injection. [Conclusions] The present study demonstrated that α -Syn pathology spreads preferentially along the olfactory tract and to the hippocampus from the OB, which represents some non-motor symptoms of PD.

[Curriculum Vitae]

EDUCATION

1999-2005 Kyoto University, Faculty of Medicine, Kyoto, Japan
2005 M.D. Kyoto University, Faculty of Medicine, Kyoto, Japan
2010-2014 Ph.D. candidate Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan
2015 Ph.D. Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan

POSITIONS AND EMPLOYMENT

2005-2007 Resident, Internal Medicine, Shizuoka Hospital
2007-2010 Resident, Neurology, Kurashiki Central Hospital
2014-2015 Medical Staff, Department of Neurology, Kyoto University Hospital
2015- Assistant Professor, Department of Neurology, Kyoto University Hospital

HONORS

1. Basic Science Junior Award at the 4th Asian and Oceanian Parkinson's Disease and Movement Disorders Congress (AOPMC), Pattaya, Thailand, Nov 2014
2. Poster Award at the 23rd Annual Meeting of The Japanese Society for Cell Death Research, Tokyo, Japan, Jul 2014
3. Kyoto University "Grants for Excellent Graduate Schools" International Internship and Travel Award, 2013
4. Blue Ribbon Highlights at the 17th International Congress of Parkinson's Disease and Movement disorders, Sidney, Australia, Jun 2013

NSF-02-3

Pathogenic mechanism on propagation of alpha-synuclein, a pathological point of view



○ Yuko Saito

Department of Laboratory Medicine, National Center of Neurology and Psychiatry, Japan

Protein propagation hypothesis was first provided by Pruisiner for prion disease and now expanded to include a-synuclein. Pruisiner himself published that a-synuclein fulfilled all features of prion.

Fetal grafts, which were transplanted in two patients with PD, contained Lewy bodies more than ten years after the operation. These reports were interpreted to be a strong evidence of prionoid hypothesis about a-synuclein. Braak proposed the famous propagation hypothesis of a-synuclein in that initial seeds come from outside of the body, reach tonsils or gastrointestinal tracts, propagate via glossopharyngeal or vagal nerves and reach solitary and dorsal motor nuclei of vagus in medulla oblongata, mimicking prion in mad cow disease.

Braak's rostral extension hypothesis stated that the intracranial propagation of a-synuclein from started from medulla oblongata, reached pons and then substantia nigra to provoke PD. The protein then propagates to limbic structure and neocortex to cause dementia.

We proposed olfactory extension hypothesis, with initial seeds in olfactory epithelia, reaching olfactory bulb, pyriform cortex and amygdala, and extending rostrally to neocortex and caudally to brain stem. Our immunocytochemical screening of consecutive autopsy cases from an aging cohort confirmed these two types of propagation.

What is the relationship between oligomerization of a-synuclein leading to cell death and propagation of a-synuclein? What form of a-synuclein, monomer or oligomer, does propagate? What is the role of oligodendroglia, which physiologically do not express a-synuclein but carries a-synuclein immunoreactive inclusions? What is the difference between a-synuclein in PD and MSA? What is the correlation between a-synuclein and other neurodegenerative proteins like Ab, 3 repeat, 4 repeat and 3+4 repeat tau and TDP43? In order to answer these questions, we are building up resource of central and peripheral nervous system.

[Curriculum Vitae]

Academic background

1992: Graduated from Tohoku University School of Medicine, Sendai, Japan
2001: Completed the Graduate School of Medicine (Department of neurology, Division of Neuroscience), University of Tokyo, Tokyo, Japan.

Professional career

1992: Trainee doctor of internal medicine at Mito National Hospital.
1994: Department of Neurology, University of Tokyo.
2000: Visiting research fellow at Department of Pathology and Laboratory Medicine, University of North Carolina at Chapel Hill, NC, USA
2001: Department of Neuropathology, Tokyo Metropolitan institute of Gerontology
2005: Department of Pathology, Tokyo Metropolitan Hospital of Gerontology
2009: present position

5月24日(木) 15:20 ~ 17:20

第2会場(さっぽろ芸術文化の館3F 瑞雪の間)

24
日

NSF-02-4 Intra- & into-the- brain propagation of α -synuclein: Future Therapy



○ Kenjiro Ono

Department of Neurology, Showa University School of Medicine, Japan

Lewy bodies and Lewy neurites in the brain constitute the main histopathological features of Parkinson's disease (PD) and dementia with Lewy bodies. They comprise amyloid-like fibrils composed of α -synuclein (α S), a small protein (~14 kDa). Because the aggregation of α S in the brain has been implicated as a critical step in the development of these diseases, the research for disease-modifying drugs has focused on modification of the α S aggregation process in the brain. Recent studies using synthetic α S peptides, a cell culture model, transgenic mice models, and human samples such as cerebrospinal fluids and the blood of PD patients have suggested that pre-fibrillar forms of α S (i.e., oligomers) are more critical than fibrillar forms (such as Lewy bodies) in the pathogenesis of α -synucleinopathies (the "oligomer hypothesis"). Exosomes containing pre-fibrillar forms of α S released by injured neurons can be transmitted from neuron-to-neuron thus leading to α S spreading, and from neuron-to-glia leading to activation of inflammatory response. In turn, exosomes released by activated glial cells, containing inflammatory mediators, can be transmitted from glia-to-glia leading to the propagation of inflammatory response. Thus, the inhibition of α S oligomer formation or its transmission may lead to the development of disease modifying therapies of PD and other α -synucleinopathies.

[Curriculum Vitae]

1997 Showa University School of Medicine (MD)
2002 Kanazawa University Graduate School of Medical Science (PhD)
2003 Neurology in Chief, Department of Neurology, Kanazawa-Nishi Hospital
2005 Instructor, Department of Neurology, Kanazawa University Hospital
2007 Postdoctoral Scholar, Department of Neurology, David Geffen School of Medicine, UCLA
2009 Instructor, Department of Neurology, Kanazawa University Hospital
2011 Associate Professor, Department of Neurology, Kanazawa University Hospital
2015 Professor, Department of Neurology, Showa University School of Medicine

Awards:

2004 Mishima Kaiun Memorial Foundation Academic Prize
2005 Toyama Prize
2013 10th Kanazawa University Medical Award
2015 Japanese Society of Neurology Award
2016 Medical Research Encouragement Prize of The Japan Medical Association
2016 The Award for Distinguished Investigator of Japanese Society for Neurochemistry
2017 Japanese Society of Neurological Therapeutics Award

NSF-02-5 A refined concept alpha-synuclein dysregulation disease



○ Hideki Mochizuki

Department of Neurology, Osaka University, Japan

α -synuclein (α Syn) still remains a mysterious protein even two decades after SNCA encoding it was identified as the first causative gene of familial Parkinson's disease (PD). Accumulation of α Syn causes α -synucleinopathies including PD, dementia with Lewy bodies (DLB) and multiple system atrophy (MSA). Recent advances in therapeutic approaches offer new antibody-, vaccine-, antisense-oligonucleotide- and small molecule-based options to reduce α Syn protein levels and aggregates in patient's brain. Gathering research information of other neurological disease particularly Alzheimer's disease, recent disappointment of an experimental amyloid plaques busting antibody in clinical trials underscores the difficulty of treating people who show even mild dementia as damage in their brain may already be too extensive. Prodromal intervention to inhibit the accumulation of pathogenic protein may advantageously provide a better outcome. However, treatment prior to onset is not ethically justified as standard practice at present. In this review, we initiate a refined concept to define early pathogenic state of α Syn accumulation before occurrence of brain damage as a disease criterion for α Syn dysregulation disease.

[Curriculum Vitae]

Education
1979-1985 Juntendo University School of Medicine, Received M.D.
1995 Received Ph.D. (Dr. of Medical Science)
Training 1985-1987
Resident in Neurology, Department of Neurology Juntendo University School of Medicine, Tokyo (Prof. H Narabayashi)
1988-1989 Resident in Neurology, Department of Neurology, Tokyo Metropolitan Neurological Hospital
Faculty Appointments
1990-1996 Attending Neurologist in Neurology, Department of Neurology Juntendo University School of Medicine, Tokyo (Prof. Y Mizuno)
1996-1998 Visiting Associate, Developmental & Metabolic Neurology Branch, NINDS, NIH, Bethesda MD (Dr. Roscoe O Brady)
1998-2004 Assistant Professor (full-time affiliate) Juntendo Univ.
2005-2009 Associate Professor (full-time affiliate) Juntendo Univ.
2009-2011 Professor & Chair (full-time affiliate), Department of Neurology, Kitasato University, Kanagawa
2011-present Professor & Chair (full-time affiliate), Department of Neurology, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka

5月23日(水) 13:20 ~ 15:10

第3会場(さっぽろ芸術文化の館3F 蓬莱の間)

座長：小野寺 理 新潟大学脳研究所臨床神経科学部
門神経内科学分野
三澤 園子 千葉大学大学院医学研究院神経内
科学

〈ねらい〉

筋萎縮性側索硬化症(ALS)の分子病態が解明され、その根本的治療に向けて様々な治験が進められている。しかし、現在、本症の診断基準では、複数の領域に病気が進行し、始めてその診断が可能である。つまり進行期でしか確定診断が出来ない。有効な治療法があれば、早期に介入するほど有効であることは疑う余地もない。このため、早期での確定診断は、大きな課題となっている。さらに、ALSの臨床症状の進行形式は多様であり、これも、治験の障壁となる。それでは、私たちは、どれだけ早期に確実にALSを診断し、その進行を予測することができるのであろうか。このシンポジウムでは、電気生理、バイオマーカー、イメージングの観点から、ALSの早期診断、そして進行の定量的評価に向けた展望を議論し、新世紀のALS研究への橋渡しとすることを目標とする。

OC-01-1 神経症候によるALSの早期診断：特に頸椎症との鑑別診断



○安藤 哲朗

安城更生病院 神経内科

中高齢者では有症候あるいは無症候性の頸椎症はCommon diseaseであるため、ALSの患者の多くは画像上で頸椎症を認める。すなわち多くのALS患者は頸椎症を併発している。上肢から発症したALS患者に画像上で頸椎症を認めると、それが責任病変と考えて手術を施行される場合が少なくない。ALS患者が手術を受けると術後に症状が悪化する傾向があり、悲惨な経過をとることが多い。ALSと頸椎症の鑑別診断では、頸椎症の症例の中にある頸椎症では説明できないALSの初期徴候を早期に察知することが大切である。

軽微な球麻痺症状、頸部屈筋の筋力低下、頸椎症では通常障害されにくいT1髄節の短母指外転筋の筋力低下などがあれば、ALSの可能性が考えられる。さらに局所病変である頸椎症では、上肢筋萎縮は髄節性の分布をとるのが原則であり、障害髄節と非障害髄節には「段差」があるのに対して、系統疾患であるALSでは基本的にびまん性の筋萎縮であり、そのような「段差」は感じられない。また症候から推定された障害髄節とMRI画像とを対比して責任病変として妥当かどうかを検討する必要がある。さらにALSの可能性を疑う所見としては、萎縮筋での深部腱反射の残存または亢進、広範な線維束性収縮、短期間での急激な体重減少などがある。

もし診断に確信が持てない場合には、手術をせずに数か月間経過観察をするとよい。もしALSであれば、数か月間で症状が進行していくのに対して、頸椎症の場合は動的障害がなければ進行しないことが多いので鑑別が可能である。

もちろん神経症候のみでなく、電気生理検査の結果とも合わせて診断には確実性を追求すべきである。

ALSと頸椎症の鑑別診断に精通するためには、神経内科医が普段から頸椎症の診療をしている必要がある。頸椎症を髄節に注意しながら診察し、頸部の姿勢の指導をして経過観察し、手術適応の判断をして整形外科医あるいは脳外科医に依頼するという役割を担っている必要がある。頸椎症は神経内科の疾患であることを強調したい。

【略歴】

1983年 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
1985年 名古屋第二赤十字病院神経内科
1989年 名古屋大学病院神経内科
1993年 名古屋第二赤十字病院神経内科
2004年 安城更生病院神経内科部長
2016年 安城更生病院副院長

OC-01-2 発症早期のALS診断における筋エコー検査の実践とその有用性



○山崎 博輝、野寺 裕之、
高松 直子、和泉 唯信、梶 龍児

徳島大学病院 神経内科

2017年10月よりALS患者を対象に高用量E0302(メコパラミン50mg)の筋肉内投与の有用性に関する多施設共同医師主導治験(ランダム化、プラセボ対照、二重盲検並行群間比較試験)が、当施設(徳島大学病院)を中央事務局として開始された。2018年1月現在、17施設で行われている。治験参加においては発症後1年以内かつUpdated Awaji基準のdefinite、probable又はprobable-laboratory supportedに該当することが求められる。実際に治験を開始し多数の発症早期のALS疑いの患者を対象に診察、検査を行ってみて、診断基準を満たす患者を正確に評価することは決して容易ではないことが実感された。現在までのALSの診断基準では、かなり進行したALS患者の診断を行う上では十分であると考えていたが、発症早期かつ病勢の低い患者に対しての感度は十分ではない。電気診断がgold standardではあるが、fibs/PSWが見られないことも多く、fasciculationの検出が有用である。これらを補完すべく筋エコーの実施が必要不可欠になってきている。fasciculationの検出には針筋電図より筋エコーのほうが検査感度に優れることが報告されているため、我々の施設では針筋電図と筋エコーによる診断をルーチンでおこなっている。あらかじめ筋エコーでfasciculationを検出しておけば針筋電図でも刺入部位の最適化の面で有利になるであろう。筋エコーで多数の筋を検査しても患者の負担は軽く、また針電極でアクセス困難な深部筋などの評価も容易である。本セッションでは、我々が治験にあたり経験した発症早期のALS患者におけるEMGと筋エコーの所見につき報告する。

【略歴】

徳島大学医学部卒業
認定内科医
神経内科専門医

OC-01-3 ALSの早期診断：電気診断の役割



○園生 雅弘

帝京大学病院 神経内科

ALSには確立されたbiomarkerが未だ存在しないため、その診断は臨床症候と電気生理学的検査から主に下され、他疾患との鑑別が重要なポイントとなる。早期診断とは、早期からいかに感度・特異度とも高く診断できるかということである。R-EEG、Awajiなどの診断基準が提出されているが、これらは治験などにおいて均質な症例を集めるためのresearch criteriaとして定められたものであり、しばしば誤解されているが、個々の症例においてこれらの診断基準を満たさないとALSと診断できないということでは決してない。実際我々の検討でも、初診時にALSと診断した例で、これらの基準でstudy eligibleとなるのは半数にも満たず、早期診断における感度は高くない。

電気生理学的検査は臨床症候を補完する手段として有用であり、R-EEGやAwajiでも取り入れられているが、R-EEGでは線維自発電位/陽性鋭波(Fib/PSW)と随意収縮時変化は考慮するが、線維自発電位(FP)は健常者でも見られるとして、診断基準から外された。しかし実はFib/PSWは筋原性疾患でも見られるもので特異度は低い。FPの方が少なくとも神経原性疾患でしか見られない点でFib/PSWよりも特異度は高く、我々の検討では他の神経原性疾患での出現頻度は低く、ALSにかなり特異的な所見であった。FPはALSの早期から出現することも多くの研究者が示しており、高い特異度と併せて早期診断における有用性が高い。Awaji基準ではFPの価値が見直された。

ALSでは他疾患との鑑別のために脳神経・上下肢・傍脊柱筋と広汎な下位ニューロン(LMN)障害があることが重要な所見とされるが、脳神経領域のLMN障害を証明するために長く用いられてきた舌の筋電図が、安静が取り難く感度も非常に低いことを我々は示し、代わりに僧帽筋の安静時活動がALSにおいて感度が7割近くと非常に高いこと、頸椎症との鑑別において特異度が100%であることを示した。すなわち僧帽筋の針筋電図でFib/PSWやFPが観察されたら、ALSを強く示唆する所見となる。さらに我々は、反復神経刺激試験(RNS)をALS症例で施行し、頸椎症性筋萎縮症(CSA)との鑑別において、僧帽筋のRNSでの漸減現象(Decr)は特異度100%(感度は約50%)であること、上肢発症ALS患者の三角筋Decrは感度100%であること、即ち上肢の症状を呈する患者で三角筋RNSが正常ならばALSは考えにくいことを示した。これらもALSの早期診断に役立つ所見として期待される。

【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
2015年 神経筋電気診断センター センター長(兼任)
2016年 帝京大学医学研究科長(兼任)
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)、神経症候学、特にMMT、ヒステリ性麻痺の診断、めまいの診断
主な学会活動:
日本神経学会 代議員、編集委員長、専門医育成教育ワーキンググループ部長、神経内科基本領域化推進対策本部、専門医制度検討委員会等委員
日本臨床神経生理学会 理事、認定委員会委員長、専門医制度委員会委員長、医学教育助成遂行委員会委員長、試験委員会、教育委員会、学術委員会等委員
日本末梢神経学会 理事
日本神経救急学会 理事
"Muscle and Nerve" Editorial Board
"Clinical Neurophysiology Practice" Editorial Board

5月23日(水) 13:20 ~ 15:10

第3会場(さっぽろ芸術文化の館3F 蓬莱の間)

OC-01-4 イメージングから: ALS
病態カスケードの可視化

○樋口 真人

量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所

多くの神経変性疾患の分子病態は、異常なコンフォメーションを有するタンパク凝集体の沈着に端を発し、炎症性シグナルの活性化や神経伝達シグナル異常の連鎖的な誘発を経て、神経細胞死に至るカスケードで説明される。ALSにおいては、通常核内に局在するTDP-43が神経細胞の細胞質で凝集体を形成して沈着することが中核病理となり、神経変性に密接な関連を有する。これはアミロイドβ(Aβ)とタウの沈着が引き起こすアルツハイマー病の病態カスケードとも類似性があるが、凝集体病変を生体において非侵襲的に画像化できれば、疾患の超早期診断、客観的な重症度評価、ならびに異常タンパク凝集を抑制する新規治療法の有効性評価が可能になると見込まれる。Aβのポジトロン断層撮影(PET)による可視化は、Aβ凝集体のβシート構造に結合する低分子リガンドの開発により、2000年代前半に実現した。タウ病変についても、演者らはβシートリガンドの構造活性相関に基づいて、選択性の高いPET薬剤であるPBB3を開発し、アルツハイマー病や類縁疾患におけるタウ病理を生体脳で捉えることに成功した。最近になり、紀伊半島で多発するALS患者の皮質脊髄路などにおけるタウ沈着を、PBB3をトレーサーとするPETで検出し、ALS症状と異常タンパク沈着の関連性を見出した。一方、タウは沈着せずTDP-43が沈着すると考えられる意味性認知症患者においても、病理変化が強い優位半球の側頭葉にPBB3などのタウPETトレーサーの集積を認めることがあり、これらのトレーサーが弱いながらもTDP-43病変に結合する可能性が示唆された。ALSや前頭側頭葉変性症の患者脳切片を用いた解析でも、PBB3や周辺化合物がTDP-43病変にある程度結合することが判明した。そこで演者らは、PBB3の化学構造を改変し、TDP-43凝集体に対する親和性や選択性が高い化合物のスクリーニングを行っており、プロトタイプ化合物がいくつか得られている。今後化合物の最適化を行い、臨床PETイメージングに応用する予定である。また、ALS病態カスケードの中下流イベントである神経炎症や神経伝達異常に関しても、ヒトのインビボPETに適したトレーサーの開発を進めており、カスケードを網羅するイメージング評価系が構築できると目される。

【略歴】

1993年 東北大学医学部卒業
1997年 東北大学大学院医学研究科修了(医学博士)

東北大学医学部老年・呼吸器内科 助手、ペンシルバニア大学 博士研究員、理化学研究所脳科学総合研究センター 研究員を経て、

2005年より放射線医学総合研究所 チームリーダー

専門分野 分子イメージングなどの生体検査法を用いた認知症研究

OC-01-5 髄液検査の有用性



○細川 雅人

公益財団法人東京都医学総合研究所・認知症プロジェクト

筋萎縮性側索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis; ALS)は進行性の筋力低下を主徴とし、上位および下位運動神経が変性する疾患である。ALSは現時点で確定診断可能な検査方法が存在しない。ALSの診断は臨床症状の経過、電気生理検査所見からなされるものの、他疾患との鑑別による除外診断を十分におこなう必要があるため、発症から診断まで時間を要することが多い。このような現状から、ALSの発症早期から生じる病理や病態の変化を正確・迅速に反映する、脳脊髄液中の生化学的バイオマーカーの確立が急務であると考えられる。脳脊髄液中の生化学的バイオマーカーとしては、疾患に強く関連するタンパクが候補になることが多いが、近年、プロテオミクスを用いた網羅的解析方法、あるいはマイクロRNAやその他様々な代謝物からも候補分子や候補物質が見つかった。しかし、候補分子単独でのALSの診断は未だに難しいことから、候補分子を組み合わせるにより、検出の感度・特異度を上昇させる試みがなされている。またALSを早期に診断し、正確に経過を追うためには、診断マーカーだけでなく、予後予測可能なマーカーも必要となる。有効なバイオマーカーが明らかになれば、病態のモニタリングが可能になり、ALSの治療薬開発や臨床試験実施にもつながることが期待される。

神経変性疾患におけるバイオマーカーの検出・計測では、これまで主にenzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)法が広く使用されていたが、技術革新により従来のELISAの約1,000倍の感度で極微量タンパクを定量する方法や、微量なタンパクを増幅して検出する方法(protein-misfolding cyclic amplification; PMCA, Real-time quaking-induced conversion; RT-QuIC)などが開発され、これらの新たな手法をALSのバイオマーカー検出に応用することも期待されている。本演題では髄液検査の現状と有用性について、これまでの報告をまとめ、基礎研究の立場から、我々のデータも紹介しながら概説したい。

【略歴】

1995年、名古屋市立大学薬学部薬学科卒業。1997年、名市大大学院薬学研究科博士前期課程修了。2001年、名市大大学院医学研究科博士課程修了。博士(医学)。2001年、カナダ・ブリティッシュコロンビア大学Kinsmen神経学研究所ポスドクトラルフェロー。2004年、米国・ケース・ウエスタンリザーブ大学医学部/クリーブランドクリニック研究員。2006年、福岡大学薬学部薬物治療学教室助手、2007年、同助教。2009年、東京都精神医学総合研究所・老年期精神疾患研究部門・主席研究員。2011年より現職。

OC-01-6 筋萎縮性側索硬化症の症状進展病態の基礎と臨床



○横田 隆徳

東京医科歯科大学病院 脳神経病態学分野

特定の不溶化したタンパクが脳内に蓄積することは神経変性疾患に共通の現象であり、その病変の進行にタウや α シヌクレイン等のこれらの異常蛋白が神経(グリア)細胞間での伝播が関与するとの仮説 (prion-like propagation) が注目されている。筋萎縮性側索硬化症 (ALS) では superoxide dismutase 1 (SOD1) や 43-kDa transactive response DNA binding protein (TDP-43) がプリオン様に進展する可能性が基礎的実験によって検討されてきた。

臨床的にはALSの運動症状は体部位のある一部に発症し、その後経過とともに他の体部位へと症状が広がっていくことは臨床的によく知られている。このことから、ALSの進行は大きく2つの側面から考えることが可能である。1つは、当該筋の筋力低下や筋萎縮といった局所症状の重症化 (local progression) であり、もう1つは体の一部に初発した症状が他の体領域へと広がっていくこと (regional spread) である。これらを細胞レベルで考えるなら、local progressionは当該筋の運動ニューロンプール内で変性した運動ニューロンの数が増加すること、regional spreadは異なる運動ニューロンプールにそれが広がっていくことにそれぞれ相当する。

本シンポジウムでは、ALSの特にTDP-43の異常伝播について、細胞および動物実験による基礎的な知見を基盤としつつ、臨床的および電気生理学的に検索における身体部位別の症状の進展様式についての最近の知見をまとめ、ALS病態にpropagationの現象自体が現実に存在するか否かの根本的な問題の検討から、さらにlocal progressionとregional spreadの相関など、ALSの進展様式とその機序、その進展病態にたいする治療方法に議論していきたい。

【略歴】

昭和59年 東京医科歯科大学医学部卒業
 平成10年 米国バーナム研究所リサーチフェellow
 平成11年 米国バック神経変性疾患研究所リサーチフェellow
 平成21年 東京医科歯科大学脳神経病態学分野教授
 平成26年 東京医科歯科大学脳神経病態学分野主任教授
 Board of Oligonucleotide Therapy Society

Chairs : Yoshio Ikeda

Department of Neurology, Gunma University
Graduate School of Medicine, Japan

Yuji Takahashi

National Center of Neurology and
Psychiatry, Japan

《Objective》

Remarkable diversities exist in the clinical findings and pathogenesis among subtypes of hereditary cerebellar ataxias. Recent research progress on the molecular mechanism of microsatellite repeat expansion disorders such as SCA10, SCA31, FXTAS, and a newly discovered calcium channelopathy SCA42 will be presented and discussed in this session.

OC-02-1 SCA31: molecular pathogenesis and role of RNA chaperone



○ Kinya Ishikawa^{1,2},
Taro Ishiguro², Yoshitaka Nagai³

¹The Center for Personalized Medicine for Healthy Aging, Tokyo Medical and Dental University, Japan, ²Department of Neurology and Neurological Science, Graduate School, Tokyo Medical and Dental University, Japan, ³Department of Neurotherapeutics, Osaka University Graduate School of Medicine, Japan

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. Spinocerebellar ataxia type 31 (SCA31) is caused by the presence of a complex penta-nucleotide repeat that consists of (TGGAA)_n, (TAGAA)_n, (TAAAA)_n in an intronic region shared by two genes, *BEANI* (brain expressed, associated with NEDD4) and *TK2* (thymidine kinase 2). The repeat size varies among patients ranging from 2.5 up to 3.8 kilo-base pairs (kb). In contrast, vast majority of human contains a small (TAAAA)_n between 40 and 105 base pairs. The pathogenesis of SCA31 is thought deeply associated with the presence of the (TGGAA)_n. *In situ* hybridization analysis demonstrated that the complex penta-nucleotide repeat transcribed in *BEANI* direction formed abnormal RNA structures called "RNA foci" in SCA31 patients' Purkinje cell nuclei. These findings would imply that an RNA repeat sequence (UGGAA)_n is one of the key molecules in SCA31 pathogenesis.

To gain an insight into the SCA31 pathogenesis, we found that several proteins including TDP-43, FUS and hnRNPA2/B1 bind to (UGGAA)_n by RNA pull-down assay. We also found that the overexpression of (UGGAA)_n in *Drosophila* compound eye leads to the formation of RNA foci, repeat-encoded penta-peptide translation and cellular degeneration. Surprisingly, TDP-43, FUS and hnRNPA2/B1 all suppressed cellular degeneration by inhibiting both RNA foci formation and penta-peptide translation, suggesting that these proteins act as RNA chaperons. TDP-43 induced structural alteration of (UGGAA)_n observed by CD spectra analysis. Conversely, a short UGGAA repeat mitigated TDP-43, FUS and hnRNPA2/B1 protein toxicity in *Drosophila*. Thus, functional crosstalk of the RNA/RBP network regulates their own quality and balance, suggesting a new concept of mechanistic convergence in microsatellite expansion disorders and RBP proteinopathies.

【Curriculum Vitae】

Graduated from Tsukuba University, School of Medicine in 1989.

From April, 1999.

Assistant Professor, Department of Neurology, Tokyo Medical and Dental University.

From May, 2002.

Junior Associate Professor, Department of Neurology, Tokyo Medical and Dental University.

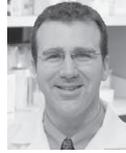
From January 2015 to Present.

Professor, The Center for Personalized Medicine for Healthy Aging, Tokyo Medical and Dental University.

5月23日(水) 13:20 ~ 15:10

第10会場(ロイトン札幌2F ハイネス・ホール)

OC-02-2 Repeat associated Non-AUG initiated (RAN) translation in Fragile X-associated Tremor Ataxia Syndrome



○ Peter K. Todd

University of Michigan, USA

The 5' untranslated region (UTR) of Fragile X gene, *FMRI*, contains a CGG-repeat upstream of the initiation site for FMRP synthesis. Transcribed expanded CGG repeats cause the neurodegenerative disorder Fragile X-associated Tremor/Ataxia Syndrome while large expansions cause transcriptional and translational silencing of *FMRI*, resulting in the neurodevelopmental disorder Fragile X Syndrome. Five years ago, our group demonstrated that CGG repeats facilitate an unusual form of translational initiation known as Repeat Associated Non-AUG (RAN) translation. Since then, we have explored the mechanisms underlying RAN translation, revealing the following key features: 1) RAN translation occurs in multiple reading frames from both CGG sense strand and CCG antisense strand mRNAs. 2) RAN translation is required for CGG repeat associated toxicity in multiple model systems. 3) CGG RAN translation is m⁷G-cap and eIF4E-dependent, requires the eIF4A helicase, and is influenced by repeat length. 4) Initiation occurs at both near-AUG cognate codons 5' to the repeat and within the repeat itself, eliciting different rates of translation across repeat lengths and reading frames. 5) RAN translation is selectively enhanced by activation of the integrated stress response in a fashion that requires both eIF2 alpha phosphorylation and usage of non-AUG codons for initiation. 6) CGG Repeats trigger stress granule formation and suppress global protein synthesis, creating a feed-forward loop that drives toxicity. 7) RAN translation at normal repeat sizes plays a conserved functional role in regulating both basal and activity-dependent FMRP synthesis. 8) Approaches which selectively target RAN translation both suppress repeat toxicity and enhance endogenous FMRP synthesis. Together, these results support development of therapeutic efforts targeting RAN translation across the spectrum of Fragile X-associated repeat expansion disorders and provide a blueprint for such work going forward.

[Curriculum Vitae]

Peter K. Todd, M.D., Ph.D., is the Bucky and Patti Harris Collegiate Professor of Neurology at the University of Michigan. Dr. Todd completed his MD and PhD at the University of Wisconsin, his Neurology Residency at the University of Pennsylvania and research intensive fellowship in movement disorders and neurogenetics at the University of Michigan under the tutelage of Dr. Henry Paulson. Dr. Todd's research focuses on neurological disorders that result from nucleotide repeat expansions. His lab aims to define the pathogenic mechanisms by which these repeat expansions elicit human diseases such as ALS and Fragile X-associated disorders and develop therapeutics for those conditions based on these insights. His group has made significant contributions to this research field by defining a novel mechanism by which repeats cause disease through aberrant protein translation- a process known as "RAN Translation". He has won numerous awards, including the S. Weir Mitchell Award from the American Academy of Neurology, the Hagerman Research Prize from the National Fragile X Foundation, and the Basic Science Research Award from the University Of Michigan School Of Medicine. Clinically, Dr. Todd co-directs the Michigan Fragile X and Ataxia Clinics and is inaugural director of the Michigan Neurogenetics Clinical Research Program.

OC-02-3 SCA42: new calcium channelopathy

○ Hideshi Kawakami,
Hiroyuki Morino,
Yukiko MatsudaDepartment of Epidemiology Research Institute for
Radiology & Medicine Hiroshima University, Japan

In this study, we analyzed a Japanese family with autosomal dominant SCA using linkage analysis and exome sequencing, and identified *CACNA1G*, which encodes the calcium channel Ca_v3.1, as a new causative gene. The same mutation was also found in another family with SCA. Although most patients exhibited the pure form of cerebellar ataxia, two patients showed prominent resting tremor in addition to ataxia. Ca_v3.1 is classified as a low-threshold voltage-dependent calcium channel (T-type) and is expressed abundantly in the central nervous system, including the cerebellum. The mutation p.Arg1715His, identified in this study, was found to be located at S4 of repeat IV, the voltage sensor of the Ca_v3.1. Electrophysiological analyses revealed that the membrane potential dependency of the mutant Ca_v3.1 transfected into HEK293T cells shifted toward a positive potential. We established induced pluripotent stem cells (iPSCs) from fibroblasts of the patient, and to our knowledge, this is the first report of successful differentiation from the patient-derived iPSCs into Purkinje cells. There was no significant difference in the differentiation status between control- and patient-derived iPSCs. On the other hand, knock-in mice with this mutation revealed ataxic phenotypes.

[Curriculum Vitae]

1984 Hiroshima University Faculty of Medicine
1988 Kyoto University Graduate School of Medicine
1989 Utano National Hospital, Resident
1993 Hiroshima University Internal Medicine, Research Associate
2003 Hiroshima University Hospital, Neurology, Assistant Professor
2005 Hiroshima University Research Institute for Radiation Biology and Medicine, Professor

神経疾患の克服を目指して 02

En

5月23日(水) 13:20 ~ 15:10

第10会場(ロイトン札幌2F ハイネス・ホール)

OC-02-4 Molecular Pathology
of Spinocerebellar
Ataxia 10○ Tetsuo Ashizawa¹,
Karen N. McFarland²¹Houston Methodist Research Institute, USA, ²University
of Florida, USA

Spinocerebellar ataxia 10 (SCA10) is an autosomal dominant neurodegenerative disorder primarily manifested with cerebellar ataxia and epilepsy. The mutation is a large expansion of a ATTCT repeat in intron 9 of the *ATXN10* gene. In 183 SCA10 patients tested, the G allele (allele frequency ~4%) of a single nucleotide polymorphism was always found within the shared SCA10 haplotype, suggesting all SCA10 mutations share a single mutational origin which occurred over 25,000 years ago, probably in East Asia. The 1000 Genomes Project reports the G allele exists only in populations of East Asia and American continents. We obtained 52 DNA samples that have the G allele from the 1000 Genomes Project repository (Coriell Biorepository) and found ~25% of American and ~5% of Chinese samples show expansions at the SCA10 locus, suggesting these expansions are neither rare nor pathogenic in these populations. We determined internal sequences of expanded alleles in SCA10 patients and found that expanded alleles consisting of pure ATTCTs are associated with reduced penetrance or parkinsonian phenotype, whereas expanded alleles interrupted by a long stretch of ATCCC or ATTCC are associated with the typical SCA10 phenotype. Unbiased pull down of brain proteins by SCA10 expansion RNA containing ATCCC repeats identified hnRNP K. Electrophoresis mobility shift assay (EMSA) showed high affinity binding of hnRNP K to AUCCC and AUUCC, but not to AUUCU repeats. Human brains of SCA10 patients, SCA10 transgenic animals, and human SCA10 fibroblasts show RNA foci that colocalize with hnRNP K and splicing alterations consistent with hnRNP K hypofunction. Overexpression of hnRNP K rescued SCA10 transgenic mice from SCA10-like behavioral phenotype and transfected cellular model of SCA10 from molecular phenotype of SCA10. These findings support that hnRNP K sequestration by interrupting repeats in expanded SCA10 allele plays a critical role in the pathogenic mechanism of SCA10.

[Curriculum Vitae]

Dr. Tetsuo Ashizawa is Professor of Neurology at Weill Cornell Medical College at Houston Methodist Research Institute. He has chaired two neurology departments, one at UTMB in Galveston, Texas and the other at the University of Florida in Gainesville, and served as Executive Director of the McKnight Brain Institute in Gainesville. Dr. Ashizawa has been interested in clinical and basic research on diseases caused by microsatellite repeat expansions. He has established the international myotonic dystrophy consortium (IDMC), which is the world premier basic and clinical research consortium. He organized a natural history study of spinocerebellar ataxias in the Clinical Research Consortium for Spinocerebellar Ataxias (CRC-SCA). With increasing knowledge of the disease mechanism, these diseases are entering the clinical trial era, raising hopes for developing efficacious treatments. His basic science research is primarily on the RNA gain-of-function and repeat expansion in SCA10 and myotonic dystrophies.

5月24日(木) 15:20 ~ 17:20

第4会場(さっぽろ芸術文化の館3F 黎明の間)

24
日

座長：祖父江 元 名古屋大学大学院医学系研究科
武田 伸一 国立精神・神経医療研究センター
神経研究所

〈ねらい〉

コホート・レジストリー研究は、対象疾病の病態や医療の現状把握を通じて、医療の改善と政策提言等に貢献してきた。全国規模の多施設が参加する前向き研究により十分な母集団を確保する事により、国際水準の疫学や臨床研究に貢献してきた。今後の期待される方向として、臨床データと連結した臨床試料の継続的な蓄積は、疾患関連の環境因子の調査、分子バイオマーカーの開発、疾患関連の遺伝素因の同定等、治療・予防に向けた臨床研究への発展である。神経疾患には、難治性疾患や希少性疾患が多く、大規模のコホート構築と継続的な運営は、神経疾患の克服に大いに貢献できる可能性がある。本シンポジウムでは先駆的な取り組みの事例をもとに、コホート・レジストリー研究の課題と展望について論議する機会とした。

OC-03-1 ALSレジストリー研究 (JaCALS) から見えるもの



○祖父江 元

名古屋大学大学院医学系研究科

私どもは孤発性ALSを中心とするALSレジストリー研究(JaCALS)を2006年から開始している。これは全国の31施設が参加して、前向きにALS患者の運動機能スコア(ALS/FRS-R)を3ヶ月毎に収集し死亡まで追跡するもので、CRCによる電話調査の導入により92%のfollow-up率を挙げている。さらに全員からゲノムDNA、不死化リンパ球(順次iPS細胞を作成している)、一部の患者から血清・髄液、脳画像を収集している。現在までに1400例が登録follow-upされている。このALSレジストリーを利用して多くの重要な情報が得られているが、本発表では2つの点に絞って報告したい。1つは継時的臨床データ、SNPデータ、Exomeデータなどの解析から臨床フェノタイプ(進行、予後・病型など)を修飾するmodifier geneの検出であり、すでに我々は進行を規定するTitinや予後を規定するSNPsなどを見出してきている。これはmodifier geneであるとともに創薬に向けた標的分子としても重要な意義を有すると考えられる。即ちレジストリーから創薬へという流れが見えてきている。もう1つは治験促進のためのレジストリー臨床データの利活用であり、Real world型の承認薬のefficacyの検証などで創薬促進に繋がる重要な役割を果たすと考えられる。本発表では、今後の治療薬開発に向けた流れを交えながら、ALSレジストリーの意義について考えてみたい。

【略歴】

昭和50年 3月 名古屋大学医学部 卒業
昭和56年 3月 名古屋大学大学院 医学研究科 修了(医学博士)
昭和56年10月
~平成 3年 1月 愛知医科大学第四内科講師
昭和57年 7月
~昭和60年12月 米国ペンシルベニア大学客員研究員
平成 2年 2月~
~平成 7年 3月 愛知医科大学第四内科助教授
平成 7年 4月
~平成12年 3月 名古屋大学医学部神経内科教授
平成12年 4月
~平成14年 3月 名古屋大学大学院医学研究科神経内科教授
平成14年 4月
~平成27年 3月 名古屋大学大学院医学系研究科神経内科教授
平成21年 4月
~平成24年 3月 名古屋大学大学院医学系研究科長・医学部長
平成27年 4月~ 名古屋大学大学院医学系研究科神経変性・認知症制御研究部特任教授、名古屋大学脳とこころの研究センターディレクター

5月24日 (木) 15:20 ~ 17:20

第4会場 (さっぽろ芸術文化の館3F 黎明の間)

OC-03-2 筋ジストロフィーに対する治療開発の過程で Remudyから学んだこと



○武田 伸一

国立精神・神経医療研究センター 神経研究所

希少性疾患及び単一遺伝子病の代表であるデュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD) は、X-染色体連鎖性遺伝形式をとり、ジストロフィンの欠損を原因とする遺伝性筋疾患であるが、副腎皮質ステロイド剤の進行抑制効果が認められているものの、未だ筋変性・壊死を阻止する決定的な治療法はない。本疾患については1980年代の後半、原因遺伝子の解明が進められている時期に、プロテアーゼ・インヒビターであるE64を中心とした治療研究が活発に行われたが、厚生省 (当時) に医薬品製造承認申請を行ったものの認可には至らなかった経緯がある。その後、2000年代に入ってDMDの病態解明を背景として、多くの国際共同治験が開始されたにも拘わらず、日本だけは「かやの外」に置かれる時代が永く続いた。

我々は、ジストロフィン遺伝子のイントロン6のスプライシング変異によりエクソン7が欠失し、ジストロフィンの発現を欠く筋ジストロフィー犬に対し、モルフォリノで合成したアンチセンス・オリゴヌクレオチド (AON) を投与した。その結果、ジストロフィン遺伝子のエクソン6と8のスキップにより、全身骨格筋でジストロフィンが発現し、骨格筋障害の進行が抑制されることを明らかにした (Yokota T, et al. Ann Neurol. 65: 667-676, 2009)。この研究を進める過程で、遺伝性神経筋疾患に対し治療法の開発を旨としている国際的なコンソーシアムであるTREAT-NMDの会議に参加する機会があり、疾患登録情報 (レジストリー) の必要性を痛感し、厚生省、国立精神・神経センター (当時) の理解を得て、2009年に筋ジストロフィー患者の登録機構であるREMUDYを立ち上げることができた。次に、同じく国際的なコンソーシアムであるCINRGの影響下に治験を行なうための医療機関のネットワークであるMDCTNも設立することができた。我々は企業と共同開発契約を結んだ上で、ジストロフィン遺伝子のエクソン53スキップを誘導する治療薬を創製し、2013年6月に早期探索的臨床試験を医師主導治験として開始し、大きな有害事象なく終了することができた (Sci Transl Med, in press)。本薬は2015年10月厚生省により「先駆け審査指定制度の対象品目」の一つとして選ばれ、日本と米国において次相試験が行なわれている。本講演ではDMDに対する治療法開発を行なう過程でレジストリーがどのように重要であるのか概説する。

【略歴】

1977年 秋田大学医学部医学科卒業
1981年 信州大学大学院博士課程修了 (医学博士)
1984年 信州大学第三内科
1987年 フランス・パリ・パストゥール研究所 博士研究員
1992年 国立精神・神経センター神経研究所 室長
2000年 同研究所 遺伝子疾患治療研究部長
2008年 同センタートランスレーショナル・メディカルセンター長
2015年 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター神経研究所長
現在に至る

【兼任職務等】

日本筋学会 (理事長), 日仏医学会 (理事), 日本神経学会 (代議員), American Society of Gene and Cell Therapy (Muscle subcommittee member), Am J Pathology (Associate editor), J Neuromuscular Diseases (Associate editor), Neuromuscular Disorders (Editorial board member), AMED-CREST「メカノバイオロジー」アドバイザー, 宇宙航空研究開発機構 (JAXA) 国際宇宙ステーション・「きぼう」利用 生命科学分野重点課題テーマ 領域アドバイザー, 徳島大学大学院医学部・栄養生命科学教育部客員教授, 山梨大学客員教授他。

OC-03-3 数千人規模の日本人全ゲノムリファレンスパネルとゲノムコホート調査から見えるもの



○長崎 正朗

東北大学東北メディカル・メガバンク機構ゲノム解析部門バイオメディカル情報解析分野

東北メディカル・メガバンク機構では、宮城県、岩手県においてゲノムコホート調査を推進しており、平成28年度末に15万人の地域住民のリクルートを完了した。さらに、現在、追跡調査を推進している。これに並行し、個別化予防、個別化医療の実現に向け、日本人のゲノム情報基盤構築を進めている。当事業では東北メディカル・メガバンク事業のコホート参加者を中心とし、全国のコホートとの連携を通じ、3,554人の全ゲノムリファレンスパネルの構築を行ない、シングルトーンも含む3,700万個以上の一塩基多型の一般公開をiJGVD (<http://ijgvd.megabank.tohoku.ac.jp>) を通じて行っている。本講演では、実際に人数を拡大することでどのようなカタログに拡充ができたか、人数規模を積みます意義と今後人数規模をさらに拡充する意義について説明をおこなう。また、より精度の高い全ゲノムリファレンスパネルの構築のため、長鎖型シーケンサを用いることで国際参照配列を改良した、日本人参照配列 (JRGv2) や日本人参照配列デコイ配列の構築 (decoyJRGv2) と公開 (<http://jrg.megabank.tohoku.ac.jp>) を行っている。

上記はシーケンサ技術によるゲノム情報基盤構築であったが、ほとんどの疾患は多因子疾患であり、これらのリスク因子の同定とこれらの因子を加味したリスク予測の精度向上には、費用対効果の高い人数規模の拡充が望まれる。そのために設計した次世代型SNPアレイ (ジャポニカアレイ) の開発と改良を行い、平成30年1月現在2万人以上のゲノム情報基盤の構築を完了している。

また、これらのさまざまな基盤構築が必要となったバイオインフォマティクスツールについて適宜触れるとともに、国内の研究者のゲノム研究を加速するためのデータシェアリングのロードマップについての概要についても簡単に説明する (<http://www.dist.megabank.tohoku.ac.jp>)。

【略歴】

平成 6年 3月17日 洛南高等学校卒業
平成 10年 3月27日 東京大学理学部情報科学科卒業
平成 12年 3月29日 東京大学大学院理学系研究科情報科学専攻修士課程修了
平成 16年 2月27日 東京大学大学院理学系研究科情報科学専攻博士課程修了
博士 (理学)

職歴・研究歴

平成 13年 4月 1日 日本学術振興会特別研究員 (D 2)
平成 16年 4月 1日 科学技術振興調整費特任研究員
平成 17年 4月 1日 東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター DNA情報解析分野、助手
平成 19年 4月 1日 東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター DNA情報解析分野、助教
平成 23年 1月16日 東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センターゲノム機能解析分野、准教授
平成 24年 4月 1日 東北大学東北メディカル・メガバンク ゲノム解析部門
バイオメディカル情報解析分野 教授

平成 25年10月 1日 インシリコ解析室 室長
平成 28年 2月 1日 ゲノム情報解析室 室長

現在に至る

所属学会

日本バイオインフォマティクス学会、日本がん学会、日本病理学会、日本人類遺伝学会、日本産科婦人科学会

専門

バイオインフォマティクス、メディカルインフォマティクス、大規模情報解析

OC-03-4 がんゲノムビッグデータ を利用した治療開発:クリ ニカルシーケンスの実 装と未来



○河野 隆志^{1,2}

¹国立がん研究センター・研究所・ゲノム生物学研究分野、²国立がん研究センター・先端医療開発センター・ゲノム TR 分野

がん組織に対する次世代シーケンサーを用いた多遺伝子検査を行い、診療の方針決定の根拠となるアクションナブル遺伝子変異を臨床現場に還元するクリニカルシーケンスの必要性が認識されている。本邦では、厚生労働省主導でがんゲノム医療推進コンソーシアム懇談会の開催、がんゲノム医療中核拠点病院の指定、がん3学会合同によるガイダンスの策定など、急ピッチでがんゲノム医療の実装が進んでいる。我々は、TOP-GEARプロジェクトと名付けた臨床研究として、114個のがん関連遺伝子に対するクリニカルシーケンス (NCCオンコパネル検査) 研究を稼働している。対象は、がん種を問わない進行固形がん患者であり、希望する患者には担当医より遺伝子解析結果の返却を行っている。これまで、約半数の患者においてアクションナブル遺伝子変異が同定され、約10%の患者が早期治療や適応外使用により遺伝子とマッチした薬物治療を受けている。現在、当該検査は、薬事承認取得・保険償還に向けて、厚生労働省先駆け審査指定制度において体外診断用医薬品としての指定を受け (先駆け審査28診第1号)、さらなる開発を進めている。今後、がんゲノム医療においては、複数の遺伝子パネル検査が先進医療や保険医療の形態で実装されていくと予想されるが、今後の創薬に向け、現時点、検査結果として出力される検査結果に加えて、診療情報、そしてゲノムRawデータのレジストリーが極めて重要である。また、数多く検出される意義不明変異 (variants of unknown significance: VUS) の意義付けが、がんゲノム医療の進展における大きな課題である。後者については、スーパーコンピュータを用いた分子動力学シミュレーションや人工知能などを利用した新技術の活用が期待される。我々の取り組みを含め、紹介したい。

1) Tanabe Y, et al. Comprehensive screening of target molecules by next-generation sequencing in patients with malignant solid tumors: guiding entry into phase I clinical trials. *Mol Cancer*. 15:73, 2016.

2) Kohno T. Implementation of "Clinical Sequencing" in Cancer Genome Medicine in Japan (Invited review). *Cancer Sci*, 2018, in press.

3) Nakaoku T, Kohno T, et al. A secondary RET mutation in the activation loop conferring resistance to vandetanib. *Nat Communications*, 2018, in press.

【略歴】

平成元年に京都大学薬学部卒業ののち、東京大学大学院医学研究科を平成7年に卒業。医学博士。同年より、国立がんセンター研究所生物学部でがんゲノム研究を始める。平成22年、ゲノム生物学研究分野分野長に就任。肺がんにおけるRET融合遺伝子の発見 (Kohno et al, *Nat Med*, 2012) とRET阻害薬の臨床試験への参画 (Yoh et al, *Lancet Respir Med*, 2017) の中で、本邦のクリニカルシーケンス検査実装の必要性を感じ、NCCオンコパネル検査の開発を行うに至る。また、肺がん感受性遺伝子に基づく個別化予防の研究 (Shiraishi et al, *Nat Genet*, 2012; *Nat Comm*, 2016) を合わせて行っている。

座長：辻 省次 東京大学医学部附属病院分子神経学／国際医療福祉大学
池内 健 新潟大学脳研究所生命科学リソース研究センター

〈ねらい〉

神経疾患の大部分は孤発性疾患であるが、その発症機構は、大部分未解明である。孤発性疾患は、一般的には多因子疾患と呼ばれ、複数の遺伝的要因と環境要因などの外的要因が組み合わさって発症するのではないかと考えられている。一方、これまでの臨床遺伝学的な観察からは、孤発性神経疾患に置いては遺伝的要因の関与が大きいとする報告があるものの、これまでの研究では、主要な遺伝的要因の解明が困難で、“missing heritability”と呼ばれ、大きな課題となっている。“missing heritability”の解明のためには、次世代シーケンサーを用いた網羅的なゲノム解析、遺伝統計学を駆使したアプローチ、大規模ゲノムデータベースの利活用、通常のゲノム解析では解析が困難な構造変異の解析など、多角的なアプローチが求められる。本シンポジウムでは、この分野を俯瞰し今後目指すべき研究の方向性について検討する。

OC-04-1 ゲノムから孤発性神経疾患の解明へ —オーバービュー—



○辻 省次

東京大学医学部附属病院分子神経学／国際医療福祉大学

遺伝性神経疾患の解明は、1983年に報告されたハンチントン病の遺伝子座の発見を端緒として飛躍的に発展してきており、今や、中心的な課題は遺伝子変異のもとらす病態機序の解明、さらには、治療法の開発研究へと移ってきている。一方、孤発性神経疾患は、頻度の点からは、患者数が非常に多く、その発症機構の解明、治療法研究の発展が期待されているものの、その発症原因の解明は、まだ達成できておらず、チャレンジすべき大きな課題となっている。

これまでの臨床遺伝学的研究から、孤発性神経疾患においても、遺伝的な要因が大きく関与している事を示す報告は多数なされており、個々の遺伝的要因だけでは疾患発症に至らないが、複数の遺伝的要因が組み合わさって発症に至る多因子疾患ととらえられるようになってきている。多因子疾患の発症に関与する遺伝的要因、すなわちゲノム上の変異について、どのようにすれば解明できるかという点が大きな課題となっている。ゲノム上に存在する変異としては、1塩基置換、挿入/欠失変異、反復配列の伸長変異、コピー数変異、大きな構造異常によるものまで様々であり、これらを網羅的に効率よく検出するには、技術的に困難な課題もある。また、ゲノム上の変異は、親から受け継ぐものが大部分であるが、生殖細胞系列に生じる新生突然変異、さらには、がんによく観察されるような、体細胞系列に生じる変異なども疾患発症に関与する可能性がある。また、ゲノム上の塩基配列そのものには変化がないが、エピゲノム変化と呼ばれる、塩基のメチル化、ヒストン修飾の変化などのエピゲノム変化が、遺伝子発現の変化をもたらす疾患発症に関与する可能性もあるのかもしれない。ゲノム解析は、次世代シーケンサーと呼ばれる高速シーケンサーの実用化により、以前と比較して遥かに大規模に、高速に行うことが可能になってきている。1人のゲノム上には300万を超える変異が存在し、このような膨大な数の変異について、疾患発症に関与している変異を探索することは、ゲノム及び臨床情報のビッグデータのインフォマティクス研究の課題となり、十分な統計学的検出力を確保するために解析対象の規模を十分に大きくする必要がある。このような研究から大きな成果が得られると期待されるが、個別研究の延長線上ではなく、皆が参加するオールジャパンのプロジェクトとして展開していく必要がある。

【略歴】

昭和51年 3月 東京大学医学部医学科卒業
昭和51年 5月 自治医科大学内科 ジュニアレジデント
昭和53年 4月 自治医科大学神経内科 シニアレジデント
昭和56年 4月 自治医科大学神経内科 助手
昭和59年 4月 National Institutes of Health, Visiting Fellow
昭和62年 5月 新潟大学医学部附属病院神経内科 助手
平成 3年 11月 新潟大学脳研究所神経内科 教授
平成13年 2月 新潟大学脳研究所 所長
平成14年 7月 東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻神経内科 教授
平成19年 4月 東京大学大学院医学研究科脳神経医学専攻長
平成23年 4月 東京大学医学部附属病院ゲノム医学センター長
平成27年 4月 東京大学ゲノム医科学研究機構長
平成29年 4月 国際医療福祉大学大学院医療福祉学研究所教授
平成29年 5月 東京大学大学院医学系研究科分子神経学講座 特任教授
平成29年 6月 東京大学 名誉教授
平成30年 2月 国際医療福祉大学医学部神経内科教授

5月25日(金) 13:45 ~ 15:45

第3会場(さっぽろ芸術文化の館3F 蓬莱の間)

OC-04-2 横断的オミクス解析による
遺伝情報と形質情報の統合

○岡田 随象

大阪大学大学院医学系研究科遺伝統計学

ゲノム配列解読技術の発達により、ゲノム研究のボトルネックはゲノム配列の解読から、解読したゲノム配列の解釈へとシフトした。適切な解釈をもたらす手法として、疾患ゲノム情報を多彩なサンプル集団から取得されたオミクス情報と分野横断的に統合する、「横断的オミクス解析(trans-layer multi omics analysis)」が注目されている。特に、細胞組織特異的エピゲノム情報や形質情報との統合を通じて、疾患ネットワークの解明と疾患病態の鍵となる細胞組織を同定が可能となる。

我々は、先進的に開発した横断的オミクス解析手法を数十万人・100疾患規模で実装し、制御性T細胞のバセドウ病の発症への寄与や、B細胞の肥満への関与を明らかにし、「どの遺伝子が、どの細胞で、どの疾患の発症に関わっているか」という疾患病態研究の根源的問いに迫る研究活動を行ってきた。

近年、新規創薬におけるコスト増加と成功率低下を受け、ヒト疾患ゲノム情報を活用したゲノム創薬が注目を集めている。我々は、疾患ゲノム情報に基づくインシリコ・ドラッグ・リポジショニング治療薬候補の同定が可能であることを証明した。新たに構築したWHO Anatomical Therapeutic Chemical Classification System(ATC分類)に基づく治療薬ネットワークを用いることで、疾患関連遺伝子と創薬標的遺伝子、治療薬、疾患が構成する網羅的なネットワーク構成を考慮した効率的なドラッグ・リポジショニングが可能と期待される。

本講演では、遺伝統計学における横断的オミクス解析手法の紹介と共に、今後の人材育成についても議論したい。

【略歴】

[2005年 3月] 東京大学医学部医学科卒業
[2005年 4月~2007年 3月] 東京大学医学部附属病院 初期研修プログラム
[2010年 4月~2012年 3月] 日本学術振興会 特別研究員(DC2, PD)
[2011年 3月] 東京大学大学院医学系研究科内科学専攻博士課程修了, 博士(医学)取得
[2011年 4月~] 理化学研究所 統合生命医科学研究センター 客員研究員
[2012年 1月~2013年11月] Research Fellow, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School and Postdoctoral Fellow, Broad Institute
[2012年 4月~2013年11月] 日本学術振興会 海外特別研究員
[2013年11月~2016年 3月] 東京医科歯科大学 テニユアトラック講師
[2016年 4月~] 大阪大学 教授

OC-04-3 臨床ゲノム情報統合デー
タベース “MGeND”

○奥野 恭史

京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻ビッグデータ医科学分野

ゲノム医療の実現と普及には、疾患の正確な診断が必要であり、データシェアリング基盤としての臨床ゲノム情報統合データベースの構築は喫緊の課題である。米国ではいち早く疾患関連variantを集積する枠組みとしてClinVarデータベースを構築しており、非制限公開のもとvariant情報と臨床解釈について情報提供を開始している。ClinVarでは、すでに18万余のエントリを集積している一方で、対象とする疾患とキュレーションの多くは提出組織に依存していることから、信頼度・精度の高いキュレーションされた情報の提供に関しては限定されている状況である。データのキュレーションに関しては、15のワーキンググループ、運営委員会、外部パネルにより構成される組織としてClinGenを立ち上げ、臨床解釈におけるキュレーション及びキュレーション方法の体系化に取り組んでいる。対して、我が国では2016年の秋よりAMEDにおいて臨床ゲノム情報統合データベース整備事業が開始し、日本人の質の高い臨床ゲノム情報の収集体制を構築することで、ゲノム医療の促進を目指している。演者らは、臨床ゲノム情報統合データベース整備事業の11の疾患領域グループと連携し、非制限公開の臨床ゲノム情報統合データベース“Medical Genomics Japan Variant Database(MGeND)”を構築している。さらに、ゲノム情報の臨床的解釈を支援する人工知能技術の開発も進めている。本講演では、我々が開発している臨床ゲノム情報統合データベースについて、その概要と現況を紹介する。

【略歴】

平成 5年 京都大学薬学部卒業、同大学大学院薬学研究科進学
平成12年 博士(薬学)学位取得
平成13年 京都大学化学研究所バイオインフォマティクスセンター 博士研究員、助手
平成15年 京都大学大学院薬学研究科 助手、准教授
平成20年 京都大学大学院薬学研究科 寄附講座 特定教授
平成25年 先端医療振興財団 先端医療センター研究所 シミュレーション創薬グループ 客員グループリーダー(併任)
平成25年 理化学研究所 計算科学研究機構 客員主管研究員(併任)
平成26年 京都大学大学院医学研究科 寄附講座 特定教授
平成26年 理化学研究所 生命システム研究センター 客員主管研究員(併任)
平成27年 先端医療振興財団 クラスター推進センター インシリコ創薬拠点形成推進グループ 部長(併任)
平成28年 理化学研究所 科学技術ハブ推進本部 健康生き活き羅針盤リサーチコンプレックス推進プログラム グループディレクター(併任)
平成28年 京都大学大学院医学研究科 人間健康科学系専攻 教授(現職)
平成29年 理化学研究所 科学技術ハブ推進本部 医科学イノベーションハブ推進プログラム 副プログラムディレクター(併任)

OC-04-4 神経疾患発病素因としてのゲノム構造多型



○浜 結香、佐々木秀直

北海道大学大学院医学研究院神経病態学分野
神経内科学

ゲノムの世界は、解析技術の進歩により、近年ダイナミックな変化を遂げている。次世代シーケンサーという技術の進歩によりDNA塩基配列が詳細に解析され、疾患の発症原因となる遺伝子変異の解明が進んできた。

神経内科領域の疾患においても、大規模コホートや生体試料を用いた研究により、ゲノム遺伝子内エクソン塩基配列の変異が多数報告され、それらはモデル動物、細胞を用いた実験で検証されて、疾患への関与や発症リスクを高めることが確認されている。しかし、遺伝子エクソンの塩基配列が直接支配する表現型だけでは、疾患発症や病態の十分な説明ができないことも明らかになってきた。

我々は、多系統萎縮症(MSA)について、DNAの塩基配列変化ではなく、コピー数多型(CNV)によるゲノムの構造変化に着目して解析を行ってきた。そこから得られた結果は、「ゲノムの複雑さ」つまり、ゲノムから派生する直接的ではない事象の多様さについて深く考えさせられるものであった。ゲノムCNVと疾患の関係についてのゴールはいまだ不明であるが、我々の研究の実験について、そこから得られた事実、今後の課題等について報告する。

【略歴】

昭和61年 北海道大学医療技術短期大学部衛生技術学科卒業 平成10年まで国立札幌病院(現 独立行政法人国立病院機構 北海道がんセンター)臨床検査科勤務 平成21年まで富山大学大学院医学薬学研究所ウイルス学講座、および 臨床分子病態検査学講座勤務 平成22年から北海道大学大学院医学研究院神経病態学分野神経内科学勤務 平成24年から同教室 学術研究員

OC-04-5 ゲノムから孤発性神経疾患が解明できるか?



○三井 純

東京大学大学院医学系研究科 分子神経学講座

これまで家族性神経疾患の多くは、家系に対する連鎖解析によるポジショナルクローニングで原因遺伝子が解明されてきた。近年では、DNA配列解析技術の大幅な進歩により、新生突然変異の同定、血縁のない多数例から共通の遺伝子の変異を抽出するなどの戦略で、さらに多くの家族性神経疾患の原因遺伝子が解明されている。一方、孤発性神経疾患は、頻度の高い多型をゲノムワイドにタイピングして、数千、数万規模のサンプルサイズで患者群と対照群で頻度が統計学的に有意に異なる多型を検出する強力な手法(ゲノムワイド関連解析)が確立し、アルツハイマー病、パーキンソン病など、比較的頻度の高い疾患の病態機序の新たな発見をもたらしてきた。

ここで興味深いのは、ポジショナルクローニングによって発見された家族性パーキンソン病の原因遺伝子であるアルファシヌクレイン(SNCA)遺伝子、LRRK2遺伝子は、ゲノムワイド関連解析においても孤発性パーキンソン病患者と関連する遺伝子座として報告されていることである。つまり、病態機序と本質的に関連する遺伝子においては、影響度が強い変異は家族性発症として現れ、影響度が弱い変異は孤発性発症のリスクになるということが予想される。さらに、その中間的な影響度としてゴーシェ病の原因遺伝子であるGBA遺伝子の変異が知られており、孤発性パーキンソン病患者と非常に強い関連を示すとともに、家族内集積を示す家系でも見つっている。

対象とする孤発性神経疾患の頻度や発症様式(患者数が十分に多くゲノムワイド関連解析が達成可能か、家系例が見つっているか、家族内集積性はあるか、など)から、取り得るアプローチは様々かもしれないが、病態機序と本質的に関連する遺伝子であれば、様々な観点からの遺伝学的な関連を見いだせるかもしれない。また、病態機序に基づく病態修飾治療につながるかもしれない。ここでは、多系統萎縮症を例にして、最近の知見を紹介する。

【略歴】

2001年 東京大学医学部医学科 卒業
2001年 東京大学医学部附属病院 内科研修
2002年 三井記念病院 内科研修
2003年 東京大学医学部附属病院 神経内科
2004年 東京都健康長寿医療センター 神経内科
2004年 横浜労災病院 神経内科
2005年 東京大学医学部附属病院 神経内科
2006年 東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻 入学
2010年 東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻 卒業
学位論文 パーキンソン病の分子遺伝学解析(指導教官 辻 省次教授)
2010年 東京大学医学部附属病院 神経内科 特任助教
2014年 東京大学医学部附属病院 神経内科 助教
2015年 東京大学医学部附属病院 ゲノム医学センター 副センター長(兼任)
2017年 東京大学大学院医学系研究科 分子神経学講座 特任准教授

5月26日 (土) 8:00 ~ 10:00

第8会場 (ロイトン札幌2F エンプレス・ホール)

Chairs : Shin-ichi Muramatsu

Division of Neurology, Jichi Medical University, Japan

Hitoshi Okazawa

Medical Research Institute, Tokyo Medical and Dental University, Japan

《Objective》

To introduce recent advances on gene & cell therapy for neurological diseases. The audience will understand the background and applications of key technologies such as adeno-associated viral vectors and iPS cells. These innovations bring feasible therapies for many intractable diseases.

OC-05-1 miRNA-mediated therapeutic approaches for neurodegenerative diseases


○ Yu Miyazaki

Department of RNA Biology and Neuroscience, Graduate School of Medicine, Osaka University, Japan

MicroRNAs (miRNAs) are a diverse class of highly conserved small RNA molecules that function as crucial regulators of gene expression in animals and plants. Recent functional studies have shown the potent activity of specific miRNAs as disease modifiers both *in vitro* and *in vivo*. Thus, potential therapeutic approaches that target the miRNA processing pathway have recently attracted attention. We have developed novel therapeutic approaches using the adeno-associated virus (AAV) vector-mediated delivery of disease-specific miRNAs for spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA) and spinocerebellar ataxia type 6 (SCA6) in mice.

SBMA is an inherited neurodegenerative disorder caused by the expansion of the polyglutamine (polyQ) tract of the androgen receptor (AR). We found that miR-196a enhanced the decay of the AR mRNA by silencing CUGBP, Elav-like family member 2 (CELF2). CELF2 directly acted on AR mRNA and enhanced the stability of AR mRNA. We also found that the early intervention of miR-196a delivered by an AAV vector ameliorated the SBMA phenotypes in a mouse model.

SCA6 is a dominantly inherited neurodegenerative disease caused by a polyQ repeat expansion within a second CACNA1A gene product, *a1ACT*. *a1ACT* expression is under the control of an internal ribosomal entry site (IRES) present within the CACNA1A coding region. We identified miR-3191-5p as an miRNA that targeted CACNA1A IRES and preferentially inhibited the CACNA1A IRES-driven translation of *a1ACT* in an Argonaute 4-dependent manner. Furthermore, AAV vector-mediated delivery of miR-3191-5p protected mice from the ataxia, motor deficits, and Purkinje cell degeneration caused by CACNA1A IRES-driven *a1ACT*_{SCA6}.

Our results establish the proof of principle that a disease-specific miRNA delivery could be useful in neurodegenerative diseases.

[Curriculum Vitae]

2004	M.D., School of Medicine, Nagoya University, Japan
2004-2008	Residency, Nagoya 1st Red Cross Hospital, Nagoya, Japan
2008-2009	Physician, Department of Neurology, Nakatsugawa City Hospital, Nakatsugawa, Japan
2009-2012	Ph.D. program, Graduate School of Medicine, Nagoya University, Japan
2012 Sept.	Ph.D., Graduate School of Medicine, Nagoya University, Japan
2012-2014	Visiting researcher, Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Nagoya University, Japan
2014-2016	Postdoctoral scholar, Department of Neurology, The University of Chicago, USA
2017-present	Assistant professor, Department of RNA Biology and Neuroscience, Graduate School of Medicine, Osaka University, Japan

5月26日(土) 8:00 ~ 10:00

第8会場 (ロイトン札幌2F エンプレス・ホール)

OC-05-2 AAV mediated gene therapy targeting brain cholesterol for Huntington disease



○ Nathalie Cartier¹, Sandro Alves², Wilhelm Christaller³, Enejda Subashi⁴, Radhia Kacher⁵, Antonin Lamazière², Gaetan Despres⁶, Frederic Saudou³, Jocelyne Caboche⁵, Sandrine Betuing⁵

¹INSERM UMR1169 Université Paris Saclay, France, ²BrainVectis Therapeutics, France, ³INSERM U1216 and University Grenoble Alpes, Grenoble Institut des Neurosciences, France, ⁴INSERM UMR1169 Université Paris Saclay, France, ⁵Institute of Biology Paris-Seine, Sorbonne Universités, France, ⁶Laboratory of Mass Spectrometry, INSERM ERL 1157, Sorbonne Universités-

Brain cholesterol homeostasis defects in the adult brain are linked to neurodegenerative diseases, such as Niemann-Pick C, Alzheimer and Huntington's diseases (HD). In HD, cholesterol homeostasis defects involve a general perturbation in the expression of cholesterol biosynthesis enzymes. 24S-hydroxycholesterol (24OH-Chol), the catabolite of cholesterol metabolism, is decreased in HD patients plasma. CYP46A1, the rate-limiting enzyme, which catalyzes the production of 24OH-Chol in neuronal cells, is decreased in the striatum of HD patients and HD mice models (1). CYP46A1 plays major roles in activating brain cholesterol turnover and thus increasing the mevalonate pathway, with beneficial effects on synaptic plasticity and function. Restoring CYP46A1 expression *in vivo* by adeno-virus-mediated (AAV-CYP46A1) delivery in the striatum of two HD mouse models (R6/2 and ZQ175) results in significant improvement in motor behavior associated with decreased huntingtin-positive aggregates, increased neuroprotection and synaptic plasticity (1, 2). Furthermore, cholesterol biosynthesis pathway is restored in the targeted brain regions, leading to a normalization of cholesterol, desmosterol, lanosterol and 24OH-Chol levels. In addition, we show that CYP46A1 overexpression corrects the BDNF/TrkB pathway that is dramatically impaired in HD, as well as, vesicular transport. Towards clinical evaluation in patients with HD, dose-responsive studies in mice and translational steps in non-human primates were performed, demonstrating the feasibility and efficacy of AAV-CYP46A1 gene delivery in the striatum. We propose a phase I/II clinical application to evaluate the efficacy and safety of a single administration of AAV-CYP46A1 in the striatum of HD patients at an early stage of disease progression.

(1) Boussicault et al, Brain 2016

(2) Kacher et al, in preparation

[Curriculum Vitae]

Nathalie Cartier obtained her Medical degree from the University René Descartes in Paris where she completed her residency and specialized in Pediatrics. She became Research Director at INSERM and associate Professor at University Descartes.

Her research interest focuses on the development of gene therapy approaches for neurodegenerative diseases. She developed with Patrick Aubourg the pioneer work on hematopoietic stem cell gene therapy for X-linked Adrenoleukodystrophy, first clinical trial using an HIV-derived lentiviral vector and is Co-PI in gene therapy clinical trials for Adrenoleukodystrophy and metachromatic leukodystrophy.

Her research group (INSERM U1169) located in Paris at the CEA (Commission for Atomic Energy), in the Molecular Imaging center (MIRcen) focuses on gene therapy for Huntington's disease, Alzheimer's diseases, spinocerebellar ataxias. Her lab is particularly interested in modulation of brain cholesterol metabolism.

Nathalie Cartier was member of the Scientific Committee of INSERM and former President of the European Society for Gene and Cell Therapy (ESGCT) and French Society for Cell and Gene Therapy. She received from the French Government the Medal of the Legion d'Honneur in 2010. She is currently President of the scientific committee of the French Foundation for Rare Diseases.

OC-05-3 in vivo Gene Therapy for GM2 Gangliosidosis



○ Kohji Itoh^{1,5}, Daisuke Tsuji¹, Kyo-ya Ohnishi¹, Ryo-suke Watanabe², Katsuhito Asai^{3,5}, Shin-ichi Muramatsu^{4,5}

¹Department of Medicinal Biotechnology, Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima University, Japan, ²Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokushima University, Japan, ³Gene Therapy Research Institute, Co., Ltd., Japan, ⁴Division of Neurology, Jichi Medical University, Japan, ⁵TR-SPRINT, AMED, Japan

Tay-Sachs and Sandhoff diseases are autosomal recessive lysosomal-hexosaminidase (Hex) deficiencies caused by the gene mutations of *HEXA* and *HEXB*, encoding α and β -subunit, respectively. These incurable diseases associate with the HexA ($\alpha\beta$ heterodimer) and excessive accumulation of GM2 gangliosides (GM2) in brains of the patients and neurological manifestations. Their incidences are 1/360,000 and 1/310,000 births. Although high incidence of Tay-Sachs disease in Ashkenagy-Juish populations is well known, there are 26 Japanese patients at present. However, there is no effective therapy for these diseases. Previously we established a CHO cell line overexpressing the modified *HEXB* to produce the modified HexB composed of homodimeric β -subunits carrying 9 amino acid residues substituted to those of α -type involving GM2 degradation, and demonstrated that the modified HexB intracerebroventricularly administered to the disease model mice can restore the GM2-degrading activity, reduce the GM2 accumulated in the brains, improve the motor dysfunctions and prolong the lifespan.

In this study we constructed an adeno-associated viral vector (AAV9/3-*modHEXB*) encoding the modified *HEXB* expressing the modified HexB with GM2-degrading activity under the control by CMV promoter to develop a novel *in vivo* gene therapy for these GM2 gangliosidosis, especially low-antigenic for Tay-Sachs disease, directed to preclinical and clinical trials. We demonstrated that the intracerebroventricular or intravenous administration of AAV9/3-*modHEXB* to presymptomatic adult (8-weeks of age) and neonatal Sandhoff disease model mice could not only restore the GM2-degrading activity and reduce the GM2 accumulated in the brain regions including cerebrum and brain stem, but also repress the motor dysfunctions and prolong the lifespan. The *in vivo* gene therapy with AAV9/3-*modHEXB* will be expected as a novel treatment for Tay-Sachs and Sandhoff diseases.

[Curriculum Vitae]

Education

1977-1981 Kyoto Univ. B.S. - Pharmacy
1981-1983 Sch. of Pharmaceut. Sci., Kyoto Univ., M.S. - Pharmaceut. Sci.
1983-1986 Grad. Sch. of Pharmaceut. Sci., The Tokyo University Ph.D.

Professional Career:

1986-1999 Research Scientist (1995~1999 Chief Scientist)
The Tokyo Metropol. Inst. of Med. Sci., Tokyo, Japan
1999- Professor (2009- Director), Dept. of Medicin. Biotechnol., Inst. for Medicin. Res., Grad. Sch. of Pharmaceut. Sci., Tokushima Univ., Japan

Grants and Awards:

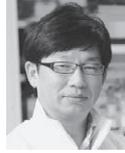
2004-2008 JST CREST Group Research Director
2009-2013 NIBIO Subdirector
2010-2014 MAFF Promot. of Appl. Res. for Agrihealth Sci. PT Subdirector
2013-2015 MEXT KAKENHI (Scientific Research on Innovative Areas)
2014-2016 MEXT KAKENHI (Basic Research, B)
2016-2017 AMED ACT-MS
2017- AMED TR-SPRINT

Research fields: Lysosomal storage diseases, Molecular pathogenesis and therapy

5月26日(土) 8:00 ~ 10:00

第8会場 (ロイトン札幌2F エンプレス・ホール)

OC-05-4 Stem cell-based therapy for Parkinson's disease



○ Jun Takahashi

Center for iPS Cell Research and Application, Japan

中枢神経系は再生能力が乏しく、失われた神経機能の回復は非常に困難である。しかしES細胞、iPS細胞を含む幹細胞に関する研究が進み、神経疾患治療において薬物や機器とは違う新たな治療戦略が加わろうとしている。

iPS細胞は自己複製能と多能性をもち、理論上は必要な臓器の細胞を必要なだけ作ることができる。さらに自家移植が可能なので、免疫拒絶を気にすることなく移植を行うことができる。これまでの発生学の知見に基づいて、神経細胞さらには中脳ドパミン神経細胞や大脳運動神経細胞など個別の神経細胞を誘導することも可能になりつつある。これらを疾患モデル動物に移植した実験では行動改善も報告されており、いよいよiPS細胞を用いた再生医療が現実味を帯びてきた。パーキンソン病はその対象疾患のひとつと考えられている。

我々は臨床応用に向けて、マウスフィーダー細胞を使わずラミニンフラグメントを用いて大量の神経誘導を行う技術を開発した。また、コリンというfloor plateの特異的表面マーカーを用いて、ドパミン神経前駆細胞のみを選別するセルソーティング技術の開発を行った。これにより、ドパミン神経細胞の純度が高まり不必要な増殖性細胞(未分化iPS細胞や初期神経幹細胞など)を取り除くことができ、有効かつ安全なドパミン神経前駆細胞を安定して作製することが可能になった。さらにこの方法で作製したヒトiPS細胞由来ドパミン神経前駆細胞をカニクイザルのパーキンソン病モデルに移植し、その有効性と安全性を確認した。細胞移植を受けたカニクイザルは自動運動の量が増加し、パーキンソン病症状の改善がみられた。またPET解析では移植細胞が脳内でドパミンを合成していることが確認された。さらに最大2年間の経過観察で腫瘍形成はみられず、脳切片の組織学的解析でも悪性化所見は認められなかった。

本講演ではこれらのiPS細胞を用いた再生医療開発研究の現状についてパーキンソン病を中心に紹介し、臨床応用に向けた課題や展望について述べる。

[Curriculum Vitae]

1986年 2月 京都大学医学部卒業
 1986年 4月 京都大学医学部脳神経外科研修医
 1989年 4月 京都大学大学院医学研究科博士課程入学
 1993年 3月 京都大学大学院医学研究科博士課程修了。博士(医学)。
 1993年12月 京都大学医学部脳神経外科助手
 1995年 1月 米国ソーグ研究所(Dr. Fred Gage)ポスドク研究員
 1997年 1月 京都大学医学研究科脳神経外科助手(復職)
 2003年 8月 京都大学医学研究科脳神経外科講師
 2007年 4月 京都大学再生医科学研究所 生体修復応用分野 准教授
 2012年 7月 京都大学iPS細胞研究所 臨床応用研究分野 教授 (現在に至る。)

5月26日(土) 15:00 ~ 17:00

第3会場(さっぽろ芸術文化の館3F 蓬莱の間)

座長：吉良 潤一 九州大学大学院医学研究院神経内科学分野
 神田 隆 山口大学大学院医学系研究科神経内科学

〈ねらい〉

多発性硬化症(MS)では治療効果の高い疾患修飾薬の開発が進んでいるが、それ以外の神経免疫疾患では、切れ味のよい分子標的薬の開発は未だ不十分である。またMSにおいても慢性進行型に著効を示す治療薬の開発は程遠い現状である。このような難治性の神経免疫疾患の治療薬開発においては、ヒトでの病態をよく反映したモデルの開発が極めて重要である。このシンポジウムでは、神経免疫難病の新たな動物モデルの開発を通じて、従来にない作用機序の新薬の開発をめざす研究成果を紹介する。新しい慢性進行型および進行再発型MSモデル、慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチーモデル、肥厚性硬膜炎モデル、血液脳関門・血液末梢神経関門モデルを取り上げ、最先端の治療薬開発の現状を、5人の演者にご講演いただく。本シンポジウムを通じて、神経免疫難病の病態への理解が深まり、病態によく対応した適切な治療薬の選択や治療薬の開発が進むことが期待される。

共催：日本神経免疫学会

OC-06-1 新規動物モデルを用いた慢性進行型多発性硬化症の創薬研究



○大木 伸司

国立精神・神経医療研究センター神経研究所免疫研究部

多発性硬化症(MS)は、中枢神経系の自己免疫応答に起因する中枢神経疾患と考えられている。MSの動物モデルとしての妥当性については議論があるが、実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)が、MSの創薬研究に大きく貢献してきたことは明らかである。私たちは、EAEをMSの病態解析のための最も有用なツールの一つと考えており、ヒト病態を参照しつつEAE解析を進めることで、治療に役立つ情報をいかに引き出すか、を念頭に研究を進めている。Th17細胞や制御性T細胞と自己免疫病態をシンプルに関連づける、これまでの考え方に過度に捉われないこと、未知の自己免疫病態機序の解明を目指している。

再発寛解型MS(RR-MS)の背景に獲得免疫系の異常が存在することは、ナタリズマブやフィンゴリモドの有効性が示しているが、進行型MSでは神経変性が本態とされ、免疫系が目されることはほぼなかった。RR-MSに関わる病原性T細胞の制御分子として私たちが見出したNR4A2の欠損マウスでは、EAEの初期病態が消失する一方で、未知の後期病態を呈する。私たちはこの後期病態の病原性因子として、転写因子Eomesoderminを発現するatypicalなTh細胞(Eomes陽性Th細胞)を同定した。二次進行型MS(SP-MS)患者の末梢血や脳脊髄液中でも同細胞が選択的に増加し、granzyme Bを産生して神経細胞死を誘導することから、SPMSの神経変性を説明する新たなメカニズムとして、現在より詳細な解析を進めている。

一連の病態機序に基づく新しいSP-MS創薬の戦略として、Eomes陽性Th細胞に対する抗体医薬品や、Eomes分子の機能的阻害剤の開発が見込まれる。加えて疾患コントロールがある程度可能なRR-MSから、難治性のSP-MSへの病態移行を抑制し、患者QOLを保つという観点から、Eomes陽性Th細胞の生成阻害も有望な方法である。私たちは、これら複数の創薬研究を並行して進める中で、最も高い実用性が期待できる治療標的の検証を行っている。研究所と病院が一体化し、多面的な病態解明研究から医師主導治験による実用化までを一貫して実施することができるNCNPの環境を活かして、SP-MSに対するfirst-in-classの創薬を実現したいと考えている。

【略歴】

現職
 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 免疫研究部・室長

略歴

昭和62年 東京大学薬学部卒業
 平成4年 東京大学大学院薬学系研究科修了(薬学博士)
 平成5年 (財)東京都臨床医学総合研究所・研究員
 平成8年 国立小児医療研究センター・免疫研究部・研究員
 平成11年 米国コロンビア大学医学部・博士研究員
 平成14年 国立精神・神経センター神経研究所免疫研究部・研究員
 平成18年 現職

専門分野
 免疫学、神経免疫学

神経疾患の克服を目指して 06

公募 Jp

5月26日(土) 15:00 ~ 17:00

第3会場(さっぽろ芸術文化の館3F 蓬莱の間)

OC-06-2 二次進行型多発性硬化症の
新規動物モデルと炎症性グ
リアを標的とした創薬

○吉良 潤一

九州大学大学院医学研究院神経内科学分野

多発性硬化症(MS)では再発を減らす疾患修飾薬(DMD)が多数臨床応用されている。しかし、10~20年の経過で障害が次第に進行する二次進行型(SPMS)に移行すると全く効果がない。MSでは再発寛解期にも二次進行期にも有効で、長期使用可能な安全・安価な経口薬が望まれるが、実現できていない。その理由として、SPMSの病理(T細胞浸潤が乏しく、ミクログリア活性化やアストログリオシスが顕著)を反映した適切な動物モデルが無いこと、グリア炎症を抑える治療薬が無いことがあげられる。既存のDMDは、myelin oligodendrocyte glycoprotein(MOG)等の髄鞘蛋白で誘導した実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)で開発されたが、これは慢性期には再発も進行も無く脱髄も軽微で、SPMSの適切なモデルとはいえない。

私たちは、SPMSの慢性期病巣では髄鞘が再生しても、オリゴデンドログリアのコネクシンCx47やCx32が広汎に脱落する一方、アストログリアのCx43はグリオシスに伴い顕著に発現亢進することを報告した。グリアコネクシンは、ギャップ結合を介してpan-glia networkを形成し神経機能維持に不可欠である。私たちは、オリゴデンドログリア特異的にCx47をinducible conditional knockout(icKO)すると、MOG-EAEが急性期に増悪するばかりでなく、慢性期に再発を起し次第に障害が進行することを見出した。T細胞やマクロファージ/活性化ミクログリアの浸潤が増加し、急性期から慢性期にかけて脱髄が進行した。これはグリア炎症を反映した世界初のSPMSモデルといえる。他方、アストログリアのCx43icKOやCx30KOではEAEが軽微化した。炎症細胞浸潤が軽減しミクログリアは神経保護的なM2ミクログリアへ分化し、慢性期の脱髄が有意に改善した。以上よりSPMS病理で見られるオリゴデンドログリアのCX47喪失もアストログリアのCx43発現亢進も共に慢性期炎症を悪化させ、M1ミクログリアの活性化が脱髄を進行させることが示された。

私たちは、安価(1錠100円)で安全な抗リウマチ薬イグランチドが、予防的投与でも治療的投与でもMOG-EAEを改善し、急性期及び慢性期の脱髄を軽減することを報告した。本剤はNFκBの核移行を抑制することでTh1/Th17細胞やマクロファージの浸潤を著明に抑制するとともに、M1ミクログリアの活性化も阻止した。

今後のMS治療薬開発では、SPMSのグリア炎症を反映した新規動物モデルの開発と、それをういたグリア炎症を標的とする創薬が重要である。

【略歴】

1979年 九州大学医学部卒
1979年 九州大学医学部附属病院医員
1982年 米国 NIH visiting fellow
1985年 九州大学医学部附属病院助手
1991年 九州大学医学部附属病院講師
1995年 九州大学医学部助教
1997年 九州大学医学部神経内科教授
2000年 九州大学大学院医学研究院神経内科学教授
九州大学病院副院長(2004-2008)、九州大学大学院医学研究院附属脳神経病研究施設長(1998-2000、2006-2008、2013-2015)、日本神経学会(理事)、日本内科学会(評議員・元理事・元九州支部代表)、日本神経免疫学会(理事・前理事長)、日本難病医療ネットワーク学会(理事長)、日本自律神経学会(理事)、日本末梢神経学会(理事)、日本脳卒中学会(評議員・元理事)、日本神経治療学会(評議員)、日本神経化学会(評議員)、日本神経感染症学会(評議員)、日本頭痛学会(評議員)、福岡県難病医療連絡協議会会長(1998-現在)、American Neurological Association (Corresponding Member, 2000-present)、Pan-Asian Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (Science Program Committee Chairman, 2009-present)、International Society of Neuroimmunology (Advisory Board Member, 2016-present)

OC-06-3 慢性炎症性脱髄性多発性
ニューロパチー(CIDP):
モデルから目指す創薬

○飯島 正博

名古屋大学大学院 医学系研究科 神経内科

CIDPの診断基準(EFNS/PNS基準)は臨床所見と神経伝導検査が主要な評価項目であり、MRIによる神経根肥厚・造影効果や髄液タンパク細胞解離等の検査所見が炎症性脱髄疾患としての診断確度を支持する。しかしながら、本疾患における具体的な免疫機序はまだ明らかではなく、疾患活動性を含めたバイオマーカーも確立していない。したがって、本疾患における液性・細胞性免疫の優位性変動の可能性や複数病態の混在は否定できず、現行では本疾患は症候群の性格を有する。事実、CIDPの代表的亜型(典型的CIDP、遠位優位型:DADS、多巣型:MADSAM)はいずれも臨床像や治療反応性が異なり、独自の病態背景を有すると推定される。とくにDADSでは傍ランヴィエ絞輪部に分布する分子群(NF155, CNTN1, Caspr1, 等)を標的とするIgG4自己抗体と非補体介在性の傷害機序、さらに既存治療への抵抗性が知られており、自己抗体陽性患者由来のIgG4 NF155抗体による受動免疫ラットは、投与後に進行性の臨床的増悪と神経伝導検査による活動電位低下、さらに傍ランヴィエ絞輪部における分子発現に構造的変化をきたす。このように患者血清の受動免疫モデルから得られる知見は、自己抗体陽性CIDPの病態解明のみならず、リツキシマブ等の抗体産生抑制を目指す創薬の観点からも重要である。一方、典型的CIDPの発症には液性・細胞性免疫の両者の関与が裏付けられており、副腎皮質ステロイドによる治療効果や髄液中サイトカインプロファイル(疾患活動期におけるIL17増加)は細胞性免疫の重要性を示唆する。ただし神経根や末梢神経終末領域が病態の主座と推定される典型的CIDPにおいて、人サンプルによる病態解析はおのずと限界があり、複雑な免疫機序の関与を反映するモデルの開発が求められてきた。NOD B7-2ノックアウトマウスはメス全例が生後20~30週頃に完成する自然発症の炎症性脱髄と二次性軸索変性を来すCIDPモデルであり、人の臨床病理学的特徴との類似性が指摘されている。このことから、本モデルはCIDPの神経傷害機序にかかわるエフェクターの特定に有用な知見をもたらすと同時に、脱髄に伴う軸索障害機序の解明への寄与が期待される。本モデルに対する免疫グロブリン投与は発症後の病勢を一定期間抑制することを我々は確認しつつある。これらは免疫グロブリンにおける免疫調整作用部位の特定や、新規製剤の開発に向けての礎として期待される。

【略歴】

平成 8年 3月 名古屋大学医学部卒業
平成 8年 4月 名古屋第二赤十字病院(神経内科)
平成13年 4月 名古屋大学大学院(神経内科)
平成17年 3月 博士号取得
平成17年 4月 名古屋大学神経内科 医員
平成20年12月 名古屋大学医学部 グローバルCOE 特任助教
平成25年 4月 名古屋大学医学部 神経内科 特任助教
平成25年11月 名古屋大学医学部 難治性神経疾患治療学寄附講座 寄附講座講師

以下、現在に至る

【所属学会】

日本内科学会(総合内科専門医)
日本神経学会(専門医、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)
日本神経治療学会
Peripheral Nerve Society (PNS)

【賞罰】

公益財団法人難病医学研究財団 医学研究奨励助成事業 受賞(2011年度)

神経疾患の克服を目指して 06

公募 Jp

5月26日(土) 15:00 ~ 17:00

第3会場(さっぽろ芸術文化の館3F 蓬莱の間)

OC-06-4 世界初の肥厚性硬膜炎モデルを用いた創薬



○眞崎 勝久

九州大学病院 神経内科

肥厚性硬膜炎(hypertrophic pachymeningitis: HP)は、脳・脊髄硬膜炎の炎症性線維性肥厚を来す難治性疾患で、病態は未解明で動物モデルもない。私たちは2011年にHP全国調査を実施し、HPの二大原因がANCA関連疾患とIgG4関連疾患であることを報告した。一方、LatY136F変異マウス(Latマウス)はTh2優位の免疫応答とリンパ球増殖を呈し、マウスIgG1(ヒトIgG4に対応)の増加を認め、多臓器に線維化を来すことからIgG4関連疾患のモデルとされるが、神経系は検索されることがない。今回、Latマウスを用い、世界初のHP動物モデルを作成して病態解明を目指す。脳・脊髄の硬膜を含む形でLatマウスの病理標本を作成し、3、6、13週齢の硬膜肥厚や炎症細胞浸潤、神経実質への炎症の波及など病理学的な網羅的解析を施行した。また、ガドリニウム造影MRI(1.5 Tesla)を施行し硬膜炎の有無を評価した。Latマウスは自発的に脳硬膜、特に上矢状静脈洞周囲から炎症細胞浸潤が開始し、週齢とともに線維性変化を伴うことを発見した。炎症は特に前頭部や脳幹部に強く、頸髄レベルの硬膜でも一部認められた。一方で脳実質内に異常所見は見られなかった。硬膜の炎症細胞はT細胞、B細胞、マクロファージ、形質細胞、好中球と多彩であるが、IgG1陽性細胞が顕著に浸潤していた。組織免疫染色およびウエスタンブロットの検討により、肥厚した硬膜では線維化形成に重要なTGF- β とTGF- β 受容体の発現が亢進し、SMAD2/3の発現亢進とリン酸化が確認された。さらに同部位では多数の線維芽細胞やコラーゲン沈着が認められた。TGF- β シグナルを抑制し線維化を防止するirbesartan(AT1-blocker)を3週齢から3週間経口投与したところ、脳硬膜や末梢臓器の炎症細胞浸潤や線維性変化が大きく改善した。硬膜炎および治療効果は造影MRIを用いた放射線学的解析でも裏付けられた。ヒト剖検組織を用いた病理学的検討では、IgG4関連HP患者のみならず、ANCA関連HP患者や原因不明HP患者の硬膜でもTGF- β やSMAD2/3が発現亢進していることを見出した。以上より、LatマウスはIgG4関連HPの動物モデルとなり得ることを世界で初めて証明し、TGF- β シグナルを標的とした新規治療がヒトHPに応用できる可能性を初めて実験的に提示した。

【略歴】

2003年 大分医科大学医学部医学科卒業
 2004年 九州大学病院神経内科
 2005年 九州労災病院神経内科
 2007年 済生会福岡総合病院神経内科
 2008年 九州大学大学院医学研究院神経内科学博士課程
 2012年 九州大学神経内科助教
 2016年 シカゴ大学神経内科研究員
 現在に至る
 加入学会:日本神経学会(専門医)、日本内科学会(認定医、総合内科専門医)、日本神経免疫学会

OC-06-5 血液脳関門、血液神経関門モデルから創薬へ



○神田 隆

山口大学大学院医学系研究科 神経内科学

血液脳関門(BBB, blood-brain barrier)と血液神経関門(BNB, blood-nerve barrier)は全身循環系と中枢神経、末梢神経をつなぐインターフェースである。中枢神経実質と末梢神経実質はそれぞれBBB、BNBによって末梢循環系から切り離されることで健常性を維持する一方、BBB、BNBが存在するがゆえに神経栄養因子などの一定以上の大きさを持つ蛋白分子が神経実質に届かず、神経疾患治療が発展するのあたっての大きな隘路となっている。逆に言うと、BBB、BNBを人為的に操作することが可能になれば、①バリアー機能の強化、バリアー破綻の修復による神経実質の恒常性の維持と回復、②バリアー機能を抑制することによる神経実質への薬剤到達の促進、という2つの全く異なる方向性をもつ創薬のチャンスが生まれる。

我々はヒトBBB、BNBを構成する条件的不死化細胞株を作成し、単層培養ないし共培養の条件下で各種サイトカイン、患者血清などのバリアー機能に対する効果を観察してきたが、これらのin vitroのシステムは、in vivoの状態に近づくほど実際の生体内で起こっている事象を反映することが明らかになってきた。今回の発表では、我々が世界に先駆けて開発した脳微小血管内皮細胞、脳由来ペリサイト、アストロサイトの3種の細胞からなる新規BBBモデルと、末梢神経微小血管由来内皮細胞、末梢神経由来ペリサイトの2種の細胞からなる新規BNBモデルを提示する。この2つのモデルは構成する細胞が相互に接着してin vivoに近似した状態を再現できており、炎症細胞浸潤や各種サイトカイン、患者血清のバリアーに対する効果を評価するのに最適のモデルと考えている。研究成果の一部を紹介する。

最近我々はNMOSDでBBB破綻を惹起する自己抗体の存在を同定し、その標的分子がGRP78であることを報告した(Shimizu F et al. Sci Transl Med 2017)。GRP78抗体をマウスに全身投与することでBBB機能の低下が惹起されることも明らかにされており、この抗体を用いて一時的、ないし部分的にBBB/BNBを開大させ、その間にモノクローナル抗体製剤を含む高分子物質を神経実質内へ導入するという治療戦略も成立し得るものと思われる。上記モデルを用いた基礎実験をもとに臨床応用へとつなげたいと考えている。

【略歴】

1981年3月 東京医科歯科大学医学部医学科卒業
 1985年3月 東京医科歯科大学大学院医学研究科卒業(医学博士)
 1985年6月 東京都立神経病院神経内科医師(主事)
 1988年6月 東京医科歯科大学医学部附属病院神経内科助手
 1990年1月 同休職、米国南カリフォルニア大学神経学教室リサーチフェロー
 1992年1月 米国ヴァージニア医科大学生化学・分子生物学教室研究員
 1999年4月 東京医科歯科大学医学部附属病院神経内科講師
 2000年1月 東京医科歯科大学大学院医学総合研究科認知行動医学系脳行動病態学講座脳神経機能病態学部門助教
 2004年9月 山口大学医学部脳神経病態学講座神経内科学教授
 2006年4月 山口大学大学院医学系研究科神経内科学教授
 現在に至る

26日

シンポジウム

ホットトピックス 01

En

5月24日 (木) 8:00 ~ 9:40

第1会場 (さっぽろ芸術文化の館1F ニトリ文化ホール)

Chairs : Mikio Shoji

Department of Neurology, Hirosaki
University Graduate School of Medicine,
Japan

Hiroshi Mori

Dept of Clinical Neuroscience, Osaka City
University Medical school/Tamiya Hospital,
Japan

《Objective》

To verify the natural course and effects of disease modifying therapy of Alzheimer's disease, many cohort studies are now ongoing. DIAN and preclinical AD study are outstanding observation study of preclinical and symptomatic stages of AD. A4 and DIAN-TU are prominent clinical trials of anti-A β antibodies for autosomal dominantly inherited AD and Amyloid PET positive sporadic AD. Here we provide most advanced findings of these cohort studies and researches and discuss prospective development for disease modifying therapies.

Co-hosted by: Japan Society for Dementia
Research

HT-01-1 The Dominantly Inherited Alzheimer Network (DIAN) - Japan



○ Mie Hirohata

Department of Neurology, Institute of Brain Science,
Hirosaki University Graduate School of Medicine, Japan

Individuals from families with autosomal dominant Alzheimer's disease (ADAD), while representing less than 1% of all persons with Alzheimer's disease (AD), have been greatly valuable for assessment biomarkers in preclinical AD. The disease has a predictable age at onset, and provides an opportunity to clarify the series of pathophysiological changes over decades in clinical, cognitive, neuroimaging, and cerebrospinal fluid biochemical markers of AD. Highly penetrant mutations in *presenilin (PSEN) 1*, *PSEN2*, and *amyloid precursor protein (APP)*, cause ADAD and are linked mechanistically in each mutation alters the normal processing of APP such that brain amyloid β proteins ($A\beta$) or the ratio of $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ is elevated.

The Dominantly Inherited Alzheimer Network (DIAN) has been led by Washington University School of Medicine in St. Louis since 2008, which is an international multicenter research partnership and consists of a long-term observational study, basic science studies and clinical trials in individuals at-risk for ADAD. The DIAN Observational Study (DIAN-Obs) is conducted in the United States, Australia, Europe, Asia and South America, and involves researchers, clinicians, genetic counselors, individuals and families.

In Japan, research teams studying ADAD families with genetic mutations have been working and connecting with DIAN. We teamed up with Washington University, and established the DIAN-Japan organization, which consists of 4 participating clinical research sites and around 15 Cores: Administrative, Clinical, Biomarkers, Genetics, Imaging, and medical ethics. DIAN-Japan Observational Study started in 2016, enrolling 9 participants from Japanese ADAD family members. Before any work was done, DIAN-Japan established its own cultural appropriate protocol.

DIAN and DIAN-Japan are informing the neuroscience of ADAD and potentially common sporadic forms of AD, and contributing toward developing the most effective biomarkers and clinical trial protocols.

【Curriculum Vitae】

Dr. Mie Hirohata is the Senior Coordinator in the Clinical Core of the Dominantly Inherited Alzheimer Network (DIAN) -Japan, based at the Department of Neurology, Hirosaki University Graduate School of Medicine. She is a specialist for neurology and psychiatry. She received her MD and her PhD in Neurology, both from Kanazawa University Graduate School of Medicine. Following postdoctoral basic research on β -amyloid and α -synuclein proteins, she pursued further medical and psychiatry training at National Hospital Organization (NHO) Nagoya Medical Center. In 2015, she began working at NHO Hanamaki Hospital as the Director of the Neurology section, and also headed their Medical Center for Dementia and related disorders. She joined Hirosaki University and DIAN-Japan in 2017. She has been focusing on the clinical features and therapeutic agents in Alzheimer's disease (AD) and α -synucleinopathies. She is currently involved in investigation into families with autosomal dominant AD in Japan.

23
日24
日シン
ポジ
ウム

5月24日(木) 8:00 ~ 9:40

第1会場(さっぽろ芸術文化の館1F ニトリ文化ホール)

24
日シン
ポジ
ウム

HT-01-2 A4 study

○ Takeshi Iwatsubo

The University of Tokyo, Neuropathology,
Unit for Early and Exploratory Clinical
Development, Japan



Preclinical Alzheimer's disease (AD) was defined in the 2011 diagnostic guideline of AD as a state in which the presence of amyloid pathology of AD is predicted by the positivity of amyloid PET or low A β (1-42) levels in cerebrospinal fluids (CSF) but clinically asymptomatic, representing the presymptomatic stage preceding mild cognitive impairment (MCI) due to AD. A4 study (Anti-Amyloid treatment in Asymptomatic AD) was initiated as the first drug-intervention study in preclinical AD in 2014. Sixty-eight clinical sites (66 in North America and one each in Australia and Japan) enroll 1170 preclinical AD individuals diagnosed by florbetapir PET and treat them with an anti-A β antibody solanezumab for 4.5 years as a double-blinded, randomized controlled trial. Preclinical AD cognitive composite (PACC), which detects minimal cognitive decline at the preclinical AD stage, is used as the primary endpoint. In Japan, the University of Tokyo Hospital joined the A4 study as the last clinical site on September 2016 and completed the enrollment on December 2017. Following the A4 study, two large-scale preclinical AD trials are started: the EARLY study treats preclinical AD individuals diagnosed by CSF or PET by a BACE1 inhibitor for 4.5 years, and the GENERATION study selects the asymptomatic, at-risk individuals who harbor one or two apoE e4 alleles, a potent genetic risk factor for AD and treat the participants with a BACE1 inhibitor for ~5-8 years. The rationale of these very early AD prevention studies consists in the long-term suppression of the pathogenic factor of AD, i.e., A β , starting from the asymptomatic stage where the brain network is intact, to prevent from symptomatic manifestations of AD; the concept of very early treatment of AD at the preclinical stage is quite similar to that in cardiovascular disorders, where long-term normalization of blood pressure and cholesterol levels prevents from atherosclerosis and irreversible vascular events.

[Curriculum Vitae]

Dr. Iwatsubo is a Professor of Neuropathology at the School of Medicine, University of Tokyo. He was graduated from Univ of Tokyo in 1984, and received training in neurology and neuropathology. Since he had an independent laboratory at the University of Tokyo, on 1992, he has contributed to the studies of human neurodegenerative disorders, especially Alzheimer's and Parkinson disease, using multidisciplinary approaches. He demonstrated that A β 42 is the initially deposited species in senile plaque amyloid, and elucidated the process of γ -secretase complex formation. He has identified α -synuclein, especially a hyperphosphorylated form, is a component of Lewy bodies. On the clinical front, Dr. Iwatsubo has been the PI of Japanese AD Neuroimaging Initiative (J-ADNI) project, aiming at establishing standard surrogate markers for clinical trials of disease-modifying therapies for AD. Currently he serves as the PI of A4 study in Japan, an anti-A β intervention study on preclinical AD.

HT-01-3 Japanese preclinical AD clinical study (AMED preclinical study)

○ Hiroshi Mori

Dept of Clinical Neuroscience, Osaka City University
Medical school/Tamiya Hospital, Japan



AMED preclinical study is a multi-center clinical study to establish the longitudinal profiles of 3T-MRI, FDG-PET, and amyloid-PET neuroimaging and fluid biomarkers for blood and cerebral spinal fluid. For this purpose, the examination is planned to quantitate the disease progression or to predict the future progression to MCI or dementia at the very early stages of Alzheimer's disease for Japanese people. Clinical and cognitive data are collected for 3 three years to validate the neuroimages and biomarkers in 500 study participants of 150 normal elderly subjects with 65-85 years old, 150 subjects at the preclinical AD stage with 65-85 years old, and 50 subjects each at the early and late MCI stages with 60-85 years old.

AMED preclinical study should be run under the approval by the ethic committee of the site hospital to meet Osaka City University Medical school (OCU) and the contractile agreement for the study. After their agreement to join the study, all subjects are escorted by clinical research coordinators to receive all examinations at site hospitals. MR and FDG-PET imaging are principally supposed to operate at the same hospitals while amyloid-PET imaging are performed by selected PET centers that would use one among PiB, flurobetapia or flutemetamol as the amyloid-PET ligand. Both MR and PET studies should be certificated by the study core following the QC study of brain images for a phantom and a volunteer. This research is partially supported by the Research and Development Grants for Dementia from Japan Agency for Medical Research and development, AMED.

[Curriculum Vitae]

Present office

- 1) Department of Clinical Neuroscience, Osaka City University, Medical School
- 2) Tamiya Hospital

Academic Career:

- 1976 Osaka University (B. Science, M. Science)
1979 University of Tokyo (Ph.D.)

Appointment:

- 1982 Fukui Prefectural College
1986 Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology
1988 Harvard Medical School, Brigham & Women's Hospital

Hospital

- 1990 Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology
1991 The University of Tokyo
1992 Tokyo Institute of Psychiatry, Department Head of

Molecular Biology

- 1998 Osaka City University Medical School, Professor of Neuroscience

2015-present

- Osaka City University, Emeritus Professor
Tamiya Hospital, Advisor
Osaka City University Medical School, Special Appointment Professor of Clinical Neuroscience

HT-01-4 THE DOMINANTLY INHERITED ALZHEIMER NETWORK, THE STUDY OF MUTATION CAUSED AD AND PREVENTION TRIALS



○ **Randall Bateman**

Washington University in St. Louis School of Medicine, USA

Autosomal Dominant Alzheimer's Disease is a rare form of AD caused by mutations in APP, PSEN1, or PSEN2. The discovery of these mutations led to a molecular biology revolution for AD, enabling models to be developed and drugs targeting the earliest changes in AD. The Dominantly Inherited Alzheimer Network (DIAN) was established across leading AD centers to collaborate to better understand the clinical, cognitive and biomarker changes which occur in AD and to enable interventional trials. DIAN findings indicate that the AD process begins at least 15 to 20 years before symptom onset, providing a window of opportunity for secondary prevention efforts.

The DIAN Trials Unit (DIAN-TU), a public-private partnership of Universities, the NIH, pharmaceutical companies, and the Alzheimer's Association, was developed to launch trials to intervene and prevent the onset of memory loss and dementia in dominantly inherited Alzheimer's disease. The DIAN-TU is testing multiple promising therapies in prevention trials in this unique group. Extensive clinical, cognitive, and biomarker data are being analyzed to accelerate the development of future AD therapeutics. The trial has completed enrollment for the first two drug arms and is now enrolling a third drug arm. Throughout the design and development of the DIAN-TU, close collaborations with other public-private prevention efforts in the Collaboration for Alzheimer's Prevention (CAP), has enabled coordinated trials across autosomal dominant and sporadic AD. Through these coordinated efforts, results from prevention trials will inform about promising approaches to the pathogenesis and prevention of AD.

Future drug arms and designs, including primary prevention, are planned to continue to test the most promising drugs in order to slow, stop and prevent AD.

[Curriculum Vitae]

Dr. Bateman is the Charles F. and Joanne Knight Distinguished Professor of Neurology, Director of the Dominantly Inherited Alzheimer Network (DIAN), and Director of the DIAN Trials Unit (DIAN-TU). Dr. Bateman's research focuses on the pathophysiology and development of improved diagnostics and treatments of Alzheimer's disease. His lab recently reported on an accurate blood test for Alzheimer's disease plaques. Dr. Bateman's research in DIAN has provided evidence for a cascade of events beginning decades before symptom onset that leads to AD dementia, supporting development of Alzheimer's disease prevention trials.

Dr. Bateman directs the DIAN-TU, which launched the first prevention trial in families with early onset Alzheimer's disease in 2012. The DIAN-TU trial is an advanced world-wide adaptive trial platform that tests the most advanced therapeutics targeting early onset dominantly inherited Alzheimer's disease. The DIAN-TU has now launched its third drug arm, an oral medication that blocks amyloid-beta formation with the goal to slow, stop or reverse Alzheimer's disease.

Dr. Bateman has received a number of awards including the Beeson Award for Aging Research, Alzheimer's Association (Zenith Award), Scientific American, Chancellor's Award for Innovation and Entrepreneurship, the Glenn Award for Aging Research, and the MetLife Foundation Award for Medical Research.

Chairs : Takanori Yokota

Department of Neurology and Neurological
Science, Tokyo Medical and Dental
University, Japan

Yoshitsugu Aoki

Department of Molecular Therapy, National
Institute of Neuroscience, National Center of
Neurology and Psychiatry (NCNP), Japan

《Objective》

First antisense oligonucleotide drug, Nespinesen, was approved for spinal muscular atrophy by FDA in December, 2017. Recent progress of basic science and clinical application of oligonucleotide drugs are reviewed and its future development is discussed.

Co-hosted by: Nucleic Acids Therapeutics Society
of Japan

**HT-02-1 Engineering selectivity
into therapeutic
oligonucleotides
through chemical design**


○ Punit P. Seth

Ionis Pharmaceuticals, Inc., Canada

The field of nucleic acid based therapeutics has seen rapid growth in the last decade. Two Antisense oligonucleotides (ASOs), Kynamro and Spinraza, were approved by the FDA recently and two additional ASOs, Inotersen and Volanosersen, completed successful phase 3 trials in 2017. In parallel to these developments, significant progress has been made in understanding the pathways by which ASOs distribute to cells and tissues and on using medicinal chemistry strategies to modulate these processes to further improve ASO potency in the clinic. Furthermore, medicinal chemistry strategies have also been used to enhance ASO specificity for applications such as allele selective gene silencing for the treatment of autosomal dominant disorders. In this talk, we will discuss recent advances in ASO technology which have enabled the design of more potent and specific drugs and for the targeted delivery of ASOs to specific cell-types and tissues to further enhance potency and therapeutic index.

【Curriculum Vitae】

Dr. Punit P. Seth heads medicinal chemistry at Ionis Pharmaceuticals. Dr. Seth is co-inventor of Ionis' Gen 2.5 platform which employs high affinity nucleoside modifications to enhance the affinity, stability and potency of ASOs in the liver and in extra-hepatic tissues. He is also the co-inventor of Ionis' LICA (ligand conjugated antisense oligonucleotides) platform which enhances ASO potency by targeted delivery to cells and tissues of interest. He has extensive experience with using medicinal chemistry strategies to modulate the activity, pharmacokinetics and toxicological properties of oligonucleotide drugs. Dr. Seth is listed as co-author/co-inventor on over 170 peer-reviewed publications and issued patents and patent applications. He has a Ph.D in organic chemistry from The Ohio State University.

HT-02-2 Antisense therapy for Fukuyama congenital muscular dystrophy



○ Tatsushi Toda

Department of Neurology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Japan

Fukuyama muscular dystrophy (FCMD) and muscle-eye-brain (MEB) disease are similar disorders characterized by congenital muscular dystrophy, brain and eye anomalies. Hypoglycosylation of α -dystroglycan (α -DG) are common characteristics of these dystroglycanopathies. We identified the genes for FCMD (fukutin) and MEB (POMGnT1). FCMD is the first human disease found to result from ancestral insertion of a SVA retrotransposon. We show that aberrant mRNA splicing, induced by SVA exon-trapping, underlies the molecular pathogenesis of FCMD. Introduction of antisense oligonucleotides (AONs) targeting the splice acceptor, the predicted exonic splicing enhancer and the intronic splicing enhancer prevented pathogenic exon-trapping by SVA in cells of patients with FCMD and model mice, rescuing normal fukutin mRNA expression and protein production. AON treatment also restored fukutin functions, including *O*-glycosylation of α -DG and laminin binding by α -DG. Thus, we have demonstrated the promise of splicing modulation therapy as the first radical clinical treatment for FCMD. Recently we identified the previously unknown glycan unit ribitol 5-phosphate (Rbo5P), a phosphoric ester of pentose alcohol, as a tandem repeat that functions as a scaffold for the formation of the ligand-binding moiety of α -DG. We determined the enzyme activities of three major α -DGpathy-causing proteins to be involved in the synthesis of tandem Rbo5P. ISPD is cytidine diphosphate ribitol (CDP-Rbo) synthase. Fukutin and fukutin-related protein are Rbo5P transferases that use CDP-Rbo. Consequently, Rbo5P glycosylation is defective in α -DGpathy models. Supplementation of CDP-Rbo to ISPD-deficient cells restored α -DG glycosylation. These findings expand our knowledge on post-translational modification, and reveal the pathogenesis and therapeutic strategies of α -DG-associated diseases.

[Curriculum Vitae]

- 2017- Professor, Department of Neurology, Graduate School of Medicine, University of Tokyo.
 2009-2017 Professor, Division of Neurology / Molecular Brain Science, Kobe University Graduate School of Medicine
 2000-2009 Professor, Division of Clinical Genetics, Department of Medical Genetics, Osaka University Graduate School of Medicine
 1996-2000 Associate Professor, Human Genome Center, Institute of Medical Science, University of Tokyo
 1994-1996 Assistant Professor, Department of Human Genetics, Graduate School of Medicine, University of Tokyo
 1985-1994 Medical Doctor, Department of Neurology, University of Tokyo
 1985 graduated from University of Tokyo, Faculty of Medicine

Member of the Science Council of Japan

[Awards]

- 1999 Award of Japanese Society of Human Genetics
 2001 Award of Japan Foundation for Aging and Health
 2002 Award of Societas Neurologica Japonica
 2008 Asahi Award
 2009 Award from Japanese Minister of Education, Culture, Sports, Science and Technology
 2012 Tokizane Memorial Award
 2017 Japan Academy Prize

HT-02-3 Recent progress of DNA/RNA heteroduplex oligonucleotide



○ Tetsuya Nagata

Department of Neurology and Neurological Science, Tokyo Medical and Dental University, Japan

The rapid expansion of the available genomic data greatly impacts biomedical science and medicine. These genetic discoveries require the development of therapeutics that can regulate the expression of disease-relevant genes. The oligonucleotide therapeutics field has seen remarkable progress over the last few years with the approval of the antisense oligonucleotide (ASO) drugs including splice switching oligonucleotides and with promising developments in late stage clinical trials using siRNA. Despite progress in the oligonucleotide therapeutics, methods which further increase potency of oligonucleotide drugs and improve safety and tolerability are highly desirable. Here we developed a DNA/RNA heteroduplex oligonucleotide (HDO) with a structure different from that of the conventional oligonucleotides for gene silencing, double-stranded RNA of siRNA and single-stranded DNA of ASO. When the DNA strand was used as an ASO and the RNA strand was conjugated with α -tocopherol, it achieved silencing ability about more than 20 times that of ASO alone and can amplify effect of any reported ASOs. The enhanced silencing ability included HDO effects as well as delivery effect of α -tocopherol to the liver. Since the HDO has a specific intracellular processing machinery, we think that HDO is a brand new type oligonucleotide drug. Although delivery organ of HDO was still limited to the liver, we recently developed modified structure of HDO with administration method, which can regulate many extra-hepatic organs, such as heart, kidney, spleen, lung, adrenal gland and subcutaneous adipose tissue and skeletal muscle as a second break of HDO.

[Curriculum Vitae]

- 2018-Current
 Research Associate Professor, Department of Neurology, Department of Neurology and Neurological Science, Tokyo Medical and Dental University
 2014-2018
 Research Senior Assistant Professor, Department of Neurology, Department of Neurology and Neurological Science, Tokyo Medical and Dental University
 2009-2014
 Section chief, Department of Molecular Therapy, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry
 2008
 Assistant Professor, Department of Neurology, Okayama University School of Medicine
 2005-2008
 Postdoctoral fellow, Department of Neurology/Center for Motor Neuron Biology and Disease, Columbia University
 2003-2005
 Assistant Professor, Department of Neurology, Okayama University School of Medicine
 1999
 Graduated from Tohoku University Graduate School
 1994
 Graduated from Tohoku University School of Medicine

HT-02-4 A first Antisense
Oligonucleotide (ASO)
therapy, Nusinersen, for
Spinal Muscular Atrophy



○ Shinichi Torii

Biogen Japan Ltd., Japan

Spinal Muscular Atrophy (SMA) is severe genetic neuromuscular disease affecting infant and children in the world. SMA is categorized as a genetic rare disease that affects approximately 30-35K children in Japan, United States, and Europe and currently number one genetic cause of death in infants. SMA is also characterized by progressive muscle atrophy and loss of motor function in early days after child-birth. The disease is caused by genetic defects in the SMN1 gene on 5q13 chromosome that result in the lack of functional matured SMN protein and No currently approved therapies is available for SMA. A related gene, SMN2, normally produces only a small amount of functional SMN protein because of inappropriate RNA processing as biological alternative splicing system. SMN2 gene cannot produce enough functional SMN protein to compensate for loss of SMN1 gene in patients with SMA because of that Splicing-out mechanism removes exon 7 resulting in a truncated and shortened defective SMN protein.

Antisense oligonucleotides (ASO), Nusinersen, keeps exon 7 in the RNA and leads to the production of functional SMN protein and increases the production of functional SMN protein by promoting appropriate RNA processing to positively Impact Disease. A number of global clinical study have been performed using IT administration and those results in infant (Type 1) and children (Type 2 and 3) SMA patients are to be presented.

Antisense oligonucleotides -drugs, including Nusinersen, are have broad potential for the treatment of severe neurological diseases. Currently, scientific approaches are being made in antisense technology for Amyotrophic lateral sclerosis (ALS), Parkinson disease (PD) and Alzheimer's disease (AD), those are currently under development.

[Curriculum Vitae]

March, 1984	Graduated from Gifu College of Pharmacy
March, 2002	Ph.D degree from Molecular Biology from Tokyo University, Graduate School
April, 1984 ~	Janssen Pharmaceutical K.K.
April, 2007 ~	Celgene Corporation
April, 2010 ~	Olympus Corporation
January, 2011 ~	Chief Scientific Officer (CSO), Olympus Biotech Corporation (Boston, USA)
June, 2014 ~	Head of R&D, Biogen Japan Inc.
April, 2017 ~	President & Representative Director, Biogen Japan Inc.

座長：武田 篤 国立病院機構仙台西多賀病院神経
内科
森 悦朗 大阪大学大学院連合小児発達学
研究科行動神経学・神経精神医学寄
附講座

〈ねらい〉

パーキンソン病運動症状に対する治療の進歩に伴い、パーキンソン病患者の生命予後が大きく改善したが、あらたに認知症が大きな問題となってきている。本シンポジウムでは、パーキンソン病における軽度認知機能障害および認知症の疫学、レビー小体病における多彩な症状の経時的変化、認知機能低下に伴う脳機能画像での変化、さらにパーキンソン病認知症の予防に向けた最近の研究などについての理解を深め、これからのパーキンソン病治療戦略について活発な議論を期待している。

HT-03-1 パーキンソン病における 認知機能障害の疫学



○和田 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

パーキンソン病(PD)は、最も頻度の高い神経変性疾患であり、黒質線条体ドパミンニューロンの変性による静止時振戦、筋強剛、無動および姿勢反射障害の運動症状を呈する。近年では、セロトニン系、ノルアドレナリン系およびコリン系ニューロンの変性を含み、多様な非運動症状を呈することが認識されてきた。認知機能障害は最も頻度高い非運動症状の一つで、PD患者は一般人口に比べ、遂行、注意、視空間機能および記憶を含む認知機能低下を早期に発症すると認識されている。1990年代より、一般人口に比べてPD患者では認知症発症率が高いと報告されるようになり、横断的な検討では認知症の有症率は25~30%と報告されている。縦断的な検討ではPDの診断後、10年を超えると多くのPD患者は認知症を発症するようになる。認知機能障害を呈する時期や認知機能低下の進行速度には個人差はあるものの、将来の治療やケア計画のために、認知機能障害の予測や検出法が重要な課題となってきた。そのような中、PDにおいてもアルツハイマー病(AD)のような認知症疾患で提唱された軽度認知障害(MCI)の概念が導入され、PD-MCIとして認識されるようになった。認知症のないPD患者のうちおよそ25~30%にMCIが存在し、PDと診断された時点で10~20%のPD患者が既にMCI状態であると報告されている。さらに、PD-MCI患者は、MCIが存在しないPD患者に比べてより短い期間で認知症へ進展しやすいことが示されている。一方で、MCIのままであったり、正常の認知機能へリパートしたりすることもある。PD-MCIに関する縦断研究ではMCIと診断された患者の20%は、1年後には認知機能が正常範囲内へリパートしたと報告されている。他覚的な認知機能検査では正常範囲であるが、認知機能低下を患者自身(あるいは家族)が認識する自覚的認知機能低下(Subjective cognitive decline; SCD)という概念がある。SCDに関して確固たる定義や診断基準は未整備であるが、SCDは、一般人口においてはMCIやADを含む認知症に進行しやすいことが示されている。PDにおけるSCDに関する研究は少ないが、SCDはPDにおける認知機能低下の予兆の可能性を示唆する報告がある。

PDでは認知機能障害はSCD、MCIおよび認知症と様々な段階があるが、シンポジウムではPDにおける認知機能障害に関する疫学について紹介する。

【略歴】

1992年 鳥取大学医学部医学科卒業
1997年 鳥取大学大学院医学系研究科生理系専攻博士課程修了
2002年 鳥取大学医学部附属病院 講師(高次集中治療部)
2007年 鳥取大学医学部附属病院 講師(神経内科)

所属学会

日本神経学会(代議員、認知症疾患治療ガイドライン改訂委員会委員、専門医、指導医)
日本内科学会(中国支部評議員、認定内科医、総合内科専門医、指導医)
日本認知症学会(代議員、試験検討小委員会委員、専門医、指導医)
日本老年学会(代議員)
日本神経治療学会(評議員)
日本自律神経学会(評議員)
日本脳卒中学会(専門医)
日本神経感染症学会、日本老年精神医学会

HT-03-2 レビー小体病の自然経過：臨床病理学的考察



○藤城 弘樹

名古屋大学大学院医学系研究科精神医学

レビー小体病 (Lewy body disease: LBD) とは、パーキンソン病 (Parkinson's disease: PD) やパーキンソン病認知症 (PD dementia: PDD)、レビー小体型認知症 (Dementia with Lewy bodies: DLB) を包括する汎用性のある呼称であり、1980年に小阪らは臨床神経病理学的観点から提案している。1990年にKosakaによって報告された我が国の37症例(平均発症年齢59歳)のDiffuse LBD (DLBD)の臨床病理学的検討では、初発症状が神経症状38%、記憶障害43%、精神病症状19%であり、各々の発症年齢は、48歳、64歳、68歳であった。また、全経過を通じて21%にパーキンソン症状を認めず、臨床経過の多様性を示している。その後、更なる臨床病理学的研究によって、偶発的レビー病理と非運動(前駆)症状、脳内アミロイド沈着とLBDの臨床重症型などの関係が報告された。Hallidayら(2010)の長期縦断追跡調査では、50歳代に発症するPD重症型は、皮質型レビー病理と大脳アミロイド沈着は少なく、発症年齢が高いDLB重症型は、多くの皮質型レビー病理と大脳アミロイド沈着を認めた。最近、これらの臨床病理学的所見を支持する臨床研究の知見が蓄積され、将来的な疾患修飾薬などの治療介入に向けて、主にレム睡眠行動異常症に着目した早期診断が既に実施されている。

Postumaら(2015)のPD臨床診断基準には、様々な非運動症状が盛り込まれたが、病理診断基準は作成されていない。運動症状に焦点を当てた場合、多様な臨床症状に対応する黒質神経細胞脱落以外の病理学的背景を明記することは困難と考えられる。一方、昨年改定されたDLBの診断基準(2017)では、PDと同様に非運動症状の重要性が再認識されるとともに、認知機能障害に相関する皮質型レビー小体の脳内分布にLikelihoodの概念を適用し、すべての剖検脳に対応する病理診断基準が作成されている。この診断基準では、黒質神経細胞脱落を半定量評価し、パーキンソン症状の有無を記載することが明記され、幅広いLBDの臨床重症型に対応することが可能となっている。PD/DLBの旧診断基準の診断感度の低さと我が国の超高齢化社会の現状を考慮すると、認知機能障害などの非運動症状への着眼は重要である。特にレム睡眠行動異常症をはじめとした非運動症状の多くは、PD/DLB発症に先行することから、LBDの診断率の向上とPD/DLB発症前診断は表裏一体の関係にあり、LBDの自然経過が明らかにされることが期待される。

【略歴】

2000年 愛媛大学医学部医学科卒業
2002年 豊川市民病院臨床研修医終了
2006年 名古屋大学大学院医学系研究科卒業 博士(医学)
2006年 メイヨークリニック神経病理リサーチフェロー
2009年 順天堂大学東江高齢者医療センター PET/CT認知症研究センター准教授
2012年 横浜舞岡病院精神科医長
2014年 名古屋大学大学院医学系研究科睡眠医学 講師
2017年 名古屋大学大学院医学系研究科精神医学 講師

資格

日本精神神経学会専門医・指導医
日本認知症学会専門医・指導医
日本老年精神医学会専門医・指導医
精神保健指定医
日本内科学会認定内科医

賞罰

2008年度 日本老年精神医学会奨励賞受賞
2011年度 ノバルティス老化および老年医学賞受賞

HT-03-3 機能イメージングによるパーキンソン病認知症の早期発見



○島田 斉

量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所 脳機能イメージング研究部

パーキンソン病患者の脳内には、ミスフォールドされた α -シヌクレインを主要構成成分とするレヴィ小体の蓄積が認められる。 α -シヌクレインのミスフォールディングと凝集は、それ自体がユビキチン-プロテアソーム系やオートファジー-リソソーム系などの細胞内品質管理システムの機能障害、酸化ストレス制御不全、脳内炎症などを惹起し、さらなるレヴィ小体の異常蓄積、神経伝達機能異常、神経細胞死などに至ると想定されている。パーキンソン病患者の脳内で起きている一連の病的カスケードの各ステップは、いずれも機能イメージングによる可視化対象となっており、さまざまなイメージング技術の開発が行われている。研究的には既に、健常対象者と比較したパーキンソン病患者脳内における変化やその臨床症状との関連について、多くの検討がなされている。過去の研究の成果から、機能イメージングはパーキンソン病の病態評価、他疾患との鑑別、重症度評価、予後予測などにおける有用性が期待されている。特にパーキンソン病患者の臨床診断における機能イメージングの有用性については、2015年にMovement Disorder Societyから報告された最新のパーキンソン病の臨床診断基準において、MIBG心筋シンチグラフィにおける心臓交感神経の脱神経所見が支持的基準(Supportive criteria)に、ドパミン神経イメージングによりドパミン神経系の節前機能が保たれていることが絶対的除外基準(Absolute exclusion criteria)に取り入れられたことから容易に理解される。一方、パーキンソン病患者における認知症の発現予測における機能イメージングの有用性に関しては、いまだに定まった評価は乏しい。

本講演では、パーキンソン病患者におけるこれまでの機能イメージング研究の足跡を振り返り、機能画像がとらえた変化の臨床的意義について、特にパーキンソン病患者の認知機能障害に関連する機能イメージングを中心に言及する。さらにこれまでの研究成果を踏まえて、パーキンソン病患者における認知症の発現を捕捉可能な機能イメージング検査があり得るのか否か、あり得るとすれば機能イメージングはどれだけ早期にパーキンソン病患者における認知症の発現をとらえられるのか、その可能性と克服すべき課題などについて考察したい。

【略歴】

2003年 千葉大学医学部卒業、同神経内科入局
2005年 千葉大学大学院入学、放射線医学総合研究所(放医研) 客員協力研究員
2009年 千葉大学大学院卒業(神経内科学)
2005年 放医研 分子イメージング研究センター 博士研究員を経て研究員
2014年 同、主任研究員
2016年 原研との独法統合に伴い、現所属の主任研究員
2017年 同、主幹研究員
現在に至る

【研究テーマ】

認知症性神経変性疾患の機能画像解析

【専門医】

神経内科専門医、認知症専門医、核医学専門医

【所属学会・研究会、社会活動】

日本神経学会、日本認知症学会、日本内科学会、日本核医学会、日本脳循環代謝学会、日本神経科学学会
アミロイドイメージングガイドライン作成ワーキンググループメンバー
日本神経学会代議員、日本脳循環代謝学会学術委員会委員、日本脳神経核医学研究会運営委員 etc.

【主要な受賞】

1. 日本核医学会研究奨励賞, 2017
2. Young Investigator Award (ICGP), 2014
3. de Leon Prize in Neuroimaging (Senior Scientist部門) (AIC), 2014
4. 学会奨励賞(日本認知症学会), 2013
5. Best Poster Award (AIC), 2013
6. 千葉医学会奨励賞, 2013
7. Young Investigator Encouragement Grant (AOCN), 2012

HT-03-4 パーキンソン病認知症の 予防・早期発見に向けた 取り組み



○馬場 徹

東北大学病院 高次機能障害学

パーキンソン病 (Parkinson's disease、以下PD) は無動・筋強剛・振戦および姿勢反射障害といった特徴的な運動症状を主徴とするが、他にも嗅覚障害・自律神経障害 (便秘・排尿障害・陰萎・起立性低血圧・発汗異常)・睡眠障害・認知機能障害および精神症状 (うつ・不安) などの多彩な非運動症状を伴うことが近年明らかになっている。

認知機能障害が悪化し日常生活に支障を来すようになった場合をパーキンソン病認知症 (Parkinson's disease with dementia、以下PDD) と呼ぶが、PDDの発症は介護負担の増大や施設入所につながる最大の要因であり、生命予後にも強く影響することから、早期発見および早期治療介入戦略の確立が望まれている。

我々は先行研究において重度嗅覚障害がPDにおける認知症発症の重要な予測因子であることを報告したが、現在は重度嗅覚障害を伴うPD患者に対してドネペジルを投与した場合に認知症へ移行するリスクをどの程度軽減できるか検討する目的で医師主導多施設共同試験であるDASH-PD study (Donepezil Application for Severe Hyposmic Parkinson Disease) を行なっているところである。

本口演ではパーキンソン病における認知症発症予測についてのこれまでの知見およびDASH-PD studyの結果を合わせて報告する。

【略歴】

2003年 群馬大学医学部 卒業、栃木県済生会宇都宮病院で内科研修
2005年度 東北大学大学院医学系研究科 神経内科学分野 医員
2008年度
～2012年度 東北大学大学院医学系研究科神経内科学分野
2012年度 東北大学病院 高次脳機能障害リハビリテーション科 助教
2016年度 東北大学病院 高次脳機能障害リハビリテーション科
病棟医長、講師

Chairs : Ikuko Aiba

Department of Neurology, National Hospital
Organization, Higashinagoya National
Hospital, Japan

Takeshi Ikeuchi

Niigata University, Brain Research Institute,
Japan

《Objective》

Progressive supranuclear palsy (PSP) is a neurodegenerative disorder neuropathologically characterized by accumulation of phosphorylated 4-repeat tau in brain. The classic clinical presentation of PSP is now known as Richardson's syndrome. Recently, new criteria for PSP diagnosis have been proposed by the Movement Disorder Society-endorsed Study Group (Mov Disord 32, 853, 2017). Several types of variant PSP syndrome were included in the new criteria. Importantly, diagnostic category of "suggestive of PSP" has newly developed to detect an early phase of PSP before massive functional disability appears. With disease-modifying therapies being developed, facilitating diagnosis of patients in early-stage disease is becoming more urgent. In this symposium, we will discuss the importance of early diagnosis and emerging therapeutic strategies for patients with PSP on the basis of new criteria for PSP diagnosis.

**HT-04-1 Clinical Diagnosis of
Progressive supranuclear
palsy - The Movement
Disorder Society Criteria**
○ Günter Höglinger^{1,2}

¹ German Center for Neurodegenerative Diseases Munich, Germany, ² Technical University Munich, Germany

Progressive supranuclear palsy (PSP) is a neuropathologically defined disease entity. Clinical diagnostic criteria, published in 1996 by the National Institute of Neurological Disorders and Stroke / Society for PSP, have excellent specificity, but their sensitivity is limited for variant PSP syndromes with presentations other than Richardson's syndrome.

We aimed to provide an evidence- and consensus-based revision of the clinical diagnostic criteria for PSP.

We searched the PubMed, Cochrane, Medline, and PSYCInfo databases for articles published in English since 1996, using postmortem diagnosis or highly specific clinical criteria as the diagnostic standard. Secondly, we generated retrospective standardized clinical data from patients with autopsy-confirmed PSP and control diseases. On this basis, diagnostic criteria were drafted, optimized in two modified Delphi evaluations, submitted to structured discussions with consensus procedures during a two-day meeting, and refined in three further Delphi rounds.

Defined clinical, imaging, laboratory, and genetic findings serve as mandatory basic features, mandatory exclusion criteria or context-dependent exclusion criteria. We identified four functional domains (ocular motor dysfunction, postural instability, akinesia, cognitive dysfunction) as clinical predictors of PSP. Within each of these domains, we propose three clinical features that contribute different levels of diagnostic certainty. Specific combinations of these features define the diagnostic criteria, stratified by three degrees of diagnostic certainty (probable PSP, possible PSP, suggestive of PSP). Clinical clues and imaging findings represent supportive features.

We present new criteria aimed to optimize early, sensitive and specific clinical diagnosis of PSP on the basis of currently available evidence.

[Curriculum Vitae]

Degrees

- 2011 Full Professorship, Technical University Munich, Germany
- 2000-2007 PD, Habilitation, University of Marburg, Germany
- 1992-2000 MD, Universities of Regensburg, Würzburg and Marburg, Germany
- 1991-1993 BSc, Physics, University of Regensburg, Germany

Major appointments

- since 2017 Head of the Interdisciplinary Clinical Trial Unit, DZNE Munich
- since 2011 Chair for Translational Neurodegeneration, TUM and DZNE Munich
- since 2011 Senior Consultant, Dept. for Neurology, TUM, Munich
- 2011 Deputy Director, Dept. of Neurology, Marburg University
- 2009-2010 Managing Senior Consultant, Dept. of Neurology, Marburg University

Activities in the Scientific Community / Professional Memberships

- since 2017 President elect, German Parkinson Association (DPG)
- since 2015 Member of SABs of AbbVie, Asceneuron, Biogen, Roche, Sanofi, UCB
- since 2012 Chair, International Movement Disorders Society-endorsed PSP Study Group

Honors and Awards

- 2017 Dingebauer Prize for research in atypical Parkinson syndromes, German Society for Neurology
- 2011-2016 Heisenberg Professorship, excellence program, German Research Council
- 2009 First Prize for „Innovative therapeutic strategies for neurodegenerative disorders“ Dr. Walter und Luise Freundlich-Foundation
- 1994-1999 Student Scholarship, Hanns Seidel Foundation

5月24日(木) 15:20 ~ 17:20

第9会場 (ロイトン札幌2F リージェント・ホール)

24
日

HT-04-2 CSF Biomarkers for Diagnosis of PSP



○ Kensaku Kasuga

Department of Molecular Genetics, Brain Research Institute, Niigata University, Japan

Progressive supranuclear palsy (PSP) is pathologically defined as a primary tauopathy characterized by neurofibrillary tangles, coiled bodies, threads, and tufted astrocytes. However, since its clinical phenotypes are very diverse, clinical diagnosis of PSP is much challenging. In addition, it has been reported that there are some autopsy cases with asymptomatic/preclinical PSP.

In a research field of Alzheimer's disease (AD), which is the most common neurodegenerative disorder, the development of imaging and fluid biomarkers has enabled to diagnose more accurately subjects who have AD pathology even at asymptomatic/preclinical phase. Accordingly, clinical trials of AD have much progressed.

In contrast, there is no established biomarkers for diagnosis of PSP, which are desired to promote trials of PSP. Regarding cerebrospinal fluid (CSF) biomarkers, some recent studies have reported that neurofilament light chain (NfL) could predict disease progression of PSP. However, because NfL is not specific for the disease, disease-specific biomarkers are needed to diagnose subjects with PSP.

Recently, we have found that AD-related CSF biomarkers, which are β -amyloid₁₋₄₂ ($A\beta_{1-42}$) and tau, show a different pattern in subjects with PSP from those with AD. In PSP patients, concentrations of $A\beta_{1-42}$ are reduced as in AD, but concentrations of tau are extremely low, even less than in normal controls. A combination of these biomarkers may be helpful to diagnose subjects with PSP.

[Curriculum Vitae]

2000 Graduated from Niigata University School of Medicine (MD)
2009 Graduated from Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences (PhD)
2010 Postdoctoral Fellow, Department of Neurosciences, University of California, San Diego
2012 Contract Assistant Professor, Department of Neurology, Niigata University Medical and Dental Hospital
2014 Assistant Professor, Center for Transdisciplinary Research, Niigata University
2017 Contract Assistant Professor, Department of Molecular Genetics, Brain Research Institute, Niigata University

HT-04-3 Neuroimaging Biomarkers for Diagnosis in PSP

○ Keita Sakurai¹,
Aya.m Tokumaru¹, Hiroshi Oba²¹Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital, Japan, ²Teikyo University School of Medicine, Japan

Recently, it has been recognized that pathologically proven progressive supranuclear palsy (PSP) cases are classified into various clinical subtypes with non-uniform symptoms and neuroimaging findings. For the diagnosis of typical PSP case, structural imaging is useful to detect the typical midbrain atrophy indicative of "hummingbird sign" or "penguin-silhouette sign". However, as well as clinical symptoms, the degree of midbrain atrophy, a well-known imaging hallmark, is not consistent in atypical PSP cases. This fact has important implications for the limitation of midbrain atrophy as a diagnostic neuroimaging biomarker of PSP pathology. Therefore, it is mandatory to evaluate other neuroimaging findings including various regional atrophies of the globus pallidus, frontal lobe, cerebral peduncle, and superior cerebellar peduncle for the diagnosis of atypical PSP cases. Additionally, functional imaging, such as glucose metabolism, striatal dopamine and tau, and other imaging analysis methods may be crucial in some PSP cases. The aim of this presentation is to explain the essential neuroimaging findings of PSP and exhibit representative cases of pathologically proven typical and atypical PSP.

[Curriculum Vitae]

Department of Diagnostic Radiology Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

Specialty:

Neuroimaging of neurodegenerative diseases and dementia
Neuroimaging of cerebrospinal fluid leakages
MRI of intracranial artery dissection

Education:

1996-2002 Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences

Internship:

2002-2003 Toyokawa City Hospital

Residency:

2004-2009 Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, Department of Radiology

Affiliated academic society:

Japan Radiological Society, Japanese Society of Neuroradiology
Japanese Society of Nuclear Medicine, Japanese Society of Neurology
Japanese Society of Magnetic Resonance in Medicine

HT-04-4 Tau targeted therapeutics for neurodegeneration: a critical role for the archetypical tauopathy PSP



○ Adam L. Boxer

University of California, San Francisco, USA

Tau is an ideal target for therapies for neurodegenerative disease. Accumulation of abnormal deposits of insoluble tau protein is a hallmark of Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases such as chronic traumatic encephalopathy. Increasingly, data from genetic and neuropathological studies have implicated tau in other neurodegenerative disorders, such as synucleinopathies. Experiments in preclinical disease models of tau related neurodegeneration have suggested that reduction of tau protein levels, prevention of biochemical or structural changes in tau or blocking trans-cellular propagation of prion-like forms of tau may be viable therapeutic approaches for human disease. Such rationally-designed anti-tau therapies have progressed to phase 2 clinical trials in Alzheimer's disease and Progressive Supranuclear Palsy (PSP). However, many questions remain regarding the role of tau in neurodegeneration remain. For the first time, we now have the ability to address these questions through human clinical trials in specific diseases. Testing therapies in individuals with mutations in the tau (MAPT) gene is likely to be highly informative, but these patients are rare and may have a variety of different symptoms involving behavior, cognition or movement. The classic PSP syndrome (Richardson's syndromes) is strongly linked to tau neuropathology and MAPT genetics. It is more common and relatively clinically homogeneous, allowing for informative clinical trials of anti-tau therapies. I will review progress in clinical-stage tau therapeutics and how such drugs are being evaluated in early stage clinical trials. With new clinical research criteria and diagnostic biomarkers available, clinical trials in PSP and related tauopathies will help to elucidate the role of tau in neurodegeneration, accelerating the development of effective therapeutics for neurodegenerative disease.

[Curriculum Vitae]

Adam L. Boxer, MD, PhD is Endowed Professor in Memory and Aging in the Department of Neurology at the University of California, San Francisco (UCSF). He directs UCSF's Neurosciences Clinical Research Unit and the Alzheimer's Disease and Frontotemporal Degeneration (FTD) Clinical Trials Program at the UCSF Memory and Aging Center. Dr. Boxer's research is focused on developing new treatments and biomarkers for neurodegenerative diseases, particularly those involving tau and TDP-43. He is the Principal Investigator of the Advancing Research and Treatment for FTL (ARTFL) Rare Disease Clinical Research Consortium, a collaborative project funded by the National Institutes of Health to create an 18 center North American research network to support the development of new therapies for FTL. He also leads the Four Repeat Tauopathy Neuroimaging Initiative (4RTNI), a multicenter, longitudinal tau PET and biomarker study focused on PSP and CBD. He has been the PI for a variety of multicenter, randomized, placebo controlled clinical trials in FTL spectrum disorders, including memantine for FTL, davunetide for PSP, TPI-287 for primary and secondary tauopathies, and salsalate for PSP. He is lead principle investigator for an international Phase 2 clinical trial of the tau monoclonal antibody, BIIB092, for PSP.

5月25日(金) 8:00 ~ 9:30

第3会場(さっぽろ芸術文化の館3F 蓬莱の間)

座長：永井 義隆 大阪大学大学院医学研究科神経難病認知症探索治療学
石川 欽也 東京医科歯科大学医学部附属病院 長寿健康人生推進センター

HT-05-1 ノンコーディングRNAによる核内構造体の形成機構

○廣瀬 哲郎

北海道大学遺伝子病制御研究所 RNA 生体機能分野



〈ねらい〉

近年、様々な脊髄小脳失調症(SCA8、10、31、36)やC9orf72連鎖性筋萎縮性側索硬化症/前頭側頭型認知症(C9-ALS/FTD)などノンコーディングリピート病では、リピート関連ATG非依存性翻訳(RAN translation)と呼ばれる新規の翻訳機構によるリピートペプチドの産生やRNA phase transitionによるRNA foci形成など新しいメカニズムが明らかになり、これらと神経変性との関連性が注目されている。さらに、いくつかのRNA結合タンパク質がRAN translation、RNA foci形成を制御するRNAシャペロンとして機能することが見いだされ、新たな治療法開発への道筋が示された。本シンポジウムでは、ノンコーディングRNAの基礎生物学から神経変性メカニズムとの関連性、さらにその制御機構に関わる、最新の研究成果について議論する。

ヒトゲノムは、15,000種類ものlncRNAを産生しており、それらの働きに注目が集まっている。近年、そのうち実際に特異的な生理現象や疾患に関わっているlncRNAが複数報告された。しかし一方で、そうした機能を担うlncRNAの作動メカニズムはほとんど理解されておらず、特にlncRNA配列中の機能領域に関する情報はほとんど得られていない。私たちは、lncRNAの配列情報に基づく作動原理を理解するために、核内構造体の骨格として働く機能性lncRNAをarchitectural RNA (arcRNA)と命名し、その作動メカニズムの研究を行ってきた。これまでにパラスペックル構造体のarcRNAであるNEAT1の機能領域を、ゲノム編集による包括的な変異解析によって複数同定することに成功し、そこに機能的に相互作用するプリオン様RNA結合タンパク質を複数同定した。我々は、arcRNAによって集約されたRNA結合タンパク質が、プリオン様ドメインやNOP5ドメインなどの相互作用ドメインを介してRNA-タンパク質相互作用ネットワークを形成し、液体相転移を誘発するというモデルを提唱しており、これがarcRNAの基本的な作動原理である可能性が浮上してきた。一方で、NEAT1以外にもストレス誘導性のarcRNAが、パラスペックルとは全く異なるRNA結合タンパク質群を集約して別の核内構造体を形成し、独自の遺伝子発現制御を行っていることも明らかになった。さらに、arcRNAが著しく抽出しづらいという共通の性質を有することを発見し、その性質を利用した次世代シーケンス解析によって、新規arcRNA候補を多数取得することにも成功した。上記のモデルによると、arcRNAは、凝集しやすいRNA結合タンパク質との相互作用の起点としてLLPSを誘発する。これらの相互作用タンパク質には、複数のALS関連タンパク質が含まれており、また核内構造体の異常形成がALS患者特異的に起こることも報告されていることから、arcRNA機能と神経変性疾患の発症機構との関係は興味深い問題である。

【略歴】

1995年名古屋大学大学院理学研究科にて博士取得、名古屋大学遺伝子実験施設助手、1999年より米国イェール大学医学部・ハワードヒューズ医学研究所ポスドク、2004年よりJSTさきがけ研究員、東京医科歯科大学特任助教授を経て、2005年より産業技術総合研究所バイオメディカル情報研究センター・研究チーム長、2013年に同・バイオメディカル研究部門・研究グループ長、2013年9月より北海道大学遺伝子病制御研究所・教授、2016年より同・副所長。

5月25日(金) 8:00 ~ 9:30

第3会場(さっぽろ芸術文化の館3F 蓬莱の間)

HT-05-2 核内構造体パラスペックルの生理機能



○中川 真一

北海道大学大学院薬学研究院 RNA 生物学

パラスペックルは長鎖ノンコーディングRNAであるNeat1を骨格とする核内構造体で、3'非翻訳領域に逆位リピート配列の挿入を持つmRNAのほか、40種類を超えるRNA結合蛋白質が集積することが知られている。興味深いことに筋萎縮性側索硬化症(ALS)の原遺伝子として知られているFUS、TDP-43、SS18L1、HNRNPA1、TAF15、EWSR1などのRNA結合タンパク質はいずれもパラスペックルに濃縮することが知られており、ALS患者の脊髄運動神経では異常なパラスペックル形成が認められることから、パラスペックルの分子機能を解明することによって、ALSの分子病態についての新しい知見が得られることが期待されている。

我々はこれまで、パラスペックルの骨格成分Neat1のノックアウトマウスの表現型解析を行い、パラスペックル欠損マウスが外見上顕著な異常を示さないこと、しかしながら交尾後のメスマウスの約半数の個体において、遺伝的背景とは独立に、確立的に妊娠黄体形成不全が起き、血中プロゲステロン濃度の低下によって妊娠性が著しく低下することを明らかにしてきた。これらの観察から、Neat1及びパラスペックルは通常の状態では特に機能を持たないこと、しかしながら何らかのストレス条件下においてその生理機能を発揮することが予想されるが、具体的にどのようなプロセスの制御に関わっているかは明らかにされていない。

本公演ではパラスペックルの分子機能を明らかにするために我々が行ってきた超解像顕微鏡を用いた微細内部構造解析について報告するほか、最近明らかとなってきた、Neat1ノックアウトマウスが示す新たな環境依存的な表現型についても紹介したい。

【略歴】

1998 京都大学大学院生物物理学卒 理学博士
1998-2000 ケンブリッジ大学解剖学教室 HFSP長期フェローシップ
2000-2002 京都大学大学院生命科学研究所 助手
2002-2005 理化学研究所発生再生科学総合研究センター 研究員
2005-2010 理化学研究所 独立主幹研究員
2010-2016 理化学研究所 准主任研究員
2016- 北海道大学 教授

HT-05-3 リピートRNA結合性低分子化合物によるリピート病制御への試み



○中谷 和彦

大阪大学産業科学研究所 第三研究部門 精密制御化学研究分野

2001年にDNA二本鎖中のグアニン-グアニン(G-G)ミスマッチに結合する小分子(低分子量有機化合物)を、世界で初めて創成することに成功したことを報告した。(Nat. Biotechnol. 2001, 19, 51-55)当初は遺伝子中の一塩基多型(SNP)を検出する手法として研究を進めていたが、その過程でC-G塩基対に挟まれたアデニン-アデニン(A-A)ミスマッチ(5'-d(CAG)-3'/5'-d(CAG)-3')に結合する小分子も発見した。(Nat. Chem. Biol. 2005, 1, 39-43)この分子が特異的に結合したDNA配列CAG/CAGが、我々がその当時知らなかったハンチントン病の原因となる、CAGリピートが伸長した際に形成するスリップアウト構造に多数含まれる特徴的な構造(配列)であったことは、我々にとって大変幸運であった。

DNAのG-Gミスマッチに結合した分子は、その後、より強くG-Gミスマッチに結合する分子に進化するとともに、G-Gミスマッチの前後の配列も結合に重要であることがわかり、A-Aミスマッチに結合する分子の場合と同じくC-G塩基対に挟まれた5'-CGG-3'/5'-CGG-3'に極めて強く結合した。CGG/CGG配列も、脆弱X症候群などのCGGリピートの伸長により出現するスリップアウト構造そのものであった。

我々が発見したこれらの分子は、伸長したDNAのCAGリピート、CGGリピートに強く結合したが、対応するRNAのCAG、CGGリピートに対しては、結合力が低下した。DNAとRNAの構造の違いにより、分子の結合が左右されることが明らかであったが、これらの分子はこれまで合成された無数とも言える有機化合物の中では、極めて特徴的な核酸結合分子であることには間違いがなかった。また、これらの分子のRNA結合性向上は現在も研究中である。

一方、これらの分子に結合するRNA配列を探索する研究も行っている。その成果の一つとして、SCA31の原因配列であるr(UGGAA)リピートに結合する分子を見出した。現在、SCA31のショウジョウバエモデルを用いたフェノタイプアッセイとともに、UGGAA/UGGAAとの複合体構造について、共同研究を進めている。

講演ではこれらの研究の進展についてご紹介する。

【略歴】

学歴
昭和57年 3月 大阪市立大学理学部化学科 卒業
昭和59年 3月 大阪市立大学理学研究科化学専攻前期博士課程 修了
昭和59年 4月 同 後期博士課程 進学
昭和60年 3月 (大阪市立大学理学研究科化学専攻後期博士課程在学中) ~
昭和63年 3月 米国コロンビア大学化学科研究員 (G. Stork研究室)
大阪府立大学 指導認定退学
昭和62年 3月 職歴
昭和63年 4月 財団法人相模中央化学研究所 博士研究員 (寺島孜郎研究室)
平成 3年 4月 大阪市立大学理学部 助手 (有機化学研究所、磯江幸彦教授)
平成 5年 4月 京都大学工学研究科合成・生物化学専攻 助手 (齋藤烈研究室)
平成 9年 4月 同 助教授
平成17年 4月~ 大阪大学 産業科学研究所 教授
大学運営
平成20年 4月~平成26年 3月 大阪大学 財務室 室員 と 理事補佐(財務主担当)
平成22年 4月~平成24年 3月 産業科学研究所 副所長
平成27年 4月~ 8月 大阪大学 理事補佐(社学・広報主担当)
平成27年 8月~ 産業科学研究所 所長

25日

シンポジウム

5月25日(金) 8:00 ~ 9:30

第3会場(さっぽろ芸術文化の館3F 蓬莱の間)

HT-05-4 C9orf72 連鎖性ALS/ FTDにおけるRAN翻訳と 神経変性メカニズム



○永井 義隆

大阪大学大学院医学系研究科 神経難病認知症探索治療学

筋萎縮性側索硬化症(ALS)の分子病態研究においては、TDP-43、FUSなどのRNA結合蛋白質の遺伝子変異、凝集・蓄積の発見を契機に、RNA代謝異常の関与、そして前頭側頭葉型認知症(FTD)との分子病態学的な共通性が明らかになった。近年、ALS/FTDの最も多い原因遺伝子変異としてC9orf72遺伝子非翻訳領域内のGGGGCCリピート配列の異常伸長が発見された(C9-ALS/FTD)。この異常伸長GGGGCCリピート配列を含むRNAは、他のノンコーディングリピート病と同様に、ALS/FTD患者の神経細胞内にRNA fociとして蓄積し、さらにリピート関連非ATG依存性翻訳(RAN翻訳)と呼ばれる新規の翻訳システムにより産生されたジペプチドリピート(DPR)が神経細胞内に蓄積していることが示された。私たちのグループは、C9orf72遺伝子GGGGCCリピート配列による神経変性メカニズムの解明、治療法開発を目指して、簡便で効率的なハイスループット遺伝学的解析に優れているショウジョウバエを用いてC9-ALS/FTDのモデル動物の樹立を試みた。異常伸長(GGGGCC)50もしくは89リピートRNAをショウジョウバエの複眼あるいは神経系に発現させたところ、顕著な複眼変性、寿命短縮、運動障害などの表現型を呈することを明らかにした。正常鎖長の(GGGGCC)9リピートRNAの発現では、明らかな表現型を認めなかった。組織学的解析の結果、(GGGGCC)89発現ショウジョウバエではC9-ALS/FTD患者と同様にRNA fociの形成、そしてRAN翻訳による3フレームからのDPR(GA、GP、GR)の産生を認めた。引き続き、このC9-ALS/FTDモデルショウジョウバエを用いて遺伝学的解析を行ったところ、RAN翻訳によるDPRの産生を抑制して神経変性を抑制する治療候補遺伝子を同定した。以上の結果から、私たちのC9-ALS/FTDモデルショウジョウバエは、C9-ALS/FTDの病態解明・治療法開発を目指した研究において有用な動物モデルであると結論した。

【略歴】

学歴および職歴：

1990年 大阪大学医学部卒業、同神経内科入局
 1991年 大阪大学大学院医学系研究科(神経内科)・大学院生
 1995年 博士号(医学)取得
 1995年 大阪府立成人病センター脳神経内科・医員
 1997年 米国デューク大学神経内科・博士研究員
 2000年 大阪バイオサイエンス研究所第4研究部・学振特別研究員
 2001年 大阪大学大学院医学系研究科臨床遺伝学・助手
 2007年 同・准教授
 2008年 国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第四部・室長
 2016年 大阪大学大学院医学研究科神経難病認知症探索治療学・教授

賞罰：

平成15年度 日本神経化学会最優秀奨励賞
 平成28年度 日本認知症学会学会賞

座長：桑原 聡 千葉大学大学院医学研究院神経内科学
 青木 正志 東北大学大学院医学系研究科神経内科学

〈ねらい〉

希少神経難病の克服を目指した医師主導治験は発展途上にあるが、確実に拡大している。本シンポジウムでは先行している医師主導治験の実例におけるシーズ開発、研究費獲得、PMDA対面助言、治験準備と実施、総括報告などのプロセスを学会員に紹介し、臨床研究の大きな出口戦略である治験についての理解を深める。さらにPMDAからの提言を含めて近未来の医師腫治験の展望についての議論の場とする。

HT-06-1 球脊髄性筋萎縮症に対するリュープロレリン



○勝野 雅央

名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科

球脊髄性筋萎縮症(SBMA)は脊髄・脳幹の下位運動ニューロンと骨格筋の変性を呈する遺伝性神経変性疾患である。原因はアンドロゲン受容体(AR)遺伝子CAG繰り返し配列の異常延長であり、異常伸長したポリグルタミン鎖を有する変異AR蛋白質がテストステロンと結合することで核内に集積することが、本質的病態と考えられている。SBMAのマウスモデルに、テストステロンの分泌を抑制するリュープロレリン酢酸塩を投与すると症状や病理所見が改善するという前臨床試験の結果に基づき、SBMA患者に対するリュープロレリン酢酸塩の第Ⅱ相および第Ⅲ相臨床試験が行なわれた。いずれの試験においても、リュープロレリン酢酸塩によりSBMA患者の嚙下機能が改善される傾向が示されたことなどにより、2017年にSBMAの進行抑制としての薬効が追加承認された。しかし、これまでの臨床試験の結果で本治療法の有効性が確実に示されたとはまでは言えず、今後さらなる検討が必要である。

近年の分子生物学的手法を用いた基礎研究により、多くの神経変性疾患に共通した病態として異常蛋白質や異常RNAの蓄積がみられることが明らかとなり、神経変性の疾患修飾治療法(disease-modifying therapy)が開発されているが、臨床試験では期待されたほどの効果を示すには至っていない。不足した神経伝達物質を補充する治療法(symptom relief)に比べ、疾患修飾治療法では症状の改善作用は少なく、むしろ長期間かけて疾患の進行を抑制していく治療法であるため、効果の発現には長期間を要するとともに、効果を検出するためには鋭敏な評価指標が必要と考えられる。近年開発されたSBMAに対する疾患特異的評価スケール(SBMAFRS)は、今後の臨床試験で疾患修飾治療法の効果を検出するための評価指標として期待される。複数の定量的機能指標を統合した複合スケールの開発も重要と考えられる。

また、神経変性疾患では症状の発現以前から分子・病理学的変化が始まっていることが示唆されており、発症後に疾患修飾治療法を開始してもその治療効果は限定的ではないかと考えられるようになってきている。SBMA患者のバイオマーカーを解析すると、自覚症状の出現する20年近く前から血清クレアチニンの低下が進行していることが示唆される。今後、他の神経変性疾患同様、SBMAについても早期・発症前の病態を解明し、その病態に対する治療法を開発することが重要と考えられる。

【略歴】

1995年名古屋大学医学部を卒業し、名古屋第二赤十字病院にて臨床研修。2003年名古屋大学大学院医学系研究科を修了した後、同客員研究員を経て2006年から名古屋大学高等研究院特任講師、2012年12月から名古屋大学大学院医学系研究科神経内科・准教授、2015年7月から現職。

HT-06-2 ALSに対する肝細胞増殖因子(HGF)



○割田 仁

東北大学病院 神経内科

筋萎縮性側索硬化症(ALS)は、運動神経細胞の変性により発症からわずか数年で筋萎縮と筋力低下が進行し呼吸筋麻痺にいたる致死性疾患である。国内外でリルゾールとエタラボンが承認されているものの症状改善効果が明らかでなく、より有効な新規治療法開発が強く求められている。

私たちは、本邦で発見された神経栄養因子：肝細胞増殖因子(HGF)の神経保護効果を検証すべく、世界に先駆けて非臨床試験から臨床試験までを進めてきた。ヒト組換えHGF(hrHGF)蛋白質の用量依存性かつ明確な有効性(発症期からの投与でも約63%の罹病期間延長)を自施設で確立したALS動物モデル(ALSラット)への脊髄腔内投与で示し、東北大学病院における軽症ALS患者15名を対象とした第I相試験ではhrHGF脊髄腔内投与の安全性と薬物動態を確認した(2011~2014年)。この成果と既存ALS治療プロトコルの解析により、第II相試験のプロトコルおよび脊髄腔内投与機器の開発をおこない、2016年5月にALS患者48名を対象としたプラセボ対照二重盲検試験(医師主導試験)を東北大学病院・大阪大学医学部附属病院の2施設で開始した。

国内約1万人とされるALSは臨床症状や進行速度に大きな個人差を示す不均一な疾患である。そこで比較的小さなサンプルサイズでも有効性を検証できるよう、仮登録後12週の前観察期間にて一定の進行速度を有する症例を選択して本登録している。ALS治療のプラットフォームづくりと合わせて被検者リクルート促進戦略を実施した結果、目標数の約1/3を本登録できており安全上の問題も生じていない(2017年12月現在)。

今後この第II相試験を完遂し、ALS患者に対するHGF脊髄腔内投与のproof of concept(POC)取得をめざしている。ALS患者で顕著な有効性を確認することができれば早期薬事承認をめざす計画であり、将来的に神経保護因子HGFの中枢神経系送達におけるPOC取得は広く脳・脊髄の変性疾患へ応用できる可能性がある。

【略歴】

平成12年(2000年) 東北大学大学院医学系研究科卒業(神経内科学・糸山泰人教授)
同年 岡山大学医学部附属病院神経内科・助手
平成13年(2001年) 国立療養所(現 国立病院機構)米沢病院神経内科
平成17年(2005年) 東北大学大学院医学系研究科神経内科学分野・助手
平成19年(2007年) 同・助教
平成29年(2017年) 東北大学病院神経内科・院内講師

HT-06-3 ギラン・バレー症候群のエクリズマブ治療



○桑原 聡

千葉大学大学院医学研究院 神経内科学

ギラン・バレー症候群(GBS)に対して血液浄化法、免疫グロブリン静脈療法の有効性がランダム化群間比較試験により示されており標準的治療となっているが、これらの治療を行っても死亡率は5%、1年後の歩不能症例は約20%であり、有効性は充分ではない。より効果の高い革新的治療法により軸索変性による後遺症を軽減することが求められている。

一方、1990年代からGBSの病態研究は飛躍的に発展した。軸索型GBSでは*Campylobacter*腸炎を先行感染とし、菌体外膜に発言するGM1・GD1aなど特定の糖脂質に対する自己抗体がヒト運動神経軸索膜に対して交差反応するという分子相同性による発症が証明された。治療上で重要な点は、抗体の沈着から軸索変性に至る最終エフェクターが補体(C5b-9: membrane attack complex [MAC])であることが示された点である。Eculizumabは補体C5に対するモノクローナル抗体製剤であり、MACによる組織障害抑制の効能により発作性夜間ヘモグロビン尿症に承認された。2014年からGBSに対して英国と日本で探索的の第II相試験が行われたが、英国試験は登録症例が達成できず中止となった。日本試験(Japanese Eculizumab trial for GBS: JET-GBS)は13施設で二重盲検ランダム化群間比較試験(研究代表者: 楠進、治験調整医師: 桑原聡)としてA-MED革新的医療技術創出拠点プロジェクト事業で2015年7月から開始され、2016年4月には目標症例(34例)を登録し10月に終了した。エクリズマブ群(n=23)、プラセボ群(n=11)にランダム化し、4週・26週における歩行・走行可能を評価項目とした。4週後の歩行可能症例は(65% -vs- 45%、実薬vsプラセボ)、26週後の歩行可能(92% -vs- 72%)、走行可能(74% -vs- 18%)であり、エクリズマブの有効性が示唆された。髄膜炎菌感染はみられなかった。

この治験で有効性のproof-of-conceptは達成したと考えられ、第三相国際共同企業治験にむけて米国アレクシオン社と交渉中である。GBSの革新的新規治療開発が本邦において達成できたことには大きな意義があり、日本初の新規治療として国際標準治療になることが期待される。

【略歴】

1984年 3月 千葉大学医学部卒業
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)、プリンズ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
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】

臨床神経学、神経免疫学、臨床神経生理学

【学会活動歴など】

日本神経学会(理事)、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)、日本内科学会(評議員)、Peripheral Nerve Society(理事)

J Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry(副編集長)、J Neurol Sci(Editorial board)

Cochrane-Database Systematic Review(Chief reviewer, Treatment for POEMS syndrome)

日本神経学会診療ガイドライン作成委員:「ギラン・バレー症候群」、「CIDP/MMN」、「筋萎縮性側索硬化症」、「脊髄小脳変性症・多系統萎縮症」

HT-06-4 認知症の治験において求められるブレイクスルー



○鈴木 啓介

国立長寿医療研究センター 治験・臨床研究推進センター

高齢化の進行に伴い、認知症、特にアルツハイマー病の患者数が急増している現在、その治療法開発は、我が国のみならず世界的にも喫緊の課題となっている。本邦では、アルツハイマー病に対しては4種類の薬剤(ドネペジル、ガランタミン、メマンチン、リバスチグミン)が、またレビー小体型認知症に対しては1種類の薬剤(ドネペジル)が承認を受けている。ただこれらの薬剤は神経変性そのものを抑制するわけではなく、認知症の根治治療となりうる「疾患修飾薬」の開発に期待が高まっている。悪性腫瘍などにおいては疾患に苦しむ人々に多大な恩恵を与えている疾患修飾薬だが、認知症領域では薬事承認の獲得に至った事例はいまだにない。最近でも、上市が有望視されていたアルツハイマー病の疾患修飾薬であるソラネズマブやベルベセスタット(MK-8931)の開発中止が相次いだ(MCIを対象としたベルベセスタットの治験は継続中)。

このような治験失敗の背景には、認知症を含む神経変性疾患特有の問題が多くあると考えられる。例えば、神経症状が出現した時点で既に病態が進行しており、疾患修飾薬による病態抑制効果が発揮されにくいことが挙げられる。さらには、症状の進行が緩徐であることが多いため短期間の治験では有効性評価が困難である、有効性を評価するための正確な指標(エンドポイント)が確立されていない、なども原因として考えられる。これらの問題を克服するための手段の一つが発症前からの介入を行う先制医療であり、この考えに基づく治験も数多く展開されている。また、本邦でも登録が開始されたMCIや認知症を対象としたレジストリを活用することで、治験の加速化に繋がると期待されている。

ただ認知症の発症前の段階で、きわめて高い有効性を示す薬剤が開発されたとしても、既に症状が出現したり進行してしまったりした場合には大きな恩恵をもたらすわけではなく、疾患修飾薬だけに固執しすぎてしまうことは問題があるといえよう。特に認知症の介護や看護の現場では、中核症状よりも認知症に伴う行動・心理症状(BPSD)が問題になることが多く、BPSDに対する症状改善薬の開発にも大きな期待が寄せられている。研究者・医療従事者、製薬企業、規制当局が、認知症におけるアンメットメディカルニーズを多面的な角度から把握し、お互いの叡智を結集することで、認知症の治験においてもブレイクスルーが実現すると確信している。

【略歴】

平成 9 (1997)年 3月 名古屋大学医学部 卒業
 平成 9 (1997)年 4月 名古屋第二赤十字病院 研修医
 平成11 (1999)年 4月 名古屋第二赤十字病院 神経内科
 平成16 (2004)年 4月 名古屋大学大学院医学系研究科 入学
 平成20 (2008)年 3月 名古屋大学大学院医学系研究科 修了(医学博士)
 平成20 (2008)年 4月 名古屋大学神経内科 客員研究者
 平成21 (2009)年 4月 名古屋大学神経内科 研究員
 平成24 (2012)年 4月 名古屋大学神経内科 医員
 平成24 (2012)年10月 名古屋大学神経内科 特任助教
 平成27 (2015)年 4月 国立長寿医療研究センター 治験・臨床研究推進センター
 治験・臨床研究推進部長

現在に至る

学会活動:

日本神経学会(専門医、指導医)、日本臨床薬理学会(専門医、指導医)、日本内科学会(認定医、専門医、指導医)、日本神経治療学会(評議員)、日本臨床試験学会(GCPエキスパート)、レギュラトリーサイエンス学会など

HT-06-5 神経疾患領域の新薬開発の現状と今後の展望について



○荒木 亮祐

医薬品医療機器総合機構(PMDA)新薬審査第三部

神経疾患には、病態メカニズムが十分に解明されていない疾患、患者数が少なく新薬開発のための臨床試験の実施が困難な疾患、進行性の疾患で臨床試験においてプラセボに対する優越性を示すことが困難な疾患なども多く、新薬開発における課題も多い。しかしながら、近年では、抗体医薬品や核酸医薬品など、病態メカニズムに基づいた革新的な医薬品の開発や、他の適応症に対して承認されている医薬品の特性を活かし、新たな適応症の開発を行うドラッグ・リポジショニングによる開発などにより、有効な治療薬の開発も進んでいる。また、最近ではクリニカル・イノベーション・ネットワーク(CIN)による疾患レジストリの構築や、重篤で有効な治療法が乏しく患者数が少ない疾患等を対象とした医薬品の条件付早期承認制度に関する考え方が整理されるなど、行政側でも神経疾患の医薬品開発に関連する取組みが行われている。今後も日本発の革新的な医薬品をいち早く患者に届けるため、産官学の連携が不可欠である。本講演では、神経疾患領域における最近の承認品目の審査事例やPMDAの取組みを紹介しつつ、神経疾患領域の新薬開発の今後の展望について私見を述べる。

【略歴】

2014年4月1日~ 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 新薬審査第三部 所属

Chairs : Koji Yamanaka

Research Institute of Environmental
Medicine, Nagoya University, Japan

Yohei Iguchi

Department of Neurology, Nagoya
University, Japan

《Objective》

Many neurodegenerative diseases share a common pathological feature: the deposition of amyloid-like fibrils composed of misfolded proteins. A wealth of evidence has emerged within the last decade suggests that these proteins may spread intercellularly and encourage the propagation of neurodegeneration toward the neighboring cells. Subsequent studies in cell and animal models revealed that protein misfolds including alpha-synuclein, tau and TDP-43 can propagate from cell-to-cell, and region-to-region in the brain through direct neuroanatomical connections. The transfer of the prionoid proteins between cells could therefore be a target for novel disease-modifying therapies. To make this scenario more convincing, we will invite five speakers with known expertise in this area to share the cutting-edge knowledge about the pathomechanistic basis of prionoid-spreading phenomenon.

HT-07-1 Does Parkinson disease start in the gut?


○ Per Borghammer

Dep. of Nuclear Medicine & PET Centre, Aarhus
University Hospital, Denmark

Parkinson's disease (PD) is a multi-system disorder with early involvement of the peripheral nervous systems. Misfolding and aggregation of the protein alpha-synuclein is central to the pathogenesis of PD, and it has been postulated that the disease may originate in olfactory and gastrointestinal nerve terminals and spread to the CNS via the autonomic nervous system.

Prion-like behavior of alpha-synuclein has been convincingly demonstrated in vitro and in animal models of PD. Injection of pre-formed fibrils into the gut leads to subsequent spreading of alpha-synuclein pathology via autonomic nerves to the brain stem. Alpha-synuclein pathology has also been detected in the gut of human patients many years prior to PD diagnosis, and two independent studies showed that truncal vagotomy may be protective against the disorder. In addition, recent evidence have implicated the gut microbiome in PD pathogenesis, and alpha-synuclein may serve a role as an immunological defence mechanism preventing neuroinvasive viruses from accessing the brain.

This talk will summarize the literature and recent studies linking PD to the gut.

【Curriculum Vitae】

Senior consultant, associate professor
Department of Nuclear Medicine & PET Centre,
Aarhus University Hospital
Aarhus, Denmark

Per Borghammer is a senior research consultant and associate professor of Nuclear Medicine, Medical Faculty of Aarhus University. He specializes in clinical diagnostics of brain disorders, in particular neurodegenerative diseases.

Dr. Borghammer's research involves understanding the early and prodromal phase of Parkinson's disease (PD) through a multidisciplinary approach, which includes PET and MRI imaging of patient cohorts, epidemiology, histology, and experimental animal studies. The major focus of his research is to address important questions in PD pathogenesis, especially the prion-like spreading of alpha-synuclein and whether PD in some cases is initiated in the peripheral autonomic nervous system. His research is funded by grants from the Danish Research Council and the Lundbeck Foundation.

5月26日 (土) 8:00 ~ 10:00

第9会場 (ロイトン札幌2F リージェント・ホール)

HT-07-2 Focality, stochasticity and neuro-anatomic propagation in ALS neurodegeneration

○ John Ravits

Department of Neurosciences, University of California, San Diego, USA

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) phenotypes are heterogeneous and exist on a vast continuum. At the clinical onset of disease, they are focal, stochastically located, and spreading. This suggests that neuroanatomic propagation is a significant part of ALS pathobiology-disease propagates over space, as well as progresses over time to become generalized, diffuse and symmetric. The hallmark protein of ALS is TDP-43, an RNA-binding nuclear protein that mislocalizes, hyperphosphorylates, truncates at the C-terminus, and aggregates in the cytoplasm. Almost all of the ALS-causing mutations in the TARDBP gene that encodes TDP-43 are located in the 3' region that encodes a low-complexity or prion domain. Interestingly, a number of other ALS-causing genes such as FUS and hnRNPA1 are also RNA-binding proteins with mutations located in their prion or low complexity domains. Recently, these proteins been found to have unique biophysical properties that controls phase states including solubility, liquid droplets, gels, assembly into non-membranous organelles (such as nucleoli, stress granules, P-bodies), and these may somehow be involved in fibrillization, propagation, and aggregation in disease. From observing clinical progression in patients, a number of different routes of spread may be hypothesized, including spread by local or contiguous (paracrine) routes, spread to remote regions connected by axons and synapses within motor networks, CSF spread, CNS lymphatics, and even by hematogenous routes. Importantly, other genetic causes of ALS are in pathobiological pathways other than RNA processing, such as autophagy, and axonal organization and transport. The facts that any one of the many different dominant genetic mutations can cause many different phenotypes, and that any one phenotype can be caused by different genotypes, suggest that there are different pathobiological mechanisms that lead to a final common pathway of motor neuron degeneration.

[Curriculum Vitae]

Dr. Ravits went to college at Yale University and medical school at the Mayo Clinic School of Medicine. He completed internship and residency in neurology at University of California, San Diego. After residency, he studied neurophysiology and neuromuscular diseases at the Brigham and Women's Hospital and the NINDS. He joined the medical staff of Virginia Mason Medical Center in Seattle, WA and in 2011, he joined the UCSD Neuroscience Department as Professor of Clinical Neuroscience and head of the ALS and Neuromuscular Translational Research Program. He is Fellow of the AAN, ANA and AANEM. He is on the Editorial Board of Amyotrophic Lateral Sclerosis, the Scientific Advisory Committee of the MDA, and the steering committee of the Research Committee on Motor Neuron Diseases of the WFN

HT-07-3 Endosomal pathway: a molecular basis for prion-like phenomenon in synucleinopathy

○ Takafumi Hasegawa

Division of Neurology, Department of Neuroscience & Sensory Organs, Tohoku University Graduate School of Medicine, Japan

The presence of misfolded α -synuclein (α Syn)-positive intracellular inclusions in Parkinson's disease (PD) and its related disorders provides a conceptual link that has led to the use of synucleinopathy as an umbrella term for these diseases. It has long been considered that α Syn solely exerts its physiological and pathogenic effects intracellularly. However, increasing evidence suggests that α Syn is secreted into the extracellular environment and can transfer from cell-to-cell, thereby affecting the physiological state of the neighboring cells in a prion-like manner. This scenario is also acceptable as a feasible explanation for the topographic spread of Lewy pathology proposed by Braak and his colleagues. Endosomal pathway is a type of cellular logistics by which cargo molecules in transport vesicles are able to move between organelles and the plasma membrane. Hence, it is not surprising that endosomal pathway plays crucial roles in uptake, secretion and degradation of transmissible "prionoid" proteins. Given the potential role of extracellular α Syn as the culprit of disease progression, it makes sense to adopt antibody-based therapy for the clearance of transmissible α Syn species. Likewise, it could be possible to prevent pathological spreading by blocking endocytic processes of α Syn. In this talk, I wish to discuss the importance of the endosomal pathway as a proof-of-concept for the transcellular spreading phenomenon in synucleinopathy and argue its potential value as a target for disease modifying therapy.

Selected publications:

- Willén K, Edgar JR, [Hasegawa T](#), et al., *Mol Neurodegener* 2017, 12 (1):61.
[Hasegawa T](#), Sugeno N, et al., *Tohoku J Exp Med* 2017, 242:63-76.
 Oshima R, [Hasegawa T](#), et al., *Sci Rep* 2016, 26:6:24997.
 Miura E, [Hasegawa T](#), et al., *Neurobiol Dis* 2014, 71:1-13.
 Sugeno N, [Hasegawa T](#), et al., *J Biol Chem* 2014, 289:18137-51.
 Konno M, [Hasegawa T](#), et al. *Mol Neurodegener* 2012, 7:38.
[Hasegawa T](#), Konno M, et al., *PLoS One* 2011, 6 (12):e29460.

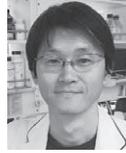
[Curriculum Vitae]

Dr. Hasegawa received his M.D. in 1995 and Ph.D. in 2000 from Tohoku Univ. In dissertation research, he successfully isolated ganglioside hydrolyzing sialidase cDNA from mouse brain and discovered its role in neurite formation at Dept Biochemistry, Miyagi Cancer Center, Sendai, Japan (Dr. Taeko Miyagi's Lab). From 2006 to 2008, Dr. Hasegawa joined Dr. Philipp Kahle's Lab as an Alexander von Humboldt fellow in Hertie-Institute, University Clinics Tübingen, Germany, where he studied the protective role of parkin, a causative protein for ARJP (PARK2), against oxidative stress and the mitochondria genome integrity. Currently, he serves as the PI of Parkinson Research Group in Dept Neurol, Tohoku Univ Sch Med. His primary research interest is the functional roles of membrane trafficking in the pathogenesis of Parkinson's disease (PD). In addition, Dr. Hasegawa's group are devoted to establish novel surrogate markers including amyloid PET imaging in PD and other related disorders.

5月26日 (土) 8:00 ~ 10:00

第9会場 (ロイトン札幌2F リージェント・ホール)

HT-07-4 Exosome pathway: a key for clearance of pathological TDP-43



○ Yohei Iguchi

Department of Neurology, Nagoya University, Japan

Aberrant cytoplasmic aggregation of TDP-43 in neurons and glial cells are a pathological hallmark of TDP-43 proteinopathy such as amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and frontotemporal lobar degeneration (FTLD-TDP). An initial symptom of ALS commonly appears at a focal lesion, and it horizontally or vertically spreads, as if a "pathogen" contiguously or trans-synaptically transmits from cell to cell. The paradigm of prion-like propagation in TDP-43 proteinopathy has been speculated as the cause of the spreading as well as other neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease or Parkinson's disease. There are some reports showing that insoluble fractions of ALS or FTLD-TDP brain acts as a seed of TDP-43 aggregation when it's introduced in cultured cells, and that aggregation is transmitted to other cells. These data suggest that TDP-43 aggregation can be transmitted from cell to cell and it may explain the disease spreading of TDP-43 proteinopathy. In addition, many lines of evidence suggest that exosomes can contribute to propagation of pathological proteins in neurodegenerative diseases. Therefore, we investigated the role of exosomes in secretion and propagation of TDP-43 aggregation. I will show the role of exosomes in TDP-43 metabolism and the consequence of the modification of exosome secretion in cultured cells or transgenic mice expressing human TDP-43 mutant. On receiving these results, I would like to discuss whether exosomes can be a potential therapeutic target for TDP-43 proteinopathy.

[Curriculum Vitae]

2001	MD, Nagoya University School of Medicine
2010	PhD, Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine
2010 - 2013	Visiting fellow, Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine
2013 - 2016	Postdoctoral fellow, CRIUSMQ, Laval University
2016 -	Clinical fellow, Department of Neurology, Nagoya University Hospital
2018 -	Assistant professor, Department of Neurology, Nagoya University

5月26日(土) 15:00 ~ 17:00

第1会場(さっぽろ芸術文化の館1F ニトリ文化ホール)

座長：岡 尚省 東京慈恵会医科大学附属第三病院
神経内科
渡辺 宏久 名古屋大学脳とこころの研究セン
ター

HT-08-1 血圧循環障害

○梅原 淳、岡 尚省

東京慈恵会医科大学附属第三病院 神経内科



〈ねらい〉

パーキンソン病(PD)では運動症状出現前から自律神経症状、嗅覚低下、睡眠異常などの非運動症状がしばしばみられる。PDの自律神経機能障害としては、便秘などの消化管運動障害、起立性・食事性低血圧などの循環器系障害、頻尿・失禁などの排尿機能障害、発汗異常などの皮膚自律神経障害などがある。起立性・食事性低血圧、臥位高血圧などの心血管系自律神経障害はPDの予後不良因子であり、便秘、頻尿、発汗障害はADLおよびQOLを低下させる。本シンポジウムでは、まず、PDの α -シヌクレイン病理の嗅神経・消化管神経からの伸展(Braak仮説)に加え、心血管系・皮膚自律神経からの伸展について議論する。次に、自律神経症候の発症時期、早期診断における自律神経機能評価の有用性、自律神経障害の日常生活での留意点および治療方法などを最新の知見を踏まえて総括する。これにより日常臨床におけるPDの自律神経機能障害の診療に関して議論を深める。

パーキンソン病における血圧循環障害は、中枢と末梢の自律神経系にレビー小体が蓄積することで発症し、黒質線条体ドーパミンニューロンの変性に起因する運動症状と並んで疾病の中核をなす病態の一つである。本邦においても心筋MIBGシンチグラフィの集積低下や起立性低血圧に関して多くの報告がなされている。

パーキンソン病の起立性低血圧は一般的に末梢性病変に起因すると考えられ、多系統萎縮症とは病巣を異にすると考えられている。しかし、病理学的検討においては、心血管調節を担っている青斑核や視床下部といった中枢組織にもレビー小体の蓄積が認められており、起立性低血圧の病態に関与しているものと思われる。当科においてはHead-up tilt試験におけるバソプレシン濃度の変化を測定することにより、起立性低血圧に対する中枢性病変の関与について評価を行っている。

またパーキンソン病において、病態が必ずしも明確に解明されていない血圧循環障害に食事性低血圧や臥位性高血圧がある。いずれも十分な注目がなされず臨床的に認識されにくい面がある。しかし、食事性低血圧はパーキンソン病患者において頻度が高く、食後のふらつき・転倒予防の点からも発症の危険因子を知っておくことは重要と思われる。臥位性高血圧治療は起立性低血圧治療と相反するため、治療におけるジレンマを引き起こす。さらに、その存在は夜間や日中の循環動態と密接な関連があるだけでなく、認知機能低下に深く関与してことが報告され、早期からの治療介入が望まれる病態と考えられる。

一方、パーキンソン病では運動症状以外に多彩な非運動症状が認められる。心血管調節障害との関連では、嗅覚障害、体重変化、易疲労性、運動予備能力低下、レム睡眠期行動障害、幻視、認知機能、立位時の認知機能変化などが報告されている。さらに起立性低血圧に代表される血圧循環障害は、程度の差はあるものの α シヌクレインバチーに共通して認められるものであり、疾病の予後予測や疾病病型間の移行を論ずる場合においても重要な病態であると考えられる。

本講演ではパーキンソン病における血圧循環障害の病態について述べ、さらに運動・非運動症状との関連についても論じる。

【略歴】

平成17年 東京慈恵会医科大学卒業
平成17年 東京慈恵会医科大学附属病院 研修医
平成21年 東京慈恵会医科大学神経内科学講座 助教
東京都立神経病院 脳神経内科派遣
平成22年 東京慈恵会医科大学付属病院神経内科 診療医員
平成23年 東京慈恵会医科大学附属第三病院神経内科 診療医員
平成27年 東京慈恵会医科大学附属第三病院神経内科 診療医員
平成30年 東京慈恵会医科大学神経内科学講座 講師
現在に至る

資格：
医学博士，日本神経学会専門医，日本内科学会認定総合内科専門医

所属学会：
日本神経学会，日本自律神経学会，日本認知症学会，日本内科学会

ホットピックス 08

公募 Jp

5月26日(土) 15:00 ~ 17:00

第1会場(さっぽろ芸術文化の館1F ニトリ文化ホール)

HT-08-2 消化管の自律神経障害に伴うパーキンソン病の臨床症状と病態



○平山 正昭

名古屋大学大学院医学系研究科病態解析学講座

PDの運動症状発現前から便秘、嗅覚や味覚の喪失、REM睡眠行動障害、起立性低血圧など自律神経機能不全の症状がみられる。胃腸障害は運動障害と非運動障害の両方が関与している可能性があり、体重減少、唾液過剰、嚥下障害、蠕動運動低下、排便回数の減少および肛門直腸機能不全など様々な症状が見られる。胃腸障害も疾患の発症前から認められる。さらに、慢性的な便秘がパーキンソン病のリスクである可能性も報告され、高度な便秘は臨床的にも問題になっている。PDでは小腸細菌の過剰増殖(小腸細菌増殖症候群:SBO)が多く見られるとされている。SBOの存在は腸管の末梢性の炎症を誘発するという報告も見られている。SBOによって誘発された末梢性の炎症は、腸管透過性の亢進に関与し、免疫反応がグリア細胞の活性化を引き起こし、神経変性プロセスを悪化させる可能性が考えられている。PDの発症にも消化管機能は関与している。BraakらによるLewy小体病理が迷走神経背側核から青斑核、黒質に次第に進展するというprion-likeの進展仮説から、 α -synucleinの上行性伝播が病態に関わるのではないかと考えられるようになった。その後、大腸パイオプシーにてすべてのPDにおいて腸管神経叢の α -synuclein異常蓄積を認めること、十二指腸潰瘍治療目的で迷走神経切除術を過去に受けた人はPD発症率が50%低下することやミトコンドリア電信伝達系複合体の阻害剤 rotenone をマウスに投与するとドパミン神経細胞にLewy小体が見られるが、迷走神経切除によりLewy小体は出現しなくなるといった報告から、腸管からの進行説が有力となっている(prion-likeの進展仮説)。また、神経細胞にヒトの α -シヌクレインを過剰発現させたPDモデルマウス(ASO)では野生型マウスに比べて、運動機能が悪化し、腸の蠕動機能も下がったが、無菌状態にするとASOマウスでも運動機能や腸蠕動機能の低下は見られなかった。このようにPDの臨床や発症原因に消化管機能は重要な役割を担っている。本シンポジウムでは、PDの症状や進行への関与が考えられる消化管機能の最近の研究について報告する。

【略歴】

昭和59年4月 名古屋大学医学部ローテート研修(昭和63年3月まで)
 平成 8年8月 名古屋大学医学部附属病院検査部神経生理部門助手
 平成19年4月 名古屋大学医学部附属病院検査部神経生理部門講師(神経内科学、検査医学)、同検査部副部長
 平成22年9月 名古屋大学大学院医学系研究科 医療技術学専攻 病態解析学 准教授 [現在に至る]
 平成22年9月 名古屋大学予防早期医療創成センター准教授(兼任)
 日本リハビリテーション医学会認定臨床医、16年11月 リハビリテーション科専門医
 日本自律神経学会会員(評議員) 日本内科学会 日本末梢神経学会会員(平成18年8月~現在 評議員)
 日本臨床神経生理学会認定医(脳波分野、筋電図・神経伝導分野)
 movement disorder society Japan会員
 日本睡眠学会会員 日本てんかん学会会員

HT-08-3 排尿機能障害



○榎原 隆次

東邦大学医療センター佐倉病院 内科学神経内科

パーキンソン病(PD)では、歩行障害、四肢のふるえなどの運動症状に加えて、排尿機能障害(過活動膀胱が主体)をはじめとする多彩な「非運動症状」がみられる。さらに、PDに前立腺肥大症、腹圧性尿失禁、(夜間)多尿を伴うことも少なくない。一方、PD患者の下部尿路機能障害の治療に際して、どのような点に気をつけて行すべきなのか、どのような効果が予想されるのか、これまで、十分にまとまった参考資料がほとんどなく、治療の選択等で難渋する場合が少なくなかったように思われる。これらの点について、2016年に国際禁制学会(ICS)より、2017年に日本排尿機能学会より、PDの下部尿路機能障害診療ガイドラインが発刊された。そのアルゴリズムとClinical Questionsの要点を含めて、PDによる排尿機能障害について述べる。

【略歴】

東邦大学医療センター佐倉病院 内科学神経内科 教授
 静岡県静岡市(清水)生まれ
 1984年 旭川医科大学卒業・千葉大学神経内科入局
 1993年 鹿島労災病院神経内科部長
 1996年 千葉大学神経内科助手
 1997-98年 ロンドン大学神経研究所Queen Square客員研究員
 2003年 千葉大学神経内科 講師
 2007年 東邦大学佐倉病院神経内科 准教授
 2016年4月から現職
 Movement Disorders Society, International Continence Society (Committee member), 日本脊髄障害医学会(理事)、日本排尿機能学会(理事)、日本神経学会(代議員)、日本自律神経学会(評議員)、日本神経治療学会(評議員)、日本老年泌尿器科学会(評議員)など
 日本神経治療学会(治療活動賞)(膀胱・消化管障害における神経治療学の確立を目指して、2017年)など

26日

シンポジウム

5月26日(土) 15:00 ~ 17:00

第1会場(さっぽろ芸術文化の館1F ニトリ文化ホール)

HT-08-4 Parkinson病の発汗機能障害



○朝比奈 正人

神経内科津田沼

Parkinson病(PD)は運動症状を主症状とする神経変性疾患であるが、精神症状や自律神経症状などの非運動症状も臨床の大きな問題であり、その評価はPDの診断の手がかりとなる。本発表ではPDでみられる自律神経障害である発汗機能障害について解説する。

汗腺にはエクリン腺、アポクリン腺などがあり、ヒトで汗腺という場合はエクリン腺をさすことが多い。エクリン腺からの発汗は交感神経により調節され、通常はノルアドレナリン作動性である交感神経節後線維は、汗腺では例外的にコリン作動性である。ヒトの発汗は、ほぼ全身にみられる温熱性発汗と手掌・足底の無毛部にみられる精神性発汗に分けられる。PDでは温熱性発汗と精神性発汗のいずれも障害される。

発汗過多はPDで頻度の高い症候であり、運動症状の変動と関連してみられるものとそうでないものがある。前者には症状改善時にみられるものと症状悪化時にみられるものがある。PDにおける発汗過多は頭部や上半身で顕著なことが多い。その他の発汗過多の症候としては、睡眠中にみられる寝汗(盗汗)や寒冷刺激で発汗が誘発される寒冷誘発性多汗がある。発汗過多には抗コリン薬や交感神経遮断薬が治療に用いられるが、合併する認知機能障害、起立性低血圧などを悪化させる危険がある。

PDでは発汗低下・無汗もみられ、PDの体温調節障害と関連がある可能性がある。温熱性発汗障害の病変としては視床下部、脳幹網様体、交感神経節前線維、交感神経節後線維などが推測される。PDでは精神性発汗も障害され、脳幹網様体、交感神経節前線維、交感神経節後線維などに加え、辺縁系、大脳基底核などの病変も関与すると推定される。

PD患者の温熱発汗試験では、遠位型、髄節型、脊髄型、全身型などのパターンの無汗が観察される。汗腺支配の交感神経節後線維の機能を評価する定量的軸索反射性発汗試験(QSART)では、発汗量はPDで低下している。精神性発汗の評価には交感神経皮膚反応や交感神経性発汗反応が用いられ、PDでは認知症を伴う例や重症例で精神性発汗の低下が顕著である。

発汗の評価はPDと多疾患の鑑別に役立つ場合がある。また、皮膚生検により汗腺支配の交感神経終末に存在する α -シヌクレイン病理を確認することで運動症状発現前にPDを確定診断できる可能性がある。

【略歴】

1987年 千葉大学医学部 神経内科 入局
1995年 成田赤十字病院 神経内科 副部長
1997年 千葉大学医学部 神経内科 助手
2002年 英国ロンドン大学 神経研究所(Queen Square)客員研究員
2003年 千葉大学神経内科 助手 復職
2004年 千葉大学医学研究院 神経内科学 講師
2012年 千葉大学医学研究院 神経内科学 准教授
2014年 千葉大学医学研究院 総合医科学 特任教授
2016年 神経内科津田沼 所長、医療法人同和会理事
2016年 慶應義塾大学 論理と感性のグローバルセンター 共同研究員 兼任

HT-08-5 概日リズム(Circadian Rhythm)



○仙石 錬平

東京都健康長寿医療センター 神経内科・高齢者ブレインバンク

概日リズム(circadian rhythm)は人体の生物学的リズムを調節する。この概日リズムはペースメーカーおよびレギュレーターによって制御されている。ペースメーカーは前視床下部の視交叉上核(suprachiasmatic nucleus; SCN)に位置し、後者はすべての組織に存在する時計遺伝子(clock gene)からなる。概日リズムがずれると昼夜のリズムの正常なパターンに影響を及ぼす。

パーキンソン病(PD)の運動症状・非運動症状については、昨今の研究によりその意義と重要性については十分認識されている。運動症状および非運動症状の日内変動、睡眠覚醒障害を高率に認めることは、これらの症状の調節に強く概日リズムが関与していることを示唆している。しかしながら、PDにおける概日機能が睡眠覚醒障害の発症に関与するかどうかはほとんど知られていない。

本講演では概日リズムと非運動症状、内因性概日リズムのマーカであるメラトニンリズム、血圧の日内変動で認める自律神経系の揺らぎ、トランスジェニックマウスモデルを用いたSCNニューロンの電気的活動等を検証した基礎研究等を紹介しながら、明るい光を一定時間浴びる、一定時間運動をするような概日リズムを強化することを目的としたアプローチによるPDの非運動症状への保管的治療の可能性についても言及する。

【略歴】

1999年 東京慈恵会医科大学医学部医学科卒業
1999年 東京都済生会中央病院内科初期研修医
2002年 横浜労災病院神経内科 専修医
2003年 東京慈恵会医科大学神経内科 助手
2008年 東京慈恵会医科大学大学院卒業
2008年 米国コロンビア大学New York Brain Bank研究員
2012年 東京慈恵会医科大学神経内科 講師
2013年 東京都健康長寿医療センター神経内科医長

座長：赤松 直樹 国際医療福祉大学 医学部 神経内
科／福岡山王病院 脳神経機能セ
ンター
溝淵 雅広 中村記念病院 神経内科・てんかん
センター

〈ねらい〉

2017年改訂の日本神経学会てんかんガイドラインを解説する。とくに、新規抗てんかん薬、妊娠可能年齢の抗てんかん薬治療は重要で、ガイドラインの解説は臨床医にとって有用である。

G-01-1 てんかんと運転免許

○神 一敬

東北大学大学院 てんかん学分野



運転免許の問題はてんかん診療においてしばしば質問される重要事項である。歴史的には、2002年にそれまで絶対欠格であった運転が条件付きでてんかん患者にも認められるようになった。2014年に改正道路交通法が施行され、その運用が厳密になり、罰則も設けられた。てんかん診療ガイドライン2018では、この改正道路交通法に則り「自動車運転免許に関するアドバイスはどうか」というCQに関する解説が掲載されている。

まず、てんかん患者の新規診断時や初診時には自動車運転に関する説明を行うことが望ましいとされている。具体的には、道路交通法と自動車運転死傷処罰法の中のでんかんに関連する項目の概要を理解し、患者に提供することになるが、法律の条文そのままでは理解しにくいので、以下にその要点を概説する。

①免許取得の必要条件：てんかん患者が免許を取得するための必要条件は、運転に支障が生じるおそれのある発作が2年間ないことである。なお、この条件を満たした上で、運転に支障が生じるおそれのない発作(単純部分発作など)がある場合は1年以上の経過観察、睡眠中に限定された発作がある場合は2年以上の経過観察を行い、今後、症状悪化のおそれがないと判断されれば免許取得が可能とされている。

②違反した場合の罰則：運転に支障をきたす発作を故意に隠す、あるいは虚偽の申告をして免許を取得・更新した場合には、道路交通法違反(1年以下の懲役または30万円以下の罰金)となる可能性がある。

③医師による届け出：患者が交通事故を起こす可能性が極めて高いと判断し、運転をやめるように十分説得を行ったにも関わらず、運転していることが判明した場合には、状況を総合的に勘案し公安委員会への届け出を考慮できるようになった。ただし、届け出が医師・患者関係を壊し、患者が正しい病状を報告することを避けたり、適切な医療を受けられなくなったりする可能性も考慮し、十分な配慮が必要とされる。

なお、日本てんかん学会は中型免許、大型免許および第二種免許の適性はないという見解を表明している。ただし、投薬なしで発作が5年間なく、今後も再発のおそれがない場合には適性ありと判断される。

【略歴】

東北大学医学部、1996年卒業

資格：日本神経学会専門医、2000年取得

日本内科学会認定医、2004年取得

日本てんかん学会専門医、2011年取得

日本臨床神経生理学会認定医(脳波分野)、2012年取得

勤務歴：

1996年4月～1997年3月：東北大学病院 神経内科

1997年4月～2006年3月：東北大学神経内科関連病院(広南病院など)で勤務

2006年4月～2007年8月：東北大学病院 神経内科 助教

2007年9月～2010年3月：クリーブランドクリニック てんかんセンター

リサーチフェロー

2010年4月～2010年6月：東北大学病院 神経内科 助教

2010年7月～2011年3月：東北大学大学院 てんかん学分野 助教

2011年4月～2015年3月：同 講師

2015年4月～：同 准教授

専門分野：臨床神経学、てんかん学、臨床神経生理学

所属学会：日本神経学会

日本てんかん学会(評議員)

日本臨床神経生理学会(代議員)

日本生体磁気学会

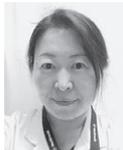
日本内科学会

日本睡眠学会

日本臨床睡眠医学会

アメリカてんかん学会

G-01-2 妊娠可能年齢の女性における抗てんかん薬治療



○木下真幸子

宇多野病院 神経内科

女性てんかん患者における出産では児の約90%が正常といわれるが(Pennell 2002, Vajda 2003)、管理の上では様々な留意点がある。てんかん治療の初期段階から、発作の重篤度、本人の生活能力、家族の協体制等を含め、妊娠・出産が現実的に行えるかどうかを十分に相談する。妊娠に際する投薬調整では、てんかん発作(特に全般強直間代発作)の抑制と、抗てんかん薬による催奇形性の回避との双方を十分に考慮する必要がある。全般強直間代発作は、母体および胎児の低酸素やアシドーシスを引き起こし、胎盤早期剥離・流産・死産・外傷・胎児の頭蓋内出血の危険が上昇するとの報告があるため、抑制する必要がある(Stumpf 1978, Zahn 1998)、心血管系疾患(Nei 2000, Dixit 2000)や腎疾患、出血傾向がある場合には、より一層の注意を要する。抗てんかん薬の中止が可能か評価を行い、継続を要する場合にはできるだけ単剤使用を目指し、催奇形性の低い薬剤を選択する。バルプロ酸は他剤より奇形発現率が高く、児の認知機能障害および行動障害の発症リスクもある。やむを得ず継続する場合、用量を600mg/日以下とし、徐放剤を使用する。投薬減量中には、たとえ脳波等の検査を行ってもてんかん発作の出現を予測することは困難であり、通常よりも程度の強い発作が出現する可能性があるため、患者本人および家族に対する十分な注意喚起が必要である。社会活動における危険回避や運転の可否にも留意する。米国では維持量判定のため、同量の投薬で6か月以上観察することが推奨されている。葉酸投与は神経管閉鎖障害や児の認知機能障害の予防に有用である。ラモトリギンおよびレベチラセタムは、妊娠中50%以上血中濃度が低下することがあり、適宜血中濃度を測定して用量調整することが望ましい。蛋白結合型の薬剤では、総血中濃度が低下していても、妊娠に伴う血清蛋白減少により遊離型薬剤は増加していることがあるため注意を要する。通常は自然分娩が可能で、発作時には一般的な治療法で対処し、必要に応じてベンゾジアゼピン系薬剤を投与する。授乳は抗てんかん薬服用時でも原則的に可能であるが、児に傾眠、低緊張、哺乳力低下などの症状がある場合には控える。

【略歴】

【現職】
宇多野病院神経内科(発作科)医長
【学歴】
1996年3月 京都大学医学部卒業
2005年3月 京都大学大学院医学研究科博士課程卒業
【略歴】
1996年5月 京都大学医学部附属病院神経内科研修医
1997年4月 大阪府済生会野江病院神経内科医師
1999年4月 関西電力病院内科医師
2001年4月 京都大学大学院医学研究科博士課程入学
2005年4月 京都大学大学院医学研究科臨床神経学医員
2007年4月 宇多野病院神経内科(発作科)医師
2011年4月 現職
【所属学会】
日本神経学会、日本内科学会、日本てんかん学会、日本神経科学学会、日本臨床神経生理学会、日本神経治療学会、日本芸術療法学会、American Epilepsy Society
【学会資格】
日本神経学会専門医・指導医、日本てんかん学会専門医・指導医、日本臨床神経生理学会専門医・指導医(脳波分野)、日本内科学会認定内科医
【受賞】
2003年 第27回 国際臨床神経生理学会 Fellowship Award受賞
2004年 第34回 日本臨床神経生理学会学術大会 優秀ポスター賞受賞
2005年 第26回 国際てんかん学会 Young Investigator Award受賞
2007年 第41回 日本てんかん学会 Juhn and Mary Wada奨励賞受賞
2008年 日本てんかん学会 Sponsored Award受賞

G-01-3 てんかん重積状態



○溝淵 雅広

中村記念病院 神経内科・てんかんセンター

てんかん重積状態は神経救急疾患であり、致命的となりうる。「てんかん」が原因疾患であるとは限らず、難治の場合は脳炎などの急性症候性発作であることが多い。また、時間の経過と共に難治化する傾向があり、迅速な診断・治療が必要となる。2015年に国際抗てんかん連盟(ILAE)は新しい定義として「てんかん重積状態とは、発作停止機構の破綻、あるいは(t1時点以降)の異常に遷延する発作を引き起こす機構が惹起された状態である。また発作型や持続時間によっては、(t2時点以降に)神経細胞死、神経細胞障害、神経ネットワーク変化を含む長期的な後遺症をもたらす状態である。」と提唱した。海外の代表的なガイドラインは、てんかん重積状態を時間経過・治療反応性により分類している。すなわち、1) 5分以上持続し、ベンゾジアゼピン系薬剤で消失する、早期てんかん重積状態early status epilepticus、2) ベンゾジアゼピン系薬剤に反応せず、30分以上持続する、確定したてんかん重積状態established status epilepticus、3) 抗てんかん薬に反応せず、1時間以上持続する、難治てんかん重積状態refractory status epilepticus、4) 全身麻酔薬を使用してもその後、24時間以上持続する、超難治てんかん重積状態super refractory status epilepticusと分類している。新しいガイドラインでは、これらの定義・分類を踏まえて、本邦で使用可能な薬剤(ベンゾジアゼピン系静注薬、ホスフェニトイン、フェノバルビタール静注薬、ミダゾラム静注薬、レベチラセタム静注薬^註)、プロポフォール、バービツレート系薬剤)を解説し、1) 早期てんかん重積状態には第一段階の治療、2) 確立したてんかん重積状態には第二段階の治療、3) 難治てんかん重積状態には第三段階の治療というように、けいれん性てんかん重積状態の治療のフローチャートを提示している。新しいガイドラインの解説とともに、注意点・問題点についても言及したい。(注:保険適用外である。)

【略歴】

社会医療法人医仁会 中村記念病院
神経内科 部長・てんかんセンター長

経歴

1988年 旭川医科大学卒業、中村記念病院 神経内科入局。
1993年 東北大学大学院病態神経学講座で神経免疫学・神経病理学を研修。
1998年 元国立療養所静岡東病院(てんかんセンター)でてんかん学の短期研修。
2012年 4月 中村記念病院神経内科部長に就任。
2016年 4月 中村記念病院てんかんセンター長に就任。
2012年10月~ 昭和大学医学部内科学講座神経内科部門 兼任講師。
2013年 4月~ 北海道大学大学院医学研究科神経内科学分野 非常勤講師。

免許・資格

医学博士(東北大学大学院病態神経学講座)
日本神経学会認定神経内科専門医、指導医、代議員
日本てんかん学会認定てんかん専門医、指導医、評議員
日本神経生理学会認定医(脳波)

G-01-4 抗てんかん薬の選択

○赤松 直樹^{1,2}¹ 国際医療福祉大学 医学部 神経内科、² 福岡山王病院 脳神経機能センター

20年前に日本で主に処方される抗てんかん薬は5-6種類であったが、最近では20種類以上に増えている。多くの種類の抗てんかん薬が処方できる現在において抗てんかん薬の選択は、選択の幅が広がって個々の患者に合った抗てんかん薬が選べるようになった反面、どの薬剤を選択するか悩ましくなった面も否定できない。患者の年齢、性別、職業、てんかん発作型、てんかん症候群はもちろん、薬剤の発作抑制効果、予測される副作用、剤型、服用回数、薬価、患者の希望、本邦での保険適応、等が重要な薬剤選択において考慮すべき因子である。現在日本で処方可能な抗てんかん薬では、発作抑制効果においては焦点発作ではカルバマゼピンより有意に効果が高い薬剤はない。従ってエビデンスに基づいた診療ガイドラインでは、カルバマゼピン、レベチラセタム、ラモトリギン、トピラマート、ゾニサミドが焦点発作のファーストライン薬として推奨されている。焦点発作ではこの薬剤の中から患者の個々の条件を勘案して最初の投与薬を選択することが勧められている。このとき、個々の薬剤の副作用プロフィールは薬剤選択の重要な因子となる。全般発作においてはバルプロ酸の発作抑制効果の優位性が示されており、基本的にはファーストライン薬となる。しかし、妊娠中のバルプロ酸の比較的高用量の服用により、児の先天奇形の増加・行動障害の発生率の上昇・知的機能の低下が報告されており、妊娠可能年齢女性においては必ずしもファーストライン薬とはみなされない。日本神経学会てんかん診療ガイドラインは、てんかんに関しては非専門の医療者を主な読者として想定しており、多くの医療者に有用である。本診療ガイドラインは治療者の選択を決して拘束するものではなく、個々の患者の固有の条件を十分考慮して抗てんかん薬を選択すべきである

【略歴】

現職 国際医療福祉大学 医学部神経内科 教授
福岡山王病院脳機能神経センター 神経内科

専門領域 神経内科学、臨床神経生理学、脳波、てんかん

学歴

昭和62年 産業医科大学医学部医学科卒業

平成 5年 産業医科大学大学院博士課程(博医甲第77号)

免許・資格

産業医科大学産業医学基本講座修了認定(産業医学ディプロマ)

米国ECFMG (Educational Commission for Foreign Medical Graduate)

試験合格

日本神経学会・てんかん学会 専門医・指導医

日本臨床神経生理学会 認定医、日本頭痛会 専門医

職歴

昭和62年 産業医大・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

平成 7年 日本健康倶楽部福岡支部(産業医)

平成 9年 産業医科大 神経内科助手、平成18年同講師

平成23年 産業医科大 神経内科准教授

平成26年 国際医療福祉大学 福岡保健医療学部教授

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)

平成29年 国際医療福祉大学 医学部神経内科教授 現在に至る

座長：水澤 英洋 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター
佐々木秀直 北海道大学大学院医学研究院神経病態学分野神経内科学教室

〈ねらい〉

日本神経学会・運動失調症の医療基盤に関する調査研究班・日本神経治療学会による脊髄小脳変性症(SCD)・多系統萎縮症(MSA)診療ガイドラインが刊行の運びとなった。わが国の指定難病制度による診療を念頭に、敢えて運動失調症ではなく痙性対麻痺を含むSCDとMSAを対象としている。また、他の神経変性疾患と異なるSCDの特徴、代表的疾患・病型の頻度や解説、MSA以外の孤発性SCDの分類に関わる国際動向と課題など、疾患の理解や診断に関わるClinical Questionも多い。治療に関しては、運動失調症状・徴候が中心であるが、パーキンソニズム、自律神経症状、精神症状などよくみる殆どの症候を網羅している。運動失調症候については薬物治療とリハビリテーションのみならず治験情報の探し方や脳刺激治療、再生医療、遺伝子治療など研究開発中の治療やケアと福祉についても紹介されている。此处では本書の最大限の活用法を紹介する。

共催：日本神経治療学会・厚労省
「運動失調症の医療基盤に関する調査研究」班

G-02-1 ガイドラインの概略と常染色体優性遺伝性SCD・痙性対麻痺



○高橋 祐二、水澤 英洋

国立精神・神経医療研究センター

脊髄小脳変性症(SCD)・多系統萎縮症(MSA)診療ガイドラインは、日本神経学会と厚生労働省運動失調班とにより、日本神経治療学会の協力を得て共同で作成された。対象は二次性小脳失調症を除いた遺伝性・孤発性SCDであり、MSA、痙性対麻痺(HSP)も含まれる。MINDS2016の作成方針に準拠しているが、希少疾患の特性を考慮し、MINDS2014にも準拠して個々のエビデンスレベルも記載している。

ガイドラインは、第一章：総論(疾患の定義、分類、全体の疫学)、第二章：疾患各論(遺伝性SCD・MSA・皮質性小脳萎縮症(CCA)・痙性対麻痺の臨床像・病因・病態・診断・鑑別診断・予後)、第三章：臨床症状・徴候(運動失調・錐体外路・錐体路・自律神経・認知機能・末梢神経・眼球運動・精神症候)、第四章：検査(血液・髄液・画像・神経生理・神経眼科・神経耳科・自律神経・遺伝子・その他)、第五章：診断・鑑別診断、第六章：治療・ケア(病態修飾・脳刺激・症状改善・合併症治療)、第七章：リハビリテーション・福祉サービスの七章の構成になっており、合計122項目のCQが設定されている。

特筆すべき点は、CCAに代わる新たな疾患概念としてIdiopathic Cerebellar Ataxia(IDCA)を提唱し、診断基準を明記した(第一章、第二章)、運動失調以外の症候(パーキンソニズム、自律神経症候)についても記載した(第三章)、遺伝子検査方法・遺伝カウンセリングについて記載した(第四章)、フローチャートを掲載し診断手順を提示した(第五章)、第三章と対応して、随伴症状に対する治療法も記載した(第六章)、エビデンスを提示してリハビリテーションの有効性を明記した(第七章)ことである。SCD・MSA診療ガイドラインは、MSA及びSCD・HSPに含まれる多くの疾患の日常診療に役立つと期待される。

一方、ガイドラインの改定に向けて、質の高いエビデンスの創出が必要である。そのために、運動失調症の患者レジストリJ-CATを活用したエビデンス創出を進める。重要な病型(SCA31, SCA1, DRPLA, CCAなど)については研究分科会を構成し、J-CATを活用した前向き自然歴研究を開始する。小児神経科・学会との連携で若年発症SCDの分子疫学を明らかにする。具体的なりハビリテーションのメニューに踏み込んだ検討を行う。CCA(IDCA)の実態を明らかにして、診断基準の検証を行う。エビデンスをガイドラインの改訂に反映し、運動失調症の診断・治療・ケアの質の向上を目指す。

【略歴】

1994年 東京大学医学部卒業
1994年 東京大学医学部附属病院内科研修医
1995年 三井記念病院内科研修医
1996年 東京通信病院神経内科専修医
1999年 東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻博士課程入学
2003年 東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻博士課程修了
2004年 東京大学医学部附属病院神経内科助教
2013年 国立精神・神経医療研究センター・病院・神経内科医長
2016年 国立精神・神経医療研究センター・病院・神経内科診療部長
現在に至る

G-02-2 本邦における常染色体劣性遺伝、X染色体連鎖性の失調症



○横関 明男¹、他田 正義²、
小野寺 理²

¹新潟大学大学院 医歯学総合研究科 臓器連関学寄附講座、
²新潟大学脳研究所 神経内科学

本邦における脊髄小脳変性症 (spinocerebellar denegeration, SCD) は、約1/3が遺伝性SCDであり、遺伝性SCDのうち約1割が常染色体劣性遺伝性 (autosomal recessive, AR)、およびX染色体連鎖性 (X-linked) である。すなわち、AR-SCDおよびX-linked SCDは、SCDの中で疾患頻度が低く、これらの疾患に出会う頻度が少ない点が、診断を難しくする大きな要因である。またAR-SCDは、疾患の種類が多数存在すること、AR-SCDの多くは若年発症であり、神経内科医が診察する成人期においては、すでに疾患の進行期であり、診断にヒントになりうる疾患に特異的な症候もすでに消失していることもある点も、AR-SCDの診断を難しくする要因である。

AR-SCDを始めとする遺伝性SCDの診断で、最も重要なことは家族歴、発症時期、初発症状とその後の経過を正確に把握することである。家族歴に関しては、患者の両親が血族婚であればAR-SCDを疑うことは容易であるが、AR-SCDにおいては患者が混合ヘテロ接合の遺伝子変異を有する場合には、両親は血族婚でないため注意が必要である。病歴聴取については、AR-SCDは幼小児期発症の疾患が多く、mental retardationを伴う疾患も存在することから、患者本人からの病歴聴取では診断に不十分な場合もあり、可能な限り両親や同胞からの病歴聴取が必須である。AR-SCDでは、眼球運動失行や網膜色素変性症、視神経萎縮などの眼の異常、不随意運動、聴力障害など疾患に特徴的な症候を合併することがあるため、その有無を念頭において病歴聴取も重要である。今回日本神経学会で作成したSCD・MSAガイドラインでは、SCDの各疾患に合併する特異的な徴候、および頻度の比較的高い疾患の概要がまとめられており、遺伝性SCDを疑った際には、このガイドラインを参照して病歴聴取を行うと、診断の手助けになる。また、低アルブミン血症や、 α -fetoprotein高値、ビタミンE低値など診断の手助けとなるバイオマーカーもまとめられており、有効活用していただきたい。

【略歴】

平成10年 島根医科大学医学部 卒業
平成10年 新潟大学医学部附属病院 内科研修医
平成11年 水戸済生会総合病院 内科研修医
平成12年 新潟大学医学部附属病院 神経内科(医員)
平成13年~15年 新潟大学脳研究所 神経内科 関連病院をローテート
平成16年 新潟大学大学院医歯学総合研究科分子細胞医学専攻(神経内科)
平成20年 同 修了(医学博士)
平成20年 新潟大学脳研究所臨床科学部門神経内科学分野(助教)
平成22年 脳神経センター阿賀野病院 神経内科(神経内科部長)
平成24年 新潟大学 医歯学系附置 臓器連関研究センター(特任准教授)
平成27年 新潟大学脳研究所 生命科学リソース研究センター(特任准教授)
平成28年 新潟大学大学院 医歯学総合研究科 臓器連関学寄附講座(特任准教授)
現在に至る

G-02-3 本邦における孤発性脊髄小脳変性症



○桑原 聡

千葉大学大学院医学研究院・神経内科学

脊髄小脳変性症・多系統萎縮症診療ガイドラインは2015年~2016年に作成され(作成委員長:水澤英洋、副委員長:佐々木秀直、以下委員11名)、2017年5月のパブリックコメントを経て2018年に正式に公表される(本学術大会時には出版されている)。対象は遺伝性脊髄小脳変性症(常染色体優性遺伝、常染色体劣性遺伝、X連鎖性遺伝、ミトコンドリア遺伝)、孤発性脊髄小脳変性症(多系統萎縮症、皮質性小脳変性症)、家族性痙性対麻痺であり、ミトコンドリア病、反復発作性失調症、小脳低形成にも言及されている。本邦における脊髄小脳変性症(SCD)全体の有病率は人口10万人あたり18.6名と推定されており、2/3が孤発性、1/3が家族性SCDである。さらに孤発性SCDの2/3異常が多系統萎縮症(MSA)であることから、MSAが全体の約半数を占める。

ガイドライン作成中の議論の一つとして皮質性小脳萎縮症(CCA)の疾患概念が問題となった。もともとCCAはMarieらにより提唱された晩発性皮質性小脳萎縮症に始まる病理学的概念であり、わが国では孤発性SCDの中でMSAでない純粋小脳型SCDとしてCCAの名称が使用されてきたが、欧米では「CCA」はほとんど使用されていない。またMSAの初期、家族歴が明らかでないSCA6/31、免疫介在性運動失調症がCCAと診断された一群に混在していることも確かであるが、これらが除外された緩徐進行性のSCDが存在することは確かであり、本ガイドラインではCCAに代わって、特発性運動失調症(idopathic cerebellar ataxia: IDCA)の名称が提唱されている。

本ガイドラインでは各疾患の解説とともに、疾患横断的に、臨床徴候(合併する錐体路徴候、パーキンソンズム、末梢神経障害、精神症状まで)、検査(血液・髄液、神経画像、電気生理検査、神経眼科・耳科学的検査、自律神経検査、遺伝子検査)、治療・ケア、カウンセリング、リハビリテーション、福祉サービスまでを網羅している。日常診療の中でどのように診断・鑑別診断を行い、対症療法を考え、ケアを提供するかについての包括的な診療ガイドラインとなっている。本講演ではそのエッセンスを紹介する。

【略歴】

1984年 3月 千葉大学医学部卒業
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
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】

臨床神経学、神経免疫学、臨床神経生理学
[学会活動歴など]
日本神経学会(理事)、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)、日本内科学会(評議員)、Peripheral Nerve Society(理事)
J Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry(副編集長)、J Neurol Sci(Editorial board)
Cochrane-Database Systematic Review(Chief reviewer, Treatment for POEMS syndrome)
日本神経学会診療ガイドライン作成委員:「ギラン・バレー症候群」、「CIDP/MMN」、「筋萎縮性側索硬化症」、「脊髄小脳変性症・多系統萎縮症」

G-02-4 運動失調症の薬物療法

○花島 律子

鳥取大学病院 脳神経内科学分野



SCD・MSA診療ガイドラインでは、「運動失調に対する対症療法にはどのようなものがあるか」というCQが設けられ、主に薬物治療についての報告をまとめている。ご存じのように脊髄小脳変性症および多系統萎縮症には現時点では根治療法はなく、対症療法としても運動失調の症状を消失させるような治療は残念ながら存在していない。したがって、強いエビデンスがある薬物や強く推奨できる使用法などは殆どなく、本邦では保険適応外の薬物でのトライアルの紹介を含んだものとなっている。

本邦で保険適応がみとめられている薬物は、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン(TRH)誘導体のプロチレリン酒石酸塩水和物(ヒルトニン®)注射薬とタルチレリン(セレジスト®)内服薬のみである。両者とも本邦において、多施設共同プラセボコントロール二重盲検試験が行われている。プロチレリンでは多施設共同プラセボコントロール二重盲検試験が小脳型運動失調症患者256例に対して行われ、効果がプラセボより認められ、タルチレリンでは多施設共同プラセボ対照二重盲検クロスオーバー試験が、脊髄小脳変性症427例に対して行われ症状進行の遅延効果ならびに症状の改善効果が示されている。

本邦で保険適応ない薬剤では、セロトニン前駆物質、リルゾール、リチウム、アセチルカルニチン、分岐鎖アミノ酸(BCAA)などは少数のランダム化二重盲検プラセボ対照試験で小脳失調症状の改善が得られたという報告はある。また、塩酸ブスピロン、D-サイクロセリン、プレガバリンなどの可能性も報告されている。いずれも、患者数が数十人の小規模のトライアルでありエビデンスレベルの高いものは海外においてもみられていない。

このほか、非薬物療法では、経頭蓋磁気刺激、深部脳刺激法、リハビリ療法などが提案されているが、強化リハビリテーションの短期間の効果が示されている。

【略歴】

横浜市立大学医学部卒業
 虎の門病院内科ジュニアレジデント、東京大学医学部神経内科入局
 平成7年~11年 東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻博士課程
 平成13年~15年 トロント大学トロントウエスタン病院 留学
 平成15年12月 東京大学大学院医学系研究科研究拠点形成特任助手
 平成19年5月 東京大学医学部神経内科助教
 平成26年4月 北里大学医学部神経内科講師
 平成28年3月 北里大学医学部神経内科診療准教授
 平成29年4月 鳥取大学医学部脳神経医学講座脳神経内科学分野教授

医学博士 認定内科医 神経学会専門医・指導医、
 日本臨床神経生理学会認定医
 日本神経学会代議員、日本臨床神経生理学会理事
 日本パーキンソン病・運動障害疾患学会(MDSJ)役員
 日本神経治療学会代議員
 Brain stimulation Editorial board

G-02-5 脊髄小脳変性症に対するリハビリテーション

○三浦 教一

社会医療法人大道会森之宮病院 リハビリテーション部 作業療法科



厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)の運動失調症の医療基盤に関する調査研究班(水澤英洋班長)において「脊髄小脳変性症(SCD)・多系統萎縮症診療ガイドライン」が策定され、リハビリテーションに関連した項目として、理学療法(以下PT)、作業療法(以下OT)、言語聴覚療法(以下ST)、摂食嚥下療法に対するclinical question(CQ)が取り上げられた。

PT・OT・STに関するCQは「どのような練習を行うのが良いか、その効果は?」と設定され、包括的かつ十分な介入が推奨されている。本邦でのランダム化比較試験(Miyai I et al. Neurorehabil Neural Repair. 2012;26:515-22)を含むいくつかの介入研究でも小脳性運動失調や日常生活動作の改善が報告されている(Ilz W, et al. Cerebellum. 2014;13:248-68, Milne SC, et al. Neurorehabil Neural Repair. 2017;31:609-22)が、データの蓄積は少なく、推奨グレードはそれぞれ1B、1C、1Cである。

そこで、このシンポジウムでは療法士としての立場から、具体的な介入プロセスを報告し、脊髄小脳変性症に対するリハビリテーションのあり方について議論したい。当院では機能障害の個性とともに、患者の活動や参加、環境についても、その方固有のものがあるため、両者を踏まえたテーラーメイドなリハビリテーションを提供することを心がけている。具体的な介入方法としては、まず入院時、患者の生活の状況や環境を確認し、医師・看護師・療法士と本人・ご家族で入院時カンファレンスを実施する。そこで今回の入院で環境やその方の状況に合わせた具体的なADLや機能の目標を設定し、効果を測定するためのできるだけ客観的なアウトカム指標も確認する。実際のPT・OT・STの中ではADLや生活の中にどのように反映させるかを意識しながら、姿勢や筋力(持久力を含めた)などの機能面へのアプローチと具体的で適切な代償手段へのアプローチをバランスよく実践する。また、退院前には実際の環境で可能かどうかを吟味し、かつ段階的な難易度を設定した(shaping)自主練習を提案している。退院時カンファレンスも実施し、入院時に設定した目標に対する成果を確認しているこれらの工夫を実際のケースを提示しながら示していきたい。

【略歴】

2001年 桃山学院大学 経済学部経済学科 卒業
 2001年 阪奈リハビリテーション専門学校 作業療法学科 入学
 2004年 阪奈リハビリテーション専門学校 作業療法学科 卒業
 2004年 社会医療法人 大道会 ポバース記念病院
 リハビリテーション部作業療法科 入職
 2006年 社会医療法人 大道会 森之宮病院
 リハビリテーション部作業療法科へ異動
 2010年より 社会医療法人 大道会 森之宮病院
 リハビリテーション部作業療法科 主任

座長：西野 一三 国立精神・神経医療研究センター
神経研究所疾病研究第一部
清水 潤 東京大学医学部附属病院神経内科

〈ねらい〉

筋炎は骨格筋を障害臓器とする自己免疫疾患であり、臨床像、筋炎自己抗体、筋病理所見により特徴づけられる。近年、患者の血清中には、さまざまな筋炎自己抗体が存在し、抗体の種類と臨床像が密接に関係することが明らかになった。また、従来、筋炎では特徴的な病理所見が知られ、筋破壊機序との関連が推定されてきたが、筋炎の病理像と自己抗体との関係も明らかになりつつある。一方、近年、封入体筋炎においても自己抗体が存在することが明らかなり、抗体の臨床的意義、病態における意義に関する知見ふえつつある。本シンポジウムでは、国内の筋炎の臨床、自己抗体、病理のエキスパートを集め、筋炎理解の最前線をわかりやすく説明することを目的にする。

S-01-1 筋炎の分類

○西野 一三

国立精神・神経医療研究センター 神経研究所
疾病研究第一部



The classification of myositis proposed by Bohan and Peter in 1975, which divides myositis simply into two subclasses, polymyositis (PM) and dermatomyositis (DM), depending on the presence or absence of skin rash, has long been used in myositis field, and is still widely used by rheumatologists and dermatologists. In contrast, histology-based classification, which divides myositis into: 1) PM, 2) DM, 3) immune-mediated necrotizing myopathy (IMNM), and 4) inclusion body myositis (IBM), in addition to nonspecific myositis, is more widely used by neurologists. Histologically, PM is defined as a myositis characterized by the cytotoxic T-cell invasion to the endomysium surrounding and invading into non-necrotic muscle fibers that express MHC-I. Exactly the same lymphocyte infiltration pattern is seen also in IBM but IBM additionally shows rimmed vacuoles. If the histological criteria of PM are strictly applied, there seem to be almost no PM cases. The most frequent subtype of myositis is IMNM which shows active necrotic and regenerating process in muscle fibers with only scarce mononuclear cell infiltration. Recent studies indicate that typical DM muscles express genes downstream to type I interferon while myositis associated with anti-ARS autoantibodies do not. Therefore, now it is proposed that DM and anti-ARS myopathy should be separated as a new subclass.

【略歴】

1989年 京都大学医学部卒業、京都大学医学部附属病院神経内科・研修医
1990年 和歌山赤十字病院神経内科・研修医
1992年 東京都立神経病院神経内科・医師
1994年 国立精神・神経センター(現・国立精神・神経医療研究センター [NCNP]) 神経研究所 微細構造部・流動研究員
1998年 コロンビア大学神経内科・博士後研究員
2000年 NCNP神経研究所 微細構造研究部・室長
2001年 NCNP神経研究所 疾病研究第一部・部長(現職)
2015年 NCNPメディカルゲノムセンター ゲノム診療開発部/臨床ゲノム解析部・部長(併任)

客員教授：

早稲田大学理工学術院、山梨大学医学部、國立交通大學生物科技學系(台湾)、マヒドン大学医学部シリラート病院(タイ)

国際誌編集委員：

Neuromuscular Disorders、Journal of the Neurological Sciences、Therapeutic Advances in Neurological Disorders等

学会役員：

Asian Oceanian Myology Center (Vice President)、TREAT-NMD Alliance (Executive Board)、World Muscle Society (Executive Board)、日本神経学会および日本神経治療学会代議員、日本筋学会理事。

受賞歴：

2002年 循環器学研究振興財団・内田賞
2009年 日本神経学会賞

5月23日(水) 9:50~11:50

第1会場(さっぽろ芸術文化の館1F ニトリ文化ホール)

S-01-2 抗ARSミオパチー

○鈴木 重明

慶應義塾大学医学部 神経内科



Aminoacyl-tRNA synthetase (ARS) に対する自己抗体は筋炎に加えて間質性肺炎、関節痛、皮疹など多彩な臨床像が特徴的であり anti-synthetase syndrome と総称されている。ただし、現行の筋病理診断には抗ARS抗体が陽性となる筋炎(抗ARSミオパチー)に該当する病型は存在しない。近年、抗ARSミオパチーに特徴的な筋病理所見が、我々の研究グループを含め、複数の論文で報告された。筋線維の壊死が筋束周囲を中心に認められる、perifascicular necrosis が特徴的であり、抗ARSミオパチーを炎症性筋疾患の中で固有の病型として捉える考え方が主流になりつつある。Anti-synthetase syndrome の臨床像は診療科により異なる可能性があり、筋生検が行われていない場合が多い。神経内科領域から筋病理診断を施行した抗ARSミオパチーの特徴を明らかにした(Noguchi E et al. JAMA Neurol 74:992-999, 2017)。

2010年から2014年に筋炎の統合的診断プロジェクトに登録された症例の中で封入体筋炎を除く炎症性筋疾患は387例であった。抗ARS抗体はRNA免疫沈降法で測定し51例(13%)で陽性であり、女性は61%、平均年齢60歳であった。臨床像はMMT 3/5以下の重篤な四肢筋力低下27%、頸部筋力低下33%、嚥下困難29%、筋萎縮29%、筋痛45%で認めた。また筋外症状に関して発熱39%、皮疹67%、関節痛41%、レイノー現象8%、間質性肺炎67%で認めた。危険因子は先行感染20%、スタチン内服2%、悪性腫瘍12%、膠原病16%であった。血液所見はCK平均4288 IU/L、CRP高値61%、抗核抗体陽性(x160以上)12%であった。Luminex assayによるHLA-DRB1 genotypingでは、健康人コントロールと比較して有意な遺伝子型を認めなかった。抗体検出に関してRNA免疫沈降法で同定した抗OJ抗体はimmuno-dot assay (EUROLINE)では検出できなかった。筋病理では47%でperifascicular necrosisの所見を認めた。抗原のサブタイプはJo-1 15例、OJ 14例、PL-7 12例、EJ 5例、PL-12 4例、KS 1例であった。抗OJ陽性例は頸部筋力低下や嚥下困難を伴う重篤な筋症状の頻度が高かった。治療はステロイドを中心とした複数の免疫療法が行われ、65%の症例で筋症状に対して有効であった。治療選択や生命予後については間質性肺炎が大きな要因であった。

【略歴】

職歴

1993年 慶應義塾大学内科教室入室(研修医)
1995年 川崎市立川崎病院内科勤務
1996年 慶應義塾大学伊勢原慶應病院内科勤務
1997年 慶應義塾大学医学部助手(内科学・神経)
2003年 ニューヨーク医科大学Department of Cell Biology and Anatomy留学
2007年 慶應義塾大学専任講師(内科学・神経)

学会活動

日本内科学会、日本神経学会、日本脳卒中学会、日本脳循環代謝学会、日本神経免疫学会、日本神経治療学会、日本神経感染症学会、日本頭痛学会、日本臨床神経生理学会

専門領域

臨床: 神経免疫疾患全般、重症筋無力症、炎症性筋疾患(壊死性ミオパチー)
研究: 重症筋無力症、炎症性筋疾患における自己抗体、自己反応性T細胞とHLA
慶應義塾大学医学部神経免疫グループ
(3号館北棟4階, Room 411, <http://www.keio-med.jp/neurology/nig/index.html>)

受賞

2006年11月 慶應医学三四会奨励賞
2009年 4月 内科学会奨励賞
2014年 9月 日本神経免疫学会創世賞
2016年11月 2015年度日本神経治療学会活動賞

S-01-3 悪性腫瘍と筋炎(癌合併筋炎)

○清水 潤

東京大学医学部附属病院 神経内科



筋炎は、皮膚筋炎、壊死性筋症、非特異的筋炎、(病理)多発筋炎に分類される。癌合併筋炎は、1世紀近く前より知られており、その中には壊死線維の多発する症例(今で言う壊死性筋症)の存在が指摘されていた。その後、多数の疫学検討により癌と筋炎の関連性が確立されてきた歴史がある。近年、筋炎症例の約75%で、15種類以上のさまざまな筋炎特異抗体が出現していることが知られた。筋炎特異抗体は、個人に一種類の抗体が出現し、特徴的な臨床像と関連するため、筋炎の発症病態に密接に関係する。現在、悪性腫瘍に関連する抗体として、皮膚筋炎に主に出現する抗TIF-1 γ 抗体と抗NXP-2抗体、壊死性筋症に出現する抗HMGR抗体が知られる。講演では、演者の施設のデータを中心に紹介する。

連続症例349例中、癌合併筋炎は75例(21%)で、内訳は、皮膚筋炎47例、非特異的筋炎19例、壊死性筋症8例、病理多発筋炎1例であった。原発癌の上位3つは胃(16)、肺(13)、乳腺(12)で、72%は進行癌であった。抗TIF-1 γ 抗体は349例中の44例で陽性(13%)で、うち37例(84%)で癌の合併を認めた(p<0.001)。また、75例の癌合併筋炎のうち、36例が抗TIF-1 γ 抗体が陽性で、抗TIF-1 γ 抗体は癌合併筋炎の約半分、癌合併皮膚筋炎の8割で陽性であった。また、抗TIF-1 γ 抗体陽性癌合併筋炎の97%(35例)は、筋炎発症の1年以内に癌がみつかり、癌と筋炎の間に密接な関係があった。臨床像の特徴は、高齢、男性優位、嚥下障害で、筋組織では、筋内鞘の血管への補体沈着による虚血所見が特徴的であった。抗TIF-1 γ 抗体は癌の合併に高頻度で密接に関係し、筋炎発症に補体による小血管の破壊が関与していた。

一方、抗TIF-1 γ 抗体陰性の癌合併筋炎のうち、壊死性筋症が優位に高頻度であった(p=0.02)。癌合併壊死性筋症の中では、抗HMGR抗体陽性筋炎が71%を占め、進行癌が86%であった。筋組織では血管への補体沈着はなかった。別シリーズでの抗HMGR抗体陽性筋炎連続33例の検討では、癌合併は12例(36%)、3年以上前の癌既往は3例であり、癌合併筋炎はスタチンの服用7例(21%)より、高頻度であった。92%は、1年以内に癌を合併しており、83%は進行癌であった。抗HMGR抗体陽性筋炎の中では、癌合併がスタチン服用と同様に筋炎発症のトリガーの一つとして関与している可能性も考えられた。

【略歴】

1985年 東京大学医学部卒業
1995年 Otago, University, (Dr Hitoshi Nukada) Research fellow,
1997年 Mayo Clinic, (Dr Peter James Dyck) Visiting clinician
1998年 国立療養所下志津病院勤務
1999年 東京大学医学部附属病院神経内科助手
2007年 同講師
2015年 同准教授

S-01-4 封入体筋炎

○山下 賢

熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学



孤発性封入体筋炎(sIBM)は、50歳以上の高齢者に好発する炎症性筋疾患であり、本邦でもその患者数は急増しており、今後看過できない疾患と考えられる。本疾患は、手指屈筋や大腿四頭筋の非対称性の筋力低下と筋萎縮を特徴とし、病状の進行につれて半数以上に嚙下障害を合併し、7~8年で車椅子状態となる。現時点でsIBMの治療法は未確立であり、ステロイドや免疫グロブリン大量静注療法は無効な難治性疾患である。

sIBMの筋病理像として、一般的な筋原性変化に加えて炎症所見と筋変性所見の混在が挙げられる。炎症所見として、筋線維の壊死・再生像と筋内鞘への単核球浸潤が特徴的であり、非壊死線維へのCD8陽性T細胞の侵入や包圍像がみられる。一方、筋変性所見として縁取り空胞線維に加えて、TAR DNA-binding protein of 43 kDa (TDP-43)や選択的オートファジーに関与するp62の筋線維内凝集が高頻度にみられ、sIBMの病理学的指標と考えられる。

2011年にsIBM患者血漿中に分子量約43 kDaの骨格筋蛋白を認識する自己抗体が存在することが報告され、2013年にこの標的抗原がcytosolic 5'-nucleotidase 1A (NT5C1A)であることが明らかにされた。これまでに種々の本抗体検出法に関する報告があり、我々が開発したセルベースアッセイ法を含めて本抗体測定はその特異度の高さからsIBMの診断に有用と考えられている。

sIBMの病態に関して自己免疫機序と変性機序の両面から精力的に研究が進められているが、結論には至っていない。炎症と変性のクロストークを解明する端緒と期待されるのが、上記の抗NT5C1A自己抗体である。本抗体陽性患者では球麻痺や顔面筋障害、呼吸筋障害などの運動機能障害がより強く、さらに致死率が高く、病理学的にシトクロムオキシダーゼ染色欠損線維の頻度が高いことが明らかにされた。我々の筋病理学的解析では、タイプII筋線維優位の筋萎縮が本抗体陽性患者では顕著であった。またin vitroおよびin vivo受動免疫実験において、抗原であるNT5C1Aの発現低下とp62の発現増加、筋線維内凝集をもたらしことを明らかにした。すなわち、本抗体は直接的に筋変性を誘導する可能性が推測される。sIBMの病態は少しずつ解明されつつあるが、「炎症が先か」、あるいは「変性が先か」という最大の謎は未解明のままである。sIBMにおける抗NT5C1A抗体の病因的意義を明らかにすることはこの謎を解き明かす鍵となることが期待される。

【略歴】

平成 7年3月 熊本大学医学部医学卒業
平成 7年4月 熊本大学医学部附属病院 第一内科 研修医
平成11年4月 熊本大学大学院 医学研究科博士課程 入学
平成15年3月 熊本大学大学院 医学研究科博士課程 修了、学位取得
平成16年4月 米国コロンビア大学 神経内科 博士研究員
平成21年4月 熊本大学大学院医学薬学研究部 神経内科 特任助教
平成25年4月 熊本大学大学院生命科学研究部 神経内科 講師
平成26年6月 熊本大学大学院生命科学研究部 神経内科 准教授

S-01-5 皮膚筋炎

○室 慶直

名古屋大学大学院医学系研究科 皮膚結合組織病態学



皮膚筋炎(DM)は皮膚と筋肉を病変の主座とする膠原病であるが、二大合併病態である悪性腫瘍と間質性肺炎が生命予後に直接関係することは周知の事実である。また、直接、生命予後に関わる事は多くない筋病変も、治療のタイミングが遅れると筋力の回復は難しい事も多く、QOLの大きな低下を招くこととなる。やはりDMは早期診断とその後の適切な対応が迅速に求められる疾患であるといえる。DMを見逃さないために理解しておきたい重要なポイントを皮膚と自己抗体の観点からまとめてみたい。

1) 皮膚の多様性

厚生省の診断基準や、最近発表されたEULAR/ACRの分類基準においても採用されている皮膚は、ヘリオトロープ疹やゴットロン徴候・丘疹にとどまる。しかし、実際の患者さん中出现する皮膚はそれらのみだけでなく、実は非常に多彩であり、それらを理解しておく事は診断の手助けとなる。たとえば耳前部、前額部の不整形紅斑や頬部の蝶形紅斑の方が、ヘリオトロープ疹より目立つような症例も意外と多い。また内眼角の紅斑も比較的DMに特徴的である。ヘリオトロープ疹やゴットロン徴候が見られないからといって、迂闊にDMを否定しないことが重要である。ゴットロン徴候と爪囲紅斑、爪上皮出血点といった血管性病変を同時に見た時はDMで間違いのないとも言われる。それら皮膚の複数が同一の患者さんに併存することを確認することで、診断をより確からしくすることができる。

2) 自己抗体と病型分類

DMの臨床が近年大きく様変わりしてきた点として、さまざまな疾患特異自己抗体によって病型分類が可能になったことが挙げられる。2014年1月に抗ARS抗体の検査が保険適用を受け、さらには2016年10月に抗MDA5抗体、抗TIF1抗体、抗Mi-2抗体の3つが保険取載された。特に後者3種の抗体は多発筋炎(PM)よりDMで見つかることが多い。これらの抗体を測定することにより、DM/PMの自己抗体陽性率は7割程度まで向上するとも言われており、各抗体の臨床的意義を知っておくことは非常に有用である。我々は以前より、上記の抗体を含む筋炎特異/関連抗体の多くをELISAで測定できる系を開発しており、それも含めDM特異抗体/関連抗体についてオーバビューしてみる。

【略歴】

昭和60年 3月 東京慈恵会医科大学卒業
昭和60年 5月 岐阜県立多治見病院 臨床研修医
昭和61年 4月 名古屋大学医学部大学院入学(皮膚科学専攻)
昭和63年 5月 名古屋大学理学部分子生物学科(岡崎恒子教授) 国内留学
平成 4年 9月 米国カリフォルニア州スクリプス研究所 自己免疫疾患センター(Eng M. Tan教授) 研究助手
平成 6年10月 名古屋大学医学部附属病院皮膚科 助手
平成10年 2月 名古屋大学医学部附属病院皮膚科 講師
平成12年 4月 名古屋大学大学院医学研究科運動・形態外科学講座 皮膚結合組織病態学分野 助教授
平成18年 4月 同 准教授
<所属学会および学会活動>
日本リウマチ学会(評議員、専門医、指導医)、日本アレルギー学会(専門医、指導医)、日本皮膚科学会(専門医)、日本研究皮膚科学会(評議員)、日本疲労学会(評議員)、日本シェーグレン症候群学会、日本皮膚アレルギー学会、日本臨床免疫学会、東海膠原病研究会(世話人)、東海シェーグレンカンファレンス(世話人)、東海血管炎研究会(世話人)、東海漢方研究会(世話人)
<公的研究班活動>
自己免疫疾患に関する調査研究班(上阪班) 班員

座長：瀧山 嘉久 山梨大学大学院総合研究部医学域
神経内科学講座
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

〈ねらい〉

痙性対麻痺は、病的にきわめて多様性に富む疾患群である。このシンポジウムでは、(1)構築されて10年を越えるJASPACの活動により、本邦の遺伝性痙性対麻痺について分かったこと(本邦HSPの分子疫学、新規病因遺伝子の同定など)と分からないこと(未同定の病因遺伝子など)、(2)全国規模の治療研究を推進中のITB療法、(3)アルコール性ミエロパチーと栄養障害の最新情報、(4)HAM研究の最近の進歩についてdiscussionすることがねらいである。

S-02-1 Japan Spastic Paraplegia Research Consortium: 分かったこと、分からないこと



○高 紀信¹、石浦 浩之²、一瀬 佑太¹、
田中 真生³、三井 純^{2,3}、JASPAC⁴、
辻 省次^{3,5}、瀧山 嘉久¹

¹山梨大学神経内科学講座、²東京大学神経内科学講座、
³東京大学分子神経学講座、⁴Japan spastic paraplegia
research consortium、⁵国際医療福祉大学大学院

遺伝性痙性対麻痺(Hereditary spastic paraplegia: HSP)は緩徐進行性の下肢痙縮と筋力低下を主徴とする神経変性疾患群である。遺伝形式から常染色体優性遺伝性、常染色体劣性遺伝性、X連鎖遺伝性に分類されている。また臨床症状から、基本的には痙性対麻痺をきたし、時に上肢の腱反射亢進や膀胱直腸障害を伴う純粋型と、随伴症状(ニューロパチー、脳梁菲薄化、小脳失調など)を伴う複合型に分類されている。HSPは遺伝子または遺伝子座が同定されたものに番号が付与されておりSPG1-79まで報告されており、遺伝学的に多様であることが分かっている。本邦では2006年に厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服事業「運動失調症に関する調査研究班」においてHSPの全国調査とゲノム解析をリンクさせた多施設共同研究であるJASPACを立ち上げ、現在当科で事務局を担当している。このプロジェクトの目的は、全国的なゲノムリソースの収集を行い、網羅的なゲノム解析により遺伝子診断サービスを提供するとともに、本邦HSPの分子疫学と自然歴を明らかにし、HSPの病態機序の解明と治療法の開発を目指すことである。JASPACではこれまでに500以上の家系を集積し、順次遺伝子診断を進めている。現在までに既知の遺伝子変異を抽出できたのは229例である。家系図から遺伝形式を類推し統計を取ったところ、常染色体優性遺伝性ではおよそ70%、常染色体劣性及び孤発性では50%であった。頻度としてはSPG4が127例と最も多く、家系図からは孤発例のため新生突然変異や低浸透率の優性遺伝性または劣性遺伝性と考えた症例にも混じっていた。以降は優性遺伝性ではSPG3Aが15例、SPG31が14例、SPG10が13例となっており、劣性遺伝性ではSPG11が17例で最多であり、そのほかは5例以下のまれなタイプが散見された。JASPACではこれまでにSPG9、SPG55、SPG76、*LYST*などの新規変異を見出してきた。また、JASPACでは病態解析のためにも既知の遺伝子診断がつかなかった症例のゲノム解析データを用いて新規の原因遺伝子の同定にも取り組み、現在、複数の新規の原因遺伝子候補を抽出している。HSPは遺伝学的にも臨床学的にも多様な疾患であり、網羅的な遺伝子解析、全国的な症例の集積が必要であり、今後もJASPACによる家系集積を継続していきたい。

【略歴】

2009年 山梨大学医学部医学科卒業
2011年 山梨大学神経内科学講座入局
2015年 山梨大学大学院医学工学総合研究部卒業
2016年 山梨大学医学部診療助教
現在は脊髄小脳変性症、遺伝性痙性対麻痺の分子遺伝学的研究を行い、JASPAC事務局を担当している。
新規の原因遺伝子の同定から新規治療ターゲットを同定していきたいと考えている。

S-02-2 遺伝性痙性対麻痺へのITB療法



○一瀬 佑太¹、高 紀信¹、
石浦 浩之²、戸田 達史²、
辻 省次³、瀧山 嘉久¹、JASPAC⁴

¹山梨大学大学院総合研究部医学域神経内科学、²東京大学大学院医学系研究科神経内科学、³東京大学大学院医学系研究科分子神経学、⁴Japan Spastic Paraplegia Research Consortium

髄腔内バクロフェン(Intrathecal baclofen: ITB)療法は、本邦では2006年に認可された、脳脊髄疾患に由来する重度の痙性麻痺に対する治療法であり、遺伝性痙性対麻痺(Hereditary spastic paraplegia: HSP)もその代表である。

我々は、ITB療法導入後の純粋型痙性対麻痺5例において、ITB療法導入前、導入後平均19ヶ月時点と38ヶ月時点で、両側の股関節、膝関節、足関節、計6カ所の平均Ashworth scale、10メートル歩行における歩様・歩数・歩行時間、自動運動による下肢関節(股関節、膝関節、足関節)可動域の3項目に関する評価を行ない、ITB療法の治療効果について検討した。当科で独自に作成した症状自己評価スケールを参考評価項目とした。その結果、導入後初回評価時点では下肢平均MAS、下肢関節可動域、10メートル歩行の歩数、歩行時間ともほぼ全例で改善を認めた。痙縮の改善に伴う筋痛や筋痙攣頻度の軽減や、睡眠の質の改善を得た症例もあり、これらの点は症状自己評価スケールに反映されていた。しかし、38ヶ月時点では下肢平均MASは全例で改善を維持していたものの、10メートル歩行での改善維持は1例のみであった。関節可動域の改善度と歩行速度、歩幅の改善度は相関しなかった。

この検討により、遺伝性痙性対麻痺患者においてITB療法による長期の抗痙縮効果が確認されたものの、ITB療法が痙性対麻痺患者のADLやQOLの改善に長期に寄与するには、痙縮の改善を得るだけでなく、歩様の改善が維持されるよう投与量を調節することが望ましいと考えられた。

そこで、現在我々はさらに多数の症例の臨床評価を行うため、既にITB療法を導入されている患者と未だ導入していない患者の比較研究を立案し、全国多施設共同研究として動き出している。この研究では、全国のITB療法導入済HSP患者50例とITB療法非導入HSP患者50例において、Spastic Paraplegia Rating Scale (SPRS)、健康関連QOLの国際的評価尺度であるSF-36v2、当院作成の症状自己評価票の3つをスコアリングして評価し、各スコアと罹病期間やITB療法投与量の関連、病型毎の比較などを行い、遺伝性痙性対麻痺に対するITB療法の最適化を目指した検討を行いたいと考えている。

【略歴】

2010年 山梨大学医学部医学科卒業
2012年 山梨大学医学部神経内科入局
2017年 山梨大学大学院総合研究部医学域博士課程修了

S-02-3 アルコール性・栄養欠乏性ミエロパチー



○小池 春樹

名古屋大学院医学系研究科 神経内科

脊髄障害(ミエロパチー)は様々な原因によって生じることが知られており、病歴、臨床症候、血液・髄液検査所見、電気生理学的検査所見、画像所見などに基づいて総合的に診断をおこなう。アルコール依存症の患者で生じるミエロパチーは、いわゆるアルコール性ミエロパチーとして古くから知られてきた。アルコール性ミエロパチーの原因としてよく知られているものはエタノールまたはその代謝産物による神経系への直接障害であり、Sageらが1984年に発表した5例の報告が特に有名である。これらの症例の栄養状態は良好であり、著明な肝障害も見られなかったことからアルコールの直接障害によるミエロパチーが注目されるようになった。しかし、アルコール依存症の患者では肝硬変や栄養欠乏が高頻度に見られることが知られており、これらの要素もミエロパチーを引き起こす原因となり得る。肝硬変患者では門脈から体循環への短絡路(シャント)を経由して、肝臓で代謝されるはずの有毒物質が脊髄に作用してミエロパチーが生じることがあり、肝性ミエロパチーとして報告されている。また、ミエロパチーは葉酸、ビタミンB12、ビタミンE、銅などの欠乏も原因となりうる。アルコール依存症の患者では偏食や吸収不良や体内での代謝異常などが原因となって様々な栄養障害が起こりうることから、アルコール関連のミエロパチー患者ではこれらの栄養欠乏の可能性も念頭に入れる必要がある。特に葉酸欠乏はアルコール依存症患者では高頻度に見られることが知られている。このように、いわゆる"アルコール性ミエロパチー"は原因が多彩であることを念頭に置いて、不可逆的な変化が生じる前に的確な診断をして治療介入する必要がある。

【略歴】

平成 元年 4月 東北大学医学部入学
平成 7年 6月 春日井市民病院臨床研修医
平成 9年 4月 愛知県済生会病院神経内科医員
平成10年 4月 名古屋大学大学院 医学系研究科入学
平成14年 4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者
平成20年10月 名古屋大学医学部附属病院 病院助手
平成21年 4月 名古屋大学医学部附属病院 病院助教
平成25年 2月 名古屋大学医学部附属病院 病院講師
平成26年 4月 名古屋大学医学部附属病院 講師
平成28年 1月 名古屋大学大学院医学系研究科 准教授

所属学会

日本神経学会(代議員)、日本内科学会、日本末梢神経学会(理事)、日本自律神経学会(評議員)、日本神経免疫学会、日本神経病理学会、日本老年医学会、日本神経治療学会、Peripheral Nerve Society、International Society of Amyloidosis

その他: Nutrition, Editorial Advisory Board

賞罰

2012年12月 2日 愛知県難病研究者表彰
2012年 9月29日 第29回日本神経免疫学会学術集会 学会賞
2015年 9月18日 第26回日本末梢神経学会学術集会 学会賞
2017年 7月11日 2017 PNS Annual Meeting Jonathon Pembroke Prize

S-02-4 患者レジストリが支えるHTLV-1 関連脊髄症 (HAM) 研究の最近の進歩



○山野 嘉久^{1,2}

¹ 聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター 病因病態解析部門、² 聖マリアンナ医科大学大学院 先端医療開発学

HTLV-1関連脊髄症 (HAM) は、全国の患者数が約3000名と希少疾患であり、治療薬開発に必要な臨床情報が不足している。この問題を解決するため、我々は2012年よりHAM患者レジストリ「HAMねっと」を開設し、現在500名超の登録者を擁する世界に類のない貴重な情報基盤を構築し、リアルワールドデータとしての安定的な前向き臨床情報の収集に成功している。

この中で、HAMの症状の進行パターンは3つに層別化されることが統計学的に示され、さらに患者のバイオレポジトリを用いて、層別化に有用なバイオマーカーとそのカットオフを同定し、臨床経過とバイオマーカーに基づく疾患活動性の分類基準を提案した。またHAMの治療実態も明らかとなり、これまで乏しかった治療薬に関するエビデンスも得られた。特にステロイド薬の維持療法は、保険未承認で必ずしも浸透していないが、その進行抑制効果に関するエビデンスが得られたことから、現在、疾患活動性別のステロイド薬の有効性と安全性に関する検証の第2b相試験 (医師主導治験) を、疾患活動性マーカーの前向き検証と合わせて実施している。これはHAMの疾患活動性に応じた層別化治療を実現し、HAMの治療アルゴリズムに革新をもたらすと期待される。

一方、ステロイド治療はHAMの進行抑制効果はあるが、寛解導入や治癒は困難であることも示され、より根本的な治療薬開発を要する。我々は抗CCR4抗体がHAMのHTLV-1感染細胞を標的とした根本的な治療薬になり得ると判断し、2013年11月より抗CCR4抗体療法の第1/2a相試験を医師主導治験として開始した。治験の進捗は順調で、安全性、有効性の確認が終了し、画期的な新薬の実用化の可能性がみえてきた。さらにHAM患者は生命予後が悪く、その死因として成人T細胞白血病 (ATL) の合併が特徴的であることがHAMねっとより判明したが、抗CCR4抗体療法がATLの発症予防をもたらす可能性も示された。またHAMの治療に不可欠なリハビリテーション療法として、医療用ロボットスーツHALの保険承認に向けた治験が現在進行中である。このようにHAMの治療は今、大きく進歩しつつあるが、これを支えるのは患者レジストリによる質の高いリアルワールドデータであり、希少疾患の治療薬開発における存在意義は大きく、その充実は医療の発展に大きく寄与すると考える。

【略歴】

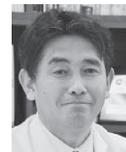
1993年鹿児島大学医学部卒業、1997年同大学大学院内科学修了 (医学博士)。
2000年から2003年にかけて米国National Institute of Healthに留学。
2008年から聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター 病因・病態解析部門 部門長、
2016年から聖マリアンナ医科大学大学院 先端医療開発学 教授を兼務。
専門領域：
神経内科専門医・指導医、総合内科専門医・指導医、リウマチ内科専門医。
特に、ヒトT細胞白血病ウイルス (HTLV-1) による神経難病 (HAM) を専門とする。
社会活動：
2010年政府HTLV-1特命チームオブザーバー、2011年より厚生労働省HTLV-1対策推進協議会構成員として、国の「HTLV-1総合対策」に参画。
また全国HAM患者会 (アトムの会) 顧問、NPO法人「日本からHTLVウイルスをなくす会」顧問など。

座長：熱田 直樹 名古屋大学医学部附属病院神経内科
 漆谷 真 国立大学法人滋賀医科大学内科学講座神経内科

〈ねらい〉

かつて筋萎縮性側索硬化症(ALS)の病態は全く不明であったが、近年ALSの病態関連遺伝子および分子病態の解明は驚くべき進歩を遂げている。同定されたALS原因遺伝子数は既に20を超えるが、それらの多くはRNA代謝、神経炎症、オートファジー関連などに分類することができる。病態を構成する遺伝子・分子が分かり始め、そこから分子病態を解き明かし、disease-modifying therapyを開発するという、非常にアクティブなところに差し掛かったのがALS研究の現在地である。このシンポジウムでは、TDP-43、FUS/TLS、optineurinなどALSの病態関連遺伝子を手がかりに、病態解明研究の最前線を示し、そこからの治療開発の戦略と見通しについても明らかにする。各遺伝子変異を持った患者由来のiPS細胞を用いた治療開発の展望も紹介する。

S-03-1 ALS関連遺伝子からの病態解明について overview



○小野寺 理

新潟大学脳研究所 臨床神経科学部門神経内科学分野

孤発性の筋萎縮性側索硬化症(ALS)で、核蛋白であるTDP-43が細胞質内の封入体の主成分であることが判明してから、本症の分子病態は大きく進展しました。孤発性の機序としては、封入体が新たな毒性を持つ機序と、TDP-43の機能がなくなると起こる機序が考えられています。一方、遺伝性ALSの遺伝子が単離され、この面からも、長い間ベールに包まれていた、分子病態が解明されつつあります。ALSの原因となる遺伝子として、SOD1 TARDBP (TDP-43)、FUS、C9orf72、TBK1など20種類以上が知られています。これらの遺伝子は大別すると、封入体を作りやすい遺伝子と、細胞内のタンパク質の分解機構に関わる遺伝子群に分けられます。封入体を作りやすい遺伝子群に共通する特徴として、これらのタンパク質がプリオン様構造を持ち、そして液相粒状構造(liquid droplet)を取りやすいことが解ってきました。この特徴は、膜を伴わない細胞構造を形成するための重要な特性です。ALSに関連するタンパク質はこれらの特性が故に、疾患を励起してしまうのかもしれませんが。欧米で多いc9FTD/ALSの原因遺伝子C9orf72から産生される2ペプチド繰り返し蛋白も同様の性質を持つと推測されています。また分解経路では、オートファジーに関連する分子が多く同定されています。この、産生と分解のアンバランスが、封入体の形成に大きく寄与していると推察されています。この封入体により惹起される酸化ストレス等による障害や、封入体による機能障害により、ミトコンドリア機能障害、グルタミン酸毒性、軸索輸送の障害等が引き起こされます。近年、その機序に加えて、核、核内小体の機能障害が注目されています。特に、c9FTD/ALSではRanGAP1を介した核輸送障害が唱えられ、この機序は、その他のALS関連遺伝子異常でも示されています。治療面では、iPS細胞を用いた治療薬の探求や、核酸、遺伝子治療などの研究も進められています。また、治療研究の為の、予後予測因子、早期診断のためのバイオマーカーの検討なども進められています。これらの概観をレビューしたいと思います。

【略歴】

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
 平成28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教授

学会での役職 日本神経学会代議員 日本神経学会将来構想委員 日本神経学会運動ニューロン疾患・運動失調症分野・コメンター 認知症学会理事 認知症学会倫理委員 神経治療学会代議員 日本内科学会評議員

5月23日(水) 9:50 ~ 11:50

第14会場(ロイトン札幌20F パールホールAB)

S-03-2 ALSとautophagy関連遺伝子~optineurinを中心に

○丸山 博文¹、森野 豊之²、川上 秀史²¹広島大学大学院 脳神経内科学、²広島大学原爆放射線医科学研究所分子疫学研究分野

我々はALS原因遺伝子として*optineurin* (オプチニューリン、OPTN)を同定した。OPTNは577アミノ酸からなり、タンパク質としては体内に幅広く分布するがRNAの発現は筋肉に豊富に認められる。機能としては小胞輸送・NF-κB (nuclear factor-kappa B)調節・シグナル伝達・転写調節・細胞分裂の調節が報告されていた。OPTNに結合するタンパク質としてはN末側にTBK1 (TRAF-associated NF-κB activator (TANK)-binding kinase 1) やRab8、C末側にMyosinVI・RIP-1 (receptor interacting protein) やHuntingtinが知られている。内部構造として複数のcoiled coilドメイン、C末側にUBD (ubiquitin binding domain) やZF (zinc finger) ドメインを有し、178~181番目のアミノ酸配列はLIR (LC3 interacting region) として認識されている。ALS患者で認められたOPTN変異を導入した細胞実験ではNF-κB抑制効果の消失・自然免疫システムにおけるIRF3 (interferon regulatory factor 3) 活性化抑制効果の消失・細胞死の増加が確認され、病理所見ではゴルジ装置の断片化が報告されている。その後OPTNはLC3と共存しオートファジー受容体として働いていることや、蛋白凝集除去作用も報告された。さらにはミトファジーにも関与していることが明らかとなった。またALS患者2869例のエクソームシーケンシスによるリスク遺伝子・pathwayの検討においてOPTN-TBK1 pathwayの重要性が指摘された。他方、OPTNは直鎖状ユビキチンと結合し、残存神経細胞の封入体内に直鎖状ユビキチンが存在することも報告されている。その他オートファジーに関連するALS原因遺伝子としてはVCP (valosin-containing protein)・UBQLN2 (ubiquilin2をコード)・SQSTM1 (p62をコード)が知られており、ALS発症機序にオートファジーが大きく関与すると指摘されている。ALS・FTD・緑内障においてOPTNとTBK1の両者に遺伝子変異が見つかることは、これらの病態においてOPTNとTBK1がcommon pathwayを構成していることを示唆する。このようにOPTNはALS発症に関与していると想定されている神経炎症・ユビキチン/プロテオソーム系・オートファジー系と関係を有し、発症に対して幅広い影響を与えている可能性が考えられる。

【略歴】

1990年 広島大学医学部卒業
1996年 広島大学大学院 博士(医学)
1996年~1997年 国立精神神経センター武蔵病院神経内科レジデント
1998年~2005年 広島大学病院脳神経内科助手
2006年~2013年 広島大学原爆放射線医科学研究所分子疫学准教授
2013年~2017年 広島大学大学院脳神経内科学准教授
2017年2月~ 広島大学大学院脳神経内科学教授

S-03-3 TDP-43 ノックインマウスを用いたALS発症病態の解析



○河原 行郎

大阪大学大学院医学系研究科 神経遺伝子学教室

ALSなどの神経変性疾患は、その多くが依然として発症病態が解明されておらず、根治療法の確立に至っていない。その原因の一端が、疾患病態を再現するモデル動物の欠如にある。ALS研究においても、これまでにトランスジェニックマウスを中心に多数のモデルが作製されてきたが、プロモーターの選択、挿入位置、コピー数などによって表現型は一貫していない。ALSの原因遺伝子変異が同定されているTDP-43の場合においても状況は同様であり、過剰発現によって運動障害を呈することは確認されている。しかし、TDP-43をコードしているTardbp遺伝子変異の有無に関わらず症状が観察されることや、病理像も一貫性がなく、病態機構を解明する障壁の一つとなっている。また、過剰発現モデルでは、治験の効果判定にも制約がある。

一方、ゲノム編集の実用化に伴い、遺伝子改変の制約が格段に減り、また安価にモデル動物が作製できるようになった。このため、我々はゲノム編集技術を用いて、マウスTardbp遺伝子にALS型点変異を挿入し、長期間解析を行ってきた。本ノックインマウスは運動障害を呈し、脊髄運動ニューロン数の減少が認められている。本シンポジウムでは、本ノックインマウスの解析結果に基づき、今後の発症機構解明や治療法確立へのアプローチについて議論を深めたい。

【略歴】

1995年3月 東京大学医学部医学科卒業。
1995年~1997年 東京大学医学部附属病院などで内科研修医。
1997年~2000年 東京大学医学部附属病院神経内科入局。東京都立神経病院などで臨床従事。
1999年7月 神経内科専門医。
2000年~2004年 東京大学大学院医学系研究科博士課程脳神経医学専攻。ALSの基礎研究を行う。同課程修了。医学博士。
2004年3月 米国ウイスター研究所ポスドク研究員。
2004年~2008年 RNAの基礎研究に従事。
2008年~2014年 大阪大学大学院医学系研究科遺伝子機能制御学教室 独立准教授。
2014年~現在 大阪大学大学院医学系研究科神経遺伝子学 教授。RNA代謝を切り口とした疾患研究に従事。

S-03-4 FUS/TLSに関連する
ALS/FTLDの分子病態○石垣 診祐^{1,2}、祖父江 元³¹名古屋大学大学院医学系研究科神経内科、²名古屋大学大学院医学系研究科難治性神経疾患治療学、³名古屋大学大学院医学系研究科神経変性認知症制御研究部

FUS/TLS (FUS) は家族性の筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の原因遺伝子であるが、孤発性のALS/前頭側頭葉変性症 (FTLD) の病理マーカーでもあるために家族性・孤発性双方のALS/FTLDの病態に強く関与していることが示唆されている。FUSはRNA結合タンパク質であり、TDP-43と同様に様々なRNA代謝に関与すると考えられている。我々は神経細胞の核内においてFUSは高分子複合体を形成し、その主要な結合分子が別のRNA結合タンパク質であるSFPQであることを見出し、FUSの疾患変異体ではSFPQとの結合性および高分子複合体の形成性が低下することも明らかにした。FUSとSFPQはどちらも選択的スプライシングを通じてTau isoform (3R/4R) のバランス変化を制御する。FUSおよびSFPQの機能喪失マウスモデルは情動の異常を中心とするFTLD様の高次機能障害を呈し、Tau isoform (3R/4R) を正常に近づけるレスキュー実験によりこれらのフェノタイプが回復した。以上から、FUSとSFPQの質的な機能喪失がTau isoform (3R/4R) の変化を通じてALS/FTLDの病態に関与する可能性が示唆された。一方で、細胞質(スパイン)においてFUSはGluA1のmRNAの安定化やSynGAP isoformの制御に寄与しており、FUSの機能喪失がこれらのシナプス関連分子の発現低下を介して樹状突起のスパインの形態異常に関与していることも見出した。タウオパチーやFUSの過剰発現モデルにおいてもスパインの形成異常は早期病態として知られている。FUSの機能異常がシナプスの変化を介してALS/FTLDの早期の高次脳機能の変化に関与していることが示唆され、治療法やバイオマーカーの開発を考える上で重要と思われる。

【略歴】

平成 8年 3月 名古屋大学医学部医学科卒業
 平成 8年 5月 東京都立駒込病院臨床研修医
 平成14年 3月 名古屋大学大学院医学系研究科後期博士課程修了
 平成14年 4月 名古屋大学大学院医学系研究科神経内科研究員
 平成14年10月 東京都臨床医学総合研究所分子腫瘍学研究部門特別研究員
 平成16年 4月 名古屋大学医学部附属病院神経内科医員
 平成17年 9月 University of Massachusetts Medical School postdoctoral fellow
 平成22年 4月 名古屋大学大学院医学系研究科神経内科特任助教
 平成28年 4月 名古屋大学大学院医学系研究科難治性神経疾患治療学寄附講座助教

S-03-5 iPS細胞を用いたALS治療
開発研究井上 治久¹ ○今村 恵子¹

京都大学 ips 細胞研究所

When we fight against a powerful enemy, we need to find the exact, critical point to target. After amyotrophic lateral sclerosis (ALS), a relentless motor neuron disease, was found in the 19th century, histopathological features have been revealed and more than 20 responsible genes for ALS have been found. However, we still do not know the critical point, a therapeutic target, in ALS, a genetically heterogeneous disease. We modeled ALS in a dish using patient iPSCs and have explored a therapeutic target in ALS.

I will present and discuss recent advances in ALS drug discovery and development using patient iPSCs.

【略歴】

1992年京都大学医学部卒業、同大附属病院等で神経内科医として診療にあたる。国立精神・神経センター、ペイチ医科大学、理化学研究所脳科学総合研究センター、ハーバード大学医学部などを経て、2005年京都大学大学院医学研究科助手、2010年京都大学iPS細胞研究所准教授、2014年同教授、読売ゴールドメダル受賞。Editorial Board of Molecular and Cellular Neuroscience。患者さん由来のiPS細胞によるヒト中枢神経系の理解、病態の解明を通じ、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) やアルツハイマー病といった神経変性疾患の根治療法の開発を目指している。

座長：米田 誠 福井県立大学看護福祉学部
横山 和正 順天堂大学医学部附属順天堂医院
脳神経内科

〈ねらい〉

近年、自己免疫性脳炎において、膜表面やシナプス間隙に存在する抗原に対する自己抗体が次々と見出されている。それに伴い、臨床的特徴も明らかとなってきたが、一方で同一の自己抗体にもかかわらず多様な臨床像を呈する疾患、辺縁系脳炎のように複数の異なる自己抗体の関与が明らかとなってきた疾患もある。自己免疫性脳炎は、早期の診断と適切な治療により軽快する可能性の高い疾患で臨床重要である。本シンポジウムでは、この数年で新しく臨床的に見出された脳炎や新たな自己抗体を取り上げる。自己免疫性脳炎の臨床スペクトラムの最新の知見を知って、神経内科の日常診療に生かしてほしい。

S-04-1 自己免疫性脳炎における自己抗体と臨床像のオーバビュー



○飯塚 高浩

北里大学医学部神経内科学

急性脳炎は、脳実質の炎症によって急速進行性に脳症を生じる疾患である。様々な原因で急性脳炎が生じるが、従来の診断基準は主にウイルス性脳炎を念頭に作成されており、感染や脳実質の炎症を反映した発熱や意識障害、髄液細胞増多、頭部MRIあるいは脳波の異常所見が重視されてきた。しかし、過去10年間で、神経細胞表面抗原(NSA)に対する新規の自己抗体が次々に発見され、現在では約16種類のNSA関連抗体が報告されている。その結果、髄液細胞増多やMRI異常所見を伴わない自己免疫性脳炎(AE)も稀ではないことが明らかとなった。また、従来の診断基準では、抗体結果や免疫療法に対する反応性が重視されていたため、免疫療法の開始の遅れや他の疾患でもステロイドに反応することがあるため、臨床実用的ではないなども指摘されるようになった。そこで、2016年に、GrausとDalmauらを中心にまとめられたAEにおける新しい臨床的アプローチが提唱された。これは、AEをpossible、probable、definiteの3段階に分けて診断し、免疫療法の早期導入を達成するために考案された診断・治療戦略である。

本講演では、当科で経験した抗NSA抗体陽性例の臨床像を示し、その臨床的特徴、表現型の多様性、脳炎脱髄重複症候群や抗NSA抗体重複例の存在、抗GlyR抗体関連症候群、およびCryptogenic NORSEについて述べる。

【略歴】

Education:
04/1987 Graduate: Kitasato University School of Medicine
04/1994-03/1996 Research Fellow: UT Southwestern Medical Center at Dallas, TX, USA
04/1998 Assistant Professor: Kitasato University School of Medicine
07/2015 Associate Professor: Kitasato University School of Medicine

Main research:
Autoimmune encephalitis, MELAS, Familial hemiplegic migraine, and Cryptogenic new-onset status epilepticus (NORSE)

S-04-2 DPPX抗体関連脳炎の臨床像と病態生理



○原 誠

日本大学医学部 内科学系 神経内科学分野

2013年にKv4.2の細胞外サブユニットであるdipeptidyl-peptidase-like protein 6 (DPPX) に対する抗体の関与する脳炎(DPPX抗体関連脳炎)4例が初めて報告された。これらの患者は、難治性の下痢を主体とした消化器症状の先行とけいれん、振戦、ミオクロヌスや過剰驚愕症(hyperreflexia)など中枢神経系の過剰な興奮(CNS hyperexcitability)に基づく症状を特徴としている。2014年には、本脳炎20例の臨床像やPERMの病型を呈した3例が報告されるなど、DPPX抗体関連脳炎における臨床スペクトラムの拡がりが見られてきた。近年、演者らは新規9例とこれまでに報告された計39例における本脳炎の臨床像を検討した結果、1)先行する難治性下痢と高度の体重減少、2)前景となる認知機能低下や精神症状、3)CNS hyperexcitabilityによる症状を臨床症状の3徴として報告した。さらに、DPPX抗体関連脳炎は認知機能低下や精神症状など脳炎症状が前景となることから、hyperreflexiaなどのCNS hyperexcitabilityによる症状を前景とする古典的PERMとは臨床スペクトラムが異なることを明らかにしている。ほかに、本脳炎の特徴として脳MRIで特異的な所見がみられないことや、リンパ系腫瘍(B-cell)の合併例があることなどが挙げられる。免疫療法は約70%の患者で奏効するものの、免疫療法を終了した後に臨床的な再発を認める頻度も少なくないことが示されており、経口の副腎皮質ステロイドや免疫抑制薬による継続的な免疫療法の必要性が議論されている。DPPX抗体関連脳炎の病態生理について、演者らは患者血清から精製したDPPX IgGがラット海馬神経細胞の表面に発現するDPPXとKv4.2の密度を低下させるものの、DPPX IgGの除去により抗体の作用が可逆的であることを明らかにした。さらに、患者血清・髄液中のDPPX IgGはIgG1分画とIgG4分画の両者からなることが示され、IgG分画で異なる抗体の作用機序の解明など新たな展開が進んでいる。

【略歴】

2006年 日本大学医学部卒業
 2006年 日本大学医学部附属板橋病院 初期臨床研修医
 2008年 日本大学医学部神経内科 医員
 2008年 日本大学大学院医学研究科 神経内科学専攻
 2012年 日本大学医学部 専修医
 2013年 日本大学 助教
 2015年 バルセロナ大学医学部神経免疫学(Josep Dalmau研究室) Clinical and Senior Researcher
 2017年3月に帰国後、日本大学 助教 現在に至る。

S-04-3 CLIPPERS 症候群 update



○横山 和正、服部 信孝

順天堂大学医学部附属順天堂医院 脳神経内科

Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS) 症候群は2010年にPittockらが提唱した新しい疾患概念である。診断名のごとくステロイド治療が奏効し頭部造影MRIでの橋を中心とする結節状、マスキングを伴わない造影病変が消失する。MRIでは脳幹部や小脳に3mm以下のsalt and pepper様の増強効果を両側性に認め、近年脊髄や基底核・脳梁や大脳深部白質に多発する非連続性の病変などの報告もある。臨床症状としては亜急性・進行性の失調、複視・顔面の感覚障害・聴力障害・構音障害であり、末梢神経障害は伴わない。脳幹部が広範に障害されると、意識障害、四肢痙縮や深部感覚障害を呈する。特異的な診断マーカーは存在せず、時にIgE上昇例がある程度であり、髄液検査も細胞数が増加するとは限らない。鑑別疾患としては炎症性疾患として多発性硬化症、視神経脊髄炎、ADEM、神経Behçet、サルコイドーシス、Susac症候群、原発性中枢神経血管炎、感染性疾患としては結核、神経梅毒、Whipple病、クリプトコッカス症、そして腫瘍性疾患では神経膠腫、悪性リンパ腫、転移性脳腫瘍がある。既往経過中の悪性腫瘍の合併報告もある。脳生検による組織診断が時に行われるが、髄膜・脳白質灰白質が広範に障害され組織が破壊されるも、血管炎や、肉芽腫性変化は認めない。典型例では血管周囲性のCD4リンパ球優位、マクロファージ、好中球の浸潤と共に、活性化ミクログリア、反応性アストロサイト増加を内在する。炎症の波及により神経軸索障害をきたすがMRI画像での白質病変は認めたとしてもプライマリーな脱髄は起こらない。治療はステロイドパルス療法とその後の後療法を行う。再燃もあるため中等量ステロイド剤漸減中に症状の再燃を認める症例では免疫グロブリン、アザチオプリン、MTX、リツキシマブの併用の有効性が報告されている。本シンポジウムでは自験例を中心に本邦の症例をまとめ2017年メイヨークリニックから報告された診断基準について考察する。

【略歴】

1988年 3月 順天堂大学医学部卒業
 1994年 6月 国立精神神経センター武蔵病院研究所疾病研究第1部その後疾病研究第6部研究員
 1996年10月 同 研究員その後日本MS協会医学助成金、吉田育英会奨学金を得て
 11月 米国Stanford University Microbiology and Immunology 部門 研究員
 1999年11月 同 客員研究員 2000年12月帰国。
 2006年 4月 同 講師
 2008年 3月 同 医局長 2011年3月まで
 2011年 1月 日本在宅医学会事務局長併
 2014年11月 多発性硬化症および神経難病治療・研究講座講師併
 日本神経学会専門医・指導医 代議員 専門医認定委員会専門委員
 日本神経免疫学会 評議委員
 日本内科学会認定内科認定医、専門医・指導医
 日本プライマリケア学会認定医
 日本サルコイドーシス・肉芽腫性疾患学会 ガイドライン作成委員 評議員
 日本在宅医学会 理事 事務局長

5月23日(水) 13:20 ~ 15:10

第5会場(さっぽろ芸術文化の館3F 清流の間)

S-04-4 Progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus (PERM)



○藤田 信也

長岡赤十字病院 神経内科

Progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus (PERM) は、stiff-person syndrome (SPS) の類縁疾患である。1956年にはじめて報告された古典的なSPSは、慢性進行性に全身の筋硬直と筋攣縮をきたす症候群であるが、1988年に抗glutamic acid decarboxylase (GAD) 抗体との関連が指摘されて、自己免疫性疾患として認識されるようになった。その後、SPSの経過中に様々な神経症候を呈する症例が、SPS-plusとして報告された(J Neurol 1999)。PERMは、SPS-plusの中でも重急性に経過する筋硬直とミオクローヌス、種々の脳幹症状、自律神経障害を呈する脳脊髄炎である。SPS/PERMの病態として、自己免疫による抑制系神経伝達障害が考えられている。特にPERMでは、抗GAD抗体だけでなく抗glycine受容体(GlyR)抗体の関与が重要視されている(飯塚, 臨床神経2013)。

我々は、慢性甲状腺炎と糖尿病の既往があり、発熱後、重急性に両下肢筋力低下と頸部・上肢の筋強剛、ミオクローヌスを呈した脳脊髄炎の症例を経験した。抗GAD抗体と抗GlyR抗体が共に陽性で、PERMと診断したが、経過中に抗GM1抗体による末梢神経障害を合併した(小池ら, 臨床神経2015)。SPS/PERMでは、他の臓器特異的抗体が陽性となることが多い。自験例では、抗TPO抗体や抗ミトコンドリアM2抗体も陽性で、多腺性自己免疫症候群を背景に発症したと考えられた。SPS/PERMは、I型糖尿病や慢性甲状腺炎、重症筋無力症などの自己免疫疾患を合併することが多く、様々な神経症候を呈する重急性脳脊髄炎を診たときにPERMを疑う重要な根拠となる。一般にPERMは免疫療法の反応は良いと考えられ、自験例でもステロイドパルス療法に良く反応し、日常生活も自立した。

抗糖脂質抗体が陽性のPERMの報告は自験例がはじめてであるが、抗NMDAR抗体や抗LGII抗体が陽性で、NMDAR脳炎や辺縁系脳炎を合併した症例も報告されている。このように、PERMでは様々な抗体が出現するため、臨床症状が複雑となり予後も様々となる。もはやPERM-plusと言ってもよいかもしれない。

【略歴】

1984年3月 鳥取大学医学部卒業
1990年3月 新潟大学医学部大学院卒業
1991年4月 日本学術振興会特別研究員
1992年5月 米国ノースカロライナ州立大学研究員
1993年4月 Human Frontier Science Program Research Fellow
1995年7月 長岡赤十字病院神経内科副部長
1997年4月 長岡赤十字病院神経内科部長
2016年4月 長岡赤十字病院副院長

S-04-5 new-onset refractory status epilepticus (NORSE)



○奥野 龍禎、石倉 照之

大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学

抗グルタミン酸受容体抗体をはじめとする神経細胞表面やシナプス関連蛋白に対する種々の自己抗体が次々に同定され、自己免疫がてんかんと脳炎の機序として確立してきている。その一方で、脳炎と難治性の痙攣重積をきたし自己免疫機序が想定されるものの未だ抗原が明らかでない一群が報告されている。これらは発熱後薬剤抵抗性の痙攣重積をきたし慢性期には重度の神経障害と難治性てんかんとを認めるものであり、成人においては new-onset refractory status epilepticus (NORSE)、小児では類似の病態を fever-induced refractory epileptic encephalopathy (FIRES)、acute encephalitis with refractory repetitive partial seizures (AERRPS) などと呼ばれている。

Smithらは発熱などの前駆症状後、難治性の痙攣をきたした7例の成人患者を2005年に報告しnew-onset refractory status epilepticus (NORSE) と命名した。7例のうち5例は多臓器不全で死亡、2例は植物状態と予後は不良であった。その後も同様の症例の報告が散見されておりNORSEは疾患概念として確立しつつある。原因としてはウイルス説や遺伝説もあるが、発熱の前駆症状、髄液細胞増多、一部の症例における抗神経抗体、免疫療法への反応性などから、NORSEの一部は自己免疫機序による炎症性疾患であると考えられている。我々も先行感染後、数カ月に渡る難治性けいれんを来し、NORSEと考えられる23歳男性を経験した。本症例の機能予後は不良であったが、ステロイドパルス、免疫吸着及びガンマグロブリン大量療法を施行し、痙攣の減少と髄液IL-6の低下が得られた。抗NMDA受容体抗体をはじめとする抗神経抗体は全て陰性であったが、興味深いことに血清がラット脳切片の神経細胞を認識し、神経細胞を認識する自己抗体の存在が示唆された。本シンポジウムでは自験例と過去の報告におけるNORSEの特徴を提示するとともにNORSEの免疫病態と現時点での望ましい治療について考察する。

【略歴】

1996年 大阪大学医学部卒業
1996年 大阪大学医学部附属病院 神経内科 研修医
1997年 大阪府立病院(現大阪府立急性期・総合医療センター) 研修医
2007年 大阪大学微生物病研究所 感染病態分野 研究員
2010年 大阪大学微生物病研究所 感染病態分野 助教
(免疫学フロンティア研究センター 兼任)
2010年 大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学 助教
(免疫学フロンティア研究センター 兼任)
専門分野 神経免疫学

S-04-6 アセチルコリン受容体に対する抗体と中枢神経障害



○中根 俊成、安東由喜雄

熊本大学病院 神経内科

アセチルコリンは中枢・末梢両方の神経系で作用する神経伝達物質である。アセチルコリン受容体 (AChR) もまた中枢・末梢両方の神経系に存在する。これまでAChRに対する自己抗体は重症筋無力症における筋型AChR (神経筋接合部) に対する自己抗体が最も知られており、抗体介在性の自己免疫疾患の代表として疾患の病態解明が進められてきた。

今回、われわれはそれ以外の2種類のムスカリン作動性AChR (mAChR) とニコチン作動性AChR (nAChR) に対する抗体の臨床研究の現況について、中枢神経障害および脳炎・脳症の視点から触れる。

自律神経節に存在する神経型nAChR (自律神経節AChR, ganglionic AChR) に対する自己抗体は広範な自律神経障害を引き起こし、autoimmune autonomic ganglionopathy (AAG) という疾患単位として知られている。われわれは近年、この抗gAChR抗体陽性AAGにおいて自律神経外症状を呈することを指摘している。中枢神経症状はその自律神経外症状の中核であり、脳炎・脳症様の症状を呈することがある。これまでに本邦における症例報告では精神症状の合併やケースシリーズ研究では日本のAAGでは情動不安定や行動の幼児化など精神症状の頻度が高いことなどが既に報告されている。また視床下部-下垂体-副腎系の内分泌障害を呈するケースも存在し、これらのなかには脳室周囲器官の障害に含まれるものもある。なぜ、このように抗gAChR抗体陽性AAGで中枢神経症状を呈するか。本抗体の免疫標的である $\alpha 3$ サブユニット、 $\beta 4$ サブユニットは脳、視床下部-下垂体における局在が証明されていることから各部位において抗体が作用している可能性は否定できない。この自己抗体がどのように組織にアクセスして中枢神経症状や内分泌障害を引き起こしているかはいまだ不明であり、病態の解明が求められる。われわれは抗gAChR抗体陽性で脳症が前景に立つ症例を経験しているが、米国からは脳においてより高度に発現している他のサブユニット ($\alpha 4$ および $\alpha 7$ nAChR) に対する自己抗体が出現した脳症が報告されている。中枢神経症状を呈した抗gAChR抗体陽性AAGでは $\alpha 4$ および $\alpha 7$ nAChRに対する自己抗体も確認すべきであり、他のnAChRサブユニットに対する自己抗体検出系の樹立が急務である。

【略歴】

- ・現職：
熊本大学医学部附属病院 分子神経治療学 (特任教授)
- ・経歴：
平成 6年3月 香川大学医学部医学科卒業
平成 6年4月 長崎大学医学部附属病院 第一内科
平成 13年7月 米国メイヨー・クリニック (ロチェスター) 神経学・免疫学
平成 16年8月 徳島大学病院 神経内科
平成 20年4月 長崎川棚医療センター 神経内科・臨床研究部
平成 27年4月 熊本大学大学院生命科学研究部 神経内科学
平成 29年4月 熊本大学大学院生命科学研究部 神経内科学 (アジア神経難病研究・診療寄附講座)
- 平成 30年4月 (現職)
- ・所属学会：
日本神経学会、日本神経免疫学会、日本神経感染症学会、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、日本臨床免疫学会など
- ・受賞：
平成 26年9月 第26回日本神経免疫学会賞受賞

座長：木村 和美 日本医科大学神経内科
岡田 靖 国立病院機構九州医療センター
臨床研究センター、脳血管・神経
内科

〈ねらい〉

脳梗塞急性期治療は、血管内治療のエビデンスが明らかとなり、大きく変貌している。しかしながら、未だ、その治療の恩恵をこうむる人は少ない。今後、t-PA治療や血管内治療は、どう展開していけばよいのであろうか？また、今後のリハビリテーションについても考えたい。

S-05-1 時短を見据えた病院前脳卒中救護の課題



○井口 保之

東京慈恵会医科大学 神経内科

「脳卒中発症予防と発症時の早期診断・早期治療」、両者は脳卒中の征圧に不可欠である。脳卒中の2/3を占める脳梗塞は、発症後超急性期であれば遺伝子組み換え組織型プラスミノゲンアクティベーターを用いたrt-PA静注療法、さらに経動脈的血栓回収療法の実施により転帰が改善する。急性期脳卒中の早期診断、早期治療への最も有効な施策は、発症から来院までの脳卒中診療支援 (prehospital stroke management) の整備である。rt-PA静注療法に対応する脳卒中センターは、全国各医療圏で整備されつつある。しかしながら、実際にはrt-PA静注療法は脳卒中センターに搬送された急性期脳梗塞例のわずか5%に実施されているにすぎない。1人でも多くの市民を超急性期脳梗塞から救うためには、1) より多くの超急性期脳梗塞発症患者を2) 超急性期治療可能な時間帯内で出来る限り早く来院させることが重要である。所謂疾患を有さない一般市民に対する脳卒中啓発活動、救急隊による病院前脳卒中救護、そして脳卒中センターの受け入れ体制整備と院内診療体制構築が重要である。本セッションでは、発症から治療開始までの時間短縮、いわゆる「時短」を見据えた病院前脳卒中救護の現状と課題について概説する。

【略歴】

1993年 3月 東京慈恵会医科大学 卒業
1993年 4月 杏林大学病院 救命救急センター 研修医
1995年 5月 東京慈恵会医科大学附属柏病院 総合内科 医員
1997年10月 国立循環器病センター 内科脳血管部門 任意研修生
1998年10月 東京慈恵会医科大学附属柏病院 総合内科 助手
2000年 4月 東京慈恵会医科大学内科学講座 神経内科 助手
2003年 1月 テキサス大学ヒューストン校 神経内科 留学
(Research fellow)
2004年 4月 川崎医科大学 内科学(神経(脳卒中)) 講師
2006年 4月 川崎医科大学 脳卒中医学 講師
2007年 5月 川崎医科大学 脳卒中医学 准教授
2012年 9月 東京慈恵会医科大学 神経内科 教授
現在に至る

S-05-2 急性期脳梗塞に対するt-PA
静注療法の今後の展望

○古賀 政利

国立循環器病研究センター 脳卒中集中治療科

急性期脳梗塞に対するアルテプラゼによる静注血栓溶解療法(tPA静注療法)が承認されてから12年が経過し、急性期脳梗塞の一般的な治療法となった。適正使用講習会、適正治療指針、診療体制の整備および医療従事者・一般市民への啓発活動などによりtPA静注療法の普及がはかられてきた。2015年に急性期脳梗塞でtPA静注療法を受けていたのは6.3%であった(Japan Stroke Data Bank)。より早期の治療開始でより高い治療効果が期待できるため、多くの施設で救急受診から治療開始までの時間を短縮する取り組みが行われている。tPA静注療法を行う場合には、主幹脳動脈閉塞症例を適切に診断し血管内治療へ迅速につなぐことが重要であり、可及的速やかな各施設の特性を活かした適切な画像診断が求められている。当施設では、来院時緊急外来のベッドサイドで簡便に施行できる頸部血管エコーで内頸動脈閉塞の有無を評価し、MRI/MRA評価もしくはCT/CTA評価につなげている。北欧で行われたNOR-TEST試験ではテネクテプラゼの有効性と安全性はアルテプラゼと同等であった。テネクテプラゼには単回ボラスで投与できるメリットがある。発症4.5時間以内という時間の規定を超えて頸部画像評価で治療適応を拡大しようとする試験が進行中である。豪州を中心に、迅速にCTやMRIで脳灌流を評価できるRAPIDシステムを使用して、救済可能な脳組織を有し虚血コア70ml以下の症例を対象にアルテプラゼの有効性と安全性を評価するEXTEND試験が行われている。既に200例以上(目標400例)を登録して中間解析を終えており2017年末に試験継続が決定した。欧州では、DWIとFLAIRのミスマッチ(FLAIR陰性)所見を有する発症時刻不明および起床時発見脳梗塞症例を対象に、0.9mg/kgのアルテプラゼの有効性と安全性を評価するWAKE-UP試験が行われ、501例で症例登録を終了し2018年に結果が報告される見込である。我々はWAKE-UP試験と同様のプロトコルで0.6mg/kgのアルテプラゼを評価するTHAWS試験を行っており将来的なtPA静注療法の適応拡大につなげたい。

【略歴】

学歴
平成6年 広島大学医学部医学科卒業
平成13年 医学博士(九州大学)

職歴
平成6年5月~ 聖マリア病院、九州医療センター、九州大学病院 研修医
平成9年5月 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4月 九州大学病院(病態機能内科学) 医師
平成14年7月 National Stroke Research Institute (Melbourne, Australia) Research Fellow
平成17年5月 福岡東医療センターリハビリテーション科 医長
平成19年4月 国立循環器病研究センター-脳血管内科 医師
平成22年9月 脳卒中集中治療科 医長
平成23年4月 広島大学大学院医歯薬保健学研究院心臓血管生理学 非常勤講師併任
平成29年4月 同 客員准教授併任

所属学会・資格
日本神経学会 専門医・指導医・代議員
日本内科学会 総合内科認定専門医・指導医
日本脳卒中学会 専門医・評議員
日本脳神経超音波学会 理事
日本栓子検出と治療学会 評議員
日本心臓血管脳卒中学会 評議員
日本脳循環代謝学会
American Stroke Association
Fellow of European Stroke Organization
World Stroke Organization
Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases査読委員
Cerebrovascular Diseases編集委員
Neurosonology査読委員
介護支援専門員

S-05-3 血管内治療の今後



○鈴木健太郎

日本医科大学付属病院 神経内科学分野

脳梗塞急性期の血管内治療はrt-PA静注療法単独で再開通が得られにくい症例やrecombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) 静注療法が適応外でかつ、血行再建により症状改善が見込まれる症例を適応とする。本邦では5種類の血栓回収デバイスが実用化されている。2010年10月に血栓を絡み取る『メルシーリトリーバー』が保険収載となり、その後2011年6月に血栓を吸引する『ペナンプラ』、さらに2014年7月から閉塞部位でステントを展開し絡み取る『トレボ』、『ソリティア』、『リバイブ』が保険収載となり、デバイスの進歩に伴い再開通率も著しく上昇した。

その一方で、適応時間や適応血管など、適応条件に関しては、いまだ多くが明確になっていない。適応時間に関しては、DAWN trialが報告され、発症から6時間以上が経過していても、画像検査で不完全虚血領域を認めれば、転帰改善の可能性があると示唆された。閉塞血管は多くの試験で前方循環領域の内頸動脈、中大脳動脈水平部(M1)閉塞に限定されており、M2以遠の血管や後方循環に関しては今後の試験結果が期待される場所である。また、広範囲梗塞例に関しても、今後有効性が議論されるべきだと考える。

本発表では、現在行われている血管内治療の方法を紹介するとともに、今後明らかになることが期待される領域に関して、当院のデータを用いて検討したい。

【略歴】

2007年3月 日本医科大学 卒業
2009年3月 日本医科大学付属病院 初期臨床研修 終了
2009年4月 日本医科大学付属病院 神経内科 入局
2010年4月 日本医科大学千葉北総病院 神経内科
2010年7月 山形県北村山公立病院 神経内科
2011年8月 荏原病院 神経内科
2012年1月 脳血管研究所 美原記念病院 脳卒中部門
2013年7月 府中恵仁会病院 脳神経内科
2014年1月 日本医科大学付属病院 神経・脳血管内科 助教

5月23日(水) 13:20 ~ 15:10

第7会場(ロイトン札幌1F キャッスル)

S-05-4 脳卒中センターの今後

○藤本 茂

自治医科大学内科学講座神経内科学部門



近年、脳卒中医療はrt-PA静注療法、血管内治療、DOACの登場など大きく進歩しており、脳卒中センターでは最新のエビデンスに基づいた最適な治療を迅速に施行することが求められる。特に超急性期の再開通療法においては、発症から治療までの時間が予後に大きく影響するため、神経内科、脳血管内科、脳神経外科、救急部などがスムーズに連携し、多職種が一体となって診療に取り組むシステムの構築が重要である。一方で、脳卒中専門医、神経内科専門医の数は限られており、地域の偏在があることが問題となっている。Stroke Care Unitの条件を満たす脳卒中センターの数は非常に限られており、rt-PA静注療法や血管内治療の実績にも地域格差がみられる。もちろん、基幹病院の脳卒中センターで人材を育成していくことも重要であるが、まずは限られた専門医を中心に、各地域でまんべんなく脳卒中救急医療を実施できる工夫が不可欠となる。すなわち、Stroke Care Unitの条件を満たす、またはそれに準じる施設でのみrt-PA静注療法を施行するシステムには限界があり、地域の医療機関の規模に応じて多様なSCUが多職種による治療が提供できるようにし、「脳卒中センター」をSCUの充実度、血管内治療の可否、遠隔医療支援の有無などで病院機能を類型化し、地域の柔軟な対応を可能とするべきであろう。各地域に、24時間専門医による高度な脳神経外科治療と血管内治療が施行でき、Stroke Care Unitを有するComprehensive Stroke Center (CSC)、CSCと連携し、地域の医療機関や救急隊からの要請に応じて、原則24時間脳卒中患者を受け入れ、脳卒中診療担当者がすみやかに診療を担うPrimary Stroke Centerを配置し、さらにCSCやPSCと連携し、必要に応じて遠隔医療支援を受けながらrt-PA静注療法を施行する応需病院が機能することで、すべての地域に一定水準以上の脳卒中急性期医療を提供できる。本シンポジウムでは、脳卒中急性期医療、脳卒中センターの課題を明らかにし、今後進むべき方向性について議論したい。

【略歴】

出身 九州大学医学部 平成5年卒業

職歴

平成 8年5月 国立循環器病センター内科脳血管部門レジデント
平成 11年5月 国立循環器病センター内科脳血管部門専門研修医
平成 13年5月 国立病院九州医療センター
(現 独立行政法人国立病院機構九州医療センター)
脳血管内科医師
平成 17年4月 新日鐵八幡記念病院(現製鉄記念八幡病院)脳血管内科
平成 22年4月 同部長
平成 26年4月 同脳卒中・神経センター長
平成 28年1月 自治医科大学付属病院脳卒中センター教授
平成 28年3月 自治医科大学内科学講座神経内科学部門教授
平成 28年4月 自治医科大学内科学講座神経内科学部門主任教授

所属学会

American Stroke Association Premium Professional Member
International Stroke Society
日本脳卒中学会(代議員・評議員・専門医認定試験委員)
日本神経学会(代議員、専門医認定委員会専門委員)
日本脳神経超音波学会(評議員・機関誌編集委員・ガイドライン作成委員)

受賞

第29回日本心臓財団草野賞(第30回日本脳卒中学会にて)
第1回日本脳神経超音波学会優秀論文賞

S-05-5 脳卒中リハビリテーションの今後

○角田 亘

国際医療福祉大学医学部リハビリテーション医学講座



脳卒中リハビリテーション(以下、リハ)においては、確かに廃用性変化(筋萎縮や筋力低下など)の予防およびその回復が重要となるが、それと同時に「脳の可塑性増強(enhancement of neural plasticity)を通じての機能的再構築(facilitation of functional reorganization)」が目指されるべきである。たとえば、脳卒中患者に対してリハ訓練を行うと、程度の違いはあれど多くの患者でなんらかの神経症状の回復がみられる。この回復は、ダメージを逃れた健全脳組織が障害された神経機能を代償しようと自らの働きを変化させたことによると考えられている。このような、脳がもともと兼ね備えた「いざという時に変化できる能力」は「脳の可塑性(neural plasticity)」と称される。そうすると、脳卒中患者の場合、脳の可塑性が高まるほど「機能代償(機能的再構築)」が促され、神経症状の回復が促進されるものと期待される。そして最近では、脳の可塑性を高めることを目指した様々な治療的介入が試みられている。非侵襲的脳刺激(non-invasive brain stimulation)と称される経頭蓋磁気刺激や経頭蓋直流電気刺激は、その安全性が高いこともあり、麻痺や失語症を呈する脳卒中患者に対して広く適用されるようになってきている。また、ドパミン系やセロトニン系の薬剤も脳の可塑性を高めるものと報告されており、脳卒中患者に対する使用が推奨される。さらには、迷走神経刺激によっても、脳の可塑性が高まる可能性が示唆されている。しかしながら、これらの介入を脳卒中患者に対して行う場合には、ただ単独に用いるのみでは十分な有益効果が発揮されない。重要なポイントとして、「neural plasticity enhancer」と考えられるこれらの介入は、リハ訓練の効果を高めるための「pre-conditioning手段」と位置づけたうえでリハ訓練と併用して用いられるべきである。さらには、動物実験レベルではあるが、脳卒中の場合、発症後より早期であるほうが脳の可塑性が高まっていることも示唆されている。よって、これからの脳卒中リハでは、発症後より早期から「脳の可塑性を高める介入」を積極的に導入すると同時に、筋力増強訓練を含めた十分なリハ訓練を行うことが望まれる。

【略歴】

平成 3年 3月 東京慈恵会医科大学医学部卒業
平成 3年 5月 東京慈恵会医科大学附属病院および同大学附属第三病院初期研修医
平成 5年 5月 国立循環器病センター内科脳血管部門レジデント・シニアレジデント
平成 12年 7月 星ヶ丘厚生年金病院脳血管内科医長
平成 16年 10月 Stanford大学神経内科脳卒中センターおよびNeurocritical Care部門臨床研究員
平成 18年 12月 東京慈恵会医科大学リハビリテーション医学講座助教
平成 24年 5月 東京慈恵会医科大学リハビリテーション医学講座准教授
平成 28年 1月 国際医療福祉大学三田病院リハビリテーション科副部長
平成 29年 1月 国際医療福祉大学市川病院リハビリテーション科部長
平成 29年 4月 国際医療福祉大学医学部リハビリテーション医学講座主任教授

現在に至る

<学会活動、資格など>

日本リハビリテーション医学会特任理事、日本リハビリテーション医学会代議員、日本神経学会認定専門医および指導医、日本リハビリテーション医学会専門医および指導医、日本脳卒中学会認定専門医、日本内科学会認定内科医、日本抗加齢医学会専門医、義肢装具等適合判定医

5月24日(木) 8:00 ~ 9:30

第3会場(さっぽろ芸術文化の館3F 蓬莱の間)

24
日

座長：勝野 雅央 名古屋大学大学院医学系研究科神経内科
 齊藤 祐子 国立精神・神経医療研究センター臨床検査部

〈ねらい〉

今、医学はおきな変革期にある。臨床、教育、そして医学研究において、今後日本はどのような方向に向かおうとしているのか、その舵をとる各々の分野の行政のキーパーソンからお話を伺う。同時に、広く学会員からの声を行政に伝えることが出来る意見交換の場とすることを旨とする。日本神経学会将来構想委員会企画。

S-06-1 これからの脳卒中医療

○権 泰史

厚生労働省健康局がん・疾病対策課



我が国の国民医療費の概況によると、脳卒中などの脳血管疾患や心血管疾患を含む循環器系の疾患は、医療費総額に占める割合が最多となっている。また、脳血管疾患は死因の第4位であるとともに、要介護の主要な原因のひとつであるなど、医療のみならず介護の観点からも対応が必要な疾病である。今後、高齢者が増加する我が国にとって、がんよりも患者年齢層が高い循環器系の疾患に対しては、健康寿命の延伸と効率的な医療の実現に向けて、急性期から慢性期まで通じた、一貫性のある対策が必要とされている。

このような背景を踏まえ、厚生労働省健康局では平成28年6月、「脳卒中、心臓病その他の循環器病に係る診療提供体制の在り方に関する検討会」を設置した。検討会においては、地域の医療資源や地理的要件を考慮し、脳卒中や心血管疾患などの循環器病の疾患特性を踏まえた診療提供体制の在り方について、議論を行った。平成29年7月には、検討会における議論の内容を報告書としてまとめ(「脳卒中、心臓病その他の循環器病に係る診療提供体制の在り方について」)、都道府県における診療提供体制の整備を目的とした通知を发出した。報告書では、脳卒中に対しては発症後早急に適切な治療を開始する必要があるといった時間的制約の観点から、各地域における医療資源の状態によっては、遠隔診療を用いた診断の補助や、Drip and Ship 法、Drip and Stay 法等の活用を通じ、平均的な救急搬送圏外の施設との連携体制の構築が必要であることが示された。都道府県はこれらを踏まえつつ、地域の実情に応じた診療提供体制を構築する必要がある。今後は、脳卒中を含む循環器病の克服に向けて、行政と関連団体が有機的に連携し、実効的かつ効率的な対策を進めていくことが、求められている。

本シンポジウムの議論を通じて得られた知見が、我が国におけるこれからの脳卒中医療のあり方を議論する礎となり、脳卒中の克服につながる事を期待したい。

【略歴】

平成19年3月 奈良県立医科大学卒業
 平成19年4月 淀川キリスト教病院初期研修医
 平成21年4月 淀川キリスト教病院後期研修医
 平成24年4月 大阪大学大学院博士課程医学系研究科(医学専攻)入学
 平成28年3月 大阪大学大学院博士課程医学系研究科(医学専攻)修了
 平成29年9月 厚生労働省健康局がん・疾病対策課 課長補佐

5月24日(木) 8:00~9:30

第3会場(さっぽろ芸術文化の館3F 蓬莱の間)

24
日

S-06-2 これからの医師養成



○石丸 文至

厚生労働省医政局医事課

医師臨床研修制度については、平成16年度に導入されて以降、14年が経過し、現在、3回目(平成32年度)の見直しにおいて、必修診療科の見直し等が行われる見込みであり、また、新たな専門医制度についても、平成30年度からの養成が開始される見込みである。

医師の養成にあたっては、臨床実習を含めた卒前教育、国家試験、臨床研修、専門研修の連続性に十分配慮し、全体として質の向上を図っていくことの重要性が指摘されているところであるが、他方、医師偏在に対するアプローチとしても、医師の養成は重要なファクターとなっており、地域の医師確保など地域医療に十分配慮される仕組みとすることが重要である。

こうした背景を踏まえつつ、行政の観点から、医師養成の現状と今後について展望する。

【略歴】

平成23年4月	愛媛県立中央病院	初期臨床研修医
平成24年4月	愛媛大学医学部附属病院	初期臨床研修医
平成25年4月	厚生労働省入省	
	厚生労働省	健康局総務課主査として 原爆被爆者援護施策等に從事
平成26年4月	厚生労働省	健康局疾病対策課主査として 難病新法関係の業務に從事
平成27年4月	厚生労働省	大臣官房厚生科学課主査として 厚生労働科学研究関係等の業務に從事
平成28年4月	内閣官房に出向 内閣官房	健康・医療戦略室主査・参事官補佐として次世代医療基盤法(医療ビッグデータ新法)の法案作成等の業務に從事
平成29年8月	厚生労働省	医政局医事課課長補佐・医政局医療勤務環境改善推進室長補佐として医師養成・医師偏在対策・医師の働き方改革等の業務に從事

S-06-3 AMEDの難病研究に対する取り組み



○古澤 嘉彦

日本医療研究開発機構

2015年1月1日から「難病の患者に対する医療等に関する法律」が施行され、難病医療費助成制度の対象が56疾病から110疾病へ増えた。現在は330疾病が指定難病となっている。また小児慢性特定疾病も722疾病まで増えるなど、国も難病対策に力を注いでいる。

難病の治療法開発は、患者数が希少であるために、研究開発が困難で多くの時間と経費を必要とするが市場は小さい、という疾患領域の特殊性により企業単体での取り組みが困難な一方、核酸医薬や再生医療、遺伝子治療等、新しい技術が豊富な領域でもあり、オープンイノベーション等による企業とアカデミアの連携が期待されている。

AMEDの難治性疾患実用化研究事業では、難病の克服を目指して、病態解明を行う研究課題、開発候補物の探索を行う研究課題、薬事承認を目指した非臨床試験や医師主導治験等を行う研究課題、診療に関するエビデンスの創出を行いガイドラインへの反映を目指す研究課題、難病患者の遺伝子やオミックス情報の解析を行う研究課題、未診断疾患の診断体制を構築する研究課題、難病の情報基盤を構築する研究課題等が設定されている。いずれの研究課題でも実用化に向けた出口戦略を設定し、着実な研究推進のための進捗管理を実施している。

2015年度に開始した未診断疾患イニシアチブ(IRUD)については、未診断疾患に対する全国診断体制の整備が順調に進捗し、新規疾患概念や原因遺伝子の同定に至っている。その成果をさらに発展させる取り組みとしてIRUD Beyondを2017年度に新たに立ち上げた。この中には診断率の向上を目指したモデル動物コーディネーティングセンターの構築や、実用化を加速するためのゲノム編集技術を活用した研究等も含まれており、IRUDの成果を実用化につなげていくための新たな研究をスタートさせている。

さらに、2016年度に開始した情報基盤構築研究(難病プラットフォーム)では、各難病班がもつレジストリのカタログ情報を公開した。2018年度から開始するレジストリ構築支援やデータの集約と二次活用に向けた準備がすすめられている。

上記の通り、AMEDではアカデミアの実用化研究を支援する体制整備を進めている。本発表では上記話題に加えて、AMEDが目指す難病研究の方向性などについて紹介する。

【略歴】

学歴

- ①獨協医科大学(平成11年4月~平成16年3月)
- ②山梨大学大学院(平成22年~平成26年)学位取得

職歴

- ①手稲溪仁会病院 総合内科研究医(平成16年4月~平成19年3月)
- ②国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科後期研修医(平成19年4月~平成23年6月)
- ③国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科医師(平成23年7月から平成27年3月)
- ④日本医療研究開発機構戦略推進部難病研究課 主幹(平成27年4月~現在)

5月24日(木) 8:00~9:30

第4会場(さっぽろ芸術文化の館3F 黎明の間)

24
日

座長：八木田佳樹 川崎医科大学脳卒中医学
下畑 享良 岐阜大学大学院医学系研究科神経
内科・老年学

〈ねらい〉

これまで脳虚血病態の解明を目指す研究が精力的にすすめられてきた。基礎研究からは虚血に対する脳構成細胞の動態が分子レベルで明らかにされてきており、脳虚血病態の分子機序について多くの情報が蓄積されてきている。一方でそれらの知見を臨床につなげるためには多くの未解決問題が存在する。脳虚血病態研究においては基礎研究と臨床の間に大きな乖離があるのではないかと指摘もある。特定の条件下で成立する基礎研究の成果は、臨床的にはどのような条件下で生かすことができるのであろうか？脳虚血病態について臨床的にも基礎的にも造詣が深く、新たな知見を生み出し続けている研究者に最新の成果を発表していただき、議論を深めることでtranslational researchにつながる方向性を考察する。

S-07-1 脳虚血病態におけるペリサイトの多様な役割



○吾郷 哲朗

九州大学病院 腎・高血圧・脳血管内科

中枢神経系特有の構造である血液脳関門 (Blood-brain barrier, BBB) を維持することは、神経細胞機能維持においても極めて重要なことである。BBBは内皮細胞間のtight junctionによって形成されているが、その構造維持には周囲を取り巻くペリサイトと内皮細胞の相互作用が不可欠である。加齢や生活習慣病によってペリサイト機能不全や細胞死が生じると、BBB破綻による血液内容物の漏出や炎症が生じるのみならず、脳内老廃物の血液への排出不全、血流制御不全、血管床減少などが順次生じて、神経細胞機能不全の原因となる。脳虚血病態において、灌流域における細胞死は一樣でないことが知られている。げっ歯類を用いた脳梗塞モデルにおいて、灌流内皮細胞は虚血抵抗性を有し比較的長期に生存しうるのに対して、ペリサイトは数時間で機能不全・細胞死を生じる。ゆえに脳虚血早期のBBB破綻はペリサイト機能不全・細胞死によってもたらされ、また、近年可能になった再灌流治療の重要な標的は神経系細胞とともにペリサイトである可能性がある。一方、脳梗塞発生後は、梗塞巣辺縁の微小血管ペリサイトが梗塞内部に残存する内皮細胞に沿って増殖・遊走し3-5日の経過でBBBの再構築を完了させる。BBB再構築完了後、ペリサイトの一部は血管壁より遊離し線維芽細胞様の細胞へ形質転換して傷害組織の充填・修復を担う。これらの細胞は種々の神経栄養因子や抗炎症タンパク質を産生し、梗塞周囲アストログリオーシスの促進や神経ネットワーク再構築に寄与する可能性がある。ゆえに迅速かつ良好な脳梗塞・組織修復は良好な転帰に寄与しうると考えられる。以上のように、ペリサイトは脳虚血病態の様々な場面で重要な役割を担っており、ペリサイト機能制御を標的とした神経機能維持・回復治療の発展に期待が持たれている。本講演では上記に関連したペリサイトの役割について、我々の研究成果を中心に紹介してみたい。

【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) 入局
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・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28年(2016年) 九州大学病院・腎・高血圧・脳血管内科・講師

5月24日(木) 8:00~9:30

第4会場(さっぽろ芸術文化の館3F 黎明の間)

24
日

S-07-2 VEGF~t-PA療法後の出血合併症に対する治療標的~

○金澤 雅人¹、高橋 哲哉¹、
下畑 享良²¹新潟大学脳研究所 神経内科、²岐阜大学医学部 神経内科・老年科

Tissue plasminogen activator (t-PA) treatment is beneficial for patients with ischemic stroke within 4.5 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 the prognosis of stroke patients and extend the therapeutic time window of t-PA and endovascular thrombolysis. An angiogenic factor, vascular endothelial growth factor (VEGF), might be associated with the blood-brain barrier (BBB) disruption after focal cerebral ischemia. By using a rat thromboembolic model, delayed t-PA treatment at 4 h after ischemia promoted expression of VEGF in BBB, matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) activation, degradation of BBB components, and HT. We demonstrated that HT was inhibited by intravenous administration of an anti-VEGF neutralizing antibody/VEGF receptor antagonist. In addition, for clinical application, reverse translation studies, a path from bedside to bench, are necessary. We had conducted a clinical study to demonstrate the importance of VEGF as a therapeutic target using human samples. We are planning to conduct a phase II clinical trial.

【略歴】

現職：新潟大学脳研究所(新潟大学歯学総合病院) 神経内科 助教
2000年 福島県立医科大学医学部卒業
2009年3月 新潟大学大学院歯学総合研究科神経内科医学博士号取得
2010年4月 ワシントン大学医学部客員研究員(Gregory J del Zoppo教授)
2012年6月 新潟大学歯学総合病院神経内科助教

所属学会：日本・米国神経学会，日本・米国内科学会，日本・米国脳卒中学会，
日本脳循環代謝学会

受賞歴：第36回日本脳卒中学会・日本心臓財団草野賞，第31回成人血管病
研究振興財団岡本研究奨励賞，平成29年度日本医師会医学研究奨
励賞，第1回日本脳循環代謝学会賞

BIOGRAPHY

Current: Assistant Professor,
Department of Neurology in Niigata University Medical and
Dental Hospital

AWARDS :

2012 Kusano Award from Japanese Stroke Society (JSS) /Japan
Heart Foundation
2015 Young Investigator Okamoto Award
2017 Medical Research Encouragement Prize of the Japan Medical
Association
2017 Japanese Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism
Award

S-07-3 脳虚血におけるインクレチン (GLP-1) の役割と脳保護作用

○田中 亮太¹、黒木 卓馬²、
寺本紳一郎³、山城 一雄¹、宮元 伸和¹、
上野 祐司¹、新井 一³、服部 信孝¹、
卜部 貴夫⁴¹順天堂大学医学部 脳神経内科、²順天堂大学医学部附属練馬病院 脳神経内科、³順天堂大学医学部 脳神経外科、⁴順天堂大学医学部附属浦安病院 脳神経内科

高血糖や糖尿病は脳梗塞の発症リスクである一方で、脳梗塞急性期における梗塞巣拡大や出血性梗塞にも強く影響している。しかしながら脳梗塞急性期における厳格な血糖コントロールが脳梗塞の予後を改善するという報告はいまだない。これは血糖コントロール単独の効果に限界があることや低血糖のリスクが影響していると予想される。近年インスリン分泌を促進する消化管因子のインクレチンが、血糖コントロールのみならず、腎保護や心血管保護などの臓器保護作用を有することが明らかになってきた。

我々はマウス中大脳動脈虚血再灌モデルにGLP-1 agonist (exendin-4) を静脈内投与することによって、虚血再灌流後24時間、72時間、1週間後の梗塞巣を有意に抑制し、神経機能障害を軽減することを報告してきた。Exendin-4投与はvehicle投与に対して、インスリン値や血糖値に有意な影響を及ぼさなかった。一方でexendin-4投与は8-OHdGやHHEなどの酸化ストレスのマーカーやiNOSなどの炎症マーカーを有意に抑制していた。これらの脳保護作用には細胞内cAMPの増加と転写因子CREBの活性化が影響していた。さらに一過性に高血糖を誘導したマウスにおいてもexendin-4の脳保護効果について同様の実験を行った。高血糖マウスは梗塞巣増大や出血性梗塞の発現に有意に影響していたが、exendin-4投与は梗塞巣を有意に縮小した。一方インスリンを用い血糖管理を行っても同様の脳梗塞縮小効果は認められなかった。Exendin-4の投与は梗塞後の梗塞巣内の出血性変化を抑制し、血液脳関門の破綻を軽減していた。これらの効果はmatrix metalloproteinases 9 (MMP-9) 活性の抑制が関係していた。

これらのデータから脳梗塞急性期におけるGLP-1 agonistの新たな脳保護薬としての役割が期待される。脳梗塞以外にもパーキンソン病やアルツハイマー病などの神経変性疾患への治療応用の研究成果も報告されている。本シンポジウムではインクレチンの脳保護作用と新たな治療戦略について解説する。

【略歴】

1996年 3月 順天堂大学医学部医学科卒業
1996年 4月 順天堂大学医学部 脳神経内科 入局(水野美邦 教授)
2000年 4月 順天堂大学大学院(神経学)
2003年 3月 学位 博士(医学) 授与
2003年 5月 カルガリー大学医学部生物学・解剖学 博士研究員 (Samuel Weiss教授)
2005年 5月 順天堂大学医学部 脳神経内科 助手
2006年 1月 順天堂大学救急診療科 助手(出向) ~同年8月
2006年 9月 順天堂大学医学部 脳神経内科 助手
2008年 4月 順天堂大学医学部附属浦安病院 脳神経内科 助教
2008年 10月 順天堂大学医学部附属浦安病院 脳神経内科 准教授
2011年 4月 順天堂大学医学部 脳神経内科 准教授
2012年 1月 順天堂大学医学部附属順天堂医院脳神経内科 外来医長
2013年 1月 順天堂大学医学部附属順天堂医院脳神経内科 病棟医長~同年12月
2016年 9月 順天堂大学医学部 脳神経内科 医局長~2017年12月

研究テーマ

脳梗塞急性期に対する新規脳保護薬の開発
免疫制御を介した脳卒中の治療法の開発
脳卒中における血糖コントロールと再発予防治療
脳卒中における慢性炎症

S-07-4 脳梗塞後炎症をターゲットにした新規治療薬の開発を目指して



○島村 宗尚^{1,2}、望月 秀樹¹

¹大阪大学 神経内科学、²大阪大学 健康発達医学

近年、tPAやEVT (endovascular thrombectomy) による緊急血行再建術の発展により、急性期脳梗塞治療成績は大きな進歩を遂げた。しかし、EVTのランダム化比較臨床試験のメタ解析(HERMES)では発症3ヵ月後機能的転帰良好(mRS 0-2)に至った症例は46%、3ヵ月後機能的転帰優良(mRS0-1)を得た患者は26.9%に限られており(Goyal M, Lancet 2016)、急性期脳保護薬開発の臨床的ニーズはまだ大きい状況である(Tymianski M, Stroke 2017)。実際、米国ではEVT患者の脳保護、機能予後改善を目的にPSD-95阻害ペプチドを用いた臨床試験(phase III)が行われている(NCT02930018)。特に、血行再建に伴う虚血再灌流においては炎症の制御が重要と考えられ、また、近年ではDAMPs関連の炎症に関わるベルオキシレドキシンの発見(Shichita T, Nat Med 2012)など新規分子の発見も相次いでいることから、新しい作用機序を介した炎症制御による治療薬の開発が期待されている。

このような背景の中で我々は、脳梗塞後の活性化ミクログリア、マクロファージにおけるTLR2, 4関連の炎症を抑制する新規分子としてRANKL-RANKシグナルを発見し、RANKLの脳室内投与で脳梗塞の悪化抑制作用があることを見いだした(Shimamura M, PNAS 2014)。RANKLは骨粗鬆症の原因分子でもあり全身投与ができないため、破骨細胞を活性化する配列を除外したRANKL部分ペプチド"MHPI"を作製し、細胞の実験において、RANKLと同様にRANK依存性にTLR2, 4関連の炎症を抑制するが、RANKLとは異なり、破骨細胞を活性化することがないことを明らかにした。また、マウス一過性中大脳動脈閉塞モデルにおいて、脳室内投与(Kurinami H, Sci Rep 2016)および末梢投与にて、脳虚血8時間後まで効果を認めていたことから、MHPIの臨床応用を目指して、測定系の確立やPK/PDの測定、ペプチドの安定化など臨床試験に向けた開発を進めている。また、炎症を制御する新しい治療法としてのアンジオテンシンIIワクチンによる脳梗塞治療の検討も進めている(Wakayama K, Stroke 2017)。しかし、過去の脳保護薬はエダラボンを除きすべて失敗したこともあり、臨床試験に至るまでには大きなハードルがいくつも待ち受けているのが現状である。

本講演では、脳梗塞後の炎症とMHPIの開発経緯について概説し、脳梗塞における脳保護薬開発のトランスレーショナルリサーチについて考察する。

【略歴】

平成 9年4月 熊本大学医学部附属病院神経内科研修医
 平成11年4月 熊本市立市民病院神経内科医員
 平成12年4月 熊本大学医学部附属病院神経内科医員
 平成13年4月 大阪大学大学院医学系研究科遺伝子治療学講座
 平成15年4月 国立循環器病センター放射線医学部研究生(兼任)
 平成17年4月 東京大学大学院医学系研究科先端臨床医学開発講座 助手
 平成19年3月 コーネル大学医学部神経生物学講座研究員
 平成21年5月 大阪大学大学院医学系研究科老年・腎臓内科学 特任助教
 平成22年4月 大阪大学大学院連合小児発達学系研究科健康発達医学講座 寄附講座准教授
 平成26年7月 大阪大学医学系研究科神経内科学 併任
 平成27年4月 大阪大学大学院医学系研究科健康発達医学講座 寄附講座准教授

座長：花島 律子 鳥取大学医学部脳神経医科学講座
脳神経内科学分野
宇川 義一 公立大学法人 福島県立医科大学
神経再生医療学講座 / 福島県立医
科大学 脳疾患センター

〈ねらい〉

ミオクロヌス、特に本邦でしられる成人型家族性ミオクロヌステんかんについての、遺伝子異常から細胞生理まで広い分野における最近解明したあたらしい情報を、講演いただき、会員の知識のupdateを計る。

S-08-1 良性成人型家族性ミオクロヌステんかんの分子遺伝学的研究



○石浦 浩之¹、辻 省次^{2,3}

¹ 東京大学医学部附属病院 神経内科、² 東京大学大学院医学系研究科 分子神経学講座、³ 国際医療福祉大学

良性成人型家族性ミオクロヌステんかん (benign adult familial myoclonic epilepsy, BAFME) は、主に成人発症で稀発性のてんかんと手指の振戦様ミオクロヌスを主徴とする常染色体優性遺伝疾患である。本邦からの報告が多く、本邦からの家系と中国からの一家系の連鎖解析では8番染色体長腕に連鎖することが知られていたが、その病原性変異は明らかではない。また、ヨーロッパ、フランス、タイから報告された家系はそれぞれ2番染色体傍セントロメア領域、5番染色体短腕、3番染色体長腕への連鎖が指摘されており、遺伝学的異質性を認めている。

今回我々は、BAFMEと診断された51家系について分子遺伝学的な解析を行った。4家系(発症者16名、非発症者2名)のパラメトリック連鎖解析から、8番染色体長腕への連鎖を認め(最大LODスコア 3.1)、既に報告されている候補領域とのオーバーラップを認めた。さらに2家系を追加し、ハプロタイプ解析を施行することで、創始者ハプロタイプを同定し、候補領域を134 kbにまで絞りこむことが出来た。本領域にはタンパク質をコードするエクソンは1つしかなく、その中には病原性と考えられる変異を認めなかったことから、発症者1名について全ゲノム配列解析を施行した。134 kbの領域から、イントロンを含めて解析を行っており、現在有力な変異の候補を見いだしている。

【略歴】

2002年 東京大学医学部医学科卒業
2002年 東京大学医学部附属病院内科研修医
2003年 関東中央病院内科レジデント
2004年 東京大学医学部附属病院神経内科
2006年 国立国際医療センター神経内科レジデント
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学修士(医学)
2010-2011年度 日本学術振興会特別研究員
2012年 東京大学医学部附属病院神経内科助教
現在に至る

専門は神経遺伝学。東京大学医学部附属病院ゲノム診療部においても診療を行っている。

5月24日(木) 8:00~9:30

第5会場(さっぽろ芸術文化の館3F 清流の間)

24
日

S-08-2 脊髄性ミオクローヌスの解析

○松田 希

福島県立医科大学病院 神経内科



脊髄性ミオクローヌス(spinal myoclonus: SM)は脊髄に発生源のあるミオクローヌスである。脊髄節性ミオクローヌス(spinal segmental myoclonus: SSM)と固有脊髄路性ミオクローヌス(propriospinal myoclonus: PSM)に分けられる。PSMと鑑別を要する機序として、Stiff-person症候群で見られるspasmodic reflex myoclonusがある。

SSMは脊髄運動ニューロンの自発発火により支配される1-3節の筋に限局して生じるミオクローヌスである。律動的で周波数1-2Hz前後のことが多い。体幹、下肢にしばしばみられ、症候性の場合が多い。SSMを来した虚血性脊髄症の剖検例で脊髄固有ニューロンに相当する小型から中型のニューロンが選択的に消失していることから、抑制性の脊髄固有ニューロン障害による運動ニューロンの自発発火が病態として想定されている。

PSMでは脊髄に発生源のあるミオクローヌスが吻側・尾側の髄節支配筋に順番に伝播する。胸髄起始が多く、体幹を前屈するパターンが多い。脊髄内伝導は5 m/s前後と遅く、固有脊髄路を介するとされている。診断にはポリグラフが必要であり、jerk-locked back average法で運動準備電位を認めない。近年、PSMを電気生理学的に再評価すると心因性(psychogenic axial jerk)が相当含まれるとの報告があり、留意すべきである。

以上のSMの病態として、GABA・グリシン作動性の固有ニューロンからなる脊髄内抑制機構障害による運動ニューロン制御不全が考えられている。われわれはGABA・グリシン作動性ニューロンの障害されるStiff-person症候群、破傷風を対象としてH波二重刺激検査を行った。条件刺激と試験刺激の間隔が5-10 msと短い場合にのみ試験刺激によるH波の増大を認めた。これは脊髄内抑制機構障害がある場合、5-10 msの刺激間隔では、条件刺激により閾下賦活状態となった運動ニューロンに試験刺激を加えると興奮性シナプス後電位の時間的加重を生じるためと考えた。逆に正常ではこのような運動ニューロンの過剰発火を防止するために脊髄内抑制機構が作動していると思われる。H波二重刺激検査は評価が困難な脊髄内抑制機構の解析に有用な可能性がある。

【略歴】

平成10年3月 福島県立医大卒業。
平成10年5月 福島県立医大神経内科入局。
総合南東北病院、大原総合病院で研修。
現在福島県立医科大学神経内科勤務。
日本神経学会専門医・指導医。
平成21年 日本臨床神経生理学会筋電図・神経伝導分野認定医・指導医。

S-08-3 ミオクローヌスてんかんの脳波特性

○松本 理器¹、小林 勝哉¹、
人見 健文³、池田 昭夫²

¹ 京都大学病院 臨床神経学(神経内科)、² 京都大学大学院医学研究科 てんかん・運動異常生理学、
³ 京都大学病院 臨床病態検査学

ミオクローヌスてんかんは、不随運動としての皮質性ミオクローヌスとてんかん発作を呈する症候群である。比較的良性とされる良性成人型家族制ミオクローヌスてんかん(BAFME)から、予後が不良の進行性ミオクローヌス症候群(PME)まで疾患のスペクトラムが広い。本講演では代表的疾患の脳波特性について概説する。

1) BAFME: 皮質振戦で発症し、その後全般強直間代発作が後続することが多い。発作は稀発で、加齢に従い減少する傾向にあるのに対し、皮質反射性ミオクローヌスである皮質振戦は加齢に伴い増強する。自験例の解析では、皮質興奮性の指標となるSEPは巨大であり(giant SEP)、その振幅は加齢に伴い増強し、皮質振戦の重症度と相関した。脳波・筋電図のコヒーレンス解析からは、皮質振戦は大脳皮質に加えて、本態性振戦のように皮質下構造や小脳の関与が示唆された。全般性のてんかん性放電は、若年ミオクローヌスと異なり、覚醒時に多く、睡眠時に減少した。良性と考えられてきたが、加齢に伴う皮質振戦の悪化や後頭部優位律動的周波数低下から、緩徐進行性の病態が示唆される。

2) Unverricht-Lundborg病(ULD): 10歳前後で発症し、緩徐進行性である。自験例では、全般強直間代発作が、週・月単位であったものが、その後年単位に推移する傾向がみられた。海外の報告と同様に、加齢に伴い症状が安定する一群があり、この群では長期フォロー(>10年)で巨大SEPの振幅の増高がみられなかった。突発性異常として全般性放電や光過敏性がみられ、後頭部優位律動はBAFMEに比しより不良(<8 Hz)であり、びまん性の脳機能低下が示唆された。

3) DRPLA: 若年発症例では精神遅滞、ミオクローヌス、てんかん発作を主張とするPMEを呈するが、成人発症例では発症年齢が高いほどてんかん発作が少なくなる。脳波は後頭部優位律動の不良、全般性てんかん性放電、徐波、光過敏性が見られ、PME型を呈する群で脳波異常が顕著と報告される。稀発発作の症例で、全般性発作の頻繁な出現に対応して神経症状(含むミオクローヌス)や知能低下の急速な進行が報告されている。DRPLAの病態進行の反映と推察される。抗てんかん薬での治療経過を含め自験例の脳波所見を提示する。

【略歴】

平成 6年3月 京都大学医学部卒業
平成 6年5月 京都大学医学部附属病院(研修医)
平成 7年4月 大阪赤十字病院(研修医・医師)
平成10年4月 京都大学大学院医学研究科博士課程入学
平成12年7月 グリーブランドクリニック神経内科てんかん・臨床神経生理部門
クリニカルフェロー
平成14年7月 京都大学医学部附属病院神経内科(医員)
平成15年3月 学位取得(医学博士)
平成18年4月 国立病院機構宇多野病院関西てんかんセンター(神経内科医長)
平成19年4月 京都大学大学院医学研究科 臨床神経学助教
平成24年8月 同 臨床神経学講師
平成25年8月 同 てんかん・運動異常生理学講座特定准教授
平成28年8月 同 臨床神経学准教授

賞罰

Advanced International Clinical Fellowship Award (Cleveland Clinic)
第28回JUHNS AND MARY WADA奨励賞(日本てんかん学会)
第4回日本臨床神経生理学会奨励賞(日本臨床神経生理学会)
Human Brain Mapping Editor's Choice Award 2014
2015年度日本神経学会Excellent Teacher表彰
など

S-08-4 ミオクローヌスの病態生理



○宇川 義一

公立大学法人福島県立医科大学脳疾患センター

人の運動がスムーズに発生する基本システムとしては、中枢神経から指令がおりる下行路が中心にあり、その経路を調整するループが二つある。それぞれのループは下行路から調節系に情報を送り、そこで情報を処理して調節指令を下行路に戻すというループにより、スムーズな動きを維持している。この二つのループが、大脳基底核ループと小脳ループである。この下行路・二つのループのどこかで異常指令が発生すれば、不随意運動が発生する。ミオクローヌスも例外でなく、これらのどの部位でも発生する。以下にミオクローヌスについて述べる。

ミオクローヌスとは、突然発生する素早い・不規則な不随意運動がミオクローヌスである。動きの機序をまず、陽性ミオクローヌスと陰性ミオクローヌスに分類する。陽性とは、異常な筋電図により動きが発生するもので、陰性とは持続的に力を入れている筋電図が突然途切れるサイレントピリオドにより動きが起きているものである。この異常な筋電図とサイレントピリオドを発生させる部位は、おそらく上述の下行路か二つのループである。以下に、機序解明が進んでいる陽性ミオクローヌスについて、機序別に詳細に述べる。

発生機序による病態生理の分類: 陽性ミオクローヌスは解析の対象となりやすく、脳波、脳磁図などを用いたjerk-locked back averaging をはじめとする生理学的解析により機序の解析がされてきた。その結果から以下のように分類される。cortical myoclonus, subcortical myoclonus (periodic myoclonus), ballistic overflow myoclonus, brainstem reticular myoclonus, exaggerated startle response, palatal myoclonus (palatal tremor), segmental spinal myoclonus, propriospinal myoclonus, spasmodic reflex myoclonus, peripheral myoclonus 等である。

他の講演で、脊髄性ミオクローヌス、脳波所見については述べられるので、本講演では病態生理全体について解説するとともに、多くの患者をビデオで紹介する。

【略歴】

1978年 東京大学医学部医学科 卒業
 1980年 東京大学医学部附属脳研究施設 神経内科 入局
 1983年 東京大学 神経内科 助手
 1987年 ロンドン留学 (Institute of Neurology, Professor Marsden)
 1990年 東京大学 神経内科 助手に復職
 1997年 東京大学 神経内科 講師に就任
 2007年 福島県立医大神経内科教授に就任
 2012年4月~2016年3月
 副病院長
 2016年4月~2017年3月
 研究・地域医療担当理事 副学長
 2017年4月6日
 理事長補佐

所属学会

1. 日本神経学会 評議員、理事、東北地方会支部代表
2. 日本臨床神経生理学会 監事
3. 日本内科学会 評議員
4. 日本神経科学学会
5. 日本神経治療学会 評議員
6. 日本てんかん学会 評議員
7. 日本ヒト機能マッピング学会 事務局長
8. Movement disorders society Japan founding member and executive committee past president 2017-
9. Movement disorders society
10. International Federation of Clinical Neurophysiology (IFCN)
11. Society for Research on the Cerebellum
13. Secretary general of IFCN 2015-2018
14. Education committee of WFN (World Federation of Neurology) 2016 -

座長：菊地 誠志 国立病院機構北海道医療センター
神経内科
西澤 正豊 新潟大学脳研究所統合脳機能研究
センター

S-09-1 日本における難病医療提供体制

○田中 彰子

厚生労働省健康局難病対策課



〈ねらい〉

「難病の患者に対する医療等に関する法律(以下「難病法」)が2015年1月に施行された。「難病対策基本方針」、「難病の医療提供体制の在り方について(報告書)」に続いて、2017年4月には各都道府県あてに「難病の医療提供体制の構築に係る手引き」が発出された。しかし、2017年6月時点における医療提供体制は、未だ1998年以降実施されてきた「難病医療提供体制整備事業」に依っている。難病法では、対象疾患が大幅に増加となり、神経難病以外の難病や小児慢性特定疾病、筋ジストロフィー症が加わった。難病法下の医療提供において、神経内科医は、難病診療拠点病院(都道府県連携拠点病院/分野別拠点病院)あるいはそれらと連携する医療機関でどのような役割を担うことになるのか? また、保健所が設置する「難病対策地域協議会」、患者当事者等が主体となる「難病相談支援センター」からは何を期待されるのか? 本シンポジウムは、これらの道標となる。

平成27年1月1日に施行された「難病の患者に対する医療等に関する法律」(平成26年法律第50号)(以下「難病法」という)に基づく医療費助成の対象疾病は拡大し、これまでに331疾病を指定している。さらに、「難病の患者に対する医療等の総合的な推進を図るための基本的な方針」に基づき、国及び地方公共団体等が取り組むべき方向性を示すことにより、難病の患者に対する良質かつ適切な医療の確保及び難病の患者の療養生活の質の維持向上などを図っている。平成28年10月には、厚生科学審議会疾病対策部会難病対策委員会で「難病の医療提供体制の在り方について(報告書)」が取りまとめられ、目指すべき方向性として、早期に正しい診断ができる体制、診断後はより身近な医療機関で適切に医療を受けることができる体制、移行期医療にあたって、小児診療科と成人診療科が連携する体制、遺伝子関連検査が適切に実施できる体制、資料を就労の両立の支援をする体制などについて記載されている。これを受け、都道府県において必要な医療提供体制が構築されるよう、平成29年4月に都道府県に対して、難病の医療提供体制の構築に係る手引きを通知した。平成30年度以降、各都道府県において順次医療提供体制が整備される予定である。

また都道府県内で対応が困難な難病診療を支援するために、国が国立高度専門医療研究センター、難病に関する研究班・学会、IRUD(未診断疾患イニシアチブ)拠点病院、難病情報センター、各都道府県難病診療連携拠点病院で構成される難病医療支援ネットワークの整備を進めることとしており、より難病患者に必要な相談に柔軟に対応できる医療提供体制の整備を進めている。

小児の難病については、医療の進歩に伴い成人期を迎える患者が多くなり、移行期医療の体制整備が課題となってきた。これに対し、平成30年度から各都道府県で移行期医療支援センターを設置し、連携の調整等の必要な支援を行うこととしている。

【略歴】

平成28年4月 厚生労働省健康局結核感染症課エイズ対策推進室 室長補佐
平成29年8月 厚生労働省健康局難病対策課 課長補佐

S-09-2 都道府県の難病診療連携の
拠点となる病院の立場から

○狭間 敬憲

大阪南医療センター 神経内科

目的

府で唯一の難病拠点病院である大阪急性期・総合医療センター(当セ)に併設され、神経内科医が兼務している大阪難病医療情報センター(難セ)が、府の難病支援行政を担ってきた。事業の紹介を基に難病法下での拠点病院の担い手を検討した。

大阪神経難病医療ネットワーク

府域の神経内科専門・地域医療機関、福祉・保健機関が協同して、神経難病医療推進協議会を構成し、難セが事務局となり、ネットワーク(ネット)で在宅難病患者の医療環境改善を行って来た。筋萎縮性側索硬化症(ALS)が中心で、平成29年3月までの16年間に672名の登録ALS患者を支援した。難セの難病医療コーディネーター(看護師)が患者を訪問し、多職種との連携調整を行った。当セではALS患者のレスパイト及び緊急入院は年間延べ100人を超えた。医療従事者教育、ネットに関する研究、クローン病研究会、遺伝医療も実施。移行医療、広域災害ネット構築にも取り組む。

難病法後の難病医療供給体制における難病診療連携拠点病院の担い手は国は難病診療連携拠点病院の機能として、「診断・相談機能」、「教育機能」、「情報収集機能」を提示。大学病院、総合病院の長所・短所に基づき、担うべき施設、人を考察する。これまでは難病医療ネットは神経難病が主な対象であったため、事務局は病院の神経内科におかれていた。今後は全領域の難病に対する機能が求められるため、一診療科が対応していた歪な形態を正す必要がある。病院本部に難病ネットの事務局を置き、全診療科が協力する形態をとる必要がある。難病の窓口を設置し情報収集し、患者の受け入れと近医への紹介を行う。緊急避難的な入院医療体制の提供も拠点病院の重要な役割であるが、少ない運営予算、巨大な組織である点で大学病院は劣る。県の病院の場合は、医療行政的役割を元来担っていることが多く、柔軟に対応できる。一方「診断・相談機能」、や関係医療機関(二次医療圏の拠点病院や診療分野別拠点病院など)への教育、持続的な人材確保(医療従事者)は大学病院が勝る。担い手は支援に精通し、現場主義、共感の考え方を理解している神経内科医のリーダーシップが重要。

まとめ

大学病院、総合病院が長所を活かし、都道府県の事情(地理的条件など)にあわせて数か所の拠点病院の棲み分けが必要。難病はスモンを契機として出現した施策であり、医療に加え、社会的な意味合いを忘れてはならない。

【略歴】

1978年3月 大阪大学医学部卒業
1978年6月~1979年 6月 大阪大学第二内科 研修医
1979年7月~1981年 6月 国立呉病院内科 研修医、医員
1981年7月~1987年 9月 大阪大学第二内科 医員、助手
1987年9月~2006年 3月 大阪府立病院神経内科 診療主任、医長、部長
(大阪難病医療情報センター長兼務)
2006年4月~2016年12月 地方独立行政法人大阪府立病院機構
大阪急性期・総合医療センター 神経内科主任部長
(大阪難病医療情報センター長兼務)
2017年1月~ 独立行政法人国立病院機構
大阪南医療センター 神経内科部長
(大阪難病医療情報センター兼務)

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
日本リハビリテーション医学会 日本脳卒中学会 日本人類遺伝学会
日本難病医療ネットワーク学会

S-09-3 難病診療の分野別の拠点
となる病院の立場から

○保前 英希

帯広厚生病院 神経内科

十勝地区は北海道南東部に位置し人口35万人で、その面積は10,000km²で関東平野の60%に相当する広大な医療圏である。指定難病の特定医療費受給者は全疾患で3000名、うち神経筋疾患は1000名で1/3を占めている。神経内科常勤医が在籍する医療機関は2か所のみで神経難病は主に当院が担当している。当院は病床数748床を有する総合病院で、地方センター病院、救命救急センターなど三次医療圏の要としての役割を担っている。神経内科医は、神経難病治療以外にも脳血管障害をはじめとする神経救急にも関わり、急性期から慢性期まで幅広い疾患に対応している。

大学病院のある札幌市や旭川市までは200km程度離れており、運動機能に障害を呈する神経筋疾患患者には容易に通院できる距離ではないため、あらゆる治療を当地区内で完結させる必要がある。保険適応となっている専門治療(脳深部電極刺激療法;DBS、バクロフェン髄注療法;ITB、レボドパ経空腸投与療法など)に関しても当地区内にて実践している。このように少数の神経内科医にてあらゆる状況に対応するため、幅広くかつ専門性の高い知識が要求されるといった現状である。

難病対策を担当する難病対策地域協議会において、最も対象者が多い神経筋疾患を中心に、年数回の策定事業ならびに協議会議を実施している。演者はこの協議会の会長を務め地域全体の難病対策にも寄与している。多数の神経筋疾患の患者に対して医療連携、介護連携を充実させる必要があるものの、実施主体が都道府県であり当地のような県庁所在地から離れた遠隔地では、行政のサポートも不足となりがちで個々の医療機関の努力によって連携業務が遂行されているのが現状である。広大な面積を有し、多数の難病患者を抱える当地区において、当院は難病拠点病院としての機能が求められているものの都道府県に原則1か所という難病拠点病院体制では現状に対応できていない。一律な拠点病院体制ではなく地域性を加味した対応が必要と考える。

<結語>

分野別(神経筋疾患)拠点病院としての認定は、都道府県内で複数か所必要と考える。

【略歴】

1988年 北海道大学神経内科医員
1995年 北海道大学薬理学講座助手
1998年 JA北海道厚生連 帯広厚生病院 神経内科主任部長
2016年 同院 診療部長兼務

S-09-4 ナショナルセンターの立場から

○木村 円、高橋 祐二、
水澤 英洋

国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター

平成27年1月より施行された「難病の患者に対する医療等に関する法律(難病法)」では、難病の医療水準の向上のために、難病医療費助成制度を担保するとともに、疫学、病因、病態の解明や治療法の開発を含む研究を展開することが重要な課題となっている。このような政策医療と、難治性疾患等政策研究事業、難治性疾患実用化研究事業としてすすめられる研究活動の中で、国立高度専門医療研究センター(ナショナルセンター)の役割は重要である。本シンポジウムでは、国立精神・神経医療研究センターの立場から、当センターの現状と今後の方向性について情報共有する。

特に、日本医療研究開発機構の「難病克服プロジェクト」の中から未診断疾患イニシアチブ Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases (IRUD)の現状と、臨床研究の基盤となる希少な難治性疾患登録についての国際協調の取り組み、指定難病データベースや難病プラットフォームを含めて、今後の展望をディスカッションしたい。

【略歴】

1993 熊本大学医学部 卒業
 1993-95 熊本大学第一内科研修医
 1995-97 国保 水俣市立総合医療センター 内科/神経内科
 1997-2001 熊本大学大学院医学研究科 内科学(神経内科 内野誠教授)
 研究テーマ:筋ジストロフィーの遺伝子・幹細胞移植治療
 2001-02 熊本大学神経内科医員・研究員
 2002-05 米国ワシントン大学神経学教室シニアフェロー
 2005-11 熊本大学附属病院神経内科 医員, 病棟医長, 医局長(助教)
 2011- 国立精神・神経医療研究センター トランスレーショナル・メディカルセンター 臨床研究支援部 早期・探索的臨床試験室長/病院 クラスター病棟医長, 神経筋疾患患者情報登録 Remudy事務局

研究テーマ

希少疾患領域のレジストリー研究、筋ジストロフィーの疫学、神経筋疾患の遺伝子・細胞治療と再生医療、デイスファリノパチー治療研究、骨格筋変性・線維化と再生メカニズム、キノリノール神経毒性と亜鉛・銅代謝に関する研究

学会、その他

日本内科学会、日本神経学会、日本神経治療学会、世界筋学会など
 TREAT-NMD Global Registry Oversight Committee member
 IRUD中央事務局/データセンター担当(分担)
 大阪大学招へい准教授

Chairs : Toshiki Mizuno

Department of Neurology, Kyoto Prefectural
University of Medicine, Japan

Hidekazu Tomimoto

Department of Neurology, Mie University
Graduate School of Medicine, Japan

《Objective》

Cerebral small vessel disease is considered as a cause of lacunar infarction or cerebral hemorrhage. However, recent studies indicated that cerebral small vessel disease is a cause of not only cerebral white matter lesion, cerebral microbleeds, but also vascular dementia. In this symposium, we would like to discuss cerebral small vessel disease from the pathological, genetic, animal model and clinical aspects.

S-10-1 Acute stroke and stroke prevention management of cerebral small vessel disease


○ Andrew M. Demchuk

Calgary Stroke Program, University of Calgary, Canada

Cerebral small vessel disease is a constellation of diseases affecting the small arteries and arterioles in the brain. The major conditions causing small vessel disease include hypertensive and diabetic arteriolosclerosis, amyloid angiopathy, venous collagenosis and genetic causes which include CADASIL.

The acute management of small vessel disease stroke has proven quite tricky since we cannot visualize the affected artery due to limited resolution of small diameter vessels. We are sometimes able to see the perfusion lesion produced from a small artery occlusion consistent with a lacune.

Thrombolysis is indicated in patients who present with a lacunar (small vessel) syndrome with 4.5 hours of onset. There is some evidence of thrombolysis treatment benefit based on a clinical diagnosis of lacune. We know however that many clinical lacunar syndromes may not in fact be due to small vessel stroke but can be embolic and cortical in location. MRI perfusion/diffusion case series have demonstrated neurologic improvement and reversal of DWI lesion in patients with lacunar perfusion lesions. Suggesting that tPA is successful in recanalizing a small arteriole.

Capsular warning and pontine warning syndrome are two clinical presentations which have proven difficult to treat. These presentations occur in the setting of internal capsule or pontine ischemia due to small vessel disease. Patients can fluctuate wildly neurologically and may progress to a full lacunar syndrome with dense hemiplegia in some cases. No therapies have been proven to benefit such patients.

Long term prevention of small vessel disease is focused on hypertension management first and foremost. The SPS-3 trial showed a strong trend toward benefit of lowering BP below 130 systolic after a lacunar stroke. This benefit seemed to have the largest effect in preventing intracerebral hemorrhage. SPS-3 trial did not demonstrate any benefit of dual antiplatelet therapy in the setting of lacunar stroke.

【Curriculum Vitae】

Dr. Demchuk is a Professor in the Departments of Clinical Neurosciences and Radiology and Heart and Stroke Foundation Chair in Stroke Research. He is also Director of the Calgary Stroke Program. His other roles include Deputy Department Head, Department of Clinical Neurosciences; Deputy Chair, Canadian Stroke Consortium and Co-chair Acute stroke and TIA Working Group in the Cardiovascular Health and Stroke, Strategic Clinical Network, Alberta Health Services where he leads system change initiatives for the province of Alberta.

Dr. Demchuk's research interest is in the area of stroke imaging where he is trying to develop imaging tools/techniques to optimize patient selection for new stroke treatments. Some of these imaging tools have been integrated into major stroke clinical trials to address stroke's severe heterogeneity. His favorite pursuit however is the training of stroke fellows. The Calgary Stroke Fellowship Program has trained over 85 fellows from 17 countries including 25 now practicing across Canada.

5月24日 (木) 8:00 ~ 9:30

第8会場 (ロイトン札幌2F エンプレス・ホール)

24
日**S-10-2 Neuropathological aspects of cerebral small vessel disease**

○ Hidekazu Tomimoto

Mie University Graduate School of Medicine, Department of Neurology, Japan

Cerebral small vessel disease (SVD) is a pathological condition which affects cerebral small vessels due to a heterogeneous causes. There are 2 major types of cerebral SVD; hypertensive cerebral SVD and cerebral amyloid angiopathy (CAA). Hypertensive cerebral SVD is related to hypertension and mainly distributed in the subcortical regions, whereas CAA is caused by accumulation of amyloid β ($A\beta$) in the leptomeningeal and penetrating small vessels predominantly in the cerebral cortex. These small vessel changes are difficult to observe directly by neuroimaging tools, but can be diagnosed by the presence of vascular lesions caused by microcirculation disturbances. Hypertensive cerebral SVD is represented by lacunar infarction, white matter lesions, hypertensive cerebral hemorrhage and deep microbleeds, whereas CAA is indicated by the presence of subcortical hemorrhage, cortical superficial siderosis, strictly lobar microbleeds and cortical microinfarctions. We studied 34 autopsy brains, including 22 with CAA and 12 with other neurodegenerative diseases with immunohistochemistry. Some of these brains were further analyzed comparatively on their neuropathological findings and postmortem MR images. Immunohistochemical analysis revealed that complements (C1q, C3d), macrophage scavenger receptor (MSR) and ApoE were only co-expressed in the presence of $A\beta$ accumulation in capillaries, suggesting a pivotal role for complement activation in the propagation of $A\beta$ accumulation. Neuroinflammation in the capillary wall as indicated by expression of MSR and complements may enhance deposit of $A\beta$ in the cerebral blood vessels and further aggravate perivascular and glymphatic drainage. The presentation in this symposium will be focused on the significance of microvascular neuroinflammation in $A\beta$ clearance as well as comparative analysis between neuropathological and neuroimaging findings of these cerebral SVD markers.

[Curriculum Vitae]**Education**

Ph. D. Graduate School of Kyoto University Department of Neurology, Faculty of Medicine (May 1988)
M. D. Kyoto University, Faculty of Medicine (March 1981)

Employment

Professor, Department of Neurology, Mie University Graduate School of Medicine May 2008 to present
Professor, Department of Dementia Prevention and Therapeutics Mie University Graduate School of Medicine April 2010 to December 2017
Lecturer, Department of Neurology, Kyoto University School of Medicine November 2007 to April 2008
Assistant Professor, Department of Neurology, Kyoto University School of Medicine July 2000 to October 2007
Research Fellow, Department of Neurology, Mayo Clinic November 1987 to October 1990

Speciality

Clinical Neurology, especially in the field of Stroke and Dementia

S-10-3 Genetic background of the cerebral small vessel disease

○ Toshiki Mizuno

Department of Neurology, Kyoto Prefectural University of Medicine, Japan

Cerebral autosomal or recessive dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy (CADASIL/CARASIL) is the known HCSVD, but recently several hereditary cerebral small vessel disease (HCSVD) is reported. Clinical features of CADASIL resemble sporadic small vessel disease, but these features occurred from an earlier age. CADASIL is caused by a loss of smooth muscle cell due to mutant *NOTCH3*. CARASIL is unique clinical features such as alopecia, and spondylosis deformans. CARASIL is caused by the mutation of *HTRA1*, which control TGF-beta signalling. Retinal Cerebral Vasculopathy with Leukodystrophy (RVCL) has been caused by C-terminal truncating *TREX1* mutations. RVCL is characterized by brain white matter lesions, vascular retinopathy, Raynaud phenomenon, and systemic involvement. Thicker endothelial cells with increased vesicles, coarse cytoplasm and thicker multilaminated basement membranes of endothelial cells indicated the dysfunction of endothelium in RVCL. Pontine autosomal dominant microangiopathy with leucoencephalopathy (PADMAL) is differentiated from CADASIL by pontine lesions and rare occurrence of temporal lesions. Mutation of the 3'untranslated region of *COL4A1*, predicted to be a miR-29 microRNA binding site, was detected in PADMAL. This mutation could upregulate *COL4A1* expression. Cathepsin A-related arteriopathy with strokes and leucoencephalopathy (CARASAL) is caused by the mutation of *Cathepsin-A*. The clinical picture of CARASAL was dominated by ischemic and hemorrhagic strokes, slow and late cognitive deterioration, and therapy-resistant hypertension. Interestingly, endothelin-1 degraded by Cathepsin-A may be a pathogenesis of the extensive leucoencephalopathy.

These HCSVDs indicated an important role of composition of cerebral vessels including endothelial cells, smooth muscle cells, and collagen fiber as well as physiological active substance, such as TGF-beta and endothelin on a progress of cerebral small vessel disease.

[Curriculum Vitae]**Education:**

Advanced Degree 1987-1991 Ph.D. Kyoto Prefectural University of Medicine (KPUM)
Undergraduate Degree 1977-1983 M.D. KPUM

Professional Training and Employment:

2013-present Professor, Department of Neurology, KPUM
2000-2013 Associate Professor, Department of Neurology, KPUM
1998-2000 Visiting researcher, University of Newcastle upon Tyne
1996-1998 Assistant Professor, Department of Neurology, KPUM
1994-1996 Instructor, Department of Neurology, KPUM
1983-1985 Resident in Internal Medicine, KPUM

Societies:

Japanese Society of Neurology, Japanese Society of Internal Medicine
Japanese Society of gerontology, Japanese Society of stroke

License and certification:

1991 Japanese Board of Clinical Neurology, Certificate No.1567

S-10-4 Pre-clinical models of human cerebral small vessel disease: utility for clinical application



○ Masafumi Ihara

Department of Neurology, National Cerebral and Cardiovascular Center, Japan

With the demographic shift in age in advanced countries inexorably set to progress in the 21st century, dementia will become one of the most important health problems worldwide. Vascular cognitive impairment, the second most common type of dementia, is frequently characterized by cerebrovascular white matter changes due to cerebral small vessel disease and responsible for the cognitive decline of the elderly. To investigate the underlying mechanisms involved in white matter changes, a mouse model of chronic cerebral hypoperfusion has been developed, which involves the narrowing of the bilateral common carotid arteries with microcoils. This model is used worldwide and evaluated to be one of the most promising models of vascular cognitive impairment. We have also used ameroid constrictors that gradually occlude the common carotid arteries to develop more faithful models of chronic cerebral hypoperfusion. These several hypoperfusion models show good reproducibility of the white matter changes characterized by blood-brain barrier disruption, glial activation, oxidative stress, and oligodendrocyte loss following chronic cerebral hypoperfusion with or without ischemic stroke. Recently, a non-human primate model of chronic cerebral hypoperfusion has been developed, which will also serve as a bridge between basic research and clinical application. Detailed characterization of these hypoperfusion models may help to decipher the substrates associated with impaired memory and move toward a more integrated therapy of vascular cognitive impairment and stroke.

[Curriculum Vitae]

1989-1995	MD, Kyoto University School of Medicine
1995-1997	Resident in Internal Medicine, Nishi-Kobe Medical Center, Kobe
1997-1999	Fellow in Neurology, Nishi-Kobe Medical Center, Kobe
1999-2003	PhD in Neuroscience, Kyoto University Graduate School of Medicine
2003-2004	Research Associate in Horizontal Medical Research Organization, Kyoto University Graduate School of Medicine
2004-2006	Research Fellow of the Japan Society for the Promotion of Science
2006-2008	Research Fellow of Institute for Ageing and Health, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, UK
2008-2012	Assistant Professor, Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine
2012-2013	Deputy Research Manager, Department of Regenerative Medicine Research, Institute of Biomedical Research and Innovation, Kobe, Japan
2013-2016	Head Physician, Department of Neurology, National Cerebral and Cardiovascular Center
2016-present	Director, Department of Neurology, National Cerebral and Cardiovascular Center

5月24日 (木) 8:00 ~ 9:30

第9会場 (ロイトン札幌2F リージェント・ホール)

24
日

Chairs : Satoshi Kamei

Division of Neurology, Department of
Medicine, Nihon University School of
Medicine, Japan

Hideto Nakajima

Division of Neurology, Department of
Internal Medicine IV, Osaka Medical
College, Japan

《Objective》

Acute encephalitis is a debilitating neurological disorder. Though most frequent causes of encephalitis are infectious, the number of reports about autoimmune encephalitis is increasing in the past 10 years. Identifications of biomarkers have changed the approach of diagnosis. Accurate assessment of clinical features and detection of antibodies is essential in diagnosis of acute encephalitis. However, some clinician relies on the antibody testing and that made delay the diagnosis because time is needed to get the autoantibody test result. To assess comorbid symptoms leads to earlier diagnosis and optimal immunotherapy. The aim of this symposium is to recognize newly identified forms of autoimmune encephalitis and provide practical clinical approach.

Co-hosted by: Japanese Society for Neuroinfectious
Diseases

**S-11-1 NMDA receptor
encephalitis and other
antibody-mediated
disorders of the synapse**


○ Josep Dalmau

ICREA, University of Barcelona and University of
Pennsylvania, USA

Memory, behavior, and cognition are dependent on the normal function of neurotransmitter receptors, ion channels and other regulatory cell-surface proteins involved in synaptic transmission and plasticity. Recent studies have identified a group of human diseases in which these receptors and proteins are targeted by autoantibodies. Patients with these disorders develop complex neuropsychiatric manifestations which vary according to the antibodies and are treatable with immunotherapy. In this presentation I will use the encephalopathy mediated by NMDA receptor antibodies to exemplify these disorders and review the mechanisms whereby antibodies alter the level and function of the corresponding receptors resulting in neurological symptoms.

[Curriculum Vitae]

Dr. Josep Dalmau received his MD and PhD from the Autònoma University of Barcelona, and trained in Neuro-oncology at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, after which he joined the faculty. In 2002 he moved to the University of Pennsylvania (UPenn) where he was Professor of Neurology. He is currently Professor at the Catalan Institution for Research and Advanced Studies (ICREA) -IDIBAPS, University of Barcelona, and Adjunct Professor of Neurology at UPenn. Dr. Dalmau's research is focused on a new category of immune-mediated diseases against synaptic receptors. He is member of the National Academy of Medicine and serves as Editor of Neurology: Neuroimmunology and Neuroinflammation.

シン
ポ
ジ
ウ
ム

5月24日 (木) 8:00 ~ 9:30

第9会場 (ロイトン札幌2F リージェント・ホール)

24
日シン
ポ
ジ
ウ
ム

S-11-2 Acute encephalitis associated with anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) antibodies



○ Juichi Fujimori

Department of Neurology, Tohoku Medical and Pharmaceutical University, Japan

Myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) is a glycoprotein exclusively expressed on the surface of the myelin sheath in the central nervous system (CNS). It has long been used as an antigen to induce experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) and EAE induced by MOG peptides may develop inflammatory demyelinating CNS lesions. Recently, using cell-based assays with recombinant full-length, conformationally intact MOG, several studies have revealed that MOG-IgG can be found in a subset of CNS demyelinating diseases predominantly in pediatric patients. Clinical diagnosis of these patients might be acute disseminated encephalomyelitis (ADEM), aquaporin-4 (AQP4)-IgG seronegative neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD), monophasic or recurrent isolated optic neuritis (ON), transverse myelitis (TM), or atypical multiple sclerosis (MS). It can't be detected in prototypic MS or in AQP4-IgG positive NMOSD. MOG-IgG may be observed transiently in monophasic diseases such as ADEM, but may be persistently detected in relapsing diseases. Furthermore, substantial number of NMOSD cases with MOG-IgG were reported to show poor prognosis due to frequent relapses.

In addition to these conventional acquired human CNS demyelinating diseases, several groups have recently reported adult patients with seizures related to MOG-IgG. The patients with seizures had characteristic cortical brain lesions which showed high-intensity signals on FLAIR images of MRI and the infiltration of lymphocytes in biopsied specimens.

MOG-IgG seems to be associated with a very heterogeneous age-dependent clinical presentation. The exact pathologic effect of human MOG-IgG is still unclear and needs to be further investigated.

[Curriculum Vitae]

Juichi Fujimori graduated in medicine (M.D.) in 1997 and internal medicine (Ph.D.) in 2004 at Tohoku University in Sendai, Japan. Dr. Fujimori holds the position of Associate Professor at Tohoku Medical and Pharmaceutical University School of Medicine and is a Certified Member of the Japanese Society of Neurology, the Japan Stroke Society, and the Japanese Society of Internal Medicine. Dr. Fujimori's publications cover neuroimmunological diseases such as multiple sclerosis and neuromyelitis optica.

S-11-3 Bickerstaff brainstem encephalitis



○ Susumu Kusunoki

Department of Neurology, Kindai University Faculty of Medicine, Japan

Bickerstaff brainstem encephalitis (BBE) is characterized by the neurological triad (external ophthalmoplegia, ataxia and impaired level of consciousness). It is considered to be immune-mediated. Most of the patients recover quite well but some suffer from residual problems. Frequent presence of anti-GQ1b ganglioside antibodies in sera from BBE patients has been reported but some patients do not have the antibodies. Therefore, the pathogenetic mechanisms of the cases diagnosed as BBE should be heterogeneous. Epidemiological study of BBE was reported in 2012. In that study, 'definite BBE' was characterized by the presence of IgG anti-GQ1b antibodies and a typical clinical picture of acute progression of the neurological triad. The patients who had anti-GQ1b antibodies but had atypical or incomplete neurological findings were diagnosed as 'probable BBE'. In addition, the patients with typical neurological findings with negative anti-GQ1b antibodies were also diagnosed as 'probable BBE'. That study showed that clinical courses of typical BBE and those of atypical BBE were different. Presence or absence of anti-GQ1b antibody may be related with such difference. Anti-GQ1b antibodies are usually examined by ELISA using single GQ1b as an antigen. Recently, several novel assay methods, including glycoarray for detecting anti-glycolipid complex antibodies and ELISA system for detecting calcium-dependent antibodies, have been reported. By using those methods, the sensitivity for detecting GQ1b-related antibodies has been increased. Thus, we can avoid false-negative for GQ1b-related antibodies by incorporating such methodologies. Immunotherapies for BBE include intravenous immunoglobulin (IVIg), plasmapheresis, intravenous methylprednisolone, acyclovir and their combinations. Future studies on large number of cases of BBE is needed to know the best therapies for each of antibody-positive and -negative cases.

[Curriculum Vitae]

1978	Graduated from School of Medicine, University of Tokyo
1985	Postdoctoral Associate, Yale University School of Medicine
1999	Assistant Professor and Lecture, Department of Neurology, School of Medicine, University of Tokyo
2003-present	Professor and Chairman, Department of Neurology, Kindai University Faculty of Medicine
(2012-2014)	Dean of the Kindai University Faculty of Medicine

Scientific Societies

Japanese Society of Neurology (Trustee), Japanese Society for Neuroimmunology (President)
 Japanese Peripheral Nerve Society (President), Japanese Society of Neurological Therapeutics (Trustee)
 American Neurological Association (Corresponding Fellow)
 International Inflammatory Neuropathy Consortium (Organising Committee member)

Prize

2017 Alan J. Gebhart Prize for Excellence
 2017 Japanese Society of Neurology Prize (Clinical section)

Editorial board

Journal of Neuroimmunology
 Neurology and Clinical Neuroscience (Deputy Editor)

S-11-4 Limbic encephalitis with anti-NAE autoantibodies as a clinical subtype of Hashimoto's encephalopathy



○ Makoto Yoneda

Faculty of Nursing and Social Welfare Sciences, Fukui Prefectural University, Japan

Several types of autoantibodies (Abs) against the NMDAR, VGKC complex etc. have been reported in limbic encephalitis (LE). Hashimoto's encephalopathy (HE) has been recognized as a new neuropsychiatric disease associated with Hashimoto's thyroiditis, based on the presence of anti-thyroid Abs and responsiveness to immunotherapy. Over ten years ago, we discovered the serum Abs against the NH₂-terminal of α -enolase (NAE) as a highly specific diagnostic biomarker for HE. We recently encountered patients with LE who carried anti-NAE Abs and were diagnosed as HE (LE-HE). Therefore, we examined serum anti-NAE Abs in 78 LE patients with limbic abnormality on MRI and suspected HE based on positivity for anti-thyroid Abs. Nineteen of the 78 patients had anti-NAE Abs; 5 were excluded because they were double positive for Abs to the VGKC complex including LGII. No antibodies against the NMDAR, Caspr2, GABABR, or AMPAR were detected in the 19 patients. Among the remaining 14 who were positive only for anti-NAE Abs, the median age was 62.5 (20-83) years, 9 (64%) were women, and 8 (57%) showed acute onset, with less than 2 weeks between onset and admission. Consciousness disturbance (71%) and memory disturbance (64%) were frequently observed, followed by psychiatric symptoms (50%) and seizures (43%). The frequency of these symptoms significantly differed between the acute- and subacute-onset groups. Abnormalities in cerebrospinal fluid and electroencephalogram were commonly observed (92% for both). Tumors were not identified in any cases. All patients responded to immunotherapy or spontaneously remitted, thereby fulfilling the criteria of HE. This study demonstrated that LE associated with anti-NAE Abs is a non-paraneoplastic LE and various limbic symptoms that depend on the onset type. Favorable therapeutic efficacy suggests that this LE can be considered a clinical subtype of HE and that anti-NAE Abs may be a promising indicator of the need for immunotherapy.

[Curriculum Vitae]

Education/Degrees & Academic appointment:
 2013 Professor, Department of Nursing & Social Welfare Sciences, Fukui Prefectural University & Affiliate Professor, Biomedical Imaging Research Center, University of Fukui
 2006 Associate Professor, Department of Neurology, University of Fukui
 1995 Assistant Professor, Department of Biochemistry, Nagoya University
 1990 Ph.D. from Niigata University; Research fellow, Division of Biology, California Institute of Technology, USA
 1983 Graduated from Niigata University, School of Medicine, MD; Clinical Fellow, Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University
 Research Areas: Neuroimmunology, Brain imaging (PET/MRI), Mitochondrial disease
 Social Responsibility: Committee Members of Japanese Society of Neurology, Japanese Society of Neurological Therapeutics, Japanese Society of Neuroimmunology etc.

座長：植田 光晴 熊本大学医学部附属病院神経内科
宮嶋 裕明 浜松医科大学内科学第一講座

〈ねらい〉

代謝性神経疾患は診断が難しい上に、治療法が無いといわれてきました。しかし、近年、タンパク質・酵素レベルでの診断から遺伝子診断が可能になり、発症メカニズムの解明が進んできました。さらに、遺伝子レベルでの根本的な治療の試みがなされ、実際にはタンパク質・酵素レベルでの治療がいくつかの疾患でできるようになってきました。神経疾患の克服を目指すなかで、代謝性神経疾患の病態解明から新たな治療法開発までの過程を示し、臨床的な効果について最新の知見を発表します。

S-12-1 Niemann-Pick 病C型と ミグルスタット



○崎山 快夫

自治医科大学附属さいたま医療センター 神経内科

ライソゾームは細胞内器官のひとつで、主に細胞内で産生された、あるいは細胞外から取り込まれた高分子化合物を加水分解することが主な役割である。

Niemann-Pick病C型(NPC)は、肝脾腫と精神・神経症状を主徴とする常染色体劣性遺伝の疾患で、ライソゾーム病の一つである。原因遺伝子として、NPC1遺伝子とNPC2遺伝子が同定されている。NPC1蛋白質は後期エンドソームに存在する膜蛋白で、NPC2蛋白質はライソゾーム内のコレステロール結合蛋白であり、これらの機能異常によってライソゾーム膜が異常を来し、糖脂質の蓄積を来すと考えられている。糖脂質はスフィンゴシンに長鎖脂肪酸が付加されセラミドが、次いでグルコースが付加されグルコシルセラミドが、さらにガラクトースが付加されラクトシルセラミドが合成され、これを基本骨格として種々の糖脂質が合成される。基質合成抑制療法は最初の段階でグルコシルセラミド合成酵素の活性を阻害し、グルコシルセラミド合成量を減少させ二次的にスフィンゴ糖脂質蓄積を軽減する治療である。ミグルスタットはイミノ糖に属し、グルコシルセラミド合成酵素阻害作用を有するためスフィンゴ糖脂質蓄積症への基質合成抑制療法としての有効性が検討された。NPC動物モデルでの有効性確認、NPC患者での眼球運動・嚥下障害の改善、歩行障害の進行抑制確認を経て、2009年EU、2012年日本でNPC患者の神経症状治療薬として承認された。

前向きコホート研究のNPC Registryでは、歩行、巧緻性、言語、嚥下の進行度が全体の69%で改善または安定を認めた。症例報告としては認知機能や妄想・幻覚、脱力発作の消失なども報告されている。神経症状が出現したら速やかに開始することが勧められているが、小腸で二糖類分解酵素を阻害するため下痢が高頻度に見られるため、食事と内服時間の工夫、止痢薬の併用、減量、アミラーゼの併用、経管栄養患者では半固形栄養剤利用などの対策が必要になる。

NPCの発症年齢は乳児期から成人期に渡っているが、発症年齢によって主要な症状が異なっていること、特に成人例では神経症状が多様であることが診断を難しくしている。本演題では実際の症例やNPCの気づきにつながる臨床的な特徴についても論じたい。

【略歴】

1998年 東京大学医学部卒業
初期研修(東大医科研病院, 東大病院, 日赤医療センター)を経て東京大学神経内科に入局
後期研修(横浜労災病院, 東京都老人医療センター, 虎の門病院)を経て
2004年 東京大学大学院入学
東京都老人総合研究所にて高齢者ブレインバンクの一員として神経病理を学ぶ
2008年 3月 同卒業 学位取得(医学博士)
2008年 4月 自治医科大学附属さいたま医療センター 神経内科 助教
2014年10月 同 診療科長・講師
現在に至る

受賞：
2008年 4月 米国神経病理学会 ムーア賞 受賞

専門医・指導医：
日本内科学会総合内科専門医・指導医
日本神経学会専門医・指導医・代議員
日本脳卒中学会専門医

雑誌「運動障害」 編集長

S-12-2 家族性アミロイドポリニューロパチーの新たな治療法と早期診断の重要性



○植田 光晴¹、安東由喜雄²

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部 神経内科学

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) 遺伝子変異が原因となり生じる代表的な遺伝性アミロイドニューロパチーである。末梢神経、自律神経、心臓、手根管、消化管、眼などの全身諸臓器の機能障害を呈し、未治療では発症後10年程度で死に至る難治性疾患である。以前は、ポルトガル、スウェーデン、日本(熊本県と長野県)に限局して存在する稀な疾患と考えられていたが、近年、世界各国から本症が報告されている。TTR遺伝子には140種以上の変異型が報告されており、その大部分が本症の病原性変異として同定されてきた。このうちTTRの30番目のアミノ酸であるバリンがメチオニンに変異するVal30Met型が最も高頻度に認められる。TTRに遺伝子変異が生じると、TTR四量体が不安定化し、単量体へと解離することが、アミロイド形成過程に重要と考えられている。FAPに対する治療は、肝移植療法の登場により大きく進歩した。しかし、大部分の症候は肝移植後も残存することや、眼や中枢神経症状は進行すること、一部の患者では肝移植後も神経症候の悪化が認められること、ドナー不足等の問題で肝移植を受けることが出来ない症例も少なくないことなど、本疾患の治療にはまだ多くの課題が残されている。一方、TTRのアミロイド形成機構が明らかになるにつれて、新たな治療法も開発されてきた。そのうちTTR四量体の安定化剤であるタファミジスは2013年9月に希少疾病用医薬品として国内でも承認された。また、幾つかの薬剤は国際的な臨床試験が進行中であり、今後治療法の選択肢が増える可能性がある。また、TTRの構造変化を認識する抗体の作成や、各種のアミロイド形成抑制剤の開発も進行している。これらの治療法は、特に病初期に効果が期待できるため、本症に対する早期診断はますます重要となっている。本症に対する新たな早期診断法についても概説する。

【略歴】

平成11年 3月 熊本大学医学部 卒業
 同年 5月 熊本大学医学部附属病院 神経内科 入局
 平成19年 3月 熊本大学大学院博士課程 卒業、医学博士 取得
 同年 4月 熊本大学大学院医学薬学研究部 病態情報解析学分野(臨床検査医学) 助教
 平成23年 4月 米国インディアナ大学 臨床病理学 客員研究員
 平成24年 4月 熊本大学医学部附属病院 中央検査部 講師
 平成25年 4月 熊本大学医学部附属病院 神経内科 講師
 現在に至る

S-12-3 ゴーシェ病に対する治療戦略



○井田 博幸

東京慈恵会医科大学小児科

ゴーシェ病はグルコセレブロシダーゼ活性低下により、その基質であるグルコセレブロシド・グルコシルスフィンゴシンが蓄積するため肝脾腫、骨症状、神経症状を主徴とするライソゾーム病である。神経症状の有無とその重症度により1型(非神経型)、2型(急性神経型)、3型(亜急性神経型)に分類されている。ゴーシェ病に対する治療法としては酵素蛋白の補充(酵素補充療法、造血幹細胞移植、遺伝子治療)、変異酵素蛋白の修飾(シャペロン療法)、基質の合成抑制(基質合成抑制療法)がある。

酵素補充療法はゴーシェ病で欠損しているグルコセレブロシダーゼを補充することにより病態を改善させる治療法である。日本では1996年に認可され、その有効性と安全性から広く実地臨床で用いられている。しかし、酵素製剤が高分子蛋白のため脳血液関門を通過することができないので中枢神経症状に対する効果が乏しい。また、投与法が点滴静注のため、2週間に1回の来院の必要があるなどの課題が存在する。

シャペロン療法は変異酵素蛋白の構造を変化させることによって酵素活性を増加させ病態を改善させる治療法である。ゴーシェ病に対するシャペロン療法は現在、治験中である。経口薬という利点に加え、低分子薬なので脳血液関門を通過し、中枢神経症状に効果がある点の特徴である。ただし、遺伝子変異により酵素蛋白の構造変化が起り酵素活性を失うという機序で発症する患者にしか効果がないという欠点がある。

基質合成抑制療法は日本では2015年に認可された新しい治療法である。グルコセレブロシドの合成酵素であるグルコシルセラミド合成酵素活性を抑制することにより基質の蓄積を軽減させ病態を改善させる治療法である。経口薬なので頻回の通院の必要がないのが利点である。ただし、現在、日本で認可されているエリグルスタットは中枢神経症状に対して効果はない。さらにCYP2D6の影響を多大に受けるため投与前にCYP2D6の表現型を知る必要があることと併用薬に注意を払う必要があることが欠点である。

本講演では上記3つの治療法に関するゴーシェ病に対する治療戦略について概説する。

【略歴】

1981年：東京慈恵会医科大学卒業
 1989年：米国ジョージタウン大学小児科留学 Visiting Assistant Professor
 1992年：帰国
 1996年：東京慈恵会医科大学小児科講師
 2000年：東京都医師会医学研究賞受賞
 2001年：日本先天代謝異常学会研究奨励賞受賞
 2002年：東京慈恵会医科大学小児科助教授
 2007年：米国小児科学会名誉会員
 2008年：東京慈恵会医科大学小児科教授
 2013年：日本先天代謝異常学会理事長、慈恵医大理事
 2015年：日本先天代謝異常学会学会賞受賞

S-12-4 急性ポルフィリン症とヒトヘミン



○宮嶋 裕明

浜松医科大学 内科学第一講座

ポルフィリン症は、ヘム生合成経路に必要な酵素の活性低下による代謝異常症である。酵素の障害に基づき分類した10型のうち、神経障害を主症状とする急性発作を生じる神経型がAcute intermittent porphyria (AIP) とALA dehydratase porphyria (ADP) の2型、日光過敏を主症状とする皮膚型が5型、神経症状も出現しうる皮膚型がVariegate porphyria (VP)、Hereditary coproporphyrinemia (HCP) である。AIPはポルフィリン症全体の約25%であるが、ADP、VP、HCPは合わせても10%に満たない。症状はヘム前駆体5-aminolaevulinic acid (ALA) の神経毒性と細胞内エネルギー不足に起因する。

神経型の急性発作は、生涯で1回から数回の発作を経験するのみで、1~2週間以内に収束に向かうが、ときに致命的転帰となる。男性より女性に多く、発症のピークは30代で、思春期前や閉経後はまれである。不安感や不眠などの前駆症状に引き続き、激しい腹痛、嘔吐、便秘などの急性の腹部症状、背部痛や大腿部痛、多彩な神経症状がみられる。神経症状は自律神経障害、末梢神経障害、および中枢神経障害である。急性の自律神経障害の90%以上は腹痛である。末梢神経障害では腹痛後数日で四肢の近位筋の筋力低下、感覚障害が出現する。中枢神経障害は、不安やうつなどの精神症状、意識障害および痙攣が中核症状である。複雑部分発作のことが多い。頭部MRIでは発作早期に可逆性後頭葉白質脳症(PRES)様の所見をみることがある。急性発作の75%以上に赤濃色の尿が見られ診断の参考になる。また、尿中ポルフォビリノーゲン(porphobilinogen: PBG)の増加が診断に有用である。

急性発作の治療では、2013年からヒトヘミン(Normosang[®] 点滴静注250mg)が保険収載された。静脈内投与されたヘミンは肝細胞のregulatory heme poolを満たし、肝におけるヘム生合成の律速酵素である5-aminolaevulinic acid synthase 1 (ALAS1) をダウンレギュレーションして急性発作を止める。発症の早期から治療を開始した場合、1~2日間で奏効する。尿中PBG排泄量測定は、ヘミン治療に対する代謝反応の良い指標となる。重大な副作用はアナフィラキシーである。また、一回量には22.7mgの鉄が含まれるため鉄過剰に注意する。発作間欠期、および急性発作予防のための使用効果はない。

【略歴】

学歴

昭和56年 浜松医科大学医学部医学科卒業
平成元年 浜松医科大学大学院修了

職歴

平成元年 浜松医科大学医学部第一内科講座助手
平成8年 浜松医科大学医学部附属病院第一内科講師
平成11年 浜松医科大学医学部内科学第一講座助教授
平成22年 7月 浜松医科大学医学部内科学第一講座教授
平成28年 4月 副学長(教育改革担当、併任)
現在に至る

5月24日 (木) 15:20 ~ 17:20

第1会場 (さっぽろ芸術文化の館1F ニトリ文化ホール)

24
日

座長：下濱 俊 札幌医科大学医学部神経内科学
講座
大槻 美佳 北海道大学大学院保健科学研究所

＜ねらい＞

本シンポジウムでは、認知症原因の80%以上を占める変性性認知症疾患の診断と治療について最新の研究成果について議論する。アルツハイマー病 (AD) とレビー小体型認知症 (DLB) や前頭側頭葉変性症などの非AD型変性性認知症疾患を比較検討する。診断では、変性性認知症疾患の症候と頭部MRI、脳SPECT、さらにアミロイドPETやタウPETなどの画像とその対応病理を理解することによるADと非AD型変性性認知症疾患の鑑別について考察する。治療では、ADに対してはコリンエステラーゼ阻害剤とNMDA受容体拮抗薬が使用されており、現在、アミロイドやタウをターゲットとした臨床試験が進められている。非AD型変性性認知症疾患に対してはDLBに対してドネペジルが承認されているのみである。ADおよび非AD型変性性認知症疾患に対する治療の現状と今後の展望について議論する。

S-13-1 Alzheimer型認知症の臨床症候学



○長濱 康弘

医療法人花咲会 かわさき記念病院

Alzheimer病 (AD) は1次性認知症のなかで最も患者数の多い疾患である。2025年には国民の26人に1人以上がADに罹患していると推計され、医療・介護・社会保障における最重要課題の疾患である。

ADの臨床症状の主軸は記憶障害を中心とする認知機能障害である。その臨床経過は、記憶力障害だけがみられる時期が数年続き、その後、言語障害、失行、視空間能力障害など他の認知機能障害が明らかになってくる、というのが一般的認識である。しかし実際にはADの臨床像は一様ではなく、必ずしも診断が容易ではない。臨床的にADは65歳未満で発症する早発性ADと、それ以後に発症する晩発性ADに分けられるが、晩発性ADでは記憶障害が目立つ患者が多いのに比べて、早発性ADでは早期から視空間障害や言語障害、失行、遂行機能障害などがみられ、記憶障害は高齢者のADに比べて軽いことがある。これらの臨床表現型の差はタウ病変の分布に対応しており、病理学的に辺縁系優位型と海馬スベア型に分けられる。

また病理学的にADであっても、記憶障害が明らかでないかごく軽く、他の認知機能障害が優位に現れる一群の患者が存在する。後部皮質萎縮症 (posterior cortical atrophy, PCA) は初期から視空間・視覚機能の障害が前景に立つ症候群である。頭頂後頭葉や後部側頭葉の萎縮に関連して、失読、Balint症候群、視覚失認、着衣失行、地誌的失見当識などを生じる。Logopenic variant of progressive aphasia (LPA) は進行性失語症の一亜型として提唱された概念であり、換語困難を主体とした緩徐な発話の特徴とする症候群である。換語困難、文の復唱・理解障害がみられるが、文法や構音は保たれている。PCAもLPAも、その多くは病理学的にはADであることが知られている。さらに、ADであるが遂行機能検査や流暢性検査の成績低下が強く、前頭葉に神経線維変化病変が目立つ一群がある (frontal variant of AD, fvAD)。FvADは元々認知機能検査成績から定義された概念だが、症状面でも脱抑制や常同行為などを呈することがあり、前頭側頭型認知症との鑑別が問題になる。本講演ではADが呈する多彩な臨床症候群をいかに診断するか、特徴的な症状や検査所見、画像所見を交えて解説する。

【略歴】

1990 (H2)年 京都大学医学部卒業、京都大学病院神経内科入局
1991 (H3)年 福井赤十字病院内科 医員
1993 (H5)年 - 1997 (H9)年

京都大学脳病態生理学講座にて医学博士号取得
京都大学脳病態生理学講座 学術振興財団リサーチアソシエイト

2000 (H12)年 滋賀県立成人病センター老年神経内科 医長

2010 (H22)年 滋賀県立成人病センター老年内科 副部長

2013 (H25)年 滋賀県立成人病センター老年内科 科長

2015 (H27)年6月 医療法人花咲会かわさき記念病院 診療部長

2016 (H28)年4月 医療法人花咲会かわさき記念病院 副院長、現在に至る

【所属学会等】

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

日本内科学会 総合内科専門医

日本脳卒中学会 専門医

日本認知症学会 代議員

日本高次脳機能障害学会 代議員、幹事

日本神経心理学会 評議員

日本神経精神医学会 評議員

日本老年精神医学会 会員

Corresponding Fellow, American Academy of Neurology

【受賞歴】

平成24年度日本認知症学会学会賞 (臨床研究部門) : Lewy小体型認知症の精神症状の特性と神経生物学的基盤に関する研究

S-13-2 非AD型変性性認知症疾患の症候と画像：ピットフォールと鑑別のポイント



○大槻 美佳

北海道大学大学院保健科学研究院

非AD型変性性認知症疾患として、レビー小体型認知症 (DLB)、前頭側頭葉変性症 (FTLD) などの頻度が高いが、その他、進行性核上性麻痺 (PSP) や大脳皮質基底核変性症 (CBD) の中で、言語症候を前景にするタイプや、様々な神経心理学的症候・行動異常を呈するタイプもある。DLBは2017年に新しい診断基準 (McKeith IG et al.) が発表され、FTLDは2011年に既に診断基準 (Rascovsky K et al., Gorno-Tempini ML et al.) が呈示されている。それらの診断基準では、いずれも、検体で検査値として利用できるような有効なバイオマーカーはいまだなく、臨床症候が中核となり、そこに画像所見が加わるという方法が示されている。正しい臨床症候の把握は、診断への手がかりになるばかりでなく、患者の理解と援助にも欠かせない情報となる。しかし、臨床症候のうち、特に言語症候を含む神経心理学的症候は、一般の神経学的所見では考慮されないことが多く、十分に理解されていないことも少なくない。また、神経心理学的症候の評価は、いわゆる標準的な神経心理学的検査バッテリーを施行しなければ得られないという誤解もある。そこで、本発表では、DLB、FTLD、PSP、CBDなどの診断・鑑別に有用な神経心理学的症候と解剖学的部位の対応、基本的な画像所見を整理したのち、診断のピットフォールと、類似症候・所見の鑑別のポイントを、以下の手順で概説する。

1. 認知症疾患を理解するための基本的神経心理学的症候と解剖学的部位
2. FTLD, PSP, CBDおよびADにみられる言語症候の相違と鑑別
3. DLBとPCA (posterior cortical atrophy) の頭頂～後頭葉症候の相違と鑑別
4. CBDにみられる失行・動作障害診断のポイント

【略歴】

現職 北海道大学大学院保健科学研究院 准教授
 学歴 1988年 3月 北海道大学医学部卒業
 【職歴】
 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 竹田総合病院神経内科
 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准教授
 2011年4月～ 北海道大学大学院保健科学研究院准教授 (現職)
 【学位】
 1996年 医学博士 (新潟大学)
 【所属学会等】
 日本神経心理学会 : 理事, 編集委員, 優秀論文賞選考委員他
 日本高次脳機能障害学会 : 理事, 編集委員, 教育研修委員, 長谷川賞選考委員他
 認知神経科学会 : 評議員
 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
 日本内科学会 : 認定医
 【専門】
 神経学、神経心理学、高次脳機能障害学

S-13-3 アルツハイマー病に対する治療の現状と今後の展望



○玉岡 晃

筑波大学 医学医療系 神経内科学

アルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) の主要な神経病理学的特徴は海馬や新皮質に広範にみられる神経細胞脱落と老人斑や神経原線維変化の存在である。神経細胞脱落はコリン作動性ニューロンの集まりであるマイネルトの基底核でも顕著であり、AD脳ではアセチルコリンの減少が認められる。また、アミロイドβ蛋白 (amyloid β protein: Aβ) は老人斑の、タウ蛋白 (以下、タウ) は神経原線維変化の主要構成成分であり、これらの異常沈着物質がシナプス障害や神経細胞死に関連するものと考えられている。先行研究により、Aβの脳内沈着はADの発症機序においてタウよりも上流に位置し、ADの病因により密接に関連した現象であろうと推測されてきた。ADの病態仮説には多くのものが存在するが、ADの病理学的変化に関連した主要な病態仮説は、「コリン仮説」、「アミロイド仮説」、「タウ仮説」である。現在、ADの治療薬として認可されているものは、「コリン仮説」に基づくコリンエステラーゼ阻害薬や「グルタミン酸神経毒仮説」に基づくNMDA受容体拮抗薬であるが、今後の疾患修飾薬を目指して、抗Aβ薬や抗タウ薬の開発が進められている。

「アミロイド仮説」基盤とした疾患修飾薬としては、βセクレターゼ阻害薬、γセクレターゼ阻害薬、αセクレターゼやAβ分解酵素の活性化、Aβ免疫療法、Aβ凝集阻害薬、抗炎症薬、神経細胞保護薬などの開発が進められてきた。一方、最近の分子イメージングの進歩により、AβとタウはそれぞれADの診断マーカー、症状進行マーカーとしての意義を有することが明らかとなり、抗タウ療法的重要性も再認識されている。最近、凝集したAβを選択的に標的とするヒトモノクローナル抗体 aducanumabをADの前駆症状の見られる患者あるいは軽度のADの患者に月1回の静脈内注入を1年間続けると、投与量および投与期間に依存的に脳内Aβが減少するとともに、認知機能低下が抑制されることが証明された。今後早期ないし超早期のADに対する抗Aβ療法の有用性が確立されれば、Aβの低下作用が証明されている既存薬もADの有望な治療薬となる可能性が示唆され、drug repositioningという観点からも重要な戦略となる。タウの凝集抑制作用が示された既存薬も同様な意味で重要である。ADの疾患修飾薬の有効性は、その使用される時期に依存するものと考えられ、今後はADの早期ないし前駆期、あるいはそれ以前からの介入が喫緊の課題となる。

【略歴】

1974年～1976年 東京大学教養学部理科3類
 1976年～1980年 東京大学医学部医学科
 1980年 医籍登録
 1980年～1982年 東京大学医学部附属病院内科研修医
 1982年～1986年 東京大学医学部附属病院神経内科医員
 1986年～1988年 東京都老人総合研究所プロジェクト研究部研究員
 1989年 医学博士
 1989年～1992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 (フルブライト奨学生)
 1992年～1997年 筑波大学臨床医学系神経内科講師
 1997年～2004年 筑波大学臨床医学系神経内科助教授
 2004年～2005年 筑波大学大学院人間総合科学研究科神経内科学助教授
 2005年～現在 筑波大学大学院人間総合科学研究科神経内科学教授
 2010年～現在 筑波大学附属病院副院長 (兼務)
 【学会】
 日本神経学会代議員、日本認知症学会理事、日本神経治療学会評議員、日本老年学会評議員、日本内科学会評議員、日本神経精神医学会評議員
 【専門医】
 日本神経学会専門医・指導医、総合内科専門医・指導医、日本老年医学会老年病専門医・指導医、日本認知症学会専門医・指導医、日本老年精神医学会専門医、日本医師会認定産業医
 【研究分野】
 神経変性疾患における分子病態の解析、臨床神経学

S-13-4 非AD型変性性認知症疾患に対する治療の現状と今後の展望



○下濱 俊

札幌医科大学医学部 神経内科学講座

非アルツハイマー型変性性認知症として多いものはレビー小体型認知症(DLB)、前頭側頭葉変性症(FTLD)であり、ごく少数ながら、進行性核上性麻痺(PSP)、大脳皮質基底核変性症(CBD)、ハンチントン病などの神経変性疾患もある。また、現在、アルツハイマー型認知症(AD)と診断されているなかには、嗜銀顆粒性認知症や神経原線維変化型老年期認知症(SD-NFT)が生前に鑑別できずに相当数含まれていると考えられている。現在、いずれも根本的な治療が困難な疾患群である。

DLB患者の認知機能障害に対してコリンエステラーゼ(ChE)阻害薬の有効性を示す報告がある。DLBのBPSDに対する治療薬としては抑肝散や非定型抗精神病薬の報告があるが、安全性に対する十分な配慮が必要である。非薬物的介入も重要と考えられ、適切なケアや環境整備が推奨される。FTLDの行動障害を改善する目的で選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)の使用が適応外であるが推奨されている。FTLDの症候学を踏まえたケア、行動療法などの非薬物療法が推奨される。進行性核上性麻痺(PSP)や大脳皮質基底核変性症(CBD)は、運動障害が前景に立つが、パーキンソン病と同様に認知症の重要性が注目され始めている。現時点では、認知機能障害に対する有効性が確認された薬物療法・非薬物療法はない。大脳皮質基底核症候群(CBS)で背景病理がADと考えられる場合は、ChE阻害薬あるいはNMDA受容体拮抗薬を試みても良い。言語障害、行動障害、視空間障害などに対し、リハビリテーションを行うことが推奨される。最近、骨髄間葉系幹細胞移植が開始されており、実験的な治療方法が開発されつつある。嗜銀顆粒性認知症やSD-NFTに有効性が証明された治療法はない。実臨床ではADとしてChE阻害薬が投与されているが、ADやDLBほどは期待できない。

ADの主たる原因としてアミロイドβ蛋白異常が想定されているように、非Alzheimer型変性性認知症疾患の分子病態解明は急速に進展しており、その病態関連蛋白質であるα-synuclein、tau、TDP-43、FUSなどをターゲットとした病態抑止治療の開発も精力的に行われている。また、それにあわせ、従来よりも早期に診断可能な方法の開発や治療効果を客観的に把握できるバイオマーカーの開発が重要な課題となっている。

【略歴】

昭和56年京都大学医学部医学科卒業。昭和62年京都大学大学院医学研究科博士課程修了後、米国カリフォルニア大学サンディエゴ校医学部神経科学部門(c/o Fred H. Gage教授)に留学。平成3年、京都大学医学部附属病院神経内科助手。平成12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領域講師。平成13年同助教授を経て、平成18年10月より札幌医科大学医学部神経内科学講座教授。平成8年から2年間文部科学省学術国際局学術調査官を併任。神経内科専門医、老年病専門医、認知症専門医。American Neurological AssociationのCorresponding Member、American Academy of NeurologyのCorresponding Fellow、Society for Neuroscience, USAのRegular Member、日本認知症学会(理事)、日本神経学会(理事)、日本老年医学会(理事)、日本自律神経学会(理事)など。認知症、神経変性疾患が専門領域。

座長：北川 一夫 東京女子医科大学神経内科学
北園 孝成 九州大学大学院医学研究院病態機能内科学

〈ねらい〉

脳梗塞慢性期の再発予防は抗血栓療法と危険因子管理に集約される。本シンポジウムでは脳梗塞再発予防の現状と問題点について討議したい。

S-14-1 非心原性脳梗塞に対する新規抗血小板薬開発の展望



○峰松 一夫

国立循環器病研究センター

脳卒中治療ガイドライン2015第2版[追補2017対応]によると、非心原性脳梗塞の再発予防のための抗血小板療法の現状は、以下のようにまとめられる¹⁾。

1. 急性期：発症48時間以内開始のアスピリン (グレードA)、抗血小板薬2剤併用 (例：アスピリン+クロピドグレル) (B)、オザグレルナトリウム (B)
2. 慢性期：シロスタゾール、クロピドグレル、アスピリン (A)、チクロピジン (B)。ただし、1年以上の抗血小板薬2剤の併用は有意な脳梗塞抑制効果が実証されておらず、むしろ出血性合併症を増加させることから、行なわないように勧められる (グレードD)。

急性期の抗血小板療法として、新規チエノピリジン系薬剤であるticagrelorとaspirinとのランダム化比較試験 (RCT) が実施された (SOCRATES試験)²⁾。わが国も含む33カ国13,199例を登録した本試験で、主要評価項目である90日以内の脳卒中+心筋梗塞+死亡は、ticagrelor群6.7%に対しaspirin群7.5%であった (P=0.07)。

わが国では、新規チエノピリジン系薬剤であるprasugrelとclopidogrelの慢性期長期投与に関するRCTが実施された (PRASTRO-1試験)。3,747例を登録した本試験では、主要評価項目である虚血性脳卒中+心筋梗塞+その他の心血管死の発生率に有意差はなかったが、大血管動脈硬化、小血管病による脳梗塞は減少傾向があった。重症出血にも差がなかった (投稿中)。

シロスタゾールを除く抗血小板薬の単剤療法とシロスタゾールとの併用療法の脳梗塞抑制効果を比較検討する国内RCT (CSPS.com) も症例登録が終了し、現在は1年間の追跡調査が行なわれている³⁾。

演者はこれらの臨床試験全てに関与してきた。SOCRATES試験のサブ解析結果や、脳梗塞に対する抗血小板療法に関する最近の臨床研究の趨勢を紹介し、残された課題や今後の展望について論じることとする。

文献

- 1) 日本脳卒中学会脳卒中ガイドライン委員会：脳卒中治療ガイドライン2015第2版[追補2017対応]。協和企画、東京、2017
- 2) Johnston SC, et al: Ticagrelor versus aspirin in acute stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2016;375:35-43.
- 3) Toyoda K, et al. Protocol for cilostazol stroke prevention study for antiplatelet combination (CSPS.com): a randomized, open-label, parallel-group trial. *Int J Stroke* 2015;10:253-258.

【略歴】

1977年九州大学医学部卒業、第二内科入局。'79年国立循環器病センター内科レジデント、'82年同内科脳血管部門医師、'87年同研究所、'89年脳血管障害研究室長。'90～'92年米国Massachusetts大学医学部留学。'95年国立循環器病センター内科脳血管部門部長。2010年国立循環器病研究センター副院長、2016年同病院長、現在に至る。Stroke, Int J Stroke, Cerebrovasc Dis等の英文専門誌編集委員、日本脳卒中協合理事長、日本脳卒中学会監事、日本心血管脳卒中学会運営委員、世界脳卒中機構、アジア太平洋脳卒中機構、日本脳神経超音波学会の各理事、日本脳循環代謝学会名誉会員等を務める。

5月24日(木) 15:20 ~ 17:20

第3会場 (さっぽろ芸術文化の館3F 蓬莱の間)

24
日

S-14-2 心房細動を合併した非心原性脳梗塞症例に対する抗血栓療法



○山上 宏

国立循環器病研究センター 脳卒中集中治療科

非心原性脳梗塞(アテローム血栓性脳梗塞およびラクナ梗塞)の再発予防には抗血小板薬が、心房細動患者における心原性脳塞栓症予防には抗凝固薬が用いられる。わが国では、高齢化率の上昇に伴い、両者の合併例が増加しており、抗凝固薬、抗血小板薬が併用される機会も今後増加すると考えられるが、両薬剤の併用についての有効性、安全性を示すエビデンスは乏しい。

虚血性心疾患の領域では、心房細動患者に経皮的冠動脈形成術(PCI)を行う場合、従来のワルファリンを用いた抗凝固療法に加えてクロピドグレルとアスピリンを併用するtriple therapyよりも、直接型経口抗凝固薬(DOAC)と抗血小板薬単剤を併用するdouble therapyの方が出血リスクは低く、虚血イベントの発生には差が無いことが明らかとなっている。また、欧州心臓病学会のガイドラインでは、出血リスクの高い心房細動患者ではPCIから1年以上安定していれば、抗凝固薬単剤でよいとされている。

一方、非心原性脳梗塞と心房細動を合併する症例において、脳梗塞発症後の二次予防として抗凝固薬と抗血小板薬の併用療法を行うことの有効性と安全性については不明である。当院で2011年1月から2015年10月までに入院した急性期脳梗塞または一過性脳虚血発作症例のうち、心房細動とアテローム血栓症を合併していた277例を対象に、虚血イベントと重大な出血の発生を後ろ向きに調査したところ、退院時の抗血栓療法は、抗凝固薬+抗血小板薬併用が115例、抗凝固薬単剤が162例であった。中央値562日の観察期間中に、虚血イベント43例(15.5%)、重大な出血17例(6.1%)が発生し、併用群では単剤群より虚血イベント発生が有意に多かったが(27% vs 13%/2年、log rank P=0.03)、重大な出血(8% vs 8%/2年)には差が無かった。

以上を踏まえて現在我々は、アテローム血栓症と非弁膜症性心房細動を合併し、脳梗塞またはTIAを発症した症例を対象として、抗凝固薬と抗血小板薬の併用療法と抗凝固薬単剤療法とのランダム化比較試験(ATIS-NVAF)を行っている。本シンポジウムでは、心房細動を合併した非心原性脳梗塞症例に対する急性期治療ならびに再発予防における抗血栓療法について議論したい。

【略歴】

平成 5年 3月 国立浜松医科大学医学部卒業
平成 5年 4月 大阪大学医学部第一内科入局
平成 5年 7月 星ヶ丘厚生年金病院内科医員
平成 9年 5月 国立循環器病センター内科脳血管部門レジデント
平成12年 4月 大阪大学大学院 医学系研究科 病態情報内科学
平成16年 3月 医学博士学位取得
平成17年 4月 神戸市立中央市民病院 神経内科・脳卒中センター副医長
平成19年 4月 神戸市立医療センター中央市民病院 神経内科・脳卒中センター 医長
平成24年 4月 国立循環器病研究センター 脳神経内科 医長
平成28年 9月 国立循環器病研究センター 脳卒中集中治療科 医長

S-14-3 脳梗塞予防のための内科的リスク管理のトピックス(血圧、脂質、糖尿病)



○細見 直永

広島大学大学院 脳神経内科学

脳梗塞は、心房細動や心筋梗塞などの心疾患が塞栓原因となる"心原性脳塞栓症"、頭蓋内外主幹動脈の狭窄あるいは閉塞性動脈硬化病変による"アテローム血栓性脳梗塞"、主幹動脈から分枝する穿通枝のマイクロアテロームなどによる"ラクナ梗塞"、大動脈弓部の動脈硬化性複合病変からの塞栓、脳血管の動脈解離や、原因を確定できないものを含む"その他の脳梗塞"に分類される。これら脳梗塞の発症・再発に影響する危険因子としては、高血圧、糖尿病(耐糖能障害)、脂質異常症、心房細動、喫煙、飲酒などの生活習慣病が挙げられている。これらの危険因子が脳梗塞再発に及ぼす病態生理を十分に理解し、その重み付けを考慮し総合的に介入することにより、脳梗塞再発の危険性を効果的に低下させることができる。脳梗塞の最大の危険因子は高血圧である。患者の現在の抗血栓療法の種類、併発している疾患、頭頸部動脈狭窄・閉塞病変の有無など総合的に評価し、患者個々の状態に応じた目標血圧を設定した高血圧治療が大事である。糖尿病や脂質異常症の管理も重要である。ただし血糖値の厳格すぎるコントロールは好ましくない。脂質異常症の加療にはスタチン療法が大事であるが、投与するスタチン用量や脳出血との関連、管理目標とすべきLDLコレステロール値など検討すべき課題は残されている。これらへの治療戦略として現状のトピックスを紹介する。

【略歴】

学歴：
1992年 3月 香川医科大学医学部卒業
1996年 3月 香川医科大学大学院修了
職歴：
1996年 4月 国立療養所高松病院内科
1998年 4月 米国スクリプス研究所 研究員
2000年10月 香川医科大学第二内科医員
2003年 7月 香川医科大学(現香川大学医学部)第二内科学 助手
2009年 9月 広島大学大学院脳神経内科学 助教
2012年 7月 広島大学病院脳神経内科 講師
2017年 7月 広島大学大学院脳神経内科学 准教授
所属学会：
日本内科学会(認定内科医、総合内科専門医、指導医、支部評議員)
日本神経学会(専門医、指導医、代議員)
日本脳卒中学会(専門医、評議員・代議員)
日本老年医学会(専門医、指導医、代議員)
日本リハビリテーション医学会(専門医、指導医)
日本循環器学会(専門医)
日本動脈硬化学会(指導医、評議員)
日本脳循環代謝学会(評議員)
日本脳神経超音波学会(評議員)
日本高血圧学会(評議員)
日本栓子検出と治療学会(評議員)
日本脳ドック学会(評議員)
Fellow of American Heart Association Stroke Council (FAHA)
Fellow of European Stroke Organization (FESO)

S-14-4 頭蓋内外主幹動脈閉塞狭窄
に対する血管内治療の現状

○吉村 紳一¹、坂井 信幸²、
高木 俊範¹、
RESCUE-Japan Project 研究者¹

¹兵庫医科大学脳神経外科学講座、²神戸市立医療センター中央市民病院脳神経外科

はじめに：急性期脳梗塞に対する血栓回収療法の有効性は複数のランダム化比較試験にて確立し、米国および我が国のガイドラインで強く推奨されている。しかし我が国においては、本治療を受けられない患者が多数存在する。

このため我々は、2016年に神戸で開催された第32回NPO法人日本脳神経血管内治療学会学術総会において「脳梗塞に対する血管内治療の普及に関する学会宣言(神戸宣言)」を行い、脳梗塞に対する血管内治療を普及させるためのプロジェクト(RESCUE-Japan Project)を開始した。今回は、その最初の取り組みとして行なった全国調査の結果について報告する。対象：NPO法人日本脳神経血管内治療学会会員に、1)急性期脳梗塞に対する血管内治療を行った病院名と所在地(出張先を含む)、2)各施設における2016年1月1日から12月31日の間の治療数、について調査を行った。

結果：同学会専門医所属施設の96%以上から回答を得ることができた。その結果、2016年には我が国においてこの治療が約7,700件行われ、人口10万人あたり約6件に相当したことが明らかとなった。さらなる解析では、各都道府県における治療数は専門医数と比例するものの、二次医療圏における治療数が多いエリアは、他医療圏からの搬送が多いことが明らかとなった。また医療圏内の治療施設数よりも、一人の治療医に何例の患者が搬送されるかが重要なポイントであることが示された。

考察：急性期脳梗塞に対する血管内治療が普及しない理由としては、1)脳血管内治療専門医の不在エリアが多い、2)連携が不足していること、が考えられる。今後は、1)治療困難なエリアの救済のため専門医を増やす、または派遣する、2)主幹動脈閉塞症患者を血栓回収療法可能な施設に搬送するための救急体制確立、などの対策が必要である。

【略歴】

1989年 岐阜大学医学部卒業、脳神経外科学教室入局
1992年 国立循環器病センター脳神経外科 レジデント
1995年 岐阜大学大学院(脳神経外科)
1999年 ハーバード大学マサチューセッツ総合病院脳卒中研究室
2001年 スイス・チューリヒ大学脳神経外科学
2004年 岐阜大学大学院医学系研究科助教授(脳神経外科学)
2007年 同 准教授(改称)
2008年 岐阜大学大学院医学系研究科臨床教授(脳神経外科学)
2013年 兵庫医科大学脳神経外科主任教授
2014年 兵庫医科大学脳卒中センター長(兼任)

日本脳神経外科学会：専門医、生涯教育委員
日本脳神経外科コンgres：運営委員、学会誌編集副委員長、(2016年会長)
日本脳卒中学会：評議員、日米合同機関誌編集委員
日本脳神経血管内治療学会：学会誌編集委員長、(2016年会長)
Mt. Fuji Workshop on CVD: 運営委員、(2015年会長)
日本神経外傷学会理事、日本脳神経CI学会世話人、日本脳循環代謝学会評議員

座長：山田 正仁 金沢大学大学院医薬保健学総合研究科脳老化・神経病態学（神経内科学）
水澤 英洋 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター

〈ねらい〉

ヒトのプリオン病の克服に向けた取り組みが進んでいる。本シンポジウムでは、自然歴・病態の解明や抗プリオン病薬治療のための患者登録研究（JACOP）、現在のプリオン病の分類や診断基準についての問題点や今後の課題、精度の高い臨床診断に直結する生体試料からの異常プリオンタンパク検出法の開発、プリオン病に対する治療法開発の進捗状況について講演し討議する。

共催：日本神経感染症学会

S-15-1 プリオン病患者登録研究（サーベイランス研究）と自然歴調査研究（JACOP）



○塚本 忠

国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科

プリオン病は未だその原因や発症の機序が不明な疾患であり、治療薬は現時点で見つかっていない。プリオン病の罹患率はおよそ100万人に1から2人であり、同じプリオン病であっても多くの種類があることから、プラセボと実役に割り振って行う形式の治療は困難である。治療薬候補が発見されたときに行われるであろう未来の治療は、プリオン病の自然歴が詳細に調べられていれば、その進行に対する治療薬の影響を見ることで判定されうるはずである。JACOP (Japan Consortium of Prion disease) は、そのようなプリオン病の臨床経過・自然歴を調べる研究を進めるための組織である。プリオン病の診断を行った主治医の協力のもと、患者・家族の同意を得て、経時的に患者の病態を追跡記載することを研究の第一段階としているが、研究開始から3年経過しても50人を超える程度の登録者数しか得られなかった。

対策として、主治医の登録により自然歴調査を開始する方法だけでなく、患者・家族が主体となってJACOP事務局に連絡していただき、主治医の協力を得て事務局に登録する方法も用意したが、登録者数の増加は得られなかった。神経内科専門医や教育機関への自然歴研究への協力を呼び掛ける説明書も複数回にわたり送付したが、効果は限定的であった。

一方、わが国では、厚生労働省の研究事業としてプリオン病サーベイランス研究が行われており、その事務局もJACOP事務局と同様に、国立精神・神経医療研究センターに置かれている。そこで、サーベイランス事業と自然歴調査を一体化すべく、2016年度の1年間に数々な準備作業を行い、2017年4月からは、主治医がプリオン病を疑って髄液検査・遺伝子検査を依頼するとき、指定難病を申請するとき、感染症法に基づき発症の報告をするときなどに、サーベイランス研究への患者の参加同意を取るのと同時に、なるべく自然歴調査研究への参加同意を取っていただくように手続きを変更した。

この結果、自然歴調査への登録者数は確実に増加した。今後も、さらに自然歴調査の登録者を増やす策を重ねつつ、得られたデータをもとに、プリオン病の自然歴を明らかにし、来る治療に役立てたい。

なお、サーベイランス調査研究についてのアップデートは、<http://prion.umin.jp/survey/>
自然歴調査研究/JACOPについてのアップデートは <http://jacop.umin.jp/index.html> を確認されたい。

【略歴】

昭和58年 東京大学理学部生物化学科卒業
昭和61年 大阪大学大学院医科学修士課程修了
平成 4年 筑波大学医学専門学群卒業
平成10年 東京大学医学系大学院博士課程修了
平成17年より国立精神・神経医療研究センター病院勤務

5月24日 (木) 15:20 ~ 17:20

第6会場 (さっぽろ芸術文化の館3F 玉葉の間)

24日

シンポジウム

S-15-2 プリオン病の分類・診断基準の問題点と今後の課題



○浜口 毅、山田 正仁

金沢大学大学院脳老化・神経病態学(神経内科学)

ヒトのプリオン病は、その原因から原因不明の孤発性、プリオン蛋白 (prion protein: PrP) 遺伝子変異を伴う遺伝性、医療行為や食品から感染した獲得性の3種類に分けられる。孤発性Creutzfeldt-Jakob病 (sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: sCJD)は、PrP遺伝子多型と異常PrPのタイプによって6型に分類される。典型的な病像を呈するMM1型やMV1型は、WHO診断基準等を用いて診断が可能である。しかし、それ以外の型は非典型的な病像を呈し、現在の診断基準ではしばしば診断が困難である。我が国に多い非典型例はMM2型で、MM2型はその病理学的な特徴からMM2皮質型とMM2視床型に分けられる。MM2皮質型は経過が遅く、認知症以外の神経症候の出現が乏しいという特徴があり、WHOの診断基準では診断が困難である。我々はMM2皮質型が頭部MRI拡散強調画像で皮質の高信号を認めることを以前に報告し、それらの特徴を含んだ診断基準案を提案し、その診断基準案は感度88.9%、特異度98.7%であることを本学術集会で報告している。MM2視床型については、以前に両側視床の血流・糖代謝低下が診断マーカーとなる可能性を報告したが、まだ臨床的に有用な診断基準は確立していない。遺伝性プリオン病については、プリオン病を疑う神経症候があり、PrP遺伝子に変異を認めれば診断が可能である。わが国の遺伝性プリオン病は、PrP遺伝子V180I変異を持つものの頻度が最も高い。V180I変異を持つ遺伝性CJDは家族歴がない例がほとんどで、家族歴がなくてもプリオン病を疑った時にはPrP遺伝子検査を行うことが重要である。わが国では、硬膜移植後CJDが多発しており、世界中の全症例の6割以上を占める。我々は、硬膜移植後CJDは病理学的特徴から非ブラーク型とブラーク型に分けられ、非ブラーク型はsCJD典型例と同様の特徴を有するが、ブラーク型は経過が遅く、脳波上の周期性同期性放電を認めない例が多いことを報告した。ブラーク型硬膜移植後CJDはその特徴からMMiK型CJDと呼ばれ、その病型であれば獲得性プリオン病と診断できる可能性がある。硬膜移植歴がなくsCJDと診断されていた症例の中にMMiK型CJDが存在している。今後MMiK型CJDの診断基準を作成する必要がある。

【略歴】

1998年3月に金沢大学医学部を卒業し、同年4月に金沢大学神経内科に入局しました。2001年4月より金沢大学大学院医学系研究科脳老化・神経病態学(神経内科)に入り、プリオン病、アルツハイマー病、脳アミロイドアンギオパチーなど、認知症の原因となる疾患の研究に従事しました。2005年3月に大学院を修了し、2009年4月から2011年9月まではドイツのチュービンゲン大学にて、脳アミロイドーシスの伝播をテーマに研究を行いました(Prof. Mathias Jucker)。2011年10月から金沢大学附属病院神経内科助教、2015年8月から現職(金沢大学附属病院神経内科講師)です。

S-15-3 生体試料からの異常プリオンタンパクの検出による診断法開発

○佐藤 克也¹、調 漸²、西田 教行³

¹長崎大学病院 医歯薬学総合研究科運動障害リハビリテーション分野、²長崎大学病院へき地病院再生支援教育機構、³長崎大学医歯薬学総合研究科感染分子解析学

近年正常型プリオン蛋白を反応基質として、試験管内で微量の異常型プリオン蛋白を検出が容易なレベルまで増幅することが可能なことが報告され、それをもちいた新たな診断法の開発が検討されてきた。われわれは、ヒトプリオン病に対して非常に感度の高い異常型プリオン蛋白増幅法 (Real-time QUIC 法, RT-QUIC 法)を開発し、ヒトプリオン病患者由来脳脊髄液中の極微量の異常型プリオン蛋白を検出することに成功した。この方法は、異常型プリオン蛋白を増幅反応の核(シード)としてもちいて、リコンビナント蛋白の凝集(フィブリル形成)反応を連続的に試験管内で行わせ、脳脊髄液中の異常型プリオン蛋白を増幅して検出するという方式である。現在までRT-QUIC 法は定性法でしたが、end-point法を用いることによりプリオン蛋白の活性を定量的に評価でき、感染性を推測可能となった。今まで全身臓器における異常プリオン蛋白は脳組織や脊髄などの中枢神経系臓器しか検出できなかった。我々は現在まで検出感度の高いRT-QUIC法にて全身臓器のprion seeding activityにて再評価したので報告する。孤発性プリオン病4症例と遺伝性プリオン病2症例の全身臓器(肺・心臓・腎臓・副腎・食道・胃・小腸・大腸・脾臓・肝臓・筋肉)についてprion seeding activity (SD50)にて評価した。孤発性プリオン病患者では各臓器のSD50は5.5-6.0レベルであり、検出できない臓器もあった。一方遺伝性プリオン病患者では各臓器のSD50は5.6-10.4レベルであり、検出できない臓器もあった。遺伝性プリオン病では末梢臓器におけるシード活性は孤発性よりも高く、中枢神経系の10~100分の1レベルであるが、脳組織に同レベルの臓器もあった。今後慎重な検討が必要である。

【略歴】

平成7年 長崎大学医学部卒業
平成7年 長崎大学医学部第1内科入局
平成10-14年 東北大学大学院講座病態神経講座 大学院
平成20年 長崎大学医学部 第一内科 神経グループ助教
平成23-26年 長崎大学医歯薬学研究科 感染分子 講師、准教授
平成27年 長崎大学医歯薬学研究科 運動障害リハビリテーション学講座 教授

S-15-4 プリオン病の治療薬開発



○桑田 一夫

岐阜大学 大学院連合創薬医療情報研究科

現時点において、プリオン病の確立された治療法は、存在しない。我々は、これまで構造生物学的なアプローチから、正常型プリオン蛋白質の立体構造、ダイナミクス及びその熱力学的安定性を調べてきた。その結果、正常型プリオン蛋白質のB-HelixからC-Helixにかけてのループ領域に異常化の引き金となる部分が存在することを突き止めた。同時に、原子分解能での蛋白質構造情報から、望みの部位に結合できる低分子化合物(リガンド)を、経験によらずに第一原理的に計算から求める手法(計算機プログラムNAGARA:ドッキングシミュレーション、分子動力学シミュレーション、及び量子化学計算からなる)を開発した。当該手法により、異常化の引き金となる部位に特異的に結合する低分子化合物(メディカルシャペロン)を設計し、有機合成するとともに、種々の方法でその抗プリオン効果を確認した。また、天然構造に結合するリガンドは、天然構造を安定化し、中間体や変性状態に結合するリガンドは、天然構造を不安定化することが、理論的及び実験的に証明された。さらに、プリオン蛋白質においては、正常型構造が正常型構造を安定化することが分かった。プリオン蛋白質は、正常型構造は一種類であるが、異常型構造には多くの株があり多種多様な立体構造を有する。したがって異常型構造を標的とした治療薬(低分子、抗体)は、潜在的に耐性株の生成を促すことになる。しかし、正常型構造を標的とすれば、耐性株は原理的に出さないことになる。また、正常型を安定化させ、異常型に変換する反応速度を下げ、それが異常型の分解速度よりも遅くなれば、異常型は自然に消滅することになる。(健康人の体内で異常型が蓄積しないのは、分解されるためである。)この戦略に従い、プリオン病の治療薬として、メディカルシャペロンの化学構造を最適化し、米国における物質特許(Patent No. US 9,809,563 B2)を取得した。現在、First in Human臨床試験第I/II相を計画しているところであり、これまでの薬機法に基づく開発概要(GMP, GLP, GCP)に関しては、公開可能な部分を本会議で報告したい。

【略歴】

昭和51年 4月 岐阜大学医学部入学
 昭和57年 3月 同上 卒業
 昭和57年 4月 岐阜大学大学院医学研究科入学
 昭和59年 9月 同上 中退
 昭和59年10月 岐阜大学助手医学部
 平成 1年 2月 岐阜大学医学部付属病院併任講師
 平成 5年 3月~平成14年 3月 岐阜大学助教授医学部
 平成11年 4月~平成12年 3月 大阪大学助教授蛋白質研究所(併任)
 平成16年 9月~ 岐阜大学人獣感染症防御研究センター教授、センター長
 平成19年~現在 岐阜大学大学院医学系研究科・医学部大学院医学系研究科医科学専攻分子・構造学講座遺伝発生学分野教授(併任)
 平成23年 4月~ 岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科教授
 平成23年~ 応用生物科学部野生動物管理学研究センター人獣共通感染症研究部門教授(併任)
 平成24年~ 研究推進・社会連携機構学術院生命科学部研究部門教授(併任)
 平成28年~ 岐阜大学シニア教授(称号の付与)
 平成28年~ 岐阜大学生命の鎖統合研究センター計算機創薬グループ教授(兼任)
 賞罰
 平成 8年12月 日本磁気共鳴医学会国際飛躍賞
 平成19年10月 杉田玄白賞奨励賞
 平成20年10月 第2回 Paul Ehrlich ノーベル賞100周年記念国際会議マジックバレット賞

座長：三井 良之 近畿大学医学部総合医学教育研修センター・神経内科
海田 賢一 防衛医科大学校内科学 神経・抗加齢血管内科

〈ねらい〉

本シンポジウムでは、代表的な免疫性末梢神経障害であるGuillain-Barré症候群と慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー (CIDP) とを取り上げて、新たな病因の探索や新規治療に関する最先端の研究を、幅広く一般の神経学会会員と共有したい。さらに、今後の研究の基盤となる両疾患のコホート研究を紹介し、日本神経学会が一丸となって、この分野の研究に取り組む体制を構築する礎としたい。

共催：日本末梢神経学会・日本神経免疫学会

S-16-1 ギラン・バレー症候群に対するエクリズマブ療法：疾患の克服を目指す



○三澤 園子

千葉大学大学院医学研究院 神経内科学

ギラン・バレー症候群 (GBS) の予後は良好であると、一般的には考えられている。しかし、死亡率は5%弱、発症1年後において歩行に介助を要する例は約2割であり、重症例の予後改善は克服すべき課題である。GBSの標準治療は免疫グロブリン (IVIG)、血漿交換であり、1980-90年代に確立された。しかし、その後は有効性が確認された新規治療は存在しない。GBSの重症化に、補体の活性化と膜障害性複合体の産生が関与する。エクリズマブは補体C5に対するモノクローナル抗体であり、発作性夜間ヘモグロビン尿症などの治療薬として既に承認されている。エクリズマブは補体活性化経路の最終過程を阻害し、GBSの重症化を抑制できる可能性がある。我々はGBSにおけるエクリズマブの有効性と安全性を検討するために、全国13施設において、プラセボ対照ランダム化二重盲検第II相試験を実施した (JET-GBS study)。発症から2週以内の独歩不能のGBS患者を対象とし、2対1の割合でエクリズマブまたはプラセボに割付け、IVIGに加えて、試験薬の投与を行った。有効性の主要評価項目は4週時点でのFG (functional grade) 2以下 (独歩可能) の症例割合。安全性とした。副次評価項目は、24週時点のFG1以下 (走行可能) の症例の割合等を設定した。

35例のGBS患者を登録した。最終的な解析対象は、エクリズマブ群23例、プラセボ群11例となった。主要評価項目であるFG2以下の症例の割合は、エクリズマブ群60.9% (90% CI、41.7-77.8)、プラセボ群45.5% (20.0-72.9) と、実薬群で高かった。しかし、実薬群の90% CI下限値は事前に既定した閾値有効割合 (50%) を越えず、統計学的に有意な有効性を認めたとはいえなかった。髄膜炎菌感染や死亡につながる有害事象はなかった。一方、24週時点で走行可能に回復した症例は、実薬群で73.9% (95% CI、51.6-89.8)、プラセボ群で18.2% (2.3 - 51.8) と、顕著な差を認めた。

主要評価項目で示される短期的な有効性に関しては有意な結果が得られなかった。しかし、副次評価項目の一つである24週時点のFG1以下 (走行可能) の患者割合に関して、エクリズマブの優れた効果が示された。24週時点での運動機能は、患者の長期予後に直結する。本指標における優位性は、GBSの機能予後におけるエクリズマブの真の有効性を示す可能性がある。今後、国際的な多施設共同第III試験へ展開し、世界中の未来のGBS患者へ新規治療を届けることを目標とする。

【略歴】

1999年 3月 千葉大学医学部卒業
2006年 3月 医学博士号取得 (千葉大学大学院医学研究院)
2008年12月 千葉大学大学院医学研究院神経内科 助教
2014年 7月 千葉大学医学部附属病院 神経内科 講師
2017年 3月 千葉大学医学部附属病院 神経内科 准教授
【受賞】
国際臨床神経生理学会 Brazier Award (平成18年)
第52回 日本神経学会学術大会 優秀口演賞 (平成23年) 等
【専門領域】
臨床神経生理学・神経免疫学・臨床試験

S-16-2 我が国におけるGuillain-Barré 症候群の特徴； 臨床病型、予後予測等



○山岸 裕子¹、鈴木 秀和¹、
桑原 基¹、寒川 真¹、楠 進¹、
JGOS study group²

¹近畿大学医学部附属病院 神経内科、²JGOS study group

Guillain-Barré 症候群 (GBS) は、単相性の免疫介在性ニューロパチーである。多くは呼吸器感染や消化器感染などの先行感染後に約1~2週間を経て発症する。1か月以内に症状の極期を迎え回復に向かうが、現在でも症例の20%では歩行障害などの後遺症が残るなど、臨床像や臨床経過は多様である。欧米諸国と我が国では消化器感染の発症頻度は大差ないが、軸索型GBSは欧米諸国では稀であるのに対し、我が国の発症率は13-22%と高い。フィッシャー症候群においても我が国のGBS全体に占める比率は26%と欧米諸国より高く、疫学的・遺伝的背景が欧米諸国とは異なる可能性が考えられてきた。近年、欧州から予後予測ツールとしてmodified Erasmus GBS Outcome Score (mEGOS) と経静脈的免疫グロブリン療法 (IVIg) 投与開始2週間での血清IgG上昇値 (Δ IgG)、人工呼吸器装着を予測するErasmus GBS Respiratory Insufficiency Score (EGRIS) が報告された。そこで、多施設共同研究により我が国のGBSについて後方視的に解析したところ、mEGOS、 Δ IgG、EGRISは我が国の症例についても適用可能であることが明らかとなった。脱髄型GBSは48%、軸索型GBSは26%を占め、軸索型GBSの割合は欧米より高かった。さらに同解析で、早期から予後不良が見込まれた症例においては、IVIg単独療法よりもIVIgに何らかの免疫治療を追加した方が6か月後に独歩可能となる割合が有意に高いとの結果が得られた。今後さらに前方視的な多数例についての検討を行う必要がある。GBSの臨床経過と予後を規定する臨床的・生物学的因子を明らかにするべく、Inflammatory Neuropathy Consortium (INC) による多施設共同国際的前方視的観察研究、International GBS outcome study (IGOS) が始動している。我が国でも、前方視的研究として2014年から3年間、Japanese GBS outcome study (JGOS) が行われた。その結果、mEGOS、 Δ IgGとEGRISは上記の後方視的研究と同様に適用可能であることが示された。本シンポジウムでは、JGOSのその他の中間解析結果についても紹介する。

【略歴】

2009年3月 近畿大学医学部卒業
2009年4月 大阪大学医学部附属病院研修医
2011年4月 市立豊中病院神経内科専攻医
2018年3月 近畿大学大学院医学研究科修了
2018年4月 近畿大学医学部神経内科助教

S-16-3 抗Neurofascin 155 抗体陽性CIDPの分子生物学的基盤と臨床像



○緒方 英紀¹、山崎 亮²、
吉良 潤一²

¹九州大学病院 神経内科、

²九州大学大学院医学研究院神経内科学

Neurofascin155 (NF155) はランビエ傍絞輪部のSchwann細胞側より発現し、terminal loopと軸索間のseptate-like junction形成に必要不可欠な膜蛋白である。近年、NF155に対する自己抗体と慢性炎症性脱髄性多発神経炎 (CIDP) との関連を示す報告が相次ぎ、その臨床的・病理学的特徴、治療反応性が明らかにされつつある。抗NF155抗体の陽性率はCIDP全体の約10%と決して高くはないが、本邦においては既に約70例が報告され、疾患概念の確立および適正な治療方針の構築は喫緊の課題である。

NF155をノックアウトしたマウスでは末梢神経の跳躍伝導が障害される。また、腓腹神経生検組織のランビエ絞輪部およびその周辺の微細構造を観察すると、抗NF155抗体陽性CIDP症例においてはterminal loopと軸索間のjunctionが解離している所見が高頻度に見られる。以上より抗NF155抗体は病態に深く関与していると推察される。

抗NF155抗体陽性CIDPは同抗体陰性CIDPと比較して若年発症であり、遠位優位の脱力や振戦、失調が目立ち、神経伝導検査における遠位潜時・F波潜時が有意に延長し、髄液蛋白が著明に増加し、頸部・腰仙骨部の神経根、末梢神経近位部が対称性に肥厚する。一部の症例では、脳神経が著明に腫大することも報告されている。治療に関しては、免疫グロブリン静注療法の効果が不十分な一方、ステロイド、血漿交換が有効であると報告されている。更に抗CD20 抗体であるリツキシマブの効果が海外で注目されている。

抗NF155抗体のサブクラス分析では大部分の症例でIgG4が優位に上昇する。抗アセチルコリン受容体抗体陽性天疱瘡や抗ホスホリパーゼA2受容体抗体陽性膜性腎症、抗MuSK抗体陽性重症筋無力症など、抗原特異的な自己抗体のうちIgG4が優位に上昇する疾患は少なくない。抗NF155抗体陽性CIDPはこれらの疾患と共通の病態基盤を有する可能性がある。最近、抗NF155抗体陽性CIDP症例では特定のヒト白血球抗原 (HLA) アリルの保有率が高いことが報告された。HLAによるヒト免疫応答の個体差が発症に関与している可能性がある。

本シンポジウムでは抗NF155抗体陽性CIDPの分子生物学的基盤および自験例を踏まえた臨床像について文献的考察を交え解説する。

【略歴】

経歴
2006年 3月 金沢大学医学部 卒業
2006年 4月 株式会社 麻生飯塚病院 初期臨床研修医
2008年 4月 株式会社 麻生飯塚病院 後期研修医
2009年 4月 九州大学医学部附属病院 神経内科
2010年 4月 松山赤十字病院 神経内科
2012年 4月 九州大学大学院医学府 入学
2016年 3月 同修了 (医学博士)
2016年 4月 九州大学病院 神経内科 医員
2017年 1月 九州大学病院 神経内科 助教

S-16-4 CIDP-Jの現況

○池田 昇平

名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科



慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー (CIDP) は四肢の運動感覚障害をきたす免疫介在性神経疾患であり、患者のADLを高度に障害する厚労省指定難病でもある。本疾患の詳細な病態はいまだ明らかではないが、その代表的な要因として本疾患の臨床的多様性が挙げられる。CIDPは臨床像から典型的CIDPと非典型的CIDP (5つの亜型を含む) に分類されるが、各亜型の病態やバイオマーカーは明らかではなく、その解明は喫緊の課題である。また治療には免疫グロブリン大量静注療法 (IVIg)、副腎皮質ステロイド、血漿浄化療法の有効性がランダム化比較対照試験で確立しているものの、これは主に典型的CIDPにおける知見で、非典型的CIDPは既して治療抵抗性を示すことが指摘されている。

このようにCIDPの臨床的多様性に関する病態や各亜型における患者重症度や治療反応性が不明な点が多いことを受け、難治性疾患をはじめとする「神経免疫疾患のエビデンスによる診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者QOLの検証」研究班が設置され、その一環としてCIDPの臨床的多様性と予後を前向きに検討する全国16施設から構成される多施設共同コホート研究 (CIDP-J) が開始された。本研究では新規に診断された未治療例と、過去に診断された治療歴のある既存例に大別して症例登録し、神経症候や重症度、神経伝導検査、筋肉CT所見等の2年間にわたる継時的な蓄積と、登録時における血清および一部の症例では髄液を集積した。

本研究は2015年10月より患者登録が開始され、2018年1月までに109例 (新規例13例、既存例96例) が登録された。登録時背景として、男女比1.7:1、発症時年齢 45.6 ± 17.0 歳、病型内訳は典型的CIDP 62例 (67%)、遠位優位型 (demyelinating acquired distal symmetric neuropathy, DADS) 16例 (17%)、多巣型 (multifocal acquired demyelinating sensory and motor, MADSAM) 12例 (13%)、純粋感覚型 2例 (2%) であり、それ以外の純粋運動型および限局型は確認できなかった。亜型間の比較では、登録時のMRCスコア、握力、INCAT disability scaleに差異は認めず、初期治療として新規例全例でIVIgが選択されていた。CIDPに対する多施設共同の前向きコホート研究は本邦初の試みであり、本研究で発症早期における臨床的特徴と治療反応性や経過・予後との相関を解析することで、病型別の治療体系の確立など、ガイドライン改訂に有用な新たな知見が期待される。

【略歴】

2007年3月 名古屋大学医学部医学科卒業
 2007年4月 愛知県厚生連豊田厚生病院 (旧・加茂病院) 臨床研修医
 2009年4月 同 神経内科
 2014年4月 名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科

Chairs : Hiroyuki Murai

Department of Neurology, International
University of Health and Welfare, Japan

Masakatsu Motomura

Medical Engineering Course, Nagasaki
Institute of Applied Science, Japan

《Objective》

The development of myasthenia gravis (MG) treatment is remarkable these days. The Japanese clinical guidelines for MG was published in 2014, setting the treatment goal as minimal manifestations with oral prednisolone of 5 mg/day or below, and encouraged that treatment strategies should strive to attain this level as rapidly as possible. Early fast-acting treatment is a powerful strategy for this purpose. Eculizumab is a monoclonal antibody that binds to complement protein C5 and may be beneficial to treat refractory MG. Numbers of treatment trials are in progress internationally. Here, we will discuss with an international panel the way to pursue the best treatment strategy of MG.

S-17-1 The treatment strategies of Japanese clinical guidelines for myasthenia gravis



○ Hiroyuki Murai

Department of Neurology, International University of
Health and Welfare, Japan

The clinical guidelines for myasthenia gravis (MG) in Japan prioritize maintaining patients' health-related quality of life. The initial treatment goal is defined as a post-intervention status of minimal manifestations or better, with an oral prednisolone dose of 5 mg/day or lower. Every effort should be made to attain this level as rapidly as possible. To achieve this goal, the guidelines recommend to minimize the oral prednisolone dose, to start calcineurin inhibitors early in the course of treatment, to make good use of intravenous methylprednisolone infusion sometimes combined with plasma exchange/plasmapheresis or intravenous immunoglobulin, and to treat patients effectively with an early fast-acting treatment strategy. Thymectomy is considered an option for treating non-thymomatous early-onset myasthenia gravis in patients with positive anti-acetylcholine receptor antibodies and thymic hyperplasia in the early stages of the disease.

[Curriculum Vitae]

Prof. Murai graduated from Kyushu University, Japan in 1988 and was trained as a neurologist thereafter. From 1995 to 1998, he was affiliated with Roswell Park Cancer Institute, Buffalo, NY, as a Neurology fellow. From 2000, he has served as an assistant professor at Department of Neurology, Kyushu University. He was nominated as a professor and chairman of Department of Neurology, School of Medicine, International University of Health and Welfare, a newly established medical school in Narita, in 2017.

He has devoted his career to studying myasthenia gravis (MG). His doctoral thesis was about immunohistological study of thymus in MG. He performed nationwide epidemiological survey of MG in Japan in 2006. He is an executive member of Japan MG Registry Study Group. He also served as a member of Japanese Committee on the Clinical Guidelines for MG. Internationally, he served as a member of MGFA Task Force on International MG Treatment Guidelines.

5月24日 (木) 15:20 ~ 17:20

第8会場 (ロイトン札幌2F エンプレス・ホール)

24
日シン
ポ
ジ
ウ
ム**S-17-2 An approach to optimal treatments for patients with myasthenia gravis**

○ Ted M. Burns

University of Virginia, USA

The first steps in deciding best treatment options in myasthenia gravis (MG) include sufficient clinical characterization of the individual's MG. Characterization should be based on severity, distribution of weakness, serology, past history with MG, including previous treatments and treatment responses, thymus status, comorbidities and age. For example, ocular MG should be distinguished from generalized MG and AChR+ MG should be considered different than MuSK MG. Conventional MG treatments should be individualized based on these and other clinical characteristics. Newer promising therapies for AChR MG include complement inhibitors (eg Eculizumab) and possibly Rituximab. For MuSK MG, early Rituximab treatment appears to be desirable. Recently Japanese and international guidelines should be referenced and followed. This is also an exciting time for other innovative and promising interventions, but cost of these potential future treatments may present challenges.

[Curriculum Vitae]

Ted M. Burns, MD, is the Harrison Distinguished Professor at the University of Virginia. He is the Neuromuscular Division Chief and Director of the Electromyography Laboratory. Dr. Burns won the Myasthenia Gravis Foundation of America's (MGFA) national "Doctor of the Year" award in 2010. He was also the Chair of the MGFA's Medical and Scientific Advisory Board from 2013-2015. He has received "Best Doctor" recognition for many years. He was also the national Chair of the American Academy of Neurology's Neuromuscular Section in 2013. He has over 100 publications. His academic interests include quality of life for patients with neuromuscular disorders and the development and validation of user-friendly outcome measures for neuromuscular disorders, especially myasthenia gravis and chronic polyneuropathy. Another interest of his is podcasting for the education of physicians, patients and families. He is creator and editor of the Neurology journal's weekly podcast and the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine's (AANEM) podcast. The Neurology Podcast enjoys over 50,000 downloads per week, with over 16 million total downloads since 2007. He is also the creator of the MGFA's podcast series designed to educate patients and families about practical aspects of MG.

S-17-3 Complement Inhibition in the Treatment of Myasthenia Gravis

○ James F. Howard Jr

The University of North Carolina at Chapel Hill, USA

Neuromuscular transmission in Myasthenia Gravis (MG) is impaired by multiple mechanisms including functional blockade of the acetylcholine receptor (AChR), antigenic modulation of AChR and by complement activation at the neuromuscular junction. Current therapies focus on broad immune suppression each with variable effect, significant side effects and patient intolerance. Targeting the terminal complement component (membrane attack complex, MAC) is a newly recognized approach to treat MG.

Refractory generalized myasthenia gravis is a chronic, debilitating, rare disorder of severe muscle weakness resulting from autoantibody-mediated destruction of the neuromuscular junction in 10% to 15% of patients with MG. Eculizumab, a humanized monoclonal antibody to the 5th complement protein (C5) is shown to be effective in the management of previously treated but refractory patients with generalized, AChR antibody positive MG. Patients are induced with 900-mg intravenously weekly for one month followed by 1200-mg thereafter at two week intervals. Onset of effect is rapid, most improving within 12 weeks with a durable response over several years. Improvement is seen in all domains (ocular, bulbar, respiratory and limb) as measured by the Quantified Myasthenia Gravis (QMG) Score, the MG Activities of Daily Living Score (MG-ADL), the MG Composite (MGC) Score and the MG Quality of Life (MG-QoL15) instrument. Adverse events are mild to moderate in degree. It is necessary that all patients be immunized against *Neisseria meningitidis*.

[Curriculum Vitae]

Dr. Howard received his MD degree from the University of Vermont School of Medicine. He completed his residency in Neurology and fellowship training in Neuromuscular Disorders-EMG at the University of Virginia. He joined the Department of Neurology at The University of North Carolina at Chapel Hill in 1979 and became Chief of the Neuromuscular Disorders Section in 1996. He is the Director of the MDA Clinic and Medical Director of the EMG Section of the Clinical Neurophysiology Laboratory.

He is a fellow in the American Academy of Neurology and the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine. He is member of the American Neurological Association. Dr. Howard serves as a member of the National Medical/Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America and was a prior member of the Medical Advisory Committee of the Muscular Dystrophy Association. Dr. Howard has served previously as a member of the Board of Directors for the American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine, the American Board of Electrodiagnostic Medicine and as a member of the Executive Committee for the Muscle Study Group and as Chair of the National Medical/Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America.

S-17-4 How to achieve early treatment target in generalized myasthenia gravis



○ Kimiaki Utsugisawa

Department of Neurology, Hanamaki General Hospital, Japan

Long-term full remission without immune treatment is rare among patients with myasthenia gravis (MG). Many patients remain burdened by insufficient improvement and the long-term side effects of oral steroids. More effort is required to reduce the severity of the illness and oral steroid doses. The health-related quality of life (QOL) of patients with minimal manifestations (MM) or better status who are treated with ≤ 5 mg prednisolone/day (MM-or-better-5 mg) is almost identical to that of patients who achieve complete stable remission. Thus, the early achievement of MM-or-better-5 mg is now proposed as a practical target for MG treatment in Japan to enable patients to have a normal QOL. However, the percentage of patients who can achieve MM-or-better-5 mg is not high, and higher doses of oral steroids and longer treatment duration do not correlate with achieving this target, indicating that the treatment strategy should be changed to further increase success.

Aggressive early fast-acting treatment strategies (EFT) for MG include non-oral immunotherapies such as plasmapheresis, intravenous immunoglobulin, and high-dose intravenous methylprednisolone, often in combination with early use of calcineurin inhibitors. Such fast-acting immunotherapies can be repeated as needed during the early and maintenance stages of treatment, and thus EFT can lead to earlier improvement with lower doses of oral steroids. These probably result in the early and frequent achievement of MM-or-better-5 mg, which can last for some time. We investigated whether or not EFT could promote the early achievement of MM-or-better-5 mg for >6 months and which of low-, intermediate-, or high-dose oral steroid regimens would be the optimal choice of therapy for generalized MG.

[Curriculum Vitae]

Kimiaki Utsugisawa is Director of Neurology at Hanamaki General Hospital. He graduated from Hirosaki University School of Medicine and received his MD in 1988. He passed the qualifying examination to become a Certified Medical Specialist of Neurology in 1992, then acquired his PhD in Medical Science (Iwate Medical University) in 1995. His major research interests lie in neuroimmunological diseases, particularly issues in the management of myasthenia gravis to improve patients' health-related quality of life. He presently serves as: Certified Medical Specialist of Neurology of The Japanese Society of Neurology; Board Certified Member of The Japanese Society of Neuroimmunology; Board Certified Member of the Japanese Society of Neurological Therapeutics; Vice Chair of the Committee for Clinical Practice Guidelines for Myasthenia Gravis in Japan; Chair of the Japan MG registry study group; and a Medical/Scientific Advisory Board member of the Myasthenia Gravis Foundation of America.

座長：長谷川一子 国立病院機構相模原病院神経内科
和泉 唯信 徳島大学病院神経内科

〈ねらい〉

遺伝性ジストニアは様々な疾患が包含されているが、ここ数年の間に新たな治験が積み重ねられている。遺伝性ジストニアは難病の一つであるため、会員の知識のアップデートを計る必要がある。

S-18-1 遺伝性発作性ジスキネジア

○瓦井 俊孝

徳島大学大学院 医歯薬学研究部 医科学部門内
科系 臨床神経科学分野



発作性運動異常症には、ジスキネジアを呈するものと失調症を呈するものがある。ジスキネジアを呈するものでは3つの遺伝子 (PRRT2、MR-1、GLUT1/SLC2A1) 異常が報告されている。

1) Proline-Rich Transmembrane protein 2 (PRRT2) 遺伝子変異では、発作性運動起源性ジスキネジアを呈する。運動起源性のジストニアもしくは舞蹈病運動が四肢を中心に出現する。日本でも症例が報告されている。発作時間は数秒から数分と短く、頻度は一日に100回まで起こり得る。突然の予期しない運動により誘発される。発症年齢は小児期から青年期であるが、成人期に症状が消失することもある。PRRT2は良性家族性小児期痙攣の原因遺伝子でもあることが判明しているおり、既往症として小児期痙攣が認められることがある。また、双方の表現型を持つことも報告されている。優性遺伝形式をとることもあるが、浸透率の変化により一見孤発例と思われる症例が多い。カルバマゼピンが有効であることが報告されている。

2) Myofibrillogenesis Regulator 1 (MR-1) 遺伝子変異では発作性非運動起源性ジスキネジアを呈する。常染色体優性遺伝形式をとるが、日本ではまだ報告されていない。幼小児期・青年期に発症、突然のジストニア、舞蹈運動、パリスムス、アテトーゼといった症状が数分から数時間続く。アルコールやカフェインにより誘発・悪化することが知られている。

3) Glucose transporter 1 (GLUT1)/Solute carrier family 2 (SLC2A1) 遺伝子変異では、発作性運動誘発性ジスキネジアを呈する。GLUT1/SLC2A1遺伝子変異により脳細胞内の糖濃度の低下が生じ、運動により消費されればすぐに欠乏状態に陥る。特に基底核で発作性の機能障害が生じ、その結果、ジスキネジアが数分から1時間続くと考えられている。多くは常染色体優性遺伝形式をとるが、孤発例の報告もある。日本においても症例が報告されている。髄液中の糖濃度は正常下限か正常以下であることが多い。髄液中の乳酸値低下の報告もある。若年者にはケトン食療法が有効とされるので、早期の診断は重要である。

【略歴】

1991年に広島大学医学部卒業、虎の門病院内科レジデントを経て
1993年 広島大学大学院入学
ヒトドパミントランスポーターの遺伝子構造決定、新規変異によるミトコンドリア脳筋症の研究で学位取得
平成9年よりトロント大学医学部神経変性疾患研究所 (Dr. Peter St George-Hyslop) に留学。家族性アルツハイマー病 (FAD)、前頭側頭型認知症 (FTD)、遺伝性痙性対麻痺 (HSP) などの原因遺伝子の研究、モデル動物解析に従事する。
兵庫県立姫路循環器病センター神経内科に勤務した後、
2011年より現職、梶 龍児教授の元、ジストニアをはじめとする神経疾患の臨床遺伝学的研究に従事している

5月25日(金) 8:00 ~ 9:30

第2会場 (さっぽろ芸術文化の館3F 瑞雪の間)

S-18-2 ATP1A3 関連疾患

○長谷川一子

国立病院機構 相模原病院 神経内科



ATPIA3はNa⁺ K⁺-ATPase, alpha-3 subunitを遺伝子産物とし、当初、DYT12ジストニア (rapid onset dystonia parkinsonism : RDP) の病因遺伝子として報告された。RDPは不完全浸透の常染色体優性遺伝疾患で、14-45歳頃急性発症、かつ急性完型の経過を示す。発症から完成までは2-3分から長くても1ヶ月以内で、病状は完成後固定する。主症状は顔面口部ジストニアとパーキンソニズムで、ジストニアは顔面口部に強く、パーキンソン症状は無動と姿勢保持障害で、抗パーキンソン病薬に反応しない。その他精神症状を伴うことがある。北米での発症が多いことが知られていたが、我が国でも症例報告が最近散見する。

ここで、小児神経領域で小児交互性片麻痺alternating hemiplegia of childhood:AHCとcerebellar ataxia, areflexia, pes cavus, optic atrophy and sensorineuronal hearing loss: CAPOSの病因遺伝子がATPIA3であることが明らかとなった。AHC, CAPOS, RDPは症状のオーバーラップがあり、これらを統括してATPIA3-related disordersとすることが提唱された。我が国でもRDPが遺伝性ジストニアとして難病認定が得られるため、DYT12ジストニアに包含された。

AHCについては我が国では佐々木らが診断指針を呈示している。AHCは小児期 (18か月以前) に発症する発作性反復性の片麻痺発作 (弛緩性、痙性、ジストニア姿勢を含む)、もしくは四肢麻痺発作を主症状とする。コレオアテトーシス、眼球運動異常 (眼振、非対称性眼転位、斜視など)、自律神経症状 (発汗、皮膚紅潮もしくは蒼白、呼吸不全など)、発達障害、進行性の認知機能障害を随伴することが多い。睡眠で症状は消失する。麻痺の程度は様々で発作持続時間は通常数分もしくは数時間が多いが、数日持続することもある。てんかん発作を随伴することもある。家系内に軽症のAHCを認める事もある。

CAPOSは幼児期に発作性反復性にCAPOSが発熱とともにみられる。発作は数日持続し、経過とともに症状は軽快・消失するが、神経症状は緩徐進行性に増悪し、最終的に歩行障害、四肢失調、視力障害、難聴をもたらす。認知機能は保たれ、MRI画像には異常を認めない。家系内に不全型の症例がみられることが報告されている。

ATPIA3関連疾患は類似点と相違点がある。ここではRDP, AHC, CAPOSについて述べるとともに鑑別のポイントについても触れる。

【略歴】

昭和52年北里大学卒業
昭和61年北里大学医学部講師
平成13年国立相模原病院神経内科医長
現在、国立病院機構相模原病院神経内科医長/神経難病研究室室長

学会及び社会に於ける活動など
日本神経学会代議員、日本神経病理学会評議員、日本神経治療学会評議員、日本脊髄障害学会評議員、executive committee of International Association of Parkinsonism and related disorders、難病情報センター情報企画委員 (ハンチントン病)、難病情報センター情報企画委員 (有棘赤血球をともなう舞蹈病)、相模原市難病患者地域支援ネットワーク構成員、日本ALS協会神奈川県支部顧問

ガイドラインなど
日本神経学会遺伝子診断ガイドライン作成委員、日本神経学会認知症ガイドライン協力委員、日本神経学会ジストニア治療ガイドライン副委員長、日本神経治療学会進行性核上性麻痺-大脳皮質基底核変性症診療ガイドライン作成医員、日本神経治療学会ハンチントン病診療ガイドライン委員長、NBI A診療ガイドライン委員長

S-18-3 瀬川病関連疾患

○熊田 聡子

東京都立神経病院 神経小児科



瀬川病 (DYT5a、最近推奨される命名法ではDYT/PARK-GCH1) は、GTP cyclohydrolase 1 (*GCH-1*) 異常による常染色体優性遺伝性ジストニアである。テトラヒドロピオプテリン生合成障害により、これを補酵素とするチロシン水酸化酵素活性が低下し、ドパミン合成が障害される。症状の日内変動が特徴であり、レボドパが劇的な効果を示す。ドパミン欠乏によりパーキンソン症状ではなくジストニアを生じる機序はまだ明らかでないが、基底核回路の発達との関連が考えられ、早期に発達する線条体ストリオソーム-D 1直接路の障害が示唆される。最近、ドパミン合成障害によるドーパ反応性ジストニアのモデルマウスにおけるD1ならびにD2両受容体の機能異常が明らかにされ、先天的なドパミン欠乏に対する受容体のmaladaptationがジストニアの成因ではないかと推定された。また、瀬川病ではレボドパの長期投与によるジスキネジア (LID) を生じることはなく、病理学的に中脳黒質の変性を認めないとされてきたが、*GCH-1*変異を有する家系に、典型的なドーパ反応性ジストニアの患者とLIDやDAT-SPECTの異常を伴うパーキンソン病患者が共存することが報告され、瀬川病とパーキンソン病の関係が改めて注目されている。

瀬川病関連疾患として、*GCH1*以外の酵素異常によるテトラヒドロピオプテリン代謝異常症とモノアミン代謝異常症がある。これらの疾患の症状は通常より重篤で、乳児期に発症し、ジストニア-パーキンソニズムに加え発達遅滞や自律神経症状を伴うことが多い。Oculogyric crisesと呼ばれる眼球の異常運動を特徴とする。最も重症な病型ではレボドパやドパミン作動薬は無効で、患者は臥床状態となるが、最近この中の一つである芳香族アミノ酸脱炭酸酵素欠損症において遺伝子治療が可能となり、運動障害に対して明らかな効果を挙げている。

さらに最近、ドパミンの受け手側である線条体投射神経細胞に特異的に発現して細胞内のシグナル伝達に関与する分子の異常により、種々の不随意運動症を生じることが明らかにされ、注目されている。

今回は、これらの疾患の症状・病態・治療について、自験例の動画を提示しつつ概説する。

【略歴】

1986年 東京医科歯科大学医学部卒業。同小児科入局。以後同小児科ならびに関連病院に勤務。
この間1992年-94年東京都立神経病院神経内科にて研修、日本神経学会認定医 (のちに専門医) 取得。
1997年 東京都立府中療育センター小児科。
2004年 東京都立神経病院神経小児科医長。
2014年 同部長。
現在、日本小児神経学会の評議員、専門医委員、教育委員長を務める。

5月25日(金) 8:00 ~ 9:30

第4会場 (さっぽろ芸術文化の館3F 黎明の間)

座長：井口 保之 東京慈恵会医科大学神経内科
藤本 茂 自治医科大学神経内科

〈ねらい〉

超急性期脳卒中診療は、rt-PA静脈注射療法に加えてあらたに血栓回収療法が広くおこなわれるようになり、新たなパラダイムシフトを迎えている。いずれの治療法もしくは両者の組み合わせでも、発症から治療開始までの時間を短縮すること(時短)は極めて重要である。市民啓発、病院前脳卒中救護、脳卒中センター受け入れ態勢整備、ICTの活用など、各医療圏ごとに特徴ある取り組みが展開されている。このセッションでは、時短への先進的、かつ本邦発の取り組みを各演者から紹介いただく。そのうえで、シンポジウムからガイドラインへの掲載につながる新たな提言を発信したい。

共催：日本脳卒中学会・日本脳神経血管内治療学会

S-19-1 アメリカにおける病院前診療体制



○内野 研

クリーブランドクリニック脳血管センター

米国の脳卒中患者への搬送体制そして治療はいくつかの要因によって、ここ数年変化しつつあります。2010年American Heart AssociationがTPA静注のDoor-to-Needleを60分以下に下げるキャンペーンを始め、Door-to-Needleが脳卒中センターの品質の目標になりました。2012年にはComprehensive Stroke Centerの認定が始まり、2014年に急性期血管内治療の効果が証明されると血管内治療可能な施設に患者を搬送することが重要になってきました。救急隊には病院前の脳卒中判断、重症度アセスメント、病院へ情報通達などが求められています。病院前から院内に敏速なケアを求めて、様々な試みがあります。そして、2014年以来まだ少数ですが、北米各地でmobile stroke unitが活動し、TPAを含む治療が病院前に始まっています。

【略歴】

Dr Uchino received his BA degree from Harvard University and MD from New York University. He completed neurology residency at University of Washington, Seattle, and cerebrovascular disease fellowship at University of Texas-Houston. He is certified in Neurology and Vascular Neurology by the American Board of Psychiatry and Neurology. He is a staff physician at Cerebrovascular Center at Cleveland Clinic and is an Associate Professor of Medicine at Cleveland Clinic Lerner College of Medicine of Case Western Reserve University.

His interests and research areas include acute ischemic stroke imaging and treatment, intracranial arterial stenosis, stroke epidemiology, and health services research. He is the principal investigator for the Regional Coordinating Center at Case Western Reserve University within the NIH-funded stroke clinical trials network (NIH StrokeNet). He has published over 100 peer-reviewed papers and is the author of Acute Stroke Care published by Cambridge University Press.

5月25日(金) 8:00~9:30

第4会場(さっぽろ芸術文化の館3F 黎明の間)

S-19-2 仙台発、時短へのとりくみ

○板橋 亮、重嶋 裕也、
福間 一樹、遠藤 薫、
齋藤 拓也、矢澤由加子

広南病院 脳血管内科

【目的】急性期脳梗塞に対するアルテプラゼ投与 (IVTPA) が1分早くなると患者の後遺症の無い人生が4.4日増え、主幹動脈閉塞に対する血栓回収療法 (EVT) が1分早くなると後遺症のない人生が4.2日増える。当科では、合理的な理由がない治療開始の遅延を可能なかぎり排除する事で院内での治療開始時間短縮を目指してきたが、その試みと結果を示す。

【方法】2006年1月から2017年12月まで当施設でIVTPAを行った連続443例およびEVTを行った連続163例(重複あり)に関して後ろ向きに検討した。当科では以下のように院内体制の変更を行った。

- ① 2006年1月病院到着前のチーム招集と必須の血液検査を決定。
- ② 2011年7月投与前MRIを必須としない。
- ③ 2014年4月血小板数判明前のアルテプラゼ溶解を容認。
- ④ 2014年12月EVT適応患者をMRI室からカテーテル室へ直接移動。
- ⑤ 2015年6月血球計数器を初療室に設置。
- ⑥ 2016年1月手でアルテプラゼボラス投与。
- ⑦ 2016年10月エコーでの血栓回収適応決定 (ECHO-SELECT)。
- ⑧ 2016年11月パラメディカルへの表彰。
- ⑨ 2017年2月CT室へ救急隊が直接患者を搬入。

【結果】IVTPA例においてNIHSS中央値は11点(四分範囲5-19)であり、Stroke mimicは4例(0.9%)、症候性頭蓋内出血合併は16例(3.6%)であった。病院到着からアルテプラゼ投与までの時間は年々短縮し、2006年は中央値90分(55-98)であったが、2015年には22分(17-36)となり、2017年は15分(12-24.25)となった。EVT例においてNIHSS中央値は18点(12-24)であり、症候性頭蓋内出血合併は10例(6%)であった。病院到着から鼠径部穿刺までの時間は、2015年は56.5分(35-72.5)であったが、2017年は43分(33.25-57.5)に短縮した。

【結論】日本脳卒中学会の適正治療指針を順守しつつ、MRIを含む必須ではない投与前検査や手順を減らす事で、血管再開通療法開始の時間短縮を安全に達成することができる

【略歴】

1994年3月 福島県立会津高等学校卒業
1994年4月 東北大学医学部入学
2000年3月 東北大学医学部卒業
2000年5月 石巻赤十字病院内科研修医
2003年5月 国立循環器病センター内科脳血管部門(現国立循環器病研究センター脳血管内科)レジデント
2006年5月 財団法人広南会広南病院 脳血管内科 医師
2010年4月 東北大学大学院医学系研究科高次機能障害学社会人入学
2012年1月 財団法人広南会広南病院 脳血管内科 医長
2015年6月 一般財団法人広南会広南病院 脳血管内科 部長
2016年3月 東北大学大学院医学系研究科高次機能障害学卒業
2016年4月 東北大学大学院医学系研究科高次機能障害学非常勤講師

S-19-3 MRI first施設における時短へのとりくみ

○坂本 悠記

日本医科大学病院 神経・脳血管内科



超急性期虚血性脳卒中において、発症から再灌流までの時間は患者転帰に強く関連する。発症から再灌流までの時間のうち、特に患者病院到着から再灌流療法開始までの時間は、医療機関での取り組みにより短縮することが期待でき、各医療機関で様々な時短策が試みられている。今回は、t-PA静注療法や血管内治療におけるDoor-to-Needle time (DNT)、Door-to-Puncture timeの短縮に向けた当院での取り組みとその成果を中心にお話する。

当院におけるDNT短縮の取り組みとして、動線の改善、コメディカルも含めた役割分担の明確化、MRI firstの決定と必要最低限の撮像シーケンスの検討、多職種での症例検討カンファレンスの開催、迅速検査キットの導入などを行ってきた。当院では2014年9月にSCUが開設され、救急患者の診療場所や動線が変化したこともあり、今回は2014年1月から2015年8月にかけて当科に入院した急性期(発症7日以内)脳梗塞連続595例のうち、t-PA静注療法を施行した73例に関して実際のDNTの推移を後方視的に検討した。SCU開設以前のDNTは中央値83分であったが、SCU開設後・前期は中央値68分、更に上記のDNT短縮策を実行したSCU開設後・後期は中央値54分であった ($p<0.001$)。この間に急性期脳梗塞患者におけるt-PA静注療法施行率も有意に上昇した (SCU開設以前 7.6%、SCU開設後・前期 17.0%、SCU開設後・後期 13.9%、 $p=0.009$)。MRI firstに伴う磁性体持ち込みなどの事故、またこの間の症候性頭蓋内出血の増加は認めなかった。個々の症例のDNTを見ると、様々なDNT短縮策の施行により明瞭なDNT短縮が認められるというよりは全体として徐々に低下しており、DNT短縮策の施行のみならず、個々の職員のDNT短縮への意識が重要と考えられた。

【略歴】

平成19年 岡山大学医学部卒業
平成19年 川崎医科大学附属病院 初期研修医
平成21年 川崎医科大学 脳卒中医学教室 助教
平成23年 国立循環器病研究センター 脳血管内科 レジデント
平成25年 東京慈恵会医科大学 神経内科 助教
平成26年 日本医科大学 神経・脳血管内科 助教
平成28年 4月 東京都立神経病院 脳神経内科
平成28年 10月 寿泉堂総合病院 神経内科 医長
平成29年 4月 日本医科大学 神経・脳血管内科 大学院生

5月25日 (金) 8:00 ~ 9:30

第4会場 (さっぽろ芸術文化の館3F 黎明の間)

S-19-4 急性期脳梗塞治療ICT支援システム (Task Calc. Stroke) の開発と試験運用



○松本 省二^{1,2}、小山 裕司³、
中原 一郎⁴、波多野武人⁵、田中 弘二²、
永田 泉⁵、吉良 潤一²

¹小倉記念病院 脳卒中センター 脳神経内科、²九州大学大学院医学研究院 神経内科学、³産業技術大学院大学 情報アーキテクチャ専攻、⁴藤田保健衛生大学 脳卒中科、⁵小倉記念病院 脳神経センター 脳神経外科

急性期脳梗塞に対する発症45時間以内のt-PA静脈内投与及び脳主幹動脈閉塞例に対する脳血管内治療は再開通が早いほど予後が良いことが証明されている。当院では2014年からDoor-to-Needle time (DNT)を30分以内を目標に各種処置を整理し「t-PAスクランブル」と呼ぶ脳卒中診療プロトコルを開始した。これは救急隊からの搬送依頼を受けた時点から関連部署で受け入れ準備を開始し、患者到着後は検査・処置を待ち時間を最小限にし、できる限り平行処理する体制とすることで急性期脳卒中診療における時短を実現するものである。それにより時短は達成できたが、プロトコルを導入し、急げば急ぐほど、通常の電話連絡等による多職種・多部門間の連絡の煩雑さや不安定性が浮き彫りになった。連絡忘れや遅れた場合、各種検査の待ち時間が発生することもあった。また、プロトコルの遂行はスタッフの慣れや、救急外来でのマンパワー不足等に影響される傾向もあった。そこで、Information and communication technologyを利用して現場の負担を増やすことなく、急性期脳梗塞治療をより安定的に効率的に行うために、小倉記念、九州大学、産業技術大学院大学との共同で脳卒中急性期治療支援 web システム (Task Calc. Stroke) の開発に着手した。そして2015年8月より当院を含め日本国内の複数の施設で試験運用を開始した。Task Calc. Strokeは、web applicationでインターネットに接続したパソコンや、スマートデバイス上で操作する。当院では救急外来、CT検査室、MR検査室、血管撮影室、血液検査室、SCU病棟にスマートデバイス (iPad, iPad mini) を設置している。救急隊から患者搬送依頼があった時点で救急医もしくは救急看護師がワンクリックで複数部署のスマートデバイス上に、脳卒中疑い患者の搬入予定を病院到着予定時刻とともに知らせることができる。そして、その画面上には、脳卒中急性期診療で行うべきタスクが表示され、その進捗状況がリアルタイムで色の変化として表示するようになっている。これにより、電話連絡等を行わないでも簡単・確実に多職種・多部門間で患者のリアルタイムの進捗情報を直感的に把握することが可能となった。本報告ではTask Calc. Strokeの試行運用状況と、今後の課題・展望について報告する。

【略歴】

1996年 3月	富山医科薬科大学卒業
1996年 5月	佐賀医科大学病院 内科研修医
1997年 5月	九州大学病院 神経内科
1998年 5月	麻生飯塚病院 神経内科
1999年 4月	九州大学病院 神経内科
2000年 5月	国立循環器病センター 内科脳血管部門 レジデント
2003年 4月	福岡市民病院 神経内科 医長
2006年 4月	小倉記念病院 脳神経外科 医師
2008年 6月	済生会福岡総合病院 脳神経・血管内科 部長
2012年 8月	ドイツ ハイデルベルグ大学 神経内科 visiting physician
2012年 10月	九州大学 医学部 神経内科 講師 診療准教授
2013年 4月	小倉記念病院 脳神経外科 副部長
2013年 10月	小倉記念病院 脳神経外科 部長
2015年 4月	小倉記念病院 脳神経外科 部長 脳卒中センター長
2015年 9月～現在	小倉記念病院 脳神経内科 部長 脳卒中センター長
2017年 4月～現在	九州大学 医学部 神経内科 臨床教授(併任)

座長：戸田 達史 東京大学大学院医学系研究科 脳神経医学専攻臨床神経精神医学講座 神経内科学
 関島 良樹 信州大学医学部脳神経内科, リウマチ・膠原病内科

S-20-1 IRUD (Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases)



○高橋 祐二、水澤 英洋

国立精神・神経医療研究センター

〈ねらい〉

ゲノム情報を効果的な疾患の診断や治療に結びつける「ゲノム医療」は近年めざましい発展をとげ、実臨床への応用が始まろうとしている。診断面においては、次世代シーケンサーの実用化により網羅的遺伝子解析が可能になり、希少疾患へのアプローチが容易になっている。IRUDは包括的な希少疾患の診療コンソーシアムであり、国際連携可能な情報データベース確立を目指している。治療面においては、ゲノム情報を利用した神経疾患の先制医療に期待が寄せられている。DIANは家族性アルツハイマー病に関する国際的な研究ネットワークであり、遺伝子変異を有する未発症者に対する治療介入が開始されている。脊髄性筋萎縮症では、核酸医薬品であるnusinersenの有効性が証明され、昨年末に米国で承認された。このようにゲノム情報は今後の神経内科診療に必須であるが、その取り扱いには十分な遺伝学の知識が必要である。本シンポジウムでは、神経内科医が知っておくべきゲノム医療の最新知識を発信する。

未診断疾患イニシアチブ(Initiatives on Rare and Undiagnosed Diseases: IRUD)は、通常の診療で診断困難な未診断患者に対して、確定診断を行い、疾患研究を推進するプロジェクトである。全国縦断的・専門分野横断的な診断・研究体制を構築し、網羅的ゲノム解析を中心とした病因確定を行う。表現型・生体試料・解析データを蓄積し、疾患研究の基盤を整備する。新規原因遺伝子発見・臨床病型確立・創薬シーズ開発を達成する。国際連携を推進する。特に、データシェアリングを基本方針として、原因遺伝子同定を加速化する。

IRUDは2015年発足時点では成人・小児IRUDに分かれていたが、2017年度から統合され、共通の研究体制が確立した。IRUDはIRUD診断拠点、IRUD解析センター、データセンターから構成され、IRUD推進会議が統括する。診断拠点における診断委員会が協力病院・医師会とともに地域でのIRUD診断連携の中核を担う。診断委員会に所属する各分野の専門家が連携してIRUD臨床専門分科会を形成し、診断委員会やその診断確定の支援を行う。解析センターでは網羅的ゲノム解析により病原性変異を同定する。解析結果に基づき診断拠点の診断委員会で検討を行い、診断を確定する。臨床試料をIRUDリソースバンクとして保管し活用する。得られた表現型・ゲノム解析データは、IRUDデータセンターに蓄積され、Human Phenotype Ontologyを基盤とし国際連携可能なプラットフォームIRUD Exchangeによるデータシェアリングにより活用される。中央倫理審査委員会(CIRB)の構築を推進し、倫理課題に対応する体制を整備する。

2017年9月30日時点で、全国14地区・34診断拠点・~400協力病院から、9517検体/3416家系のエントリーを達成した。4施設の解析センターで7640検体/2212家系の全エクソーム解析を行い、診断率は35.2%であった。新規原因遺伝子が同定され、新規疾患概念が確立し、創薬シーズが開発された。965家系をIRUD Exchangeに登録し、36家系を海外に公開した。一方、22専門分野のIRUD臨床専門分科会が組織された。23診断拠点においてCIRBへの倫理審査委託の手続きを完了した。

このように、IRUDは未診断疾患の網羅的な診断・研究体制を実現し、未診断疾患の解明に大きく貢献している。今後は、IRUDの更なる発展とともに、IRUD Beyond、病態・実用化・政策研究に関わる他の難病等研究班との連携をさらに推進し、希少・未診断疾患の克服を達成する。

【略歴】

1994年 東京大学医学部卒業
 1994年 東京大学医学部附属病院内科研修医
 1995年 三井記念病院内科研修医
 1996年 東京通信病院神経内科専修医
 1999年 東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻博士課程入学
 2003年 東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻博士課程修了
 2004年 東京大学医学部附属病院神経内科助教
 2013年 国立精神・神経医療研究センター・病院・神経内科医長
 2016年 国立精神・神経医療研究センター・病院・神経内科診療部長
 現在に至る

5月25日(金) 8:00 ~ 9:30

第5会場 (さっぽろ芸術文化の館3F 清流の間)

S-20-2 DIAN-J (Dominantly Inherited Alzheimer Network-Japan)



○嶋田 裕之

大阪市立大学大学院医学研究科 認知症臨床研究センター

常染色体優性遺伝性アルツハイマー病(AD)を起こす代表的な遺伝子はAmyloid precursor protein (APP), Presenilin (PS) 1とPS 2である。この3つの遺伝子における変異は、いずれもAβの代謝に影響し、アミロイドカスケードを促進させ、遺伝性ADを起こすと考えられている。遺伝性ADの発症者の子は、遺伝子検査を行うことによって、親の遺伝子変異を受け継いでいるか否かを判定できる。もし遺伝子変異を受け継いでいれば100%将来発症するため、遺伝子変異を有している未発症の子に検査を行えば、発症前段階から脳内のバイオマーカーの変化を観察することが可能となるのである。そこに着目したワシントン大学のモリス等は、親の発症年齢以前にある無症候の子供達において、遺伝子変異の有無で、親の発症年齢を基準として、発症前の種々の病態生理学的なマーカー(認知機能、画像と生化学的マーカー)を比較する研究を行ったのがDIAN観察研究である。

日本においてもDIAN研究の着手が厚生労働省で認可され、2014年より日本医療開発研究機構(AMED)研究として開始された。日本でのDIAN研究は、国際共同研究であり、日本の臨床サイトがワシントン大学の承認を得て、ワシントン大学と同じ手法で行う研究であり、グローバルな国際共同研究の活動体としてのDIAN-J研究との位置づけがある。そのため単にワシントン大学で行われている研究を、日本の環境にアレンジして行うものではなく、すべてがワシントン大学と同一に行われている。

DIAN研究は当初の観察研究を行いながら同時に、2013年から薬剤介入を行うDIAN-TU研究も並行して行われている。当初のDIAN-TU研究で使用された薬剤は、抗Aβ抗体薬2剤(Gantenerumab, Solanezumab)で、4年間二重盲検にて試験が行われ、2年後にバイオマーカー、4年後に心理検査の評価が行われる予定である。Gantenerumab, Solanezumabも共に、Aβ除去を目的として開発中の抗体薬である。そして現在は、BACE阻害薬を用いた次期DIAN-TU NexGen Trialが準備中であり、本年度から日本でも開始予定である。

【略歴】

現職：大阪市立大学医学部 認知症臨床研究センター 特任教授
 昭和61年 大阪市立大学医学部 卒業
 同年 大阪市立大学医学部 第二内科 研修医
 昭和63年 大阪市立大学大学院 医学研究科 第二内科入学
 平成4年 大阪市立大学大学院 医学研究科 第二内科卒業
 同年 大阪市立大学医学部 第二内科 助手
 平成7年 大阪市立大学医学部 老年科神経内科 助手
 平成10年 大阪市立大学医学部 老年科神経内科 講師
 平成23年 大阪市立大学医学部 老年科神経内科 准教授
 平成27年 大阪市立大学医学部 神経内科 准教授
 平成28年 大阪市立大学医学部 認知症臨床研究センター 特任教授
 現在に至る
 専門領域：
 神経内科学、老年内科学、認知症、画像診断
 学会活動：
 日本神経学会代議員、日本認知症学会評議員、
 日本神経学会近畿地方会代議員
 専門医・指導医：
 日本内科学会：認定内科医、日本神経学会：専門医、指導医
 日本認知症学会：専門医、日本臨床神経生理学会：脳波認定医、筋電図認定医
 日本老年病学会：専門医
 受賞歴
 平成20年：日本認知症学会奨励賞受賞
 平成21年：第54回 大阪市医学会 市長賞および会長賞

S-20-3 脊髄性筋萎縮症に対する疾患修飾療法と今後の展望



○斎藤加代子、荒川 玲子

東京女子医科大学遺伝子医療センター

脊髄性筋萎縮症(SMA)は脊髄前角細胞の変性による筋萎縮と進行性筋力低下を特徴とする常染色体劣性遺伝性疾患である。骨格筋保護剤や運動神経細胞保護剤などの二重盲検試験が欧米を中心としてなされてきたが、有効性は証明されなかった。日本における治験実施を目指して、2012年より、SMAの臨床実態の解析、治験対象者のリクルート、情報発信を目的として患者登録システムを構築し、2017年12月現在233例、男性124例、女性109例の登録がある。日本医療研究開発機構「小児期発症脊髄性筋萎縮症に対するバルプロ酸ナトリウム(VPA)多施設共同医師主導治験研究」によりプラセボ比較試験と継続投与・非盲検試験を実施している。VPAのヒストン脱アセチル化(HDAC)阻害作用によりSMN2遺伝子発現を増やし、SMNタンパク質を増加させる機序である。アンチセンス核酸薬(ASO)としてIONIS-SMN(nusinersen)髄腔内投与のグローバル多施設共同治験に日本も参加した。ASOがpre-mRNAにおいてhnRNP-A1/A2依存性スプライシングサイレンサーの領域に結合することにより、hnRNP-A1/A2は結合できず、エクソン7のスキップが抑制される機序である。実薬群における有効性が示され、安全性の確認のもとに、米国FDA、ヨーロッパEMAに引き続き、日本PMDAにより2017年7月に承認された。Nusinersenは髄腔内投与であるが、同様のメカニズムをもつ経口薬の開発もなされ、治験が開始されている。さらに、SMA I型に対してAAV9をベクターとして単回投与による遺伝子治療も第2相試験が実施され、有効性の報告もなされている。複数の治療法候補から最も適した選択をする時代、さらには新生児マススクリーニングにより発症前に診断をして治療が可能となる時代も夢ではなくなっている。

【略歴】

1976年 東京女子医科大学卒業
 1980年 東京女子医科大学大学院臨床医学系小児科学修了、小児科学教室 助手
 1982年 米国Tennessee UniversityのDepartment of Medical Biologyへ留学
 1983年 東京女子医科大学小児科学教室助手
 1986年 同教室 講師、助教授を経て
 1999年 同教室 教授
 2001年 東京女子医科大学大学院先端生命医学系専攻遺伝子医学分野 教授
 2004年 東京女子医科大学附属遺伝子医療センター 教授・所長
 2016年 東京女子医科大学 副学長
 2017年 定年退職
 2017年 東京女子医科大学附属遺伝子医療センター 特任教授・所長
 2017年 東京女子医科大学名誉教授

S-20-4 未発症者を対象とした臨床研究におけるゲノム情報の取り扱いと遺伝カウンセリング



○福嶋 義光

信州大学医学部

平成29年3月に改訂された「医学教育モデル・コア・カリキュラム」では、従来は感染症、腫瘍、免疫・アレルギーなどが記載されていた「全身におよぶ生理的变化、病態、診断、治療」の大項目に、新しく「遺伝医療・ゲノム医療」の項目が加えられた。そのねらいには、「遺伝情報・ゲノム情報の特性を理解し、遺伝情報・ゲノム情報に基づいた診断と治療、未発症者を含む患者・家族の支援を学ぶ」と記載されており、「未発症者」が遺伝医療・ゲノム医療の対象であることが明確に示された。

アンジェリーナ・ジョリーのカムフラウトで大きく報道された遺伝性乳癌卵巣癌をはじめとする家族性腫瘍などでは、早期発見、早期治療の道が開かれるので、患者の血縁者など発症リスクの高い方には、発症前遺伝学的検査の選択肢が示される。一方、根本的治療法のなかった遺伝性神経変性疾患などでは、at riskの方が発症前遺伝学的検査を希望する場合には、慎重に対応していくべきであるというのが一般的な考え方であった。しかし、基礎研究が進み、アルツハイマー病の予防薬・治療薬が開発されてきた場合には、未発症者を対象とする治験を計画せざるを得ない。治験においては、十分な情報提供を行った上で自発的な同意を得るインフォームドコンセントのプロセスを経て、安全性を確保した上で実施されるが、遺伝情報・ゲノム情報を扱う際には、さらにこれらの情報のもたらすリスクを考慮しておかなければならない。

とくに、わが国では、人の遺伝のメカニズムを系統的に学ぶ機会に乏しく、遺伝の問題を誰かの「せい」にし、誰かを責める傾向があること、多様性を受け入れることが難しく、差別・偏見をおこしやすいこと、確率を理解することが困難で、いい遺伝子・悪い遺伝子というような短絡的な判断に結びやすいこと、自己決定・自己責任の文化が不十分であることなどを考慮した上での計画が求められる。

生涯変化せず、血縁者にも関係しうる生殖細胞系列の遺伝情報を明らかにする遺伝学的検査を行う際には、トレーニングを受けた臨床遺伝専門医・認定遺伝カウンセラーが、正しい知識の提供により、誤解・偏見を払拭するとともに、遺伝情報が明らかになることによる精神的苦痛・孤独感・不安を軽減するための相互方向のコミュニケーション、すなわち遺伝カウンセリングを行うことが求められる。

【略歴】

1977年 北海道大学医学部卒
 1977年 北海道大学医学部小児科学教室入局
 1981年 神奈川県立こども医療センター遺伝科医員
 1985年 埼玉県立小児医療センター遺伝科医長
 1986年 米国ニューヨーク州立ロズウェルパーク記念研究所人類遺伝部客員研究員
 1988年 埼玉県立小児医療センター遺伝科医長に復職
 1995年 信州大学教授(医学部衛生学講座)
 2000年 信州大学医学部附属病院遺伝子診療部長(兼任)
 2002年 信州大学教授(医学部社会予防医学講座遺伝医学分野)(講座名称変更)
 2005年 信州大学医学部長補佐
 2006年 信州大学医学部副学部長
 2007年 信州大学教授(医学部遺伝医学・予防医学講座)(講座名称変更)
 2011年-2014年 信州大学医学部長
 2017年-現在 信州大学名誉教授、特任教授(医学部)

学会関係等
 一般財団法人 研究倫理推進協会(APRIN)理事
 日本医学会「遺伝子・健康・社会」検討委員会委員長
 日本人類遺伝学会(監事、前理事長)
 日本遺伝カウンセリング学会(監事、前理事長)
 日本遺伝子診療学会(理事、前理事長)
 全国遺伝子医療部門連絡会議(理事長)
 日本小児遺伝医学会(理事)

5月25日(金) 8:00 ~ 9:30

第6会場 (さっぽろ芸術文化の館3F 玉葉の間)

座長：吉田 一人 旭川赤十字病院神経内科
海野 佳子 杏林大学医学部脳卒中中医学教室

〈ねらい〉

米国からの報告で、神経内科医は、他の診療科医と比較し、ワーク・ライフバランスの満足感、そして燃え尽き症候群の頻度のいずれかが非常に悪いことが報告されています(Mayo Clin Proc 90; 1600-1613, 2015)。同様の報告が中国からもなされました。本邦においても調査が必要と思われるが、その前になぜ神経内科医に、燃え尽き症候群が多いのか？何が問題になっているのか？どのような対策を立てればよいのか？を議論する機会を持ちたいと思いました。世界の現状を確認した後、大学、急性期病院、女性医師、若手医師から現状の問題点と課題について提示していただき、十分時間を取って、未来に向けて明るく議論をしたく考えております。

S-21-1 世界における燃え尽き症候群の状況



○下畑 享良

岐阜大学大学院 医学系研究科 神経内科・老年学分野

燃え尽き症候群は(1)仕事に対する熱意の消失、(2)患者さんを人ではなく、物として見るようになること、(3)自身のキャリアの満足感の喪失、から成り立つと定義される。燃え尽き症候群は、うつや不安につながり、最悪の場合、薬物依存や自殺率の増加を招く。また診療にも影響を及ぼし、診療の質やケアの低下、患者さんに対するempathyの欠如をもたらす。米国の神経内科医は、他の診療科医と比較し、ワーク・ライフバランスの満足感、そして燃え尽き症候群の頻度のいずれかが非常に悪いと報告されている(Mayo Clin Proc 90; 1600-1613, 2015)。2016年、米国神経学会は、米国人神経内科医4127名に対し、燃え尽き症候群の調査を行っている。驚くべきことに、約60%の回答者に少なくとも1つ以上の燃え尽き症候群の症状を認めていた。リスク上昇因子は、1週間における勤務時間、夜間のオンコール回数、外来患者数、事務仕事量であった。逆にリスク低下因子は、医療スタッフによる効果的なサポート、仕事に対するオートノミー、仕事に意義を見出すこと、年齢が高いこと、てんかん診療医であった(Neurology 88;1-12, 2017)。また中国からも報告があり、神経内科医のバーンアウト率は53%と高値で、58%の者が医師になったことを後悔していた(Neurology 88:1727-1735, 2017)。

なぜ神経内科医に、燃え尽き症候群が多いのだろうか？人口の高齢化に従い、認知症、脳卒中、神経変性疾患などの患者数が増加し、さらに電子カルテや保険などの事務的な仕事が増加していることが影響しているという指摘がある。また、神経内科を選ぶ人間の性格、つまり、病歴や診察をじっくり行うことが好きで神経内科を選んだものの、それが行いにくくなっている状況に、大きなストレスを感じているという指摘もある。

ではどのように対応すべきか？個人、病院、学会、国家レベルで行うべきことがあるだろう。医師がしなくてもよい仕事を減らすこと、限られた時間で診療を行わねばならないプレッシャーを軽減する診療システムを再構築すること、メンタリング・カウンセリングを充実させること、達成感を認識する仕組みを作ることなど、レジリエンスの向上をはかることが有用であろう。世界の状況を参考とし、本学会においても日本における状況を把握する必要がある。

【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脳外科客員講師
平成19年 新潟大学脳研究所神経内科准教授
平成24年 創薬ベンチャー企業ShimoJani LLC (サンフランシスコ)学術顧問
平成29年 岐阜大学大学院 医学系研究科 神経内科・老年学分野 教授
専門 脳卒中に対する治療開発、神経変性疾患の臨床、睡眠疾患・頭痛の臨床、臨床倫理

5月25日(金) 8:00 ~ 9:30

第6会場 (さっぽろ芸術文化の館3F 玉葉の間)

S-21-2 神経内科若手医師における
バーンアウトの課題と対策

○安藤昭一朗

新潟大学医学総合病院 神経内科

神経内科医のバーンアウト率は医師全体の中でも上位にあたりと言われている。一般の神経内科医を対象としたスタディではバーンアウトと密接に関係している要素として、キャリアや職務の専門性に対する満足度が挙げられ、これが低いとバーンアウトをしやすいたことが指摘されている。一方、神経内科を専攻して間もない我々レジデントに絞ってみると、上記以外にも、経験不足からくる首尾一貫感覚の欠如や低い自己効力感など様々な要因が入り交じってバーンアウトをきたす危険性を高めていることが考えられる。

バーンアウトは情緒的消耗感、脱人格化(depersonalization)、個人的達成感(personal accomplishment)の低下の3要素で構成される。軸となるのが情緒的消耗感であると言われており、単なる忙しさからくる疲労感などではなく、情緒的な資源が枯渇していることを指す。本来、治療方法の確立されていない疾患へ立ち向かうひたむきな心と、そのような疾患で苦しんでおられる患者さんと向き合う真摯な心を持って、神経内科の道を歩みだしたレジデントであるはずであるが、逆説的にその熱心が情緒的消耗感を引き起こし、バーンアウトの道へ進む引き金になってしまっている可能性がある。

バーンアウトの対になる概念としてワーク・エンゲイジメントがあり、これがバーンアウト対策の鍵になるかもしれない。すなわち、ワーク・エンゲイジメントは活力(vigor)・熱意(dedication)・没頭(absorption)の3要素で構成されるが、これらを高めていくことで、仕事への肯定的な態度が維持され、仕事のパフォーマンスが向上することが知られている。神経内科レジデントは既にこれら3要素を高いレベルで持ち合わせており、どう維持していくかが問題である。ワーク・エンゲイジメントの規定要因には組織レベルのものと個人レベルのものが存在する。個人レベルの要因のみに頼るのではなく、組織レベルの要因が何かを理解し、それを意識的に実臨床に取り入れていくことで、ワーク・エンゲイジメントを高め、結果としてバーンアウトへの対策につながるのではないかと考える。

【略歴】

平成25年3月 新潟大学医学部医学科 卒業
平成25年4月 東京医科歯科大学医学部附属病院 初期臨床研修医
平成27年4月 新潟大学脳研究所神経内科 後期レジデント

S-21-3 急性期病院(脳卒中医療)
における燃え尽き症候群
の課題と対策

○井島 大輔

北里大学病院 神経内科

【背景】急性期病院で最も多く搬送される神経疾患は脳卒中であり、急性期脳梗塞では昼夜を問わず可能な限り早急な治療が必要となる。しかし、その治療医である脳卒中医の燃え尽き症候群の増加が近年注目されている。燃え尽き症候群は極度の疲労感と離人感を特徴とし、仕事能率低下、意欲喪失、不注意をもたらし、さらには医療過誤やうつに繋がる。従って急性期病院における燃え尽き症候群への対策は急務である。

【内容】急性期脳梗塞治療は近年目覚ましく発展しており、2015年に報告された比較試験を踏まえ、2015年改訂のAHA/ASAでは6時間以内の血管内治療がグレードAとなり、我が国でも遅れること2017年に脳卒中ガイドラインの追補で血管内治療がグレードAとなった。つまりガイドラインからも急性期脳梗塞については従来の内科治療のみではなく血管内治療は標準治療であり施行しなければならない治療となった。しかし現時点では血管内治療が可能な施設や血管内治療医の数は圧倒的に足りておらず、RESCUE Japan Projectでの全国調査では人口10万当たりの専門医数は0.85人、人口10万人当たりの治療件数は6.06件と報告されている。脳卒中医は頻回の夜間休日オンコールとなり勤務時間が増加し、自己犠牲で成り立っているとも言っても過言ではない現状である。米国内科神経内科医の約6割は燃え尽き症候群でありリスク上昇因子として労働時間、夜間オンコール、患者数が報告されており、脳卒医においてもこれらは当てはまる。我が国でも脳卒中医の41.1%が燃え尽き症候群で、リスク上昇因子としてQOL低下、時間外呼び出し、患者数が報告され、労働時間が1時間増えるごとに燃え尽き症候群が12%増加すると推測された。一方でリスク低下因子として休日、経験年数が挙げられ、睡眠時間が1時間増えることごとに燃え尽き症候群が20%減少すると推測された。

【課題と対策】根本的な対策としては脳卒中医を増やすこと、労働時間の短縮や休日の増加を進めることであるが、これらについて早急に解決することは困難である。しかし様々な方法で脳卒中医の負担低減は可能であり、コメディカルを含めた脳卒中治療体制の拡充によりストレスなくスムーズな急性期治療が可能となり、当直医(非脳卒中医)からの院外画像送信システムの導入によりオンコールで駆けつける前に治療適応の検討が可能となる。

【略歴】

平成20年3月 北里大学医学部 卒業
平成20年4月 北里大学病院初期研修
平成22年4月 北里大学神経内科 入局
川崎市立川崎病院 総合診療科 出向
平成23年4月 北里大学病院 神経内科
平成27年1月 北里大学東病院 神経内科
平成27年4月 北里大学病院 神経内科

5月25日(金) 8:00 ~ 9:30

第6会場 (さっぽろ芸術文化の館3F 玉葉の間)

S-21-4 女性医師におけるバーンアウトの課題と対策



○饗場 郁子

国立病院機構東名古屋病院 神経内科

燃え尽き症候群 (burnout syndrome, 以下バーンアウト) は、アメリカの心理学者Freudenbergerが提唱した概念 (Freudenberger H.J. "Staff burnout" Journal of Social Issues, 30:159-165, 1974) で、人にサービスを提供する職種 (医師・看護師・ケースワーカー・教師など) において、元来は活発に仕事をしてきた人が「燃え尽きたように」意欲を失い、不眠など心身の症状を呈す状態とされる。バーンアウトは、Maslach Burnout Inventory (MBI) (Maslach & Jackson, Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press, 1982) により情緒的消耗感 (仕事を通じて情緒的に力を出し尽くし、消耗してしまった状態)、脱人格化 (クライアントに対する無情で非人間的な対応で、防衛反応の一つと考えられている)、個人的達成感の低下 (離職に結びつく) という3つの症状から定義され、日本語版バーンアウト尺度も作成されている (久保真人, バーンアウトの心理学-燃え尽き症候群とは, サイエンス社, 2004)。

バーンアウトに関連する要因は、個人要因 (ひたむきさや患者と深く関わろうとする姿勢) や環境要因 (過重労働、精神的な負担) が知られているが、神経疾患は命の危険と隣合わせであったり、患者・家族の精神的なケアも必要であることが多く、神経内科医は診療の中で情緒的エネルギーを使い果たしたり、一心不乱に働き、燃え尽きてしまうことがあるように思われる。女性医師の場合は医師という仕事に加え、育児・介護など女性特有の状況が加わり、さらに我慢が美德とされる文化から職場に気を遣い、ぎりぎりまで我慢してバーンアウトに至る例がある。また、男性同様に働いたりキャリアを積めないストレスがある上に、女性医師に対する言葉のハラスメントを受けるなど、女性特有のストレスがバーンアウトの誘因になる場合もある。

バーンアウトは「理想に燃え、使命感にあふれた人を襲う病」とされるが、神経内科を選ぶ医師はそのような方が多いように思える。今回のシンポジウムが、女性医師を含め神経内科医が仕事にやりがい・生きがいを感じながらバーンアウトしないで働けるTipsをシェアする機会になればと考えている。

【略歴】

【学歴】
 昭和62年 3月 名古屋大学医学部医学科卒業
【職歴】
 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

S-21-5 大学におけるバーンアウトの課題と対策



○服部 信孝、小川 崇、横山 和正

順天堂大学医学部附属順天堂医院 脳神経内科

本シンポジウムの「バーンアウトを如何に防ぐか」というテーマは、神経内科医のみならず全ての就労者の職務ストレスとして共通している現代病への対策と言える。現代はストレス社会であり、バーンアウト、日本語では燃え尽き症候群はストレスに対する精神力の脆弱性に左右される。言い換えればストレスに対するレジリエンスの低下の結果とも言える。燃え尽き症候群の連鎖は組織にとって大きなリスクであり、大学における影響因子としては、チームとしての一体感の醸成の欠如が大きな要因と考える。個人の能力の範疇を超えたときに起こるとされる燃え尽き症候群を如何に防ぐかは、患者への医療チーム同様にチームとして取り組む必要がある。大学では、臨床・教育・研究と3つの柱をバランス良く遂行することが責務であり、市中病院とは異なる燃え尽き症候群のリスクが存在する。特に医学部は縦社会であり、教授の運営方針が大きく左右すると言っても過言ではない。順天堂大学では、燃え尽き症候群になりそうな若手医師とのコミュニケーションを大事にしており、時間場所を定めず早めに相談などを受けるようにしている。アメリカ神経学会の調査によれば、モチベーションの高さは、大学勤務者で高くバーンアウトが市中病院と比べて少ないとの結果もあり、如何にモチベーションを維持させるかが鍵を握っていると言える。教員に全てに満足いく運営は不可能かもしれないが、如何に教員との日々のコミュニケーションを大事にして必要とされるサポートを惜しまず、教員が協力しあう体制、負担軽減が基本対策と言える。順天堂大学では、殆どの教員が比較的モチベーションを高く持ち続けていると思っている。一つの理由としては、教員は全員大学院に進学するためチーフレジデント終了後の4年間十分な時間をかけて研究一筋に打ち込める体制にあり、その上で研究を続けたい教員は大学に残る選択肢を、そして臨床をしっかりやりたい者は関連病院での勤務を選択することで仕事に対するオートノミーが維持されている。教員の歩む人生は、個人に帰属するものであるとは言うまでもないが、各教室の進むべきベクトルの方向が一致し、個人のワークライフバランスを踏まえた上でチームとして一体感を持つことが鍵である。本シンポジウムでは、本年初めに行われたアンケート調査結果をもとに大学病院におけるバーンアウトの課題とその対応策を論じたい。

【略歴】

昭和60年03月 順天堂大学医学部卒業
 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11年07月 順天堂大学医学部神経学講座臨床講師
 平成13年05月 順天堂大学医学部神経学講座専任講師
 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、老研センター副センター長
 平成29年07月 東京都難病相談支援センター・センター長兼務
賞罰:
 平成13年度順天堂大学同窓会学術奨励賞受賞
 平成13年度財団法人長寿科学振興財団理事長奨励賞受賞
 平成14年度第39回ベルツ賞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19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24年度文部科学大臣表彰科学技術賞(研究部門)
 平成29年度スペイン神経学会名誉会員授与
 平成29年度梅林賞

座長：三原 雅史 川崎医科大学神経内科学
原 元彦 埼玉医科大学医学部リハビリテーション科

〈ねらい〉

2020年の東京オリンピック・パラリンピックを控えて、スポーツへの注目が高まっている中で、スポーツ神経学の果たす役割は今後より大きくなっていくものと考えられる。スポーツ神経学がカバーする領域はオリンピック・パラリンピックに代表される競技スポーツから、余暇活動としての身体活動(physical activity)の範疇まで、幅広い分野に及ぶ。本シンポジウムでは、運動制御機構などのスポーツ神経学の基礎から、治療・予防介入としてのスポーツの臨床応用までスポーツ神経学の現状と将来的な発展の方向性までの包括的理解を目指す。

S-22-1 超一流サッカー選手の脳活動の特殊性



○内藤 栄一

情報通信研究機構 (NICT) 脳情報通信融合研究センター

サッカーブラジル代表のネイマール選手は、巧みなフェイントを次々と繰り出し、相手ディフェンスをかかわして、正確なシュートを放つ。ボールタッチもしなやかにボールを止めるトラップ技術も実に正確である。幼少期からの長期にわたる練習が現在のネイマール選手の華麗なパフォーマンスを支えているに違いないが、このような類まれな足技をネイマール選手の脳はどのように制御しているのだろうか？

近年、我々は、機能的磁気共鳴画像装置 (functional magnetic resonance imaging; fMRI) を使って、ネイマール選手の脳活動 (blood oxygenation level-dependent; BOLD信号) を計測した (Naito & Hirose 2014)。ネイマール選手にMRI装置の中に入ってもらい、1Hzの音に合わせた右足首の廻旋運動を行っている最中の脳活動を計測した。この実験には、ネイマール選手の他に、3名のスペイン・プロ2部リーグのサッカー選手、2名のスペイン・オリンピック代表候補の水泳選手および1名の一般サッカー愛好家も参加した。

全ての参加者で、運動野足領域に活動がみられたが、ネイマール選手の脳活動は他の参加者に比べると顕著に小さく、活動部位の容積は他の参加者の平均値の約10%にとどまった。一方で、脳活動計測中のネイマール選手の足運動量を解析すると、他の参加者と大きく変わらなかった。つまり、ネイマール選手は、他の参加者に比べて顕著に少ない運動野へのシナプス入力で、ほぼ同量の足運動を制御できていることが明らかとなった。このことは、ネイマール選手の脳が過剰な脳活動を動員することなく、効率的に足運動を制御できることを示している。

運動野における同様の現象は、子供から成人に至る一般人の発達過程でも観察することができる。つまり、このような運動野の効率的な運動制御様式は、長期にわたる練習に伴う脳の経験依存的な可塑的变化であり、正確で無駄のない運動制御を支える脳内神経基盤である可能性を示唆している。

本講演では、この研究成果に加え、ネイマール選手の多彩なフェイントを支える運動イメージや運動具現化能力や超一流ブライントサッカー選手の脳の特徴にも言及しながら、アスリートのハイパフォーマンススキルを実現する脳内機構を考えたい。

参考文献

Naito E & Hirose S (2014) Efficient foot motor control by Neymar's brain. *Frontiers in Human Neuroscience* 8:594. doi:10.3389/fnhum.2014.00594.

【略歴】

1991年 京都大学教育学部教育心理学科卒
1996年 京都大学大学院人間・環境学研究科 博士課程修了(博士人間・環境学)
1996年 岐阜大学医学部助手
1997年 スウェーデン カロリンスカ研究所 神経科学部門 客員研究員
1999年 京都大学総合人間学部助手
2003年 京都大学大学院人間・環境学研究科 助手(総合人間学部兼任)
2006年 (株)国際電気通信基礎技術研究所(ATR) 脳情報研究所 主任研究員
2011年 情報通信研究機構 脳情報通信融合研究センター 研究マネージャー
現在に至る

5月25日(金) 8:00~9:30

第7会場(ロイトン札幌1F キャッスル)

S-22-2 スポーツにおける職業性ジストニア(イップス)

○服部 憲明^{1,2}¹大阪大学国際医工情報センター 臨床神経医学寄附研究部門、²大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学

イップス(yips)は、自動化された精密な運動がうまくできなくなる、スポーツで生じる運動障害のひとつである。試合など、ストレスのかかる状況で出現しやすい。ゴルファーを対象とした研究が多く、プロや上級のアマチュアプレーヤーでは、1/4~1/2が経験しているという海外の報告もある。ゴルフ以外にも、ダーツやビリヤード、アーチェリーなど様々なスポーツで報告されている。

イップスの原因はまだほとんど解明されていないが、不安などの精神的な要因を主因と考える立場もあれば、書癡や音楽家のジストニアと同様の局所性ジストニアの一種ととらえる立場もある。おそらく、実際には、両者の要素を併せ持つ例が多いと考えられる。

我々は、本邦におけるゴルファーのイップスに関する疫学調査を行った。1576名のプロもしくはトップアマチュアにアンケートを配布し、1449名から回答を得た。イップス経験者は38.6%で、症状は、こわばって動かない、ガクッと動く、ふるえる、の順に多かった。また、ショットに関しては、パット、アプローチ、ティーショットの順に多かった。イップス経験者は非経験者と比較し、年齢が高く、ゴルフ歴が長く、筋骨格症状を有する割合が多かった。長期に及ぶゴルフ歴や筋骨格症状がイップス発症に独立した関連因子であり、筋骨格症状の程度が強いほどイップス経験者が多かった。イップス経験者ではトレーニング方法や打法の変更がイップス改善と関連していた。以上の結果から、イップス発症には長期に及ぶゴルフ歴や筋骨格系の異常が関係しており、動作特異性ジストニアの一種である可能性が示唆された。今後は、背景因子のみならず、イップス出現時の動作、筋電解析などで運動異常の特性を明らかにすることにより、個々の発症機序にあわせた治療法を確立していく必要がある。

【略歴】

平成 5年 3月	大阪大学医学部医学科 卒業
平成14年 3月	大阪大学大学院医学系研究科神経内科学博士課程 卒業
平成15年 3月~19年 2月	米国 National Institutes of Health, National Institute of Neurological Disorders and Stroke, Human Motor Control Section
平成19年 3月~29年 3月	大道会 森之宮病院 神経リハビリテーション研究部
平成20年10月~23年 3月	科学技術振興機構 さきがけ「脳情報の解読と制御」領域 研究員
平成29年 4月~	大阪大学国際医工情報センター 臨床神経医学寄附研究部門 寄附研究部門准教授、大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学

S-22-3 多発性硬化症におけるスポーツ・運動介入



○越智 博文

愛媛大学大学院 老年・神経・総合診療内科学

多発性硬化症は(multiple sclerosis: MS)は中枢神経白質を侵す慢性炎症性脱髄疾患である。脱髄に伴う中枢神経症候が再発と寛解を繰り返す、いわゆる時間的・空間的多発性を特徴とする。若年成人に好発し、一度罹患すると生涯にわたり再発に苦しめられ、比較的強い障害が残る例が少なくない。中枢神経髄鞘抗原に対するT細胞が介在する自己免疫疾患と考えられているが、単一のMS特異的自己抗原は同定されておらず、真の原因は不明である。

MS患者では、長時間の入浴や感染症、炎天下の外出などによって体温が上昇すると、一過性に神経症状の増悪がみられることがある。この現象は「Uhthoff現象(Uhthoff's phenomenon)」として知られ、運動による体温上昇によっても生じることから、MS患者は運動を控えるように指導されることが多かった。また、MS患者が運動を行うことで、外傷などの有害事象の発現や、神経症状の悪化、再発頻度の増加などが懸念されてきた。しかし、MS患者では運動をしていない群に比較して運動を行っている群では、再発率が約30%減少したとの報告がある。また、運動を行うことで神経症状の一過性の増悪が認められることがあるものの、その頻度は約5%と低く、しびれや痛み、チクチク感といった感覚障害が主体であることも報告されている。さらに、MS患者が運動を行うことで生じる有害事象の発現頻度は、健常者がウォーキングや有酸素運動、筋力トレーニングを行うときに発現する有害事象の頻度と差がないこと、また、有害事象の殆どが筋骨格系の外傷であることが報告されている。加えて、運動によって炎症性サイトカインの産生低下や脳由来神経栄養因子の産生増加が観察されること、運動は健康のレベルアップにつながるだけでなく、MSに伴う歩行障害やバランス障害、認知機能障害、疲労、うつなどの諸症状の改善、ひいては生活の質の改善につながるなどが、次々と報告されるようになってきている。そのため、近年では、運動はMSの非薬理的治療法の一つであると認識されるようになり、MS患者でも運動を積極的に行うべきであると考えられるようになった。本講演ではまず、Uhthoff現象について概説したのち、スポーツや運動介入によってMS患者にどのような効果が期待できるのか解説したい。

【略歴】

1993年	九州大学医学部医学科卒業
2000年	九州大学大学院医学系研究科内科専攻終了(医学博士)
2000年	九州大学医学部附属病院神経内科 助手
2000年	長寿科学振興財団 リサーチ・レジデント
2002年	九州大学病院神経内科 講師
2003年	Harvard Medical School, Brigham & Women's Hospital, Center for neurologic Diseases, Research Fellow
2005年	飯塚病院神経内科 医長
2006年	九州大学病院神経内科 助教
2008年	九州大学病院神経内科 講師
2009年	福岡リハビリテーション病院神経内科 部長
2011年	愛媛大学大学院医学系研究科加齢制御内科学 講師
2013年	愛媛大学大学院医学系研究科老年・神経・総合診療内科学 講師

S-22-4 筋ジストロフィー患者における障害者スポーツ



○松村 剛

刀根山病院 神経内科

Duchenne型をはじめとする筋ジストロフィーは進行性の筋力低下をもたらす疾患で、病状の進行にともない、運動機能低下に加え呼吸不全や心筋障害などを合併することが多い。呼吸ケアや心筋保護治療など集学的医療の進歩により、生命予後の著しい改善がもたらされ、多くの患者が成人後も在宅で生活している。一方で、学業修了後にこれらの患者が活躍できる場は限られており、人工呼吸管理や吸引等の医療的ケアを要する患者が多いこともあり、成人患者の社会参加にはいまだ課題が残されている。社会参加を阻害する要因としては、移動能力低下や医療的ケアの必要性などの身体面・医療面の問題が大きいが、仲間について行けなくなる・これまでできていたことができなくなるといった喪失体験の積み重ねが自己効力感を低下させ、努力しても無駄とあきらめてしまう心理的バリアの側面も小さくない。このような自己効力感の低下は、患者のQOLの上でも深刻な問題である。

障害者スポーツは、既存のスポーツを障害に合わせて修正したり独自に考案されたりと多様なものがあるが、チームや試合への参加を通じて交友関係が拡大できること、浮力や器具を用いることで普段困難な動作ができること、技術向上や勝利を目指して努力・協力し成績を得る経験ができることは単なる娯楽を超えた貴重な達成経験であり、自己効力感や自尊心を向上させる効果がある。また、障害者スポーツはその運営やルール作りに障害者自身が参加することも多く、疾患・障害理解や社会的能力獲得においても貴重な体験となる。

筋ジストロフィー患者の障害者スポーツには、学校や施設での取り組みから、電動車いすサッカーのように国際連盟が組織されワールドカップが開催される競技まである。本シンポジウムでは学校教育の中での障害者スポーツの取り組み、ハロウィック水泳、電動車いすサッカーについて紹介し、筋ジストロフィー患者における障害者スポーツの意義を示したい。

一方で、筋ジストロフィーは心肺機能が障害される疾患であり、安全に障害者スポーツに取り組むには医療者側からのサポートが欠かせない。このためには、医療者側も障害者スポーツを知り、競技や移動(特に航空機)が身体に及ぼす影響を理解し、適切にアドバイスしていくことが必要である。

【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第二内科
 1990年 市立池田病院内科
 1991年 国立療養所刀根山病院
 1998年 国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第一部
 2000年 (国立療養所→独立行政法人国立病院機構)刀根山病院神経内科
 現在に至る
 資格・学会活動
 日本神経学会代議員
 日本筋学会理事
 日本リハビリテーション医学会指導医
 日本臨床神経生理学会筋電図・神経伝導分野認定医
 臨床遺伝専門医
 日本内科学会認定医

Chairs : Akio Ikeda

Department of Epilepsy, Movement
Disorders and Physiology Kyoto University
Graduate School of Medicine, Japan

Kazutaka Jin

Department of Epileptology, Tohoku
University Graduate School of Medicine,
Japan

《Objective》

Epileptogenicity has not been fully delineated but recently the role of abnormality of AMPA receptor and the glia in the chronic epileptogenicity were extensively studied in both basic and clinical fields and mutual translatability is one of the most active discussions. The both fields, i.e., AMPA receptor and glia, are extensively studied in Japan and are currently lead to the clinical application. All of those discussions will open the new window to the new treatment of epilepsy.

Co-hosted by: The Japan Epilepsy Society

S-23-1 Characterization of epileptogenic astrocytes



○ Schuichi Koizumi¹, Fumikazu Sano²

¹Dept Neuropharmacol, Interdisciplinary Grad Sch Med, Univ Yamanashi, Japan, ²Dept Pediatrics, Interdisciplinary Grad Sch Med, Univ Yamanashi, Japan

It has become apparent that glial cells control a big variety of brain functions both in physiological and pathophysiological conditions. Temporal lobe epilepsy (TLE) is the most common type of drug-resistant epilepsy, partly characterized by hippocampus sclerosis. Epilepsy is believed to be caused by excess and/or synchronized excitation of neurons or neuronal networks, but a recent accumulating evidence show that changes in glial cells are obvious in TEL. However, an involvement of glial changes in TLE is still a matter of debate. Here, we show that status epilepticus (SE) induced activation of microglia, followed by induction of "epileptogenic astrocytes" in the hippocampus. Pilocarpine (Pilo) was used to induce SE in male adult B6 mice. Morphological and functional changes in glia were assessed by immunohistochemical analysis and Ca²⁺ imaging in the hippocampal slices, respectively. Pilo increased a fast and transient microglial activation (1-3 days after SE), which was followed by sustained activation of astrocytes in the hippocampus (7-28 days after SE). Twenty-eight days after SE, the mice showed susceptibility to Pilo, suggesting induction of epileptogenicity. There was a causal relationship between the reactive astrocytes and epileptogenicity, and thus, we termed these astrocytes as "epileptogenic astrocytes". We also investigated mechanisms underlying induction of SE-evoked epileptogenic astrocytes, and found that the transient activation of microglia and their upregulation of VNUT was essential. Taken together, unlike well-known targets of existing anti-epileptic drugs, microglial VNUT or epileptogenic astrocyte should be a potential target as new anti-epileptic drugs.

【Curriculum Vitae】

Resume

2007-present: Prof, Dept Neuropharmacol, Interdiscip Grad Sch Med, Univ Yamanashi, Japan
1999-2006: Lab Chief, Ntl Inst Hlt Sci, Tokyo, Japan
1996-1998: Posdoc, Univ Cambridge, Cambridge, UK
1995: Researcher, Ntl Inst Hlt Sci, Tokyo, Japan
1992-1995: Posdoc, Human Health Science Foundation, Tokyo, Japan
1992: Ph.D., Kyushu Univ, Fukuoka, Japan
1989: M.A., Kyushu Univ, Fukuoka, Japan
1987: B.S., Kyushu Univ, Fukuoka, Japan

Representative publications

1. Morizawa et al., Nat Commun, 8, 28 (2017)
2. Miyamoto et al., Nat Commun, 7, 12540 (2016)
3. Shinozaki et al., Cell Rep, 19, 1151-1164 (2016)
4. Kim et al., J. Clin. Invest, 126, 1983-1997 (2016)
5. Hirayama et al., J Neurosci, 35, 5794-3805 (2015)
6. Koizumi et al., Nature, 446, 1091-1095 (2007) .

Awards

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

S-23-2 Glia and epileptogenicity from the clinical approach



○ Akio Ikeda

Department of Epilepsy, Movement Disorders and Physiology Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan

Clinical EEG provides us with diagnostic information of epileptogenicity by epileptiform discharges, i.e., spikes, sharp waves, which reflect the paroxysmal depolarization shifts (PDS) in the epileptic neurons. Currently advanced technology has enabled us to record wide-band EEG: direct current (DC) shifts and high frequency oscillation (HFO). The both conditions could widen the neurophysiological definition of epileptogenicity.

Ictal DC shifts was recorded by using a DC amplifier in 1960s with technical difficulty, but recently is by applying very small low frequency filter (0.016Hz) of an AC amplifier which has the large input impedance more than 200 mega-ohm without difficulty in patients with invasive electrodes (Ikeda et al., 1996,1997,1999, 2008). Once HFO is thought to highly reflect epileptogenicity in human epilepsy, we have investigated both ictal DC shifts and HFO simultaneously in patients with intractable partial epilepsy by means of subdural electrodes. Ictal DC shifts occurred earlier than ictal HFO significantly (Imamura et al., 2011; Kanazawa et al., 2015; Daifu et al., 2016; Nakatani et al., 2017).

It could suggest more active role of glia not only in the generating DC shifts but also in ictogenesis. It is hypothesized as "the active DC shifts" as opposed to "the passive DC shifts" in acute symptomatic seizures (Ikeda et al., 2017). Namely, potassium homeostasis with Kir4.1 channel activity in the astrocytes as the functional syncytium may play an important role both after seizure and immediately before seizure generation. It was endorsed by the human pathology where the DCS shifts occurred as compared with cortices of absent DC shifts (Kobayashi et al., 2017). Glia may be an also a target of the drug to suppress the seizures and a potential index of epileptogenic area from both electrophysiological and neuroimaging points of view.

[Curriculum Vitae]

1985-1987 Residency in Internal Medicine, Saga Medical School Hospital (Saga, Japan)
 1987-1988 Residency of Neurology, National Chikugo Hospital (Fukuoka, Japan)
 1988-1989 Residency of Neurology, Saga Medical School Hospital (Saga, Japan)
 1989-1991 Fellow of Epilepsy and Clinical Neurophysiology, Department of Neurology, The Cleveland Clinic Foundation (Ohio, U.S.A.)
 1991-2000 Assistant Professor, Department of Brain Pathophysiology, Kyoto University School of Medicine (Kyoto, Japan)
 2000-2007 Lecturer, Department of Neurology, Kyoto University School of Medicine (Kyoto, Japan)
 2007-2013 Associate Professor, the same as above
 2013- Professor, Department of Epilepsy, Movement Disorders and Physiology, Kyoto University School of Medicine (Kyoto, Japan)

MEMBERSHIPS OF ORGANISATIONS: (selected)

Japan Epilepsy Society: President
Japan Neurology Society: Council member, Educational committee, Medical care affairs committee, Epilepsy guideline committee, Fellowship program committee,
Japanese Society of Clinical Neurophysiology: Executive committee member, Council member, EEG seminar and advanced course committee (chair),
International League Against Epilepsy: Executive committee member, Chair of CAO (Commission of Asia Oceanian Affairs) 2017-2021,
American Clinical Neurophysiology Society: FACNS, Program committee, International relationship committee

S-23-3 A novel PET tracer for AMPA receptors to visualize epileptic focus



○ Takuya Takahashi

Department of Physiology, Yokohama City University, School of Medicine, Japan

Glutamatergic synapses play central roles in almost all of neuronal functions such as learning, motor and sensory functions. Among glutamate receptors, AMPARs are the "actual mediator" at glutamatergic synapses. Since the cloning of AMPARs approximately two decades ago, enormous number of papers have reported the importance of AMPARs on neuronal functions including diseases. Despite the accumulation of knowledge of physiological roles of AMPARs, its clinical translation is limited. Main reason for this is that we are not able to visualize AMPARs in living human brain. Although rodent neuronal disease models are elegant and well characterized, it remains unclear if these animal models fully mimic human disease. Drugs acting to AMPARs are under developed in pharmaceutical companies. Despite large potential relevance of AMPAR to diseases, clinical trials mostly failed and only one compound, peramppanel (a drug for epilepsy, an antagonist of AMPARs from Eisai), was launched on market recently. Lack of technology to target diseases with abnormality in AMPARs could be the major cause of failures in clinical trials for AMPARs-acting drugs. PET is widely used as a clinical device for the diagnosis (eg. FDG-PET). The development of PET probe for AMPAR could be a powerful tool to tackle this problem. We developed novel PET probe for AMPARs. We detected specific PET signals of AMPAR in rat, non-human primate and human. We could visualize the accumulation of PET signals of AMPAR in the temporal lobe of the hemisphere with epileptic foci where the ^{99m}Tc-ECD-SPECT blood flow signal was lower compared to the contralateral hemisphere. Further, we detected significant positive correlation between AMPAR-PET-signals and protein amount of AMPARs with surgically removed tissue from epileptic patients. Thus, our PET probe for AMPARs specifically detects AMPARs and the first PET probe to visualize AMPAR in living human brain.

[Curriculum Vitae]

Education
 1989-1995 Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan M.D.
 1995-2000 Yale University, New Haven, CT Ph.D.
Research and professional experience
 1993 Summer Research Student (W.Schaffner), University of Zurich
 1993-1995 Research Assistant (K. Mikoshiba), University of Tokyo
 1995 Research Assistant (H.Okano), University of Tsukuba
 1995-2000 Graduate Student (S.M. Strittmatter), Yale University, CT
 2000 Postdoctoral Associate (S.M. Strittmatter), Yale University, CT
 2000-2006 Postdoctoral Fellow (R.Malinow), Cold Spring Harbor Laboratory, NY
 2006- Professor Yokohama City University

S-23-4 Antagonists of AMPA receptor on epilepsy: from clinical point of view



○ Kiyohito Terada

NHO Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders, Japan

Antagonists of AMPA receptor reportedly have broad-spectrum anti-seizure effects in non-clinical studies (Turski et al., 1992). Perampanel is a selective and non-competitive AMPA receptor antagonist, and is approved in more than 50 countries for treatment of epileptic seizures.

In the multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial (RCT) in Asia-Pacific area (Nishida et al., 2017), median percent changes in seizure frequency indicated dose-proportional reductions in seizure frequency: -10.8% with placebo and -17.3%, -29.0%, and -38.0% with perampanel 4, 8, and 12 mg, respectively. In this study, seizure freedom was achieved by 0.6% of placebo-treated patients and 2.9%, 4.0%, and 4.4% of patients treated with perampanel 4, 8, and 12 mg, respectively. For tonic-clonic seizures in idiopathic generalized epilepsy, perampanel also conferred a greater median percent change in seizure frequency (-76.5%) than placebo (-38.4%) (French et al., 2015). Seizure freedom was achieved by 12.3% with placebo and 30.9% with perampanel in this study.

In these RCTs, adverse effects included dizziness (31.3-32.1%), somnolence (11.1-17.1%), fatigue (3.6-14.8%), nasopharyngitis (8.6-13.2%), headache (6.6-12.3%), irritability (5.1-11.1%), vertigo (8.6%), nausea (3.4-6.2%), weight increased (7.4%), vomiting (8.6%), contusion (6.2%), upper respiratory tract infection (6.2%), and gait disturbance (2.8%). Skin rash was reported in 2.4%. Perampanel is metabolized by CYP3A. Therefore, enzyme inducers, such as carbamazepine, phenytoin, and phenobarbital, will decrease the concentration of perampanel (Yamamoto et al., 2017). Because of the possible dose-dependent effect of perampanel seen in the clinical trials, therapeutic drug monitoring would be useful in clinical situation. The mean serum perampanel concentration of responders was 450ng/ml (85-1500). In this section, I will discuss about the clinical usefulness of perampanel with some literature review.

[Curriculum Vitae]

Education:
 April 1985-March 1991: School of Medicine, Tohoku University
 April 1992-March 1996: Postgraduate school, Kyoto University
 June 1996-March 1998: Research fellow in Cleveland Clinic Foundation

Occupation:
 June 1991-March 1992: Resident doctor in Department of Neurology, Kyoto University
 April 1996-May 1996: Researcher in Department of Brainpathophysiology, Kyoto University
 April 1998-March 2002: Staff doctor in Department of Neurology, Ijinkai Takeda General Hospital
 April 2002-January 2003: Staff doctor in Department of Neurology, Kyoto University
 February 2003-June 2004: Staff doctor in Department of Neurology, Shimada Municipal Hospital
 July 2004-: Staff doctor in Department of Epileptology, NHO Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders

S-23-5 Very small dose of perampanel improved refractory cortical myoclonus

一般演題
から採用



○ Kazuki Oi¹, Katsuya Kobayashi¹, Takefumi Hitomi², Shuichiro Neshige¹, Akihiro Shimotake³, Daiki Fujii⁴, Riki Matsumoto¹, Shuhei Kasama⁵, Masutaro Kanda⁶, Yoshiaki Wada⁷, Ryosuke Takahashi¹, Akio Ikeda³

¹Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan, ²Department of Laboratory Medicine, Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan, ³Department of Epilepsy, Movement Disorders and Physiology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan, ⁴Department of Neurology, Kurashiki Central Hospital, Japan, ⁵Department of Neurology, Hyogo College of Medicine, Japan, ⁶Department of Neurology, Takeda General Hospital, Japan, ⁷Department of Rehabilitation, Nissan Tamagawa Hospital, Japan

<Objective> Perampanel (PER) has recently been reported to be effective on cortical myoclonus, however its mechanism has not been elucidated. We aimed to clarify the clinico-electrophysiological impacts of PER in patients with refractory cortical myoclonus.

<Method> We evaluated 18 patients with cortical myoclonus (10 male; mean age of 48.4 ± 16.2) including 7 Unverricht-Lundborg disease, 6 benign adult familial myoclonus epilepsy, 2 dentatorubral-pallidolusian atrophy, 1 Gaucher disease, and 2 Lance-Adams syndrome. The correlations were analyzed among clinical scores (degree of myoclonus and ADL), latency and amplitude of somatosensory evoked potential (SEP), and blood concentration of PER. The adverse events were also evaluated.

<Results> After the PER administration (mean dose of 2.6 ± 1.1 mg/day), significant decrement of myoclonus/ADL score, SEP amplitudes and significant prolongation of SEP latency were observed. The changes in SEP amplitude did not correlate with clinical scores. On the other hand, the degree of prolonged latency of P25 (23.9±1.7 to 24.8±1.8 ms) significantly correlated with both improved ADL score and the blood concentration of PER (p=0.04, p=0.02, respectively). N33 also showed the significant positive correlation to the lesser degree.

<Conclusion> The very small dose of PER dramatically improved the myoclonus and ADL. The correlation between the prolonged P25 latency and the improved ADL score may suggest that PER lessened the degree of synchronized discharges in the central efferent pathway, since P25 at least partly arose from primary motor cortex.

[Curriculum Vitae]

April 2009 Junior Resident, Kyoto University Hospital
 April 2010 Junior Resident, Osaka Red Cross Hospital
 April 2011 Senior Resident, Hyogo Prefectural Amagasaki Hospital
 April 2016 Head Physician, Hyogo Prefectural Amagasaki General Medical Center
 April 2017 PhD Student, Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine

Board Certified Member of the Japanese Society of Internal Medicine
 Board Certified Neurologist of the Japanese Society of Neurology

5月25日 (金) 8:00 ~ 9:30

第9会場 (ロイトン札幌2F リージェント・ホール)

Chairs : Hitoshi Shimada

Department of Functional Brain Imaging Research (DOFI), National Institute of Radiological Sciences (NIRS), National Institutes for Quantum and Radiological Science and Technology (QST), Japan

Amane Tateno

Department of Neuropsychiatry, Nippon Medical School, Japan

《Objective》

Neuropsychiatric symptoms are common even in neurological diseases as well as in psychiatric disorders. Psychiatric symptoms frequently make it difficult to get a good handle on diseases, leading to poor disease prognosis. Some psychiatric symptoms would occur in connection with drug treatment; however, even de novo patients with neurological diseases can show several psychiatric problems. Scientific understanding of the pathological bases of psychiatric symptoms would be essential for proper management of patients with neurological diseases. Aims of the symposium are as follows; 1) understanding the characteristics and pathological bases of neuropsychiatric symptoms observed in neurological diseases, especially in regard to movement disorders, patients with dementia, and psychotic symptoms following traumatic brain injury; 2) comprehending the molecular mechanism of therapy for psychotic symptoms; and 3) discussing better treatments for neuropsychiatric symptoms.

Co-hosted by: Japanese Psychogeriatric Society

S-24-1 Neuropsychiatric manifestations in movement disorders



○ Taku Hatano, Nobutaka Hattori

Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine, Japan

The major clinical features of patients with movement disorders, such as parkinsonism, dystonia, and Huntington's disease include motor disabilities caused by abnormal movements. Usually, movement disorders are associated with the dysfunction of basal ganglia. For a long time, the basal ganglia have been viewed exclusively as motor control structures, however, recent technologies and deep brain stimulation revealed that the basal ganglia are dedicated not only to motor control but also to cognition and behavior. Additionally, studies by using local disinhibition within the functional territories of basal ganglia revealed the precise mapping of the motor and non-motor functional domain, including motor, associative and limbic circuits, in the basal ganglia. In this context, there is no doubt that neuropsychiatric problems represent primary features of patients with movement disorders.

It is widely accepted that patients with movement disorders are also characterized by several non-motor signs. It is well known that patients with Parkinson's disease usually have many troublesome neuropsychiatric symptoms, including impulse control disorders, anxiety, apathy and depression. In addition, patients with dystonia, including blepharospasm, cervical dystonia and genetic dystonia have depressive disorders. In Huntington's disease, neuropsychiatric symptoms, especially apathy, are very common in premanifest and early disease stages. Recently, deep brain stimulation of the subthalamic nucleus might modulate the limbic circuits and ameliorate obsessive and impulse-control disorders.

In this symposium, we will discuss the relationship between basal ganglia subterritories and motor and behavioral disorders. Furthermore, we will introduce the therapeutic strategy for neuropsychiatric symptoms in movement disorders.

[Curriculum Vitae]

Dr. Taku Hatano received his MD degree from Juntendo University School of Medicine, Tokyo, Japan in 1999. Thereafter he was a resident in the Department of Neurology of Juntendo Hospital. Dr. Hatano entered the Graduate School of Juntendo University in 2003. He graduated with his PhD in 2007 and was appointed Assistant Professor of Neurology at Juntendo University School of Medicine in the same year. Since 2011, Dr Hatano has been Associate Professor of Neurology at Juntendo University School of Medicine.
 DETAILS OF AUTHORIZATION TO PRACTICE MEDICINE OR OTHER SPECIALITY
 Board Certified Member of the Japanese Society of Internal Medicine,
 Fellow of the Japanese Society of Internal Medicine (FJSIM)
 Neurology Specialist
 Dementia Specialist
 Associate editor of BMC neurology.

5月25日 (金) 8:00 ~ 9:30

第9会場 (ロイトン札幌2F リージェント・ホール)

S-24-2 Neural basis of neuropsychiatric symptoms in dementia○ Hitoshi Shinotoh^{1,2}

¹Neurology Clinic Chiba, Japan, ²Department of Brain Functional Imaging Research, National Institute of Radiological Sciences, National Institutes for Quantum and Radiological Science and Technology, Japan

Neuropsychiatric symptoms (NPS) are hallmarks of dementia including Alzheimer's disease (AD), causing substantial distress for both people with dementia and their caregivers, and contributing to early institutionalization. They are among the earliest signs and symptoms of neuro-cognitive disorders and incipient cognitive decline. Medical, environmental, and caregiver issues can impact the expression of NPSs, making the categorization of the symptoms challenging. Apathy was the most common NPS, followed by depression, aggression, anxiety, sleep disturbances, irritability, appetite disturbances, motor problems, delusions, disinhibition, hallucinations, and euphoria in AD.

There have been only few attempts to explore the relationship of NPS to pathological changes in the brain probably because the unavoidable discrepancy of time between antemortem clinical evaluation and postmortem pathology. The recent development of tau imaging has made it possible to investigate the pathological basis of NPS in AD. We investigated the pathological basis of apathy in AD by tau PET using [¹¹C]PBB3 and MRI. We found increased tau accumulation in the orbitofrontal cortex in AD patients with apathy compared those without apathy. Increased tau accumulation was associated with decreased cortical thickness in the orbitofrontal cortex measured by MRI, and decreased fractional anisotropy in the uncinate fasciculus, which is structurally connected to the orbitofrontal cortex. Path analysis indicated that increased tau accumulation affects apathy directly and through reduction of the orbitofrontal cortex thickness and subsequent decrease of fractional anisotropy in the uncinate fasciculus. A better understanding of the neural basis of NPS may lead to better therapeutic interventions.

[Curriculum Vitae]

1979	Graduated from Chiba University School of Medicine
1979	Resident, Department of Psychiatry, Chiba University
1980	Resident, Department of Neurology, Chiba University
1984-86	Researcher, Department of Clinical Research, National Institute of Radiological Sciences
1994-96	Clinical Research Fellow, Neurodegenerative Centre, University of British Columbia
1996	Lecturer, Department of Neurology, Chiba University
1999	Vice-director, Asahi Hospital for Neurology and Rehabilitation Senior Scientist, National Institute of Radiological Sciences
2013-	Director, Neurology Clinic Chiba

S-24-3 Psychiatric symptoms following brain trauma: CTE and PD-TBI

○ Amane Tateno, Yoshiro Okubo

Department of Neuropsychiatry, Nippon Medical School, Japan

Traumatic brain injury (TBI) frequently induces both neurologic and psychiatric illness. Not only severe, but actually any type of TBI can cause psychiatric complications following TBI (PC-TBI). Since their quality of life is greatly affected, better understanding of PC-TBI should lead to better treatment for TBI survivors. Chronic traumatic encephalitis (CTE) and psychosis due to TBI (PD-TBI), which have attracted considerable attention recently, are discussed here.

CTE, possibly associated with mild recurrent TBI in many contact sports, tends to manifest itself in 2 different presentations: 1) earlier behavior and mood impairments followed by later onset of cognitive impairment; 2) initially cognitive impairments that may convert to dementia. The most common symptoms of PD-TBI are persecutory delusions and auditory hallucinations, whereas negative symptoms are much less prominent. A majority of PD-TBI display signs of improvement, and antipsychotics seem to offer the most efficacious treatment.

Diagnosis and neural substrates of PD-TBI have been debated. Many studies used a cut-off score of symptom rating scale as the definition of PC-TBI, but its specificity and sensitivity were not so high. Psychotic symptoms may develop in various cases of PC-TBI, such as delirium, epilepsy, mood disorder, drug effects, and psychotic disorder. At present, it seems reasonable to use diagnostic criteria of DSM or ICD for PC-TBI.

CTE has been described as predominantly a tauopathy, since many studies reported neurofibrillary tangles in the brain. Both structural and functional brain imaging demonstrated that focal abnormality in frontal and temporal lobes was more common in PD-TBI. Imaging study in schizophrenia also indicated that both delusions and hallucinations were associated with abnormalities in the same areas. Better understanding of PC-TBI by brain imaging technique is expected to lead to better understanding of the neural substrates of idiopathic psychiatric disease.

[Curriculum Vitae]

Degree:	
1994	M.D., Nippon Medical School
2003	Ph.D., Nippon Medical School

Specialties: mood disorder, geriatric psychiatry, occupational mental health

Major research interests: Brain imaging, geriatric psychiatry, dementia, efficacy of psychotropics, traumatic brain injury

Professional experience:

2013-	Associate professor, Department of Neuropsychiatry, Nippon Medical School Hospital
2007-2013	Senior assistant professor, Department of Neuropsychiatry, Nippon Medical School Hospital
2003-2007	Chief of medical staff, Department of Neuropsychiatry, Nippon Medical School Hospital
2000-2002	Research fellow, Department of Psychiatry, The University of Iowa
1997-2000	Assistant professor, Department of Neuropsychiatry, Nippon Medical School Hospital
1994-1996	Resident, Department of Neuropsychiatry, Nippon Medical School Hospital

Education:

1994	Graduation from Nippon Medical School
------	---------------------------------------

S-24-4 Molecular mechanism and clinical practice of therapy for psychotic symptoms



○ Takaaki Mori

Department of Neuropsychiatry, Ehime University
Graduate School of Medicine, Japan

The recent progress of neuroimaging technologies has brought about great changes. These technologies have revealed pathophysiological background of neurological diseases, but there are still few evidences about the mechanisms of neuropsychiatric symptoms, such as delusion, hallucination, depression, agitation, apathy, anxiety, etc.

It was demonstrated that visual hallucinations in dementia with Lewy bodies are correlated with occipital lobe dysfunction and cholinergic deficit, and then acetylcholinesterase inhibitors are effective on them. And it was reported that apathy in Alzheimer's disease is associated with amyloid and tau accumulation in the orbitofrontal cortex so these results support cholinesterase inhibitors improve apathy.

On the other hand, we should have to examine many patients with neuropsychiatric symptoms of unknown mechanisms in daily clinic. Although there are few evidences of neuropsychiatric symptoms, we are able to choose better treatments than of the past with neuroimaging technologies. When we examine any patients, we might notice certain factors of their psychiatric symptoms as careful as possible. If these experiences are reflected on molecular imaging studies, more mechanisms of neuropsychiatric symptoms will be revealed. Moreover, the longitudinal combined approaches with both neurology and psychiatry should be needed to treat neuropsychiatric symptoms.

[Curriculum Vitae]

Education

1994-1995 College of Liberal Arts, Ehime University, Ehime, Japan

Graduate Training and Professional Status

1995-2000 Ehime University School of Medicine, Ehime, Japan

2000-2002 Resident, Ehime University Hospital, Ehime, Japan

2002-2006 Graduate Student Research Programs, Ehime University School of Medicine, Ehime, Japan

2006-2007 Assistant Professor, Ehime University Graduate School of Medicine, Department of Neuropsychiatry, Ehime, Japan

2007-2008 Assistant Chief, Ehime Prefectural Imabari Hospital, Ehime, Japan

2008-2013 Assistant Professor, Ehime University Hospital, Department of Neuropsychiatry, Ehime, Japan

2013- Assistant Professor & Lecture, Ehime University Hospital, Department of Neuropsychiatry, Ehime, Japan

Licensure

2000 M.D.

2006 Ph.D.

2008 Designated Medical Doctor for Mental Health (Seisin-Hoken-Shitei, Japanese Government)

Professional Societies

2003- Japanese Psychogeriatric Society, Specialist, Councilor

2003- Japan Society for Higher Brain Dysfunction, Delegate

2006- Neuropsychology Association of Japan, Councilor

2011- Japan Society for Dementia Research, Specialist

座長：加世田ゆみ子 広島市立リハビリテーション病院
脳神経内科

中島 孝 独立行政法人国立病院機構新潟病
院神経内科

〈ねらい〉

神経リハビリテーションによる機能再生・運動学習には、神経生理学的知見に基づく効率の良い介入が必要である。最新の知見として、反復磁気刺激治療、BMI、HAL等の機器を用いた治療、NIRSによる脳機能評価について紹介する。

共催：日本ニューロリハビリテーション学会

S-25-1 神経生理学から見た機能再建論

○高草木 薫

旭川医科大学脳機能医工学研究センター



脳卒中や変性疾患に伴う脳損傷によって歩行は損なわれる。歩行機能を再獲得させるためには原疾患の治療に加えて歩行訓練が必要であり、その目標は、歩行できることだけでなく、転倒しないことである。転倒は慣れない環境で誘発されることが多いため、様々な状況に適応できる姿勢と歩行の制御機構を獲得することが不可欠となる。そのためには、「姿勢や歩行を実現する基盤神経機構」と「自己身体と関連する高次脳機能の働き」を理解する必要がある。姿勢や歩行の基盤神経機構は脳幹と脊髄に存在する。脊髄には歩行リズム生成器(Central pattern generator; CPG)と呼ばれる介在ニューロンの神経回路が存在する。脊髄損傷において、腰髄のCPGを活動させると歩行動作が誘発される。しかし、脊髄損傷者は立位姿勢を維持できない。立位維持には感覚情報に基づく姿勢反射や筋緊張の調節を担う脳幹-脊髄下行路が必要である。中脳背外側部には中脳歩行誘発野(Mesencephalic locomotor region; MLR)が存在する。この領域には循環呼吸などの自律神経機能や発声・嚥下・眼球運動・立ち直り反射などの生得的機能を司る神経機構が存在する共に、ドーパミン作動系やコリン作動系の起始核も存在する。実験動物のMLRを刺激すると、覚醒反応に続く姿勢制御と歩行動作が誘発される。ヒトのMLRはパーキンソン病における脳深部刺激のTargetとして認識されつつある。

中脳背外側部には、大脳皮質・辺縁系-視床下部などの行動発動系や基底核・小脳などの運動調節系からの入力収束する。大脳皮質-基底核-小脳で構成される神経回路は運動学習の獲得に重要である。運動学習に必要な意思や計画・プログラムの生成には「前頭-頭頂ネットワーク」が鍵を握る。例えば、様々な環境において我々が直立姿勢を維持しながら歩行できるのは、姿勢垂直性と呼ばれる自己身体の認知情報がリアルタイムに生成されるからである。すなわち、前頭-頭頂ネットワークは「自己身体の認知」に基づいて、適応的な運動を実現するための神経基盤である。このネットワークは、自己と他者との関係を認知・評価することにより、適切な社会性を維持す上でも重要な役割を担う。

今後、HALなどのロボット技術や「iPS細胞や神経幹細胞を用いた再生医療」を併用した神経リハビリテーションが開発される。上記の神経生理学知見が新たな機能再建医療確立への手掛りになることを願っている。

【略歴】

学歴・職歴

1984年	旭川医科大学	卒業
1994年		医師免許取得
1998年	旭川医科大学	大学院修了(医学博士)
1988年	旭川医科大学	助手
1991-1998年	旭川医科大学	講師
1993-1995年	米国 Tennessee	大学研究員(解剖学・神経生物学講座)
1998-2007年	旭川医科大学	助教授
2007-2011年	旭川医科大学	准教授
2009年	生理学研究所	客員准教授
2011年-	旭川医科大学	教授(脳機能医工学研究センター)
2012-2014年	東京大学大学院	工学系研究科 教授(兼任)

学会活動他

1984-1994年	日本生理学会	会員
1991年-	日本神経学会	会員
1992年-	日本生理学会	評議員
1993年-	北米神経科学学会	会員
1996-2007年	日本大脳基底核研究会	会員
2001-2010年	日本臨床神経生理学会	会員
2005-2015年	国際生理学会	評議員
2005-2008年	文部科学省	科学技術学術審議専門委員
2007年-	日本大脳基底核研究会	理事
2014-2016年	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構	審議委員
2016-2017年	公益財団法人秋山記念生命科学振興財団	学術審査委員
2014-2018年	文部科学省	科学技術学術審議専門委員
2014年-	Neuroscience Research 誌	System Neuroscience Section Editor

5月25日(金) 13:45 ~ 15:45

第4会場 (さっぽろ芸術文化の館3F 黎明の間)

S-25-2 脳卒中後重度上肢麻痺に対するBMIニューロリハビリテーション



○里宇 明元

慶應義塾大学医学部リハビリテーション医学教室

脳卒中発症後に実用手まで回復する割合は20%に過ぎず、従来のリハビリテーションでは利手交換等の代償的アプローチが中心であった。近年の神経科学研究は、成熟脳にも大きな可塑性があることを示しており、麻痺自体の回復を促す手法が目ざされている。このような中で、脳機能の一部と機械をつなぐ技術であるBMIを用いて重度上肢麻痺の回復を図ろうとする研究が散見される。慶應義塾理工連携チームはAMEDの支援により重度手指麻痺に対するBMIリハシステムを開発し、効果の実証と実用化を進めてきた。本システムでは、手指伸展企図時の運動野近傍の脳波変化(ERD)を記録し、運動企図したと判断されると麻痺側手指を電動装具で伸展して体性感覚フィードバック(FB)を脳に返し、可塑性を誘導する。

電気生理学的手法により体性感覚運動野で記録される μ 律動は、皮質内抑制と前角細胞興奮性の変化を反映し、手指随意運動生成のバイオマーカーであることを確認した(J Neurophysiol 2013, Neurosci 2015)。さらに、脳イメージング研究でもBMIリハによる体性感覚運動野の興奮性の誘導を示した(Brain Topogr 2015)。脳卒中患者8名での予備的検討では、BMIリハにより運動機能と麻痺側上肢使用頻度が改善した(JRM 2011)。さらに、ERDトリガー条件でのみ上肢機能が改善し、fMRIでは運動企図時に障害側運動野の賦活と他部位の抑制がみられた(JRM 2014)。以上を基に10日間のBMIリハ入院プロトコルを確立し、手指伸展不能例の約70%で手指伸筋活動が出現し、Fugl-Meyer (FMA) 上肢スコア、motor activity logが改善した(JRM 2017)。さらに、訓練前にtDCSで障害側運動野を賦活すると、BMIリハによる機能改善とERDの成功率が高まった(JRM 2015)。一方、BMIリハ単独でもFMAは臨床的に意味のある差以上に改善し、効果は3か月後も持続していた。以上を踏まえ、現在、薬機法承認に向けた医師主導治験を実施中である。

一方、上肢近位の障害が重度で到達運動が困難な場合、手指BMIによる治療のみでは実用的機能の獲得は困難である。我々は、AMED BMI技術において上肢到達運動障害の回復に向けたBMIリハロボットの開発に取り組んできた。その際に近位筋は両側支配の割合が多いことを踏まえ、肩運動のアシストロボットを同側運動野のERDで駆動することとした(J Neuroeng Rehabil 2017)。片麻痺患者でPOCとFIMを達成し、現在、症例集積により効果を検証中である。

【略歴】

1979年 慶應義塾大学医学部卒業
1984年 米国ミネソタ大学医学部リハビリテーション科レジデント研修
1985年 国立療養所東埼玉病院理学診療科 医長
1989年 医学博士号取得(慶應義塾大学医学研究科)
1999年 埼玉県総合リハビリテーションセンター リハビリテーション部長
2002年 慶應義塾大学医学部 助教授
2004年 慶應義塾大学医学部 教授

【主な免許・資格】

米国 VQE, ECFMG, 日本リハビリテーション医学会専門医・指導医, 日本脳卒中学会専門医, 日本臨床神経生理学会認定医(筋電図・神経電伝導検査), 身体障害者福祉法第 15 条指定医, 義肢装具等適合判定医

【主な学会活動等】

日本リハビリテーション医学会 (理事長: 2008-2012), 日本運動療法学会 (理事), 日本脳卒中学会 (幹事), 日本脊髄障害医学会 (理事), 国際リハビリテーション医学会 (ISPRM) (Disaster Relief Subcommittee委員) など
文部科学省脳科学研究戦略推進プログラム拠点代表者 (2008-12), AMED 「BMI技術」拠点代表者 (2013-17), AMED 「未来医療を実現する先端医療機器・システムの研究開発」プロジェクトリーダー (2014-18), 宇宙医学研究推進分科会座長 (2010-) など

S-25-3 HAL医療用下肢タイプを使ったサイバニクス治療とは何かー現状と今後



○中島 孝

国立病院機構新潟病院 神経内科

機器と身体が電氣的・力学的に接続され、リアルタイムに情報を交換して人を支援する技術概念を山海嘉之は作りCybernetics (サイバニクス)と命名した。機器と身体が一体となると体の動作は、機器により変量として計測できる。機器が装着者の運動意図を計測し、実際の運動と理想的な運動とのズレをフィードバックしながら変量を調整し理想的動作に近づけようとする。同時に、体自体も自らの動作と理想からのずれを感じ、ずれの変量が最少になるように中枢神経系および運動単位(運動ニューロンと筋線維からなる複合体)をフィードバック調整しようと試みる。これを山海は、interactive Biofeedback (iBF)と命名し、繰り返すことで運動学習が出来ることを予想した。人間には進化過程で使われた様々な神経回路が残っていてiBFによりその経路が再活性化され皮質の再マッピングも行えるのではと考えた。医療現場で使えるサイボーグ型ロボットであるHAL (Hybrid assistive limb) を治験により、安全性と有効性を検証できれば、サイバニクスに基づく神経可塑性を賦活化する新たな機能再生治療が完成すると考えた。EUは2013年、HAL医療用下肢タイプを脊髄損傷および脳血管障害において認証(CE0197)した。日本では運動単位(Motor-unit, 運動ニューロンと筋線維の複合体)が傷害される神経・筋疾患(脊髄性筋萎縮症、球脊髄性筋萎縮症、筋萎縮性側索硬化症、シャルコー・マリー・トゥース病、筋ジストロフィー、遠位型ミオパチー、先天性ミオパチー、封入体筋炎)を1グループとして2013年に医師主導治験として短期効果としての歩行改善効果に対する無作為比較対照クロスオーバー試験(NCY-3001試験)が開始され、2015年医療機器承認、2016年診療報酬化された。2017年米国FDAは脊髄損傷に対して医療機器承認した。日本では2014年~2017年、HTLV-1関連脊髄症(HAM)等慢性対麻痺に対する無作為比較対照並行群間試験(NCY-2001試験)による適応拡大治験が行われた。2016年度から脳卒中回復期に対する医療用HAL単脚モデル(HAL-TS01)のRCT(HIT-2016試験)が筑波大学のグループが中心となり開始されている。サイバニクス治療は今後、医薬品治療との複合療法(Combined therapy: 例えば脊髄性筋萎縮症に対するスシネルセン治療、球脊髄性筋萎縮症に対するリユプロレリン治療)も含め、難病から高齢障害者まで、急性期も慢性期も使える治療法になると考えている。

【略歴】

甲陽学院高校卒(1976年)、新潟大学医学部卒、脳研究所神経内科入局(1983年)、大学院医学博士課程(1985~91年)、Fogarty fellow, NIMH, National Institutes of Health (USA) (1987~89年)、医学博士(1991年)、国立療養所犀潟病院 神経内科医長、放射線科医長(1991年~2003年)、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年~)、国立病院機構新潟病院 副院長(2004年~2017年)、新潟大学脳研究所非常勤講師(2004年~)、国立病院機構新潟病院 院長(2017年~)。神経内科専門医、認知症専門医、臨床遺伝専門医、脳・神経内科全般からALSから筋ジストロフィーなどの専門医として研究。HAL医療用下肢タイプの医師主導治験の治験責任医師・調整医師としてNCY-3001試験、NCY-2001試験に従事。サイバニクス治療の臨床研究および脳・神経機能再生に関する研究者。臨床評価指標としてPRO/QOL評価尺度のSEIQoLの研究をおこなっている。<http://seiql.jp>

S-25-4 経頭蓋磁気刺激

○安保 雅博

東京慈恵会医科大学リハビリテーション医学講座



TMSは、磁場により渦電流を生じさせ、経頭蓋的に大脳皮質を刺激する方法である。TMSを連続的に適用する反復性経頭蓋磁気刺激 (repetitive TMS : rTMS) では、大脳皮質の神経細胞の機能を局所的に変化させることが知られている。具体的には、刺激頻度が5 Hz以上の場合を高頻度rTMS、1 Hz以下の場合を低頻度rTMSとよび、大脳皮質の神経細胞において高頻度rTMSは刺激部位の興奮性を局所的に亢進させるのに対し、低頻度rTMSではそれを抑制する。これにより、rTMSを治療的に用いる試みが加速し、現在までに、うつ病や脳卒中後運動麻痺や失語症などに対して有意な改善効果が認められている。たとえば、我々は、発症から約4ヶ月で改善しないされている脳卒中後遺症である上肢麻痺に対して、反復性低頻度経頭蓋磁気刺激と集中的作業療法を組み合わせた療法 (NovEl Intervention Using rTMS and Occupational Therapy : NEURO®) を世界に先駆けて、体系化し施行した。そしてこの有効性を脳機能画像や神経生理学的評価などから説明してきた。

【略歴】

平成02年03月 東京慈恵会医科大学卒業
平成05年03月 神奈川リハビリテーション病院リハビリテーション科医員
平成06年03月 東京慈恵会医科大学リハビリテーション医学講座助手
平成08年04月 東京都立大久保病院リハビリテーション科医員
平成10年01月 東京慈恵会医科大学リハビリテーション医学講座助手
平成10年04月 スウェーデン カロリンスカ研究所/病院 Department of Clinical Neuroscienceに留学
平成12年05月 帰国
平成12年08月 東京慈恵会医科大学リハビリテーション医学講座講師
平成13年07月 東京慈恵会医科大学附属病院リハビリテーション科診療部長
平成13年09月 東京慈恵会医科大学附属病院リハビリテーション科診療部長
平成19年04月 東京慈恵会医科大学リハビリテーション医学講座主任教授
平成21年04月 首都大学東京客員教授
平成27年01月 京都府立医科大学大学院医学研究科客員教授
平成28年04月 東京慈恵会医科大学附属病院 副院長就任

S-25-5 脳卒中後の運動機能回復促進に対する生体信号の活用

○宮井 一郎

森之宮病院 神経リハビリテーション研究部



動物の脳損傷モデルや脳機能画像を用いた脳卒中患者における研究の蓄積から、中枢神経損傷後の機能回復が機能的・構造的な再構築と関連することが明らかになった。そのような適応的变化を誘導する手法と課題指向型練習を組み合わせることで、真に機能回復が促進できるかが、現在のニューロリハビリテーションの最大の命題である。

脳損傷後の運動機能回復はヒトの機能回復曲線に沿って推移する。すなわち脳卒中発症後半年のimpairment levelの運動機能回復は、介入量を独立因子としないproportional rule (Fugl-Meyer scaleの満点から発症直後の点数を引いた値の70%) で概ね説明できる (Krakauer et al. Ann Neurol 2015)。その残差に関与する因子が運動野やその下降路の損傷の程度と非損傷部分のネットワークの変化であるならば、それらを修飾すること (neuromodulation) が機能回復促進につながる可能性がある。我々は脳の局所的变化として、上肢機能では運動前野、歩行バランスに関しては補足運動野の活動増加をターゲットとしたfNIRS neurofeedback後に、運動機能が改善する可能性を見いだした (Mihara et al. Stroke 2013, Neurophotonics 2016, Fujimoto et al. Neuroimage 201, Neurophotonics 2017)。ネットワークの変化はresting state fMRIなどで報告されているが、我々は脳波を用いた大局的同期が運動機能回復の指標となり得ることを報告した (Kawano et al. NNR 2017)。

一方、課題指向型練習の量的効果に関しては、ロボット補助による上肢機能訓練、体重免荷下トレッドミル歩行訓練、運動想像など、具体的な方法論が比較的大規模な無作為化比較試験により検証されてきたが、練習量をマッチした対照群との転帰の差は明確ではなかった。したがって課題指向型といっても運動学習の観点からは、その練習の繰り返しのみならず、繰り返される一回一回の運動の質も考える必要がある。すなわち同じ運動を脳卒中発症前と同じ筋肉の時間的・空間的組み合わせで遂行できることを学習しつつあるかを評価できれば、代償的な回復と真の回復の区別が可能となる。その指標として回復過程で生じる異常なシナジーを関節運動ないしは筋活動としてとらえる手法を検討中である (Kogami et al. submitted)。

【略歴】

社会医療法人大道会副理事長、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、米国コーネル大学などを経て、2000年大道会ボース記念病院神経リハ研、2002年同院長、2006年より現職。
役職は大阪大学医学部臨床教授、日本リハビリテーション医学会代議員・専門医・指導医、日本脳卒中学会評議員・専門医、一般社団法人光脳機能イメージング学会理事、日本神経学会代議員・専門医・指導医、日本ニューロリハビリテーション学会理事、一般社団法人日本リハビリテーション病院・施設協会理事、回復期リハ棟協会副会長、日本医療機能評価機構 評価事業運営委員、医薬品医療機器総合機構 専門委員、Neurorehabilitation and Neural Repair, Associate editorなど。
著書に脳から見たリハビリ治療 (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)、回復期における高次脳機能障害へのアプローチ-病態評価に基づく対応- 全日本出版会 (2016)、脳卒中の神経リハビリテーション-新しいロジックと実践- 中外医学社 (2017) など。

座長：高嶋 博 鹿児島大学大学院医歯学総合研究
科神経内科・老年病学
中川 正法 京都府立医科大学附属北部医療セ
ンター神経内科

〈ねらい〉

本シンポジウムでは、代表的な遺伝性ニューロパチーであるCharcot-Marie-Tooth病において、全国的に行なわれている患者登録システムの周知と最新の検査法及び遺伝子検査について幅広く一般の神経学会会員と共有したい。また明日からの日常診療に役立つ検査法とリハビリについての最新情報を提供することを目指す。

共催：日本末梢神経学会

S-26-1 Charcot-Marie-Tooth病 の患者登録システムの構築



○中川 正法¹、辻 有希子²、
能登 祐一²、滋賀 健介³、
水野 敏樹²

¹ 京都府立医科大学附属北部医療センター 神経内科、

² 京都府立医科大学大学院神経内科学、³ 京都府立医科大学大学院・総合医療・医学教育学

〔目的〕

シャルコー・マリー・トゥース病 (CMT) および関連疾患の原因遺伝子は80種類以上報告されているが、わが国におけるCMTの分子疫学や診療エビデンスの確立は不十分である。本研究はAMED研究費「シャルコー・マリー・トゥース病の診療向上に関するエビデンスを構築する研究」班と協力して、わが国におけるCMTの分子疫学とCMT患者の診療状況・自然経過を明らかにし、エビデンスに基づいた診療と臨床試験体制を整備することである。

〔方法〕

CMT患者が自主的に病歴、現在の症状、遺伝子検査の結果などを登録するCMT Patient Registry (CMTPR) をシステム会社 (富士通) と共同で構築し、AMED研究班と協力して運用を行っている (cmt-japan.com)。患者登録に際しては、CMT患者会と協力して行っている。本研究は京都府立医科大学医学倫理審査委員会の承認を得ている。

〔結果および考察〕

患者自身によるWEB登録に加えて、郵送による調査票の回収、調査研究事務局からのメール調査、キュレーター (神経内科専門医) による電話調査を併用している。平成29年12月末で、351名の患者登録と392件のアンケート回答があった。アンケート回答者数は、1回のみ225名、2回88名、3回46名、4回23名であった。modified Rankin Scale は、230名中、0=8、1=103、2=36、3=53、4=13、5=17、6=0であった。遺伝子検査に関する回答があった233例中158例 (68%) が遺伝子検査を受けており、その主な内訳はPMP22遺伝子重複71例、GJB1遺伝子変異16例、MFN2遺伝子変異13例、MPZ遺伝子変異8例などであった。遺伝子検査中は23例であり、75例が遺伝子検査を受けていなかった。CMTPRシステムの課題として、1) アンケート入力に時間がかかる、インターネットの使い方がわからない、2) 登録CMT患者へのインセンティブ、3) 地域による偏り、4) 重症度の評価方法の検証、5) 臨床専門家・遺伝医学専門家による登録内容のチェック体制、6) 登録事務局体制の強化、7) 研究の継続性、8) 国際レジストリーとの連携などがあげられる。

〔結論〕

CMTPRシステムの開始・普及により、CMT患者の実数および国内分布・療養状況・生活状況、CMT患者の自然史が明らかになることが期待される。さらに、将来の臨床治験実施の体制整備と国際的な患者登録システムとの連携も可能と考える。

〔略歴〕

1978年	鹿児島大学医学部 卒業
1980年	国立療養所南九州病院
1982～84年	米国コロンビア大学医学部神経学教室リサーチフェロー
1987年	国立療養所沖縄病院
1990年	鹿児島大学医学部附属病院 助手
1993年	鹿児島大学医学部附属病院 講師
2002年	京都府立医科大学神経内科 教授
2013年～現在	京都府立医科大学附属北部医療センター病院長 (副学長兼務)

S-26-2 Charcot-Marie-Tooth病の臨床試験を成功させるためのサロゲートマーカー探索の現在



○能登 祐一

京都府立医科大学大学院医学研究科 神経内科学

Charcot-Marie-Tooth病(CMT)は、遺伝性の運動感覚性ニューロパチーの総称で、有病率はおよそ1200人に1人程度と見積もられており、決して稀な疾患ではない。90以上の遺伝子の変異が報告されており、病型は多岐にわたる。全患者の60%以上を占めるCMT1A患者の多くは小児期に歩行障害、足変形、電気生理学的検査異常を呈しているが、発症時期、進行様式、重症度は患者ごとに大きく異なる。動物実験で証明された治療薬の有効性は、実際の臨床試験では証明されず、いずれのCMTサブタイプにおいても治療薬は現時点で存在しない。臨床試験において有効性が証明されなかった要因として、CMTのような緩徐進行性の疾患において感度の高い結果指標の選定は難しく、治療薬の効果がマスクされてしまった可能性が指摘されている。それゆえに、CMTの治療薬開発を促進するためには、結果指標の改善が急務である。現在、CMT患者の重症度を決定する指標として、身体診察と電気生理学的所見によるCMT neuropathy scoreのみが利用可能な評価指標であるが短期間において大きな変化を認めないことが問題とされている。この指標の感度を高めるための患者評価法の標準化や、スコア内の各項目の重み付けを変更するなどの試みがなされているが、疾患重症度や進行の客観的なサロゲートマーカーがあれば、臨床試験において治療効果をモニターする上で有用なツールとなることが期待できる。近年、非侵襲的にMRI、または筋超音波検査を用いて、筋の画像変化と臨床重症度に相関がみられることが明らかとされてきている。ただし、臨床試験の際に、それらを全例に施行するのは技術的に困難である可能性も指摘されている。一方、患者の体液、組織からの生検検体を用いた分子解析によるサロゲートマーカーの確立はより臨床的に有用であると考えられる。皮膚生検検体から抽出したPMP22のmRNAはCMT1Aのマーカーとして確立しなかったが、それ以外のいくつかの遺伝子のmRNAがCMT1Aの重症度と疾患進行にリンクするサロゲートマーカーとなり得る可能性が欧米の施設の共同研究により報告された。今回、上記に述べてきた既報告と、我々の電気生理学的アプローチによる客観的マーカー探索の試みを併せ、CMTの臨床試験を成功させるためのサロゲートマーカー探索の現在の状況について報告する。

【略歴】

京都府立医科大学大学院医学研究科 神経内科学 助教

2003年3月 京都府立医科大学医学部卒業後、4月京都府立医科大学神経内科入局
2009年4月 京都府立医科大学大学院医学研究科入学
2010年4月-2011年3月 千葉大学神経内科臨床神経生理グループ(桑原聡教授)に特別研究員として国内留学。軸索興奮性測定、単一筋線維電図の手法を用いた神経・筋疾患を対象とした臨床研究を桑原聡教授指導のもと行う。
2012年3月 京都府立医科大学大学院医学研究科修了(神経内科学)
2012年4月 京都府立医科大学神経内科 病院助教
2013年1月 京都府立医科大学大学院医学研究科 神経内科学 助教
2015年4月 シドニー大学Brain and Mind centre, ForeFront Clinicへ留学(Prof. Matthew Kiernan)。筋萎縮性側索硬化症患者専門クリニックにて、神経・筋超音波検査を用いた臨床研究を行う。
2017年4月 京都府立医科大学大学院医学研究科 神経内科学 助教
現在に至る。

研究内容

筋萎縮性側索硬化症、シャルコーマリートゥース病を主とした神経筋疾患における、神経・筋工コーと軸索興奮性測定を含めた電気生理学的検査による病態評価と診断法の確立

S-26-3 Charcot-Marie-Tooth病の遺伝子診断の進歩と将来



○岡本 裕嗣

鹿児島大学学術研究院 医歯学域医学系 神経内科・老年病学

Charcot-Marie-Tooth病(CMT)は、原因遺伝子の数だけでも40以上、遺伝性感覚性自律神経性ニューロパチーなどの近縁疾患を含めると80以上同定されており、臨床的にも遺伝学的にも多様性のある疾患である。2003年に完成したHuman genome projectによる全塩基配列の公開とマイクロアレイ、次世代シーケンサー(NGS)という革新的な診断技術の向上が原因遺伝子探索においても飛躍的な進歩をもたらした。当施設では全国から検体を受け付け、マイクロアレイ、NGSをいち早く導入し、網羅的遺伝子解析を目指している。これまで2007年から2017年までに、PMP22の重複・欠失陽性検体を除いた1602例について検討してきた。解析例は軸索型61.3%、脱髄型26.5%で、発症年齢は、10代以前に強いピークと40-60歳に緩やかなピークを認める2峰性の分布を認めた。診断率は脱髄型で約50%、軸索型で約35%であった。脱髄型のPMP22以外で最も多い原因遺伝子はGJB1で、MPZが続く。軸索型で最も多いのはMFN2で続いてGJB1、HSPB1であった。本邦における頻度の高いMFN2やGJB1症例についての新たな知見を提示する。また本邦で未報告であったMORC2遺伝子、NEFH遺伝子をはじめとした多数の遺伝子についても臨床像も明らかにする。新規原因遺伝子については、Exome-based Shared Variants Detectionという手法で同定を試みている。これは、複数の家系間で共有する遺伝子に注目して候補遺伝子を絞り込むものである。同システムを用いて明らかにされたMME遺伝子をはじめとする候補遺伝子について示す。さらにマイクロアレイ技術の向上と共に2004年以降に提唱されたCopy number variations(CNV)についても述べる。CNVはCMTで最も頻度の高いPMP22重複を原因とするCMT1Aの機序であるが、アレイの解析により三重複の家系や重複と欠失が混在する家系が存在することが明らかになり、ゲノム再構成のメカニズムは、その不安定さのために多岐に渡ることがわかってきた。我々もNGSを用いたCNVの検討を開始しており、その結果について述べたい。

正確な遺伝子診断は今後期待されるゲノム医療のためにも避けて通れないものである。現在まで行われているゲノム医療の可能性についても最後に提示したい。

【略歴】

H.7 鹿児島大学医学部卒業
同年 京都府立医科大学 神経内科入局
H.12 鹿児島大学第3内科
H.18 鹿児島大学大学院博士課程修了
H.23 米国ベ일러医科大学 分子人類遺伝学教室(Lupski lab) 留学
H.25 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 神経内科 助教
H.27 鹿児島大学学術研究院医歯学域 医学系 神経内科 講師

S-26-4 Charcot-Marie-Tooth 病のQOL改善をめざした リハビリテーション



○小林 庸子

国立精神・神経医療研究センター病院 身体リハビリテ
ーション部

Charcot-Marie-Tooth 病 (CMT) に対して行うリハビリテ
ーション (リハ) は、変形予防・筋力・体力維持を目的とした、
ストレッチ・運動指導・下肢装具、機能補完を目的とした、
補装具・歩行補助具・車いすの導入や上肢でのADLや作業の
改善、住宅環境整備、社会的リハとしての学校・職場等の環
境調整などである。これらのリハ手段の中で、下垂足や内反
凹足による歩行障害に対する下肢装具療法はQOL改善効果
が大きく、その選定方法を中心に解説する。

CMT患者は、緩徐な進行のため、医療機関への受診頻度が
低く、①適切な時期にリハ科受診に至らない (対応している
リハ科が少ない、患者が必要を感じない) ②装具作成の困
難さ (変形や痛み、近位筋筋力低下による適合困難) ③作成し
ても使用しない (外観、装着の煩わしさ、心理的な受け入れ等)
ため、下肢装具の恩恵を逃していることが少なくない。これ
らの問題点は、変形が軽度の早期の段階で変形予防効果も
狙って下肢装具を導入すること、神経内科受診時に気軽に試
し履きが出来てその場で有効性を実感できる既製品を利用す
ることで、一部改善できると考える。

私たちは、「CMTの下肢装具選定のフローチャート」を作成
して使用している。下垂足がない場合の足部変形に対しては
足底板を処方している。CMTの内反凹足変形は足部筋力の
不均衡で起こり、残存筋が働きやすい歩行パターンが強化さ
れることによって増長するが、下肢装具によって、内反を増
長させない方向に荷重方向を矯正することが重要である。足
底板は、出来るだけ矯正位で採型し、歩行評価による修正を
加えていく。下垂足がある場合、内反凹足変形が軽度で、膝
折れがなく、つま先での蹴りだしが出来ない場合は、カーボ
ン製ダイナミックAFO (Ankle-Foot-Orthosis)、蹴りだしが
できる場合は既製品のプラスチックAFO、膝折れがある場
合はギブス採型によるプラスチックAFO、内反凹足変形が
著しい場合は金属支柱付きAFOやギブス採型による継ぎ手
付きプラスチックAFOが適応となる。カーボン製ダイナミ
ックAFOは、材質の反発性による蹴りだし補助のため、歩幅、
歩行速度が改善し、歩行耐久性が向上するため、上記の条件
を満たす症例では有意義に使用できることが多い。屋内使用
や車の運転や自転車、スポーツなど足部を固定できない環境
では軟性の足関節装具を用いる。できるだけ足長があり、ベ
ルト等で下垂足改善効果のあるものを選定する。

【略歴】

1985年群馬大学医学部卒業後、東京大学医学部リハビリテーション部の研
修プログラムで勉強させていただき、日本リハビリテーション医学会専門医
となりました。1997年より東京都立神経病院、2007年より現職でリハビ
リテーション科医師として、主として神経筋疾患の患者様の診療に携わって
おります。

座長：榎本 博之 福島県立医科大学医学部神経内科講座
 長峯 隆 札幌医科大学医学部神経科学講座

〈ねらい〉

現代医療において薬物療法や手術療法が治療の主役であることは明らかであり、神経疾患領域でもパーキンソン病など薬物療法が大いに進歩した領域が存在している。しかし、これらの疾患においても、治療法はこれで十分かと言われると、残念ながら長期間の治療における副作用の問題などがあり、すべてが解決済みとはいえない。そこで、副作用が少なく、より低侵襲な治療法が望まれている。これらのニーズに対して近年の工学的な進歩も相まって低侵襲な中枢神経刺激手段による治療法の開発が進んでいる。ここでは、4つの中枢神経刺激治療法を紹介し、会員に対してより新しい治療選択枝への理解を深めていただく事を目的として本シンポジウムを企画した。

S-27-1 経頭蓋磁気刺激療法 (rTMS) パーキンソン病



○榎本 博之、宇川 義一

福島県立医科大学医学部神経内科講座

パーキンソン病の治療法は、現在、L-dopaおよびドパミン作動薬といった薬物療法が中心となっている。しかし、長期間に及ぶ薬物療法は運動合併症の発症や精神症状をはじめとする副作用の出現という問題があり、必ずしも十分に満足な治療法としての完成には至っていない。

また、非薬物療法として、脳深部刺激療法 (DBS; deep brain stimulation) を中心とした手術療法も有効性が示され、広く行われるようになってきているが、手術侵襲を伴う治療法であり、患者の年齢層が高齢であることから、その適応が限られる。以上の事から、薬物療法、非薬物療法に関わらず様々な治療法の開発が続けられている。ここでは、治療法の一つとして経頭蓋磁気刺激療法 (TMS; transcranial magnetic stimulation) について紹介する。

Barkerらによって1985年に報告されたTMSは、それまでの経頭蓋高電圧電気刺激法に比べて、疼痛が少なく、ほぼ無侵襲にヒトの脳皮質を刺激することを可能とした。その後、刺激装置の技術的な改良により単発刺激法から、二連発刺激法、反復刺激法などの様々な手法が開発されている。特に当初は困難であった高頻度の反復刺激 (repetitive TMS: rTMS) が可能となり刺激装置の応用の可能性が広がった。

我が国におけるパーキンソン病に対する治療効果を検討する試みとして、脳機能画像の検討により、パーキンソン病患者において補足運動野 (SMA) の活動が低下していることから、SMAに対する高頻度rTMSの治療効果を検討すべく、多施設共同研究による二重盲検試験が行われた。更に、2009年にSMAに対する高頻度rTMS (5 Hz) を実刺激とする二重盲検試験が行われ、その治療効果が示された。

この研究を受け、2008-2011年にSMAに対するrTMS治療効果を確立するため、用量依存性および非運動症状に対する効果の定量的評価の検討を目的とする臨床試験が行われ、1 Hz rTMS がパーキンソン病の運動症状を改善させることが報告された。

これらの先行研究を受け、日本光電株式会社による治験が行われ、結果についての解析が現在進められており、これについても報告も予定している。

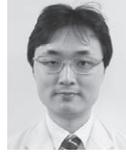
【略歴】

1993年旭川医科大学卒業、同大第一内科学教室入局
 以後、東京大学神経内科、国立病院機構道北病院神経内科、東京通信病院神経内科勤務を経て
 2008年から福島県立医科大学神経内科、2009年より同講師、2016年より同准教授

5月25日(金) 13:45 ~ 15:45

第7会場(ロイトン札幌1F キャッスル)

S-27-2 経脊椎磁気刺激法と人工神経接続を用いた、脊髄損傷患者における歩行機能再建の試み



○門脇 傑

財団法人太田総合病院附属太田熱海病院 脳神経センター神経内科

脊髄損傷患者における歩行障害の原因として、単に運動麻痺だけではなく、歩行運動における大脳・脳幹の中核と脊髄の中核が離断されていることも挙げられる。しかし、障害レベルによっては腰髄の前角細胞および神経回路網の機能が残存していることがあるため、これを外部からの刺激で適切に駆動することができれば、下肢に歩行様の運動を誘発できる可能性がある。電気刺激や磁気刺激などを用いた様々な手法により下肢の歩行様運動を誘発する試みは既になされてきたが、その運動のタイミングを患者が随意的に制御することは困難であった。生理学研究所の西村らのグループは、生体信号を演算装置に入力して信号に依存した刺激パターンを作成し、神経損傷部位を超えて遠隔部位を駆動する人工神経接続(Artificial neural connection: ANC)という手法を提唱した。我々は彼らのグループと、人工神経接続と連発磁気刺激装置を用いた経脊椎磁気刺激法(Transvertebral magnetic stimulation: TVMS)とを組み合わせ、脊髄損傷患者における随意的歩行機能の再建を試みる共同研究を行った。

上肢から記録した筋電図をコンピューターに入力し、上肢の筋活動に依存した刺激パターンを作成する。次いで連発磁気刺激装置をこの刺激パターンで作動させる事により、上肢の筋活動のタイミング、リズム、強度に依存した連発磁気刺激を発生させる事ができる。被検者を側臥位とし、上下肢を天井から吊るし自由に動く状態として、上記の方法で生成したパターン化連発磁気刺激を腰椎上から与えたところ(経脊椎磁気刺激法)、健常者および脊髄損傷患者において、随意的に上肢の筋を収縮させることにより、それに依存したタイミングで両下肢に歩行様運動を誘発することができた。経脊椎磁気刺激は直接的には神経根を刺激するが、間接的に腰髄神経回路を刺激し歩行中枢を駆動した可能性がある。一方上肢の筋収縮を止めると経脊椎磁気刺激も終了するため、下肢の歩行様運動も消失する。本手法では、腰椎上への磁気刺激のタイミングや刺激頻度を被検者自身が上肢の筋活動によって自由に調節できることから、随意的な歩行様運動を誘発できることが大きな利点である。人工神経接続と経脊椎磁気刺激法を組み合わせたシステムは、脊髄損傷患者における随意的歩行の再建に向けての一つの有力な手法として期待される。

【略歴】

2004年 福島県立医科大学卒業
 2004年 財団法人太田総合病院附属太田西ノ内病院 初期臨床研修医
 2006年 財団法人太田総合病院附属太田熱海病院 脳神経センター神経内科
 2008年 福島県立医科大学神経内科
 2013年 福島県立医科大学神経内科 助手
 2015年 福島県立医科大学大学院医学研究科 卒業
 福島県立医科大学神経内科 助教
 2017年 財団法人太田総合病院附属太田熱海病院 脳神経センター神経内科 医長

S-27-3 MRガイド下集束超音波治療(MRgFUS)の神経疾患への応用～本態性振戦を中心に～



○三原 雅史

川崎医科大学病院 神経内科学

ヒトの脳は多くの神経細胞がシナプスを介し、機能的・構造的なネットワークを形成し、様々な情報処理や運動制御などを行っている。近年、中枢神経系の機能的ネットワークに直接アプローチすることによって、神経機能を調整するニューロモジュレーション技術が様々な運動異常症や神経疾患の治療に用いられている。特に定位的脳手術による機能的脳外科手術は外科的にターゲットの脳組織を破壊あるいは電気刺激することによって、脳内の特定のネットワーク機能にアプローチする技術であり、特に本態性振戦やパーキンソン病に対する定位的破壊(凝固)術や深部脳刺激療法としてすでに一般臨床の現場に普及している。ただし、これらの機能的脳外科手術のターゲットは、視床や淡蒼球、視床下核などの脳深部の小構造であることが多く、脳表から健全な脳組織を通してアプローチする必要があり、また、出血や感染などの周術期合併症のリスクが生じる点が問題となる。

MRガイド下集束超音波治療(MRgFUS)は、多数の多素子フェーズドアレイトランスデューサーにより、約1000本もの超音波ビームの焦点を電子的に調整し、超音波エネルギーにより脳深部の焦点組織を加熱することが可能であり、照射部位の確認には、プロトンの核磁気共鳴周波数が温度上昇とともにわずかに低くなる特性を利用したThermal MR Imaging技術が用いられている。MRIガイドによって、治療された組織の画像を確認すると同時に、組織に対する累積された熱の影響が判断でき、開頭や全身麻酔など行わずに、ターゲットを選択的に熱凝固することが可能であり、組織破壊術であることから原則的に両側の治療ができないなどの問題はあつたものの、通常の定位脳手術治療と比較して、患者の負担を軽減することが可能である。MRgFUSは、新たな機能的脳外科手術としてまず本態性振戦を中心にエビデンスが蓄積されてきており、わが国でも医療機器認証を取得して、臨床応用が始まっている。本シンポジウムでは、本態性振戦を中心に、MRgFUSの神経疾患への応用の現状と今後の展望について概説したい。

【略歴】

1999年3月 大阪大学医学部医学科 卒業
 1999年6月 大阪大学医学部附属病院 神経内科研修医
 2000年6月 市立泉佐野病院 神経内科レジデント
 2002年6月 近畿大学医学部堺病院 神経内科 診療助手
 2003年4月 大阪大学医学部附属病院 神経内科 医員
 2004年4月 特定医療法人大道会 ポバース記念病院 神経内科/神経リハビリテーション研究部研究員
 2006年4月 特定医療法人大道会 森之宮病院 神経内科/神経リハビリテーション研究部研究員
 2007年4月 大阪大学医学部附属病院 リハビリテーション科 医員
 2008年4月 特定医療法人大道会 森之宮病院 神経内科/神経リハビリテーション研究部研究員
 2012年4月 大阪大学大学院医学系研究科 神経内科 特任助教
 2016年4月 大阪大学国際医工情報センター 臨床神経工学寄附研究部門 寄附研究部門講師(神経内科兼任)
 2017年4月 川崎医科大学 神経内科学 特任教授

S-27-4 てんかんに対する体内植込型電気刺激療法



○川合 謙介

自治医科大学病院 脳神経外科

【目的】薬剤抵抗性てんかん (DRE) に対する体内植込型電気刺激療法について、本邦における迷走神経刺激療法 (VNS) を中心に、本邦未承認の発作反応型頭蓋内電気刺激装置 (RNS) も紹介しながら、その現状と未来をレビューする。

【方法】本邦におけるVNSの有効性と合併症に関する多施設共同研究の結果を紹介し、現在の普及状況を報告する。RNSについては文献レビュー及び米国での使用状況や本邦導入の見通し等について報告する。

【結果と考察 (VNS)】DREに対するVNSは本邦では2010年に薬事承認、保険適用され、2018年1月には2000例を超える見込みである。承認にあたり厚労省から課された承認後3年間の全例登録を利用して行われた多施設、非盲検、長期前向き試験では、全年齢層・全発作型のDREを対象とし、開頭焦点切除術により根治が期待できる患者は適応外とした。登録症例は385例で、植込時年齢は12ヶ月~72歳、19%が12歳未満であった。36ヶ月時点でも追跡率は90%以上で、治療期間6ヶ月、12ヶ月、24ヶ月、36ヶ月での50%レスポンス率は各々、39%, 47%, 56%, 58%であった。有害事象は咳や嘔声など一過性のものが5%未満で認められた。これらの成績は、欧米からの先行報告と同等かやや良好であり、その普及状況と併せて、VNSは本邦においてもDREに対する緩和的治療としての位置付けが明確になってきたと言える。2017年8月からは、従来の固定間隔刺激モードとオンデマンド刺激モードに加えて、心拍数増加による自動刺激モードが追加された新型が導入されている。

【結果と考察 (RNS)】RNSは2013年に米国で承認され、てんかんセンターを中心に症例数が増大しているが、米国外では未承認である。接続端子数4極x 2の発作検知・刺激装置を頭蓋骨を削除して植込み、症例に応じて脳表電極または脳内電極を大脳のターゲット部位に留置して発作検知および電気刺激を行う。両側側頭葉てんかんやMRI無病変の側頭葉外てんかんなど、焦点切除の効果が期待できないDREで有意の発作減少が報告されている。RNSの意義は、てんかんネットワークに対する初めての調節的治療としてのみならず、頭蓋内脳波を常時記録し個々の患者のてんかん病態に迫れる点にもあり、今後の発展と本邦への導入が大いに期待されている。

【略歴】

1987年 東京大学医学部卒業
 1990年 米国 NIH Stroke Branch 訪問研究員
 1993年 帝京大学医学部 脳神経外科 助手
 1996年 東京大学医学部 脳神経外科 助手
 2000年 東京都立神経病院 脳神経外科 医員
 2003年 東京大学医学部 脳神経外科 講師
 2008年 東京大学医学部 脳神経外科 准教授
 2013年 NTT東日本関東病院 脳神経外科 部長
 2016年 自治医科大学 医学部 脳神経外科 主任教授 現在に至る

Chairs : Izumi Kawachi

Department of Neurology, Brain Research
Institute, Niigata University, Japan

Ryo Yamasaki

Department of Neurology, Neurological
Institute, Graduate School of Medical
Sciences, Kyushu University, Japan

《Objective》

The goal of this symposium is to shed light on cross-interaction of neuro-immune axis in autoimmune diseases of the CNS. The presenters will revisit neuro-immune axis including neurons, glia and immune cells, implicate the communication of these cells, and discuss the new concept of neurological disorders of the CNS including multiple sclerosis, neuromyelitis optica, atopic myelitis and other neurodegenerative disorders.

Co-hosted by: The Japanese Society for
Neuroimmunology

S-28-1 Revisiting glia as mothers and guardians of the central nervous system



○ Ryo Yamasaki

Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Japan

Central nervous system (CNS) lesions of neurological disorders such as amyotrophic lateral sclerosis, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, multiple sclerosis, and neuromyelitis optica are always accompanied by "glial inflammation." Glial inflammation is an increase in the numbers of astroglia and microglia, with transformation of their shape into an activated state and has long been considered a consequence of damage to neurons. Recent advances in neuroscience research techniques have enabled observation not only of the "result" of neurodegeneration but also its "process," sometimes directly under the microscope. These innovations revealed that neurodegeneration does not always start with neuronal death but sometimes starts from glial malfunction. Glial cells in the CNS mainly consist of astroglia, oligodendroglia and microglia. Activation of glial cells is controlled by their milieu, including neuronal activity, blood hormones and cytokines, temperature, and pressure. Glial cells react directly to the stimulation itself, or to other glial cells connected by gap junctions. Connexins are the major gap junction components, and there are several subtypes of connexins expressed by CNS cells. For example, neurons express connexins 36 and 45, astroglia express connexins 26, 30, and 43, oligodendroglia express connexins 29, 32, and 47, and microglia express connexins 32, 36 (resting state), 29, and 43 (activated state). These connexins not only generate gap junctions but also work as hemichannels, and contribute to the release of adenosine triphosphate (ATP), cytokines, ions, glutamate, and other factors. Expression levels of connexins vary depending on the circumstance, and contribute to both protection and damage of the CNS. Neural networks and glial assemblies are complementary to maintain homeostasis. In this symposium, we will introduce glial cells as "guardians" of the CNS, for better or worse.

[Curriculum Vitae]

Associate Professor
Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan

Biography:

Dr. Ryo Yamasaki is currently an Associate Professor in the Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan. Dr Yamasaki graduated from Kyushu University Faculty of Medicine in 2000, and obtained his PhD degree in 2008. He then worked as a postdoctoral research fellow at the Lerner Research Institute, Cleveland Clinic, Ohio, USA from 2010 to 2012. After returning to Kyushu University as an Assistant Professor, Dr Yamasaki engaged in clinical neurology and basic research. His research interest focuses on the pathomechanisms of various neurological disorders through microglia/macrophage dysfunction.

S-28-2 From yolk sac to neurodegeneration: the multiple facets of microglia



Marco Prinz¹, Goldmann Tobias¹,
○ Thomas Blank¹

University Freiburg, Institute of Neuropathology, Freiburg, Germany

The diseased brain hosts a heterogeneous population of myeloid cells, including parenchymal microglia, perivascular cells, meningeal macrophages and blood-borne monocytes. To date, the different types of brain myeloid cells have been discriminated solely on the basis of their localization, morphology and surface epitope expression. However, recent data suggest that resident microglia may be functionally distinct from bone marrow- or blood-derived phagocytes, which invade the CNS under pathological conditions. During the last few years, research on brain myeloid cells has been markedly changed by the advent of new tools in imaging, genetics and immunology. These methodologies have yielded unexpected results, which challenge the traditional view of brain macrophages. On the basis of these new studies brain myeloid subtypes can be differentiated with regard to their origin, function and fate in the brain (1,2).

References:

- 1) Prinz M, Priller J: Microglia and brain macrophages in the molecular age: from origin to neuropsychiatric disease. *Nat Rev Neurosci.* 2014 May;15 (5):300-12.
- 2) Goldmann T, Wieghofer P, Jordão MJ, Prutek F, Hagemeyer N, Frenzel K, Amann L, Staszewski O, Kierdorf K, Krueger M, Locatelli G, Hochgerner H, Zeiser R, Epelman S, Geissmann F, Priller J, Rossi FM, Bechmann I, Kerschensteiner M, Linnarsson S, Jung S, Prinz M. Origin, fate and dynamics of macrophages at central nervous system interfaces. *Nat Immunol.* 2016 Jul;17 (7):797-805.

[Curriculum Vitae]

Marco Prinz is Professor of Neuropathology and Chair of the Institute of Neuropathology at the University of Freiburg, Germany. Dr. Prinz obtained his MD at the Charité, Humboldt-University Berlin in 1997. He performed his residency in Neuropathology at the University Hospital Zurich, Switzerland and studied there the role of the peripheral and CNS-restricted immune system for the pathogenesis of neurodegenerative diseases such as prion diseases. He was recruited to the University of Freiburg, Germany, in 2008 and was promoted to the rank of Full Professor and Chair of the Institute of Neuropathology.

Dr. Prinz laboratory studies the mechanisms that regulate the development and function of the mononuclear phagocyte lineage in the central nervous system including microglia, perivascular and meningeal macrophages. His laboratory has made seminal discoveries in CNS macrophage biology revealing their embryonic origin and their local maintenance *in situ*. Currently, his research group aims to understand myeloid cell biology in the CNS during health and disease and studies the impact of the immune system on the pathogenesis of neurological disorders such as neurodegenerative diseases, ultimately aimed at recognizing novel therapeutic strategies and targets to treat these central nervous system diseases.

S-28-3 Cross-interaction of neuro-immune axis in multiple sclerosis



○ Izumi Kawachi

Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University, Japan

Jean-Martin Charcot (1825-1893), the father of modern neurology, proposed the concept 'cross-interaction of neuro-immune axis in neurological disorders' as the following quotation; *"We should think of arthritis as a tree whose main branches are gout, rheumatism, certain migraines, skin rashes, etc. On the other hand, the neurological tree has for its branches neurasthenia, hysteria, epilepsy, all the types of mental conditions, progressive paralysis, gait ataxia, etc. The two trees live side by side; they communicate through their roots and they interrelate so closely that one may wonder if the two are not the same tree. If you understand this concept, you will appreciate what occurs in most neurological conditions; without this understanding, you will be lost."* (Charcot, 6 Dec. 1887) (Goetz C. Charcot The Clinician: The Tuesday Lessons. New York, Raven, 1987). Multiple sclerosis (MS) is the most typical demyelinating neurological disorder linked to chronic autoimmune and inflammatory processes in the CNS. However, the target autoantigens have remained elusive. Two pathogenic components, 'inflammation and neurodegeneration', contribute to the pathological processes of MS. 'Inflammation' with adaptive and innate immune cells is a key player in demyelinating pathology as pathogenic effectors. Recent studies provide the evidence that the immune cells including autoreactive T cells (e.g. Th1, Th17 and FOXP3⁺ regulatory T cells), B cells, microglia/macrophages and innate lymphocytes, are profoundly affected by gut microbiome, and have a pivotal role of MS pathogenesis. 'Neurodegeneration' with damage of axons/neurons and myelin/oligodendrocytes results in irreversible neurological decline in MS, and is caused by etiologies including virtual hypoxia, astrocytes activation and meningeal inflammation. An increase in knowledge of the cross-interaction between inflammation and neurodegeneration sheds light on the evolution of MS pathogenesis.

[Curriculum Vitae]

Izumi Kawachi, M.D., Ph.D. is presently a Lecturer in Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University. She is a councilor of the Japanese Society for Neuroimmunology, the Japanese Society for Neuropathology, the Japanese Society of Neurology and the Japanese Society of Neurological Therapeutics, as well as serving as a Member of the MS/NMOSD Guidelines Committee 2017. Dr. Kawachi graduated from Niigata University in 1993 (MD) and earned her PhD from Niigata University in 2002. 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, Department of Pathology and Immunology, Washington University, School of Medicine, St. Louis, USA. Her principal research activity has been in neuroimmunological diseases including multiple sclerosis, neuromyelitis optica and paraneoplastic syndrome.

S-28-4 Cross-interaction of neuro-immune axis in NMO and neuroinflammatory disorders with MOG antibodies



○ Kazuo Fujihara^{1,2}

¹ Multiple Sclerosis & Neuromyelitis Optica Center, Southern TOHOKU Research Institute for Neuroscience, Japan, ² Department of Multiple Sclerosis Therapeutics, Fukushima Medical University School of Medicine, Japan

Aquaporin 4 (AQP4) is a major water channel in the central nervous system (CNS). AQP4-IgG is an autoantibody specific to neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) and binds to the extracellular loops of AQP4 expressed on the astrocytic endfeet. AQP4-IgG-seropositive NMOSD is an autoimmune astrocytopathic disease targeting AQP4 and AQP4-IgG itself plays a pathogenetic role in causing massive astrocyte destruction via antibody-mediated complement-dependent cytotoxicity and antibody-dependent cellular cytotoxicity. AQP4-IgG by themselves can internalize AQP4 and affect astrocyte functions, and AQP4-reactive T cells seem to play a pathogenetic role. Although what triggers breakdown of the blood brain barrier (BBB) remain unclear, glucose-regulated protein (GRP) 78-autoantibody appears to play a role. Moreover, some other lesions are characterized by astrocytic clasmotodendrosis without complement deposition, and neurodegenerative processes may also proceed. Thus, diverse mechanisms of tissue injury operate in NMOSD.

Myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) is localized at the outermost layer of myelin sheath and accessible for autoantibodies. MOG seems to serve as a homophilic adhesion receptor and contribute to compaction and maintenance of myelin. Experimental autoimmune encephalitis induced by MOG immunization has been studied for more than 30 years, but the results in previous human studies on MOG-IgG detection with ELISA and Western blot generated confusing data. However, following the development of cell-based assay to detect conformational-sensitive MOG-IgG, a unique clinical spectrum has been identified. MOG-IgG-associated disease is pathologically an inflammatory demyelination and is mainly driven by Th17, B cell and neutrophil-related cytokines, which is similar to AQP4-IgG-seropositive NMOSD. MOG-IgG-associated disease develops in both adults and children, and the clinical phenotypes in pediatric cases seem to reflect myelin maturation processes.

[Curriculum Vitae]

Kazuo Fujihara, M.D. is Professor, Department of Multiple Sclerosis Therapeutics, Fukushima Medical University School of Medicine, and Director, Multiple Sclerosis & Neuromyelitis Optica Center, Southern TOHOKU Research Institute for Neuroscience, Koriyama, Japan. Dr. Fujihara is a neurologist and has mainly worked in the field of multiple sclerosis (MS), neuromyelitis optica (NMO) and related neuroimmunological disorders. He is a member of the International Panel on Diagnosis of MS (the 2010 and 2017 revisions to the McDonald Criteria) and the International Panel on NMO Diagnosis (the 2015 International Consensus Diagnostic Criteria of NMOSD). Since 2013, he has served on the Executive Committee, International Medical and Scientific Board of The Multiple Sclerosis International Federation (MSIF), and the Board of European Charcot Foundation. He is an inaugural member and Deputy Secretary of Pan-Asian Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (PACTRIMS).

S-28-5 TREM2 Maintains Microglial Metabolic Fitness in Alzheimer's Disease



○ Marco Colonna

Washington University School of Medicine, USA

Elevated risk of developing Alzheimer's disease (AD) is associated with hypomorphic variants of TREM2, a surface receptor required for microglial responses to neurodegeneration, including proliferation, survival, clustering, and phagocytosis. How TREM2 promotes such diverse responses is unknown. We find that microglia in AD patients carrying TREM2 risk variants and TREM2-deficient mice with AD-like pathology have abundant autophagic vesicles, as do TREM2-deficient macrophages under growth-factor limitation or endoplasmic reticulum (ER) stress. Combined metabolomics and RNA sequencing (RNA-seq) links this anomalous autophagy to defective mammalian target of rapamycin (mTOR) signaling, which affects ATP levels and biosynthetic pathways. Metabolic derailment and autophagy are offset *in vitro* through Dectin-1, a receptor that elicits TREM2-like intracellular signals, and cyclocreatine, a creatine analog that can supply ATP. Dietary cyclocreatine tempers autophagy, restores microglial clustering around plaques, and decreases plaque-adjacent neuronal dystrophy in TREM2-deficient mice with amyloid- β pathology. Thus, TREM2 enables microglial responses during AD by sustaining cellular energetic and biosynthetic metabolism.

Chairs : Koji Abe

Department of Neurology, Okayama
University, Japan

Atsushi Iwata

Department of Neurology, Graduate School
of Medicine, The University of Tokyo, Japan

《Objective》

Recent Alzheimer's study has revealed basic pathogenesis of Alzheimer's disease. Longstanding synaptic dysfunction by A β oligomers induces secondary inflammation, vasculopathy and tauopathy. Here we provide most advances in this field by outstanding researches and discuss prospective development for disease modifying therapies.

Co-hosted by: Japan Society for Dementia
Research

S-29-1 Aducanumab and
immunotherapy for the
treatment of AD: what have we
learnt from preclinical research?



- Thierry Bussière¹, Paul Weinreb²,
Fang Qian², Joe Arndt², Benjamin Smith²,
Thomas o. Cameron², Blake Pepinsky²,
Chao Quan², Krishna Praneeth Kilambi²

¹ Alzheimer & Dementia Research Unit, Biogen, USA,

² Biologics Drug Discovery, Biogen, USA

Several monoclonal antibodies targeting A β have been or are currently being tested in clinical trials as potential treatments for Alzheimer's Disease. Although these antibodies are often grouped together in the "passive immunotherapy" category, they possess their own biophysical properties and most of them can be clearly differentiated. The clinical relevance of these differences remains to be established, and the optimal profile for an anti-A β antibody to be both efficacious and safe remains to be defined.

Extensive in vitro characterization has shown that anti-A β antibodies display different binding mode to the A β peptide and subsequently different binding specificity towards polymorphic variants of A β . For example, the binding mode of aducanumab and the antigen-antibody interface has been shown to be unique compared to known A β monoclonal antibodies. In vivo investigations in transgenic model have shown brain penetration and binding to the amyloid deposits present in the brain, and have also hinted to the potential mechanisms of action leading to the clearance of amyloid plaques.

While several of the anti-A β clinical candidates are currently being evaluated in phase II/III trials, preclinical research continues its evaluation in order to better understand the required attributes for the optimal antibody, both in terms of efficacy and safety.

[Curriculum Vitae]

Principal Scientist and group leader, Lead scientist for the Aducanumab Program, Alzheimer & Dementia Research Unit, Biogen, Cambridge (USA). PhD in Neurosciences, Lille University, France (1998) - Postdoctoral fellowship with Pr. Patrick Hof, Mount Sinai School of Medicine, New York (1999-2001) - Postdoctoral Scientist with Dr. Dale Schenk, Elan Pharmaceuticals, San Francisco (2001-2005) .

Recent publications:

Budd Haeberlein S, O'Gorman J, Chiao P, Bussière T, et al.. Clinical Development of Aducanumab, an Anti-A β Human Monoclonal Antibody Being Investigated for the Treatment of Early Alzheimer's Disease. *Journal of Prevention and Alzheimers Disease*. 2017;4 (4) :255-263.

Nobuhara CK., et al., Bussière T., Weinreb PH., Hyman BT., Takeda S. Tau Antibody Targeting Pathological Species Blocks Neuronal Uptake and Interneuron Propagation of Tau in Vitro. *American Journal of Pathology*. 2017 Jun;187 (6) :1399-1412.

Kastanenka KV., Bussière T., Shakerdge N., Qian F., et al.. Immunotherapy with Aducanumab Restores Calcium Homeostasis in Tg2576 Mice. *Journal of Neuroscience*. 2016 Dec 14;36 (50) :12549-12558.

Sevigny J., Chiao P., Bussière T., Weinreb PH., et al.. The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer's disease. *Nature*. 2016 Sep 1;537 (7618) :50-6.

5月25日(金) 13:45 ~ 15:45

第9会場 (ロイトン札幌2F リージェント・ホール)

S-29-2 Pathogenesis of Abeta oligomers in Alzheimer's disease, and foresights for therapy



○ Takeshi Kawarabayashi

Department of Neurology, Institute of Brain Science,
Hiroasaki University Graduate School of Medicine, Japan

Amyloid β protein ($A\beta$) is supposed to play the central role for the pathogenesis of Alzheimer's disease (AD). Fibrillar forms of $A\beta$ that compose amyloid plaques were investigated as the causative agents for AD, however, soluble $A\beta$ oligomers ($A\beta$ Os) are now regarded as the most toxic $A\beta$ species leading to neuronal damage. Prion-like spread of $A\beta$ Os is also supposed for transduction of AD pathology in brain. Many investigations to clarify the mechanism of $A\beta$ Os toxicity are under way. However, it is still unclear what types of $A\beta$ Os exert the main neurotoxicity, what the ligand to $A\beta$ Os is, and how neurotoxicity is exerted. $A\beta$ easily aggregate under membrane environment, especially with membrane with GM1 ganglioside that constitutes lipid rafts. We have previously shown that accumulation of $A\beta$ dimers in lipid rafts is the earliest event corresponding to behavioral deficits in AD model mice, Tg2576. $A\beta$ dimers are shown to be cardinal molecules for synaptic dysfunction in $A\beta$ amyloid cascades in AD pathogenesis. Accumulation of $A\beta$ Os in lipid rafts of synapse induced fyn-NMDA cascade, and phosphorylated tau. The mechanism of $A\beta$ Os toxicity will be discussed.

$A\beta$ Os are the promising targets for disease-modifying therapies (DMTs) for AD. The recent success of a phase Ib randomized trial of aducanumab also showed that anti- $A\beta$ Os antibodies are clinically useful. We generated a novel transgenic plant-based vaccine. Oral administration of the vaccine decreased soluble $A\beta$ Os, increased insoluble $A\beta$ aggregates, decreased inflammation in brain, and prevented spatial learning. The plant vaccine could be a promising, cheap, and safe DMT to prevent AD pathological process. Foresights of DMTs targeting $A\beta$ Os will be discussed.

[Curriculum Vitae]

1977-83 Gunma University School of Medicine
1983-85 Resident in Department of Neurology, Gunma University School of Medicine
1985-97 Medical staff in Department of Neurology, Gunma University School of Medicine
1997-2000 Visiting scientist, department of Pharmacology, Mayo Clinic Jacksonville
2001-2004 Medical staff, department of Neurology, Okayama University Graduate School of Medicine
2006-2007 Medical staff, department of Neurology, Hiroasaki University Graduate School of Medicine
2007-2014 Lecturer, Department of Neurology, Hiroasaki University Graduate School of Medicine
2014- Associate Professor, Department of Neurology, Hiroasaki University Graduate School of Medicine
Research Interests; mechanism, biomarker, and therapy of Alzheimer's disease

S-29-3 Generation of mutant presenilin 1 mice using a novel RNA-guided base editing technology

一般演題
から採用



○ Hiroki Sasaguri^{1,2}, Misaki Sekiguchi¹,
Ryo Fujioka¹, Kenichi Nagata¹,
Takaomi Saido¹

¹RIKEN Center for Brain Science, Japan, ²Department of Neurology and Neurological Science, Graduate School of Medicine, Tokyo Medical and Dental University, Japan

Objective: Alzheimer's disease (AD) is the most common cause of dementia. The precise disease mechanisms are still unknown, however, small number of AD patients with autosomal-dominant inheritance are known to have mutations in the *presenilin 1* (*Psen1*) gene. Animal models of AD that recapitulate the pathology represent indispensable tools for understanding molecular mechanisms and for use in preclinical studies. Knock-in mice with familial AD (fAD)-related mutations have several advantages over overexpressing transgenic mice, however, conventional gene targeting technology is time-consuming and inapplicable for some species. To generate mutant *Psen1* mice efficiently, we utilize a novel RNA-guided base editing technology based on the CRISPR/Cas9 system. **Methods:** The Cas9 nuclease fused with a cytidine deaminase, named Base Editor (BE), is known to sufficiently convert the target C:G pairs to T:A under presence of single guide RNAs (sgRNAs). We designed sgRNA targeting mouse *Psen1* to introduce P436S mutation, and injected them with BE mRNA into mouse zygotes. **Results:** One out of 43 mice had P436S mutation (2.3%), and 13 had P436L mutation (30.2%). Not only *Psen1*-P436S mice, but also *Psen1*-P436L mice showed pathological pattern of amyloid β production in the brain, suggesting that P436L mutation has also pathological effects although it has not been reported as a fAD-related mutation in patients. **Conclusions:** BE enables us to generate animal models with high efficiency in a short time. Using a similar strategy, we will try to generate a novel non-human primate model of AD.

[Curriculum Vitae]

1993 - 1999 Tokyo Medical and Dental University, Faculty of Medicine
1999 - 2000 Resident, Tokyo Medical and Dental University, Medical Hospital
2000 - 2001 Resident, Yokosuka Kyosai Hospital
2001 - 2002 Department of Neurology and Neurological Science, Tokyo Medical and Dental University, Medical Hospital
Department of Neurology, Saitama Rehabilitation Center
2002 - 2004 Department of Neurology, Asahi General Hospital
2004 - 2005 Department of Neurology, Kanto Central Hospital
2005 - 2009 Graduate Student, Department of Neurology and Neurological Science, Graduate School, Tokyo Medical and Dental University
2009 - 2012 Department of Neurology, Saitama Rehabilitation Center
2012 - 2014 Department of Neurology, Mayo Clinic, Jacksonville (Prof. Petrucelli)
2014 - 2016 Department of Neurology, Nitobe Memorial Nakano General Hospital
2016 to present Research fellow, Laboratory for Proteolytic Neuroscience, RIKEN Center for Brain Science
Department of Neurology and Neurological Science, Tokyo Medical and Dental University

5月25日 (金) 13:45 ~ 15:45

第9会場 (ロイトン札幌2F リージェント・ホール)

25
日シン
ポ
ジ
ウ
ム**S-29-4** Chronic cerebral hypoperfusion accelerates Alzheimer's pathology in a novel mouse model

○ Toru Yamashita, Yun Zhai, Yumiko Nakano, Jingwei Shang, Tian Feng, Ryuta Morihara, Yusuke Fukui, Yasuyuki Ohta, Nozomi Hishikawa, Koji Abe

Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama University, Japan

Recently, aging societies have been showing an increasingly strong relationship between Alzheimer's disease (AD) and chronic cerebral hypoperfusion (HP). In the present study, we created a new mouse model for AD with HP, and investigated its clinical and pathological characteristics. Alzheimer's transgenic mice (APP23) were subjected to bilateral common carotid arteries stenosis (BCCS) with ameroid constrictors for slowly progressive cerebral HP. In contrast to simple APP23 mice, cerebral HP exacerbated motor and cognitive dysfunctions with white matter lesions and meningo-parenchymal amyloid- β ($A\beta$) burdens. Strong cerebrovascular inflammation and severe amyloid angiopathy with cerebrovascular remodeling were also observed in APP23 + HP mouse brains. An acetylcholinesterase inhibitor galantamine improved such clinical dysfunctions, retrieved above neuropathological characteristics, and enhanced nicotinic acetylcholine receptor (nAChR)-binding activity. The present study demonstrates that chronic cerebral HP enhanced cognitive/motor dysfunctions with parenchymal/cerebrovascular $A\beta$ accumulation and cerebrovascular remodeling. These neuropathological abnormalities were greatly ameliorated by galantamine treatment associated with nAChR-mediated neuroprotection by allosterically potentiating ligand (APL) action.

[Curriculum Vitae]

Lecturer, Department of Neurology, Okayama University Medical School

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
2012-09 Assistant Professor, Department of Neurology, Okayama University Medical School
2013-09 Lecture, Department of Neurology, Okayama University Medical School

Awards:

2010 The Japan Stroke Society Young Scholar's Award
2010 Okayama Medical Association Award

S-29-5 Tau aggregation mechanisms and therapeutic strategies for AD

○ Masato Hasegawa

Department of Dementia and Higher Brain Function, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, Japan

Intracellular filamentous tau pathology is the defining feature of neurodegenerative tauopathies including Alzheimer's disease (AD). Immunocytochemical and biochemical studies revealed widespread abnormal tau pathologies in AD and other related dementing disorders, and the distributions and spread of the pathological tau were closely correlated with clinical presentation and disease progression. Tau is a microtubule-associated protein that promotes microtubule assembly. Six tau isoforms, which have microtubule-binding four repeats (4R) or three repeats (3R) in the C-terminal region are expressed in adult human brains. Tau is a highly soluble, natively unfolded protein, and normally localized in axons. However, in AD, tau is accumulated as paired helical filaments in an abnormally phosphorylated and partially ubiquitinated state. Recent studies on prion-like propagation of pathological tau and other intracellular proteins have shed light on the main mechanisms of these neurodegenerative diseases. The synthetic tau fibrils as well as pathological tau proteins from brains of patients have prion-like properties that can convert normal tau into an abnormal form by seeded aggregation. Injection of these fibrils into mouse brain demonstrated the prion-like propagation of pathological tau in vivo. These cellular and animal models for tau propagation will be useful for evaluation of effective disease-modifying therapies for AD and other tauopathies.

[Curriculum Vitae]

Education

1986 M.Sc. Faculty of Environmental Science, Tsukuba University (Biochemistry)
1992 Ph.D. Faculty of Medicine, The University of Tokyo (Neurobiology)

Employment

1993-1995 Assistant Professor, Faculty of Medicine, The University of Tokyo
1995-1998 Visiting Scientist, MRC LMB, Cambridge, UK
1998-2000 Associate Professor, The University of Tokyo
2000-2011 Head of Neurobiology Group, Tokyo Institute of Psychiatry
2012- Head of Department of Dementia and Higher Brain Function, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science

RECENT PUBLICATIONS

1. Taniguchi-Watanabe S, et al. *Acta Neuropathol.* 2016, 131: 267-280.
2. Takahashi M, et al. *Acta Neuropathol.* 2015, 29: 895-907.
3. Nonaka T, et al. *Cell Rep.* 2013, 4:124-34.
4. Masuda-Suzukake M, et al. *Brain.* 2013, 136:1128-1138.

座長：古和 久典 国立病院機構松江医療センター神経内科
清水 利彦 慶應義塾大学医学部神経内科

〈ねらい〉

本シンポジウムは「神経疾患の克服をめざして」の一つとして片頭痛の謎を解明することを主眼とします。「片頭痛の病態に関する最新の知見」では病態について最新の知見を提示いただくとともに、診断に役立つバイオマーカーの候補についても解説をお願いします。「新しい治療薬に対する効果からのアプローチ」ではCGRP抗体、CGRP受容体拮抗薬およびLasmiditanなどについてご紹介いただくとともにこれらの作用機序から片頭痛の病態(PACAPの作用なども含む)についても解説をお願いします。「心臓疾患に対する治療効果からのアプローチ」では、アブレーション後に生じた頭痛の検討や片頭痛に対する心房中隔欠損症や卵円孔開存症に対する治療結果から推察される片頭痛の病態についても解説をお願いします。「漢方薬に対する効果からのアプローチ」では片頭痛に有効な漢方薬などについてご紹介いただくとともにこれらの作用機序から片頭痛の病態についても解説をお願いします。「Non-invasive neuromodulationによる治療効果からのアプローチ」では新しいdeviceを使用し迷走神経や三叉神経に刺激を加える治療法などについてご紹介いただくとともに、これらの作用機序から推察される片頭痛の病態についても解説をお願いします。以上の講演により神経学会会員の皆様に片頭痛研究に対する最新の知見を提供し、神経内科診療に役立てていただくことを目的とした企画です。

共催：日本頭痛学会

S-30-1 片頭痛の病態に関する最新の知見



○永田栄一郎

東海大学医学部内科学系神経内科

片頭痛病態に関する研究は、1930年代に脳血管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。しかし、神経説では前兆のない片頭痛の病態を説明するのは困難であり、その後Moskowitzらにより三叉神経終末を中心とした血管や神経原性炎症が引き起こされ片頭痛が発症するという三叉神経血管説が提唱され、現在まで広く受け入れられている。さらに様々なニューロペプチドが病態に関与していることが報告されている。セロトニン(5-HT)は血管収縮作用があり、5-HTが血中に放出されると、血管の5-HT受容体に作用して、血管が収縮する。その後5-HT放出が枯渇し、血中濃度が減少し、血管拡張が起き、片頭痛発作が起きる。また、三叉神経周囲に存在する5-HT_{1B/1D}受容体作動薬がトリプタンであることから片頭痛病態に密接に関与していると考えられる。近年、転写因子機能発現に重要な核内DNA結合タンパクで炎症性疾患との関連が報告されているHMGB1(high mobility group box 1)やpituitary adenylate cyclase-activating peptide 38(PACAP38)が片頭痛病態に関連していることが明らかとなった。特に血管拡張性物質であるカルシトニン遺伝子関連ペプチド(calcitonin gene-related peptide: CGRP)を阻害する抗体製剤が臨床現場で治療薬として使用され、片頭痛予防効果を示している。また、片頭痛発生時期を従来は閃輝暗点などの前兆期と考えていたが、実はそれより数時間前(48時間以内)にあくび、疲労感、集中力低下などの予兆が存在することが明らかとなった。PETなどで予兆期にすでに視床下部異常が起こることが報告されている。頭痛研究において最大の欠点は、他の疾患と異なりモデル動物の作成が非常に困難なことである。それゆえに今までは、病態仮説の域を脱することができなかったが、近年の分子生物学および画像診断の目覚ましい進歩により、過去に提唱されていた病態仮説が次第に明らかとなりつつある。

【略歴】

職歴：

1989年3月 名古屋市立大学医学部卒業
1989年4月 慶應義塾大学大学院医学研究科博士課程(神経内科)
1999年4月 米国ジョンズ・ホプキンス大学医学部神経科学部門ポスドク
2002年5月 慶應義塾大学医学部神経内科助手
2006年4月 さいたま市立病院神経内科 科長
2007年4月 東海大学医学部内科学系神経内科・講師
2011年4月 東海大学医学部内科学系神経内科・准教授
2016年4月 東海大学医学部内科学系神経内科・教授
慶應義塾大学医学部神経内科学・非常勤講師

学会活動：日本内科学会(認定医、指導医)、日本神経学会(専門医、指導医、代議員)(専門医認定委員、頭痛セクション・コアメンバー)、日本脳卒中学会(専門医、指導医、幹事)、日本脳循環代謝学会(幹事)、日本自律神経学会(評議員)、日本頭痛学会(専門医、指導医、評議員)、日本神経科学会、日本神経化学会(評議員)、Society for Neuroscience, International Society for Cerebral Blood Flow and Metabolism, International Headache Society, American Headache Society, New York Academy of Sciences

5月26日(土) 8:00~10:00

第1会場(さっぽろ芸術文化の館1F ニトリ文化ホール)

26日

シンポジウム

S-30-2 CGRPを標的にした片頭痛の新しい治療薬



○柴田 護

慶應義塾大学医学部 神経内科

Calcitonin-gene related peptide (CGRP) は1980年代初頭にカルシトニン遺伝子由来の37個のアミノ酸からなるペプチドとして同定された。その後、三叉神経節ニューロンに豊富に存在することが明らかとなり、片頭痛との関連性について研究が行われるようになった。CGRPの頸静脈中の濃度が片頭痛発作中に上昇しているというデータが得られ、さらにCGRPを片頭痛患者に投与すると遅発的に片頭痛発作が誘発されることも報告された。このような知見に基づいてCGRPを標的にした片頭痛治療が考案され、まず小分子CGRP受容体拮抗薬(gepant)が開発された。複数のgepantが開発され、トリプタンと同等の片頭痛発作頓挫効果が示されたものの、肝障害発現などの問題が生じたため開発は遅延している。現在、受容体拮抗作用のより高い製剤が開発され、臨床試験が進行中である。一方、CGRPあるいはCGRP受容体に対するモノクローナル抗体を用いることによって片頭痛予防効果が得られることが、欧米で行われた大規模臨床試験によって実証されつつある。CGRPに対する抗体は、LY2951742 (Galcanezumab)、ALD403 (Eptinezumab)、TEV-48125 (Fremanezumab) であり、受容体抗体はAMG 334 (Erenumab) である。いずれも主要評価項目である「1ヵ月あたりの片頭痛を認める日数」のベースラインからの変化に関してプラセボと比較して有意差をもって有効性を示し、現在グローバルな規模で第III相試験へと進行している。多数例の解析を行うことによって、これらの抗体療法が比較的早期に効果を発揮していることや既存予防薬に不応であった症例での有効性も実証されている。また、抗体製剤は原則的に血液脳関門を通過しないため、バルプロ酸などと異なり中枢神経系の副作用がないのが大きな利点といえる。抗体製剤は注射部位の皮膚反応を除いては、大きな有害事象は認められず、忍容性と安全性が高いことが明らかとなっている。本演題では、CGRPを標的にした片頭痛治療薬の開発状況について概説する。

【略歴】

学歴

昭和61年 4月 慶應義塾大学医学部入学
 平成 4年 3月 慶應義塾大学医学部卒業
 平成 4年 4月 慶應義塾大学大学院医学研究科博士課程(内科学)入学
 平成 8年 3月 慶應義塾大学大学院医学研究科博士課程(内科学)所定単位修了

職歴

平成 8年 4月 慶應義塾大学医学部助手(内科学・神経内科)
 平成11年 5月 大阪大学大学院医学系研究科神経機能解剖学基礎系医員(岡野栄之教授)
 平成12年 6月 慶應義塾大学助手(医学部内科学・神経内科)
 平成14年 4月 米国Harvard Medical School細胞生物学部門博士研究員(Junying Yuan教授)
 平成17年 6月 慶應義塾大学助手(医学部内科学・神経内科)
 平成18年 5月 国立病院機構東京医療センター神経内科医員
 慶應義塾大学神経内科非常勤講師
 平成20年 5月 慶應義塾大学助教(医学部内科学・神経内科)
 平成20年10月 慶應義塾大学医学部専任講師(学部内・神経内科)
 平成26年 7月 慶應義塾大学医学部専任講師(神経内科)現在に至る

S-30-3 心臓疾患に対する治療効果からのアプローチの展望



○竹島多賀夫

富永病院 神経内科・頭痛センター

片頭痛と心血管疾患は相互にその発症リスクに影響をしている可能性があり、また治療選択においてもその関連を考慮する必要がある。片頭痛は一次性頭痛疾患であり心臓疾患に起因するものではないが、様々な心臓疾患が片頭痛の発症リスクや片頭痛の頻度、重症度に影響する可能性が検討されている。卵円孔開存(PFO)、心房中隔欠損、弁膜疾患、心房中隔瘤などの関連が報告されており、特に、PFOとの関連が注目されている。片頭痛患者におけるPFOの有病率は非片頭痛対照と比較して有意に高いとする報告が複数あり、また、PFO患者における片頭痛の有病率も非PFO集団と比較して有意に高い。否定的な報告もあるが、メタ解析の結果からは前兆のある片頭痛ではPFOの有病率が高いことは確実のように思われる。

皮質拡張性抑制は動物モデルで発見された大脳皮質の神経細胞の一過性興奮とその後の機能抑制が拡張する現象である。その拡張速度や様式の類似性から片頭痛の特徴のひとつである閃輝暗点の本体と考えられてきた。2007年、Schottらはfunctional-MRIの技術を用いて、ヒトの片頭痛患者において閃輝暗点発現時に後頭葉皮質で皮質拡張性抑制が発生していることを証明した。皮質拡張性抑制の発生には物理的、化学的な種々の刺激が関与しうが、微小血栓により誘発されることが動物モデルで示され、PFOなどによる右→左シャントが、微小血栓を大脳皮質にもたらし閃輝暗点を発生させるとの仮説が提唱されている(Nozari,2010)。

このような仮説と片頭痛・PFOの共存率の高さから、カテーテル法によるPFO閉鎖術が試みられ、片頭痛が改善したとの症例報告や比較的小規模なシリーズ研究報告がなされた。一方、sham処置群を対照とした片頭痛患者におけるカテーテルPFO閉鎖術の無作為化試験では、治療後の片頭痛の改善に有意差がなかったと報告されている。このような研究結果から現在はPFO閉鎖術に対し否定的な見解が優勢で、日本頭痛学会のステートメント委員会は現状では片頭痛におけるPFO閉鎖術は推奨できないとしている。しかし、一方で、PFOの大きさ、シャント血流量、片頭痛の発作頻度やサブタイプなどを層別に解析したデータでは一定の改善が得られるとの見解もだされている。さらに、閉鎖術のためのデバイスの構造等の改良により、治療効果が期待できるとの主張もなされている。本講演では、現状のデータをレビューし、将来展望について考えてみたい。

【略歴】

学歴:

1984 鳥取大学医学部 卒業
 1988 鳥取大学医学部大学院博士課程(内科系)修了・医学博士

職歴:

1988. 4 鳥取大学医学部附属病院・脳神経内科 助手
 1992. 7 米国・国立衛生研究所 Visiting Fellow (L MCN-NINDS, NIH)
 1994. 1 鳥取大学医学部・脳神経内科 助手(復職)
 1996. 2 同 講師
 2005. 4 同 准教授(助教授)
 2010. 2 寿会 富永病院 神経内科部長、頭痛センター長
 2011. 3 同 副院長

役職:

京都大学医学部 臨床教授
 奈良県立医科大学 臨床教授
 近畿大学医学部 非常勤講師

学会:

日本神経学会(代議員、専門医、指導医、診療向上委員)、日本頭痛学会(理事、専門医、指導医、診療向上委員長、国際頭痛分類委員長、専門医委員長、他)、日本内科学会(総合内科専門医)、日本神経治療学会(評議員)、日本自律神経学会(評議員)、日本リハビリテーション医学会(専門医、認定臨床医)、日本老年医学会(代議員、専門医)、日本認知症学会(専門医)、日本神経化学会(評議員)、日本神経科学会、Society for Neuroscience、International Headache Society、American Headache Society、Movement Disorder Society

S-30-4 漢方薬に対する効果からのアプローチ



○光藤 尚

埼玉医科大学病院 神経内科

慢性頭痛診療ガイドラインには、呉茱萸湯・桂枝人参湯・葛根湯・五苓散・釣藤散の5種の漢方薬の記載がある。前3者は片頭痛に用いとされている。しかし、山田照胤は頭痛を例に挙げて証は必ず事前に決められるかということの検討を行い、それが難しいことを指摘している(1958)。演者は漢方薬の頭痛に対する効果を西洋医学の立場から解析しており、漢方薬の選択から見た片頭痛の特徴を考察する。

レスポナー群を対象とした二重盲検法を用いた検討で呉茱萸湯は片頭痛に有効であり、呉茱萸湯が有効だった頭痛症例を後方視的に多変量解析で検討した結果、視覚前兆を伴うことのみで有意差があったとされている(黒川ら, 2016)。我々は、前兆のある片頭痛患者8例を対象に呉茱萸湯を用い、7例で有効だった。

葛根湯は、上気道炎の動物モデルを用いてサイトカイン産生を抑制する作用が知られるようになった(白木, 2015)。

五苓散は、アクアポリン4に作用する薬剤であり、脳外科領域では硬膜下血腫に処方されている。宿酔、起立性調節障害による頭痛に有効なことはよく知られているが、呉茱萸湯だけではコントロールができなかった月経時の片頭痛に有効だったとの報告がある(木村ら, 2017)。そのほか、脳脊髄液減少症に有効との報告もある(高橋ら, 2015)

慢性頭痛の診療ガイドラインに記載はないが、当帰芍薬散が有効だった頭痛症例を後方式的に検討し、片頭痛に有効だったとの報告がある(木村ら, 2011)。また、我々は前兆のない片頭痛の経過中に薬剤使用過多による頭痛を発症した症例に抑肝散が有効だった症例を報告した。現在、呉茱萸湯と抑肝散のcortical spreading depressionの抑制効果を検討しており、その結果を併せて報告する。

釣藤散は肩こりを伴う高齢者の頭痛に有効とされるが、主成分の釣藤鈎はインドール環を有し、ベラパミルと同等の降圧作用があるとされる(後藤ら, 2009)。演者の経験では、可逆性脳血管攣縮症候群に伴う頭痛や群発頭痛に有効であった。群発頭痛では他に選奇湯が有効であるとの報告がある(佐藤ら, 2017; 森ら, 2016)。片頭痛と群発頭痛では有効であるとされる漢方薬が異なることから、両者の病態ならびに患者の特徴は異なることが推察される。

漢方薬に対する薬理作用は解明されつつあり、東洋医学的アプローチを西洋医学的アプローチに併用することでより良い頭痛診療が可能であると考えられる。

【略歴】

2006年 3月: 埼玉医科大学卒業
2006年 4月: 熊本市市民病院臨床研修医
2008年 4月: 熊本市市民病院神経内科医院補
2010年10月: 埼玉医科大学神経内科助教

2008年 6月: 埼玉医科大学落合記念奨励賞受賞
2013年 3月: 東洋心身医学会研究奨励賞受賞

S-30-5 Non-invasive neuromodulationによる治療効果からのアプローチ



○團野 大介

兵庫医科大学 内科学 神経内科

片頭痛の薬物治療については慢性頭痛の診療ガイドラインに詳細が記載されているが、一次性頭痛の非薬物治療として近年Neuromodulationが注目されている。Neuromodulationとは神経に微弱な電気刺激や磁気刺激を与えて疼痛調節を行う治療であり、特にNon-invasive neuromodulationは手術等の侵襲的処置が必要なく比較的安価である。代表的なものに経頭蓋眼窩上神経刺激(tSNS)、非侵襲迷走神経刺激(nVNS)、経頭蓋磁気刺激法(TMS)がある。

tSNS(Cefaly®)は両側上眼窩神経への経皮的電気刺激装置で、アメリカでは処方箋があれば購入可能であり、カナダ、ヨーロッパでは処方箋なしで購入可能である。67人の片頭痛症例にたいする頭痛予防効果についての検討では、1日20分間の刺激治療を3ヶ月継続し、実治療群で30%の片頭痛日数の減少を認めたがsham群では変化を認めなかった。眠気、倦怠感、頭痛、皮膚アレルギーなどの有害事象が報告されているがいずれも重篤ではなかった。作用機序として、鎮静効果やペインマトリクス活動性変化などが推定されている。わが国でも4施設で100例のオープン試験を実施し12週間の治療で片頭痛日数を8.16日から6.84日に減少させた。また治療後のアンケートでは65.6%の症例で治療に満足したと回答した。

nVNS(gammaGore®)は手のひらサイズの経皮的迷走神経頸枝刺激装置で、英国のNICEガイダンスでは国民保険サービスで片頭痛と群発頭痛の予防及び急性期治療として安全に使用可能であるとしている。作用機序として迷走神経刺激により延髄孤束核(NTS)が刺激され、抑制系神経伝達物質が放出されることで三叉神経脊髄路核核側亜核(TNC)からのグルタミン放出が低下し疼痛知覚がブロックされるとされる。TMSは磁場の変化を用いて大脳皮質に電流を誘起させ治療をおこなう非侵襲的な方法であり、大脳皮質拡張性抑制とnociceptive trigeminothalamic neuronsの抑制などによる効果が示唆されている。

従来の薬物治療では有害事象や効果不十分などで治療継続が困難なことも多く、比較的安全に施行可能なこれらのNon-invasive neuromodulationは今後の片頭痛治療の重要な選択肢の一つになると考えられる。

【略歴】

平成 9年4月 奈良県立医科大学卒業
同年 奈良県立医科大学附属病院第1内科
平成12年7月 奈良県立医科大学附属病院総合診療科
平成21年4月 兵庫医科大学病院総合診療科
平成24年4月 Headache Group, Institute of Neurology, University College London, The National Hospital for Neurology and Neurosurgery 留学
平成26年7月 兵庫医科大学総合診療科
平成27年1月 兵庫医科大学神経内科

資格
頭痛専門医
認定内科専門医

座長：若林 孝一 弘前大学大学院医学研究科脳神経病理学講座
吉田 眞理 愛知医科大学加齢医学研究所

〈ねらい〉

本シンポジウムでは最近、疾患概念が確立し、病理学的特徴が明らかになった4つの神経疾患(核内封入体病、スフェロイドを伴う遺伝性びまん性白質脳症、Globular glial tauopathy、特発性基底核石灰化症)を取り上げ、その臨床像と病理所見を紹介する。その特徴を明らかにすることは、これら疾患の臨床診断や鑑別診断にも有用である。

S-31-1 神経核内封入体病 (Neuronal Intranuclear Inclusion Disease : NIID)



○曾根 淳

名古屋大学大学院 医学系研究科 神経内科学

神経核内封入体病 (Neuronal intranuclear inclusion disease : NIID, Neuronal intranuclear hyaline inclusion disease : NIHID もしくは Intranuclear inclusion body disease : INIBD) は、原因不明の進行性の神経変性疾患であり、病理組織学的には共通する特徴に基づいて提唱されてきた疾患である。H&E染色標本においてエオジン好性に染色される核内封入体が、中枢神経系および末梢神経系の神経細胞、glia細胞、Schwann細胞、さらに一般臓器の細胞の核内に広く認められる神経変性疾患とされてきた。1968年に1例目が報告され、その後も剖検の結果、これらの病理学的な特長を示した症例がNIIDとして報告されてきたが、それらに記載された臨床症候は、症例毎に大きく異なっていた。発症年齢は乳児期から60歳台までと幅広く報告され、発達障害、全身けいれん、小脳失調、錐体路症候、錐体外路症候、腸管麻痺、末梢神経障害と、極めて多岐に渡った症候がそれぞれの症例で報告されていた。そのため、必然的にNIIDの臨床診断は困難とされ、NIIDの中には異なる複数の疾患単位が含まれている可能性について論じられることもあった。その後ほとんどNIID症例が剖検で診断されてきたため、報告症例数は少ない状態が続き、その臨床像は明らかとはなっていない。我々は、2011年に家族性NIID、2014年に孤発性NIIDの検討から、皮膚生検がNIIDの生前診断に有効であることを報告した。この後、頭部MRI画像上で白質脳症を呈し、DWI (Diffusion weighted image) 画像にて、大脳の皮髄境界が高信号を呈するといった特徴的な所見を呈する高齢発症例が、次々と皮膚生検により診断され、NIID診断症例数が飛躍的に増加している。2011年以前には、白質脳症の患者の中にNIIDと診断されていなかった症例が多数存在していたと推察される。そこで、我々は皮膚生検および剖検によりNIIDと診断された成人発症のNIID症例104例について、臨床症候および検査結果を検討した。さらに高頻度に認められる症候、検査結果をもとにNIID診断フローチャートを考案した。多くのNIID症例が未だ正確に診断されていない可能性があり、このフローチャートを、NIIDの診断、白質脳症およびニューロパチーの鑑別診断に利用して頂けたらと考えている。

【略歴】

1997年3月 名古屋大学 医学部 卒業
1997年4月 名古屋掖済会病院 臨床研修医
1999年4月 名古屋掖済会病院 神経内科 医員
2002年4月 名古屋大学大学院医学系研究科 細胞情報医学専攻 脳神経病態制御学講座 神経内科学 入学
2006年3月 名古屋大学大学院医学系研究科 細胞情報医学専攻 脳神経病態制御学講座 神経内科学 修了
2006年4月 名古屋大学大学院医学系研究科 細胞情報医学専攻 脳神経病態制御学講座 神経内科学 客員研究員
2008年4月 名古屋大学附属病院 神経内科 医員
2014年4月 名古屋大学大学院 医学系研究科 難治性神経疾患治療学 特任助教
2016年4月 名古屋大学大学院 医学系研究科 神経内科 特任助教

S-31-2 神経軸索スフェロイドを伴う遺伝性びまん性白質脳症(HDLS)の臨床と病理



○他田 真理、柿田 明美

新潟大学脳研究所 病理学分野

神経軸索スフェロイド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常染色体優性遺伝性白質脳症である。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ファージの出現を特徴とし、従来は診断確定には組織検査が必要であった。しかし、2012年に原因遺伝子として*colony stimulating factor 1 receptor (CSF-1R)*が同定され、遺伝子検査により生前診断が容易となった。診断確定例が増えるに従い、HDLSの疾患概念は急速に明らかになりつつある。2016年には、本邦と米国の大規模解析により、平均発症年齢が男性に比し女性で若く、若年女性では認知症よりも運動症状で発症する例が多いこと、半数以上の例で大脳白質に小石灰化巣を認めること、遺伝子変異と臨床表現型の間には有意な関連が認められないことが示された。こうした知見は、疾患病態を考える上で重要である。一方、CSF-1Rは単球/マクロファージ系細胞、中枢神経系では主にミクログリアの細胞表面に発現し、これらの細胞の存続や増殖、分化を制御している。変異CSF-1Rを強制発現した培養細胞でCSF-1シグナルの障害を認めることや、患者脳でCSF-1R蛋白量の低下を認めることなどから、本症はCSF-1シグナルの機能低下に伴うミクログリアの異常が一次的病態と考えられ、いわゆるmicrogliopathyとして注目されている。実際に、演者らによる患者脳におけるミクログリアの組織学的解析では、びまん性の白質障害にもかかわらず活性型ミクログリアは偏在して不均一に分布し、また、大脳皮質中層におけるミクログリアは他の白質脳症とは対照的に減少していた。さらに、ミクログリアは形態的多様性を減じ、多くは華奢で捻れや結び目様の構造を示す突起を持ち、超微形態的には、粗面小胞体の空胞化やポリリボソームの解離といったタンパク質合成能低下を示唆する所見が認められた。こうしたミクログリアの形態学的異常が疾患病態や白質変性にどのように関連しているのかは今後明らかにすべき課題である。本シンポジウムでは、HDLSの臨床病理学的特徴について最新知見を含めて概説する。

【略歴】

平成 9年 新潟大学医学部附属病院内科研修医
平成 11年 新潟大学脳研究所神経内科医員
平成 23年 新潟大学大学院医歯学総合研究科修士
平成 24年 新潟大学脳研究所病理学分野助教

S-31-3 Globular glial tauopathy の臨床病理学的特徴



○豊島 靖子

新潟大学脳研究所 病理学分野

Globular glial tauopathy (GGT)は近年 Ahmed らによって提唱された新しい疾患概念で、進行性核上性麻痺(PSP)や皮質基底核変性症(CBD)などと同じ4リピートタウオパチーに含まれる。病理組織学的に小球状(globular)のタウ陽性構造物を、多数のオリゴデンドロサイトやアストロサイトなどのグリア細胞(glia)の胞体に認めることが特徴である。GGTには、臨床病理学的に3つの病型があると考えられている。タイプ1は前頭葉と側頭葉にタウ陽性構造物が多く、臨床的には前頭-側頭型認知症を呈する群である。タイプ2は大脳運動野と錐体路に封入体が多いもので、錐体路症状、錐体外路症状が主となり認知症が明らかでない群である。タイプ3は前頭-側頭葉と運動野、錐体路に封入体が多く、認知症、運動ニューロン症状、錐体外路症状を様々な組み合わせで呈する群である。このように一つの異常タンパクによる疾患において、運動ニューロン症状と前頭-側頭型認知症の間に臨床病理学的な広がりがあることは、TDP-43関連疾患(筋萎縮性側索硬化症(ALS)と前頭-側頭型認知症)とよく似た状況にある。また、本疾患は臨床的にALSと診断されていた症例が散見され、実際に運動ニューロン疾患の鑑別に関わってくるのが重要である。

病理組織学的に本疾患を特徴付けるものは文字通り"globular"な封入体である。オリゴデンドロサイト内の封入体は、"coiled body: CB"と呼ばれる比較的細い形態のものと、胞体が大きく膨らんで見える"globular oligodendrocytic inclusion: GOI"が認められる。アストロサイトの封入体は、胞体や突起の中にタウが蓄積し、小さな球が連なったように、あるいは花卉状に見える特徴的な形態をしており、"globular astrocytic inclusion: GAI"と呼ばれる。この封入体は、PSPのtufted astrocyteや、CBDのastrocytic plaqueとは区別される。通常の4リピートタウオパチーではタウ陽性構造物はGallyas-Braak法(G-B)などの渡銀法で陽性になることが多く、GGTにおいてもGOIはG-B陽性である。しかし多くの報告においてGAIはG-B陰性であることが示されており、本疾患の封入体の形態の違いや嗜銀性の違いが何に由来するのか、興味深い点である。今回はタイプ2と3の自験GGT症例を用いて、その独立した疾患としての特徴を示すと同時に、タイプごとの相違点や共通点を提示したい。

【略歴】

平成 2年新潟大学医学部卒業
脳研究所神経内科に入局
平成10年新潟大学大学院医学研究科 神経内科学専攻 博士課程修了
平成11年より病理学分野助手
平成23年4月より同准教授

S-31-4 特発性基底核石灰化症



○保住 功

岐阜薬科大学 薬物治療学

特発性基底核石灰化症 (Idiopathic basal ganglia calcification: IBGC) は慣例的に'フェール病'と呼ばれてきたが、これまでも40近い数多くの名称が使われ、最近、欧米ではPrimary familial brain calcification (PFBC) という名称が提唱されている。この疾患のframeworkに関する大きな転機は、2012年2月にNat Genetに原因遺伝子としてⅢ型Na依存性リン酸トランスポーター (PiT-2) をcodeする遺伝子*SLC20A2*の変異が報告されたことである。その後、原因遺伝子として、*PDGFRB* (Neurology, 2012)、*PDGDB* (Nat Genet, 2013)、*XPRI* (Nat Genet, 2015) と毎年のごとく報告されてきた。我々はIBGCの診断基準を作成し、2017年5月に日本神経学会の承認を得た。また、我々が登録した日本でのIBGC患者の原因遺伝子検索では、家族性IBGC (FIBGC) の50%に*SLC20A2*の変異、10%に*PDGDB*の変異が見つかっている (Neurology, 2014他)。これは欧米での報告とほぼ同様である。

PiT-2はPiT-1とともに無機リン酸 (Pi) を細胞内に取り込むリン酸トランスポーターであり、XPRIはPiを細胞外に排出するリン酸トランスポーターである。また*PDGF*は血小板由来成長因子 (platelet-derived growth factor) をcodeする遺伝子で、脳内でも分化・増殖に関連し、dimerであるPDGF-BBはPiT-1の作用を活性化する作用も報告されている。*Slc20a2* knock-out miceの脳脊髄液 (CSF) 中のPiが高値であることが報告されたが、我々はIBGC患者のCSFのPiが、特に*SLC20A2*変異患者で高値であることを見出した。これらの所見から、CSFのPiがIBGCのバイオマーカーとなる可能性、またIBGCの病態基盤には、脳内Piのホメオスタシス異常があることが示唆される。

一方、小阪、柴山らは脳内にびまん性の神経原線維変化と石灰化を特徴とした進行性の認知症をきたした症例をdiffuse neurofibrillary tangles with calcification (DNTC、別名Kosaka-Shibayama disease) として報告している。DNTCは病理学的に確立した疾患であるが、欧米ではDNTCをPFBCのphenotypeであるとする考えもあり、DNTCとIBGCとの関連は、IBGCの名称の問題も含めて、今後の課題である。我々は、神経細胞内の低Piによる細胞傷害、細胞死を5-aminolevulinic acid (5-ALA) が保護することを報告した。さらに、患者から樹立したiPS細胞を活用して、病態解明と脳内Piのホメオスタシス異常を改善する創薬開発を進めている。

【略歴】

昭和56年	新潟大学医学部卒業
昭和62年	新潟大学大学院卒業(神経内科)
昭和62年	白根健生病院(神経内科医長)
昭和63年~平成 2年	米国アルバートアインシュタイン大学留学(神経学)
平成 2年	国立療養所新潟病院(神経内科医長)
平成 4年	新潟大学脳研究所神経内科(助手)
平成11年	岐阜大学神経内科・老年科(助手、講師、准教授、臨床教授)
平成23年	岐阜薬科大学薬物治療学教授 岐阜大学神経内科・老年科客員教授

5月26日(土) 8:00 ~ 10:00

第3会場 (さっぽろ芸術文化の館3F 蓬莱の間)

座長：佐光 亘 徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床神経科学分野
徳丸 阿耶 東京都健康長寿医療センター放射線診断科

〈ねらい〉

magnetic resonance (MR)、核医学に代表される神経画像の進歩は近年目を見張るものがある。MRは脳構造・機能の異常検出にとどまらず、化学物質・血流評価を可能とし、核医学は糖代謝に始まり、種々の受容体、アミロイドβ、タウなどの異常蓄積物の検出、さらには炎症の評価もできるようになってきた。本シンポジウムでは、特に神経変性疾患における、発展著しい神経画像で現在見えるもの、近々見えるようになることが期待されるもの、今後の課題としてみなければいけないものを整理し、神経画像研究の最前線にいる研究者と臨床現場で活躍する神経学会会員のinteractionを介した、今後の方向性に関する議論を目的としている。

S-32-1 PETで見える、これから見なければいけない異常蓄積物



○菊池 昭夫

東北大学大学院医学系研究科 神経内科学分野

神経変性疾患では、各疾患に特徴的な異常凝集物が蓄積される。例えばアルツハイマー病に代表されるようなアミロイドβ、3, 4リピートタウ、パーキンソン病や多系統萎縮症におけるαシヌクレイン、大脳皮質基底核症候群や進行性核上性麻痺における4リピートタウなどである。近年、これらの異常凝集物に結合するPETトレーサーの開発は目覚ましく、様々な異常蓄積物の画像化が可能になってきている。特にアミロイドβについては¹¹C] PIB、¹⁸F] FDDNP、¹⁸F] Flutemetamol、¹⁸F] Florbetapir、¹⁸F] Florbetaben、¹⁸F] AZD4694 など、タウについては第一世代 (¹¹C] PBB3、¹⁸F] AV1451、¹⁸F] THK5351)、第二世代 (¹⁸F] PI-2620、¹⁸F] MK-6240、¹⁸F] GTP1、¹⁸F] RO6958948)など、αシヌクレインについては¹¹C] BF-227が、実際にヒトの生体脳内での画像化するトレーサーとして使用されている。この異常蛋白凝集体の画像化は、客観的な診断のみならず異常蛋白凝集体をターゲットした薬効のモニタリングになることが期待され、今後治療戦略に欠かせないツールのひとつになると考えられる。本講演ではこれら異常蛋白凝集体のPET検査を中心に最近の知見を概説する。

【略歴】

1996年03月 東北大学医学部医学科卒業
1996年05月 東北大学医学部附属病院神経内科医師
1997年04月 山形市立病院済生館神経内科医師
1997年10月 財団法人広南会広南病院神経内科医師
2001年03月 東北大学大学院医学系研究科内科学専攻(神経内科)修了
2001年04月 財団法人広南会広南病院神経内科医師
2002年10月 いわき市立総合警城共立病院神経内科医長
2003年04月 国立仙台病院神経内科医師
2004年04月 国立病院機構仙台医療センター神経内科医師
2006年04月 国立病院機構宮城病院臨床検査科長
2007年05月 東北大学病院神経内科助教

5月26日(土) 8:00~10:00

第3会場(さっぽろ芸術文化の館3F 蓬莱の間)

S-32-2 PETで見える、これから見なければいけない neuroinflammationと受容体機能



○尾内 康臣

浜松医科大学 光先端医学教育研究センター 生体機能イメージング研究室

コンピューターグラフィックス(CG)の進化する昨今どれがリアルでどれがバーチャルか判別が難しい。演技する俳優は単純な空間で相手もなく舞うだけで、映写機に投影される最終姿は超未来や太古の世界で活躍するキャラクターと変化する。今日の高磁場MRIを主役としたNeuroimagingの完成像はまさにCGさながらのインパクトを放っている。それに反して、PETを主役とするNeuroimaging研究はCG技術を借りたほどその完成像に満足できないことが多い。脳内に無数に存在するミクログリアをリアルに描出する(とはいってもあくまでも間接的な描出であるが)には、ミクログリアをマーキングするPETプローブが必要であり、最終像はそのプローブの立ち回りに影響される。神経受容体も例外なくプローブ依存性に描出の善し悪しが決まる。神経疾患では脳内蓄積異常タンパクを描出するプローブが登場しその病態に迫る映像に魅了されるが、その異常タンパクがどのように脳環境を破壊し、神経伝達を阻害するか多くの謎が残されている。治療戦略を考える上でもその異常タンパクの除去だけでは達成困難なことは過去にも示されている。また、精神疾患のような異常タンパクが見られない脳内では神経炎症や神経伝達物質の異常が特徴的であるため、それらを描出できるPETは価値がある。本口演ではバーチャルでない実質脳内の神経炎症と受容体を描出するPETを紹介し、映像化された主役たちの露出度と画像における意義について触れたいと思う。

【略歴】

昭和63年3月 京都大学医学部医学科卒業(同年6月神経内科研修医)
 平成 7年3月 京都大学大学院医学研究科博士課程終了
 平成 7年~平成19年 浜松市医療公社・先端医療技術センター 主幹
 平成 9年~平成10年 ハワイ州Queen's Medical Center共同研究員
 平成14年~現在 浜松光医学財団理事
 平成19年~現在 浜松医科大学 分子イメージング先端研究センター教授
 平成28年に組織統合改組でセンター名称変更、現在に至る

学会会員

日本神経学会(画像セクションコア、評議員)、日本認知症学会、日本核医学会、日本神経科学学会、日本脳循環代謝学会、日本内科学会、日本分子イメージング学会、日本脳神経核医学研究会、日本パーキンソン病・運動障害疾患学会、日本ヒト脳機能マッピング学会
 Society for Neuroscience、Organization for Human Brain Mapping、Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism、他

S-32-3 機能的MRIで見える、これから見なければいけない脳機能

○渡辺 宏久^{1,3}、勝野 雅央³、
祖父江 元^{1,2}¹名古屋大学 脳とこころの研究センター、²名古屋大学 医学系研究科、³名古屋大学 神経内科

機能的MRI(fMRI)は、脳の局所的な活動に伴う血管内の血液の磁性の変化をBOLD効果と呼ばれる現象を用いて可視化する技法である。fMRIは、タスクをかけた際に活動の増加する領域を可視化する技法と、課題や刺激を用いず安静状態でfMRIを測定する手法(rsfMRI)がある。BOLD信号は、安静時には脳波や脳磁図のようにゆっくりとした揺らぎ(0.01~0.1Hz)のあることが知られており、この安静時BOLD信号の遅い周波数帯域のゆらぎ成分が同期している領域の形成する機能的ネットワークが安静時ネットワーク(RSN)と呼ばれる。RSNは、10分ほどで得られる撮像データを統計学的に解析することで得られるため、多様な精神神経疾患において報告が蓄積している。複数の解析方法があり、選択したROIと脳全体のボクセルとの機能的結合を調べるseed based analysis、デフォルトモードネットワークをはじめとする代表的な大きなネットワークを調べるIndependent component analysis(ICA)、脳全体と局所の機能分離や機能統合などを調べるグラフ理論などが代表的である。我々は、パーキンソン病では重度嗅覚低下症例では扁桃体のRSNが広範に障害されること、認知機能低下様式の違いによってICAで得られるRSN異常所見などを見出し報告してきた。さらに、多系統萎縮症における小脳萎縮が大脳のRSNに及ぼす影響、アルツハイマー型認知症における早期タウ・アストログリオシス病変とRSN破綻との関係、さらには健常加齢における認知機能維持に関わるRSNの代償所見などを見出してきた。rsfMRIを用いることで、従来の方法では得られなかった発症にかかわるRSN破綻や代償機転などの新知見を得ることが出来る。これまで指摘されてきた再現性の問題、多施設共同研究に内在する問題、体動に伴うアーチファクトの問題、統計学的閾値の問題などについても、根本的ではないものの複数の解決方法が提案されている。一方、fMRIは脳血流の局所変化を可視化するもので、神経細胞自身の活動は可視化していない。またrsfMRIは時間的分解能に限界がある。これらの課題克服に向けた我々の取り組みとRSNに着目したニューロフィードバックのもたらす新機軸のリハビリテーションの可能性についても触れてみたい。

【略歴】

平成 5年 3月 三重大学医学部卒業
 平成 5年 3月 名古屋第二赤十字病院
 平成11年 4月 名古屋大学大学院医学研究科大学院
 平成18年 5月 同助手
 平成21年 1月 同講師
 平成25年 6月 名古屋大学医学系研究科脳とこころの研究センター特任教授
 平成25年12月 全学組織へ移行に伴い名古屋大学脳とこころの研究センター特任教授

S-32-4 MR spectroscopy (MRS) での微量代謝物の測定と有用性について



○原田 雅史

徳島大学大学院 放射線医学分野

MRSは、代謝物質の濃度や緩和時間を反映する様々な種類の生物学的なバイオマーカーを提供できるが、主に臨床装置で観察できる代謝物質は、N-アセチルアスパラギン酸 (NAA)、クレアチン (Cr)、コリン含有物 (Cho) 及びミオイノシトール (mIns) のような高濃度なものに限定される。これは従来のPRESS もしくはSTEAM法における代謝部評価には感度と周波数分解能に限界があるためである。そこで我々は低濃度な代謝物を測定するために、周波数選択的なMEGAパルスをもちいた信号編集法を作成し、その精度や再現性等を検討したうえで、いくつかの臨床症例に適用した。特に統合失調症や強迫性障害及び自閉症患者等においてはGABA 濃度の減少を報告した。さらにこの手法によってグルタチオンや乳酸についても区別して評価可能である。最近では遺伝子の腫瘍における変異体である IDH-1あるいはIDH-2が神経膠腫の患者の予後と関連し、これらのIDH遺伝子変異は2-hydroxy glutarate (2-HG) を産生することから、本手法によって評価できる2-HGが神経膠腫のバイオマーカーとなることが知られている。

また、化学交換飽和移動 (CEST) 法は、これまでMRI によって評価できなかったペプチドのような化学物質の代謝画像を作成することが可能である。アミド基のプロトン原子の化学交換によって特定周波数の飽和パルス印加時に得られる水信号の変化を、Z-スペクトルとして表し代謝物濃度に関連する情報を取得することができる。また、Z-スペクトルをマルチパラメーターで解析することで、Magnetization Transfer (MT) や核オーバーハウザー効果 (NOE) を算出することができる。さらにアミド基のプロトンの交換速度がpHによって変化することから、pH画像の作成も可能である。これらについても紹介する。

このような比較的low濃度の代謝物質の評価を可能にする測定方法の開発は、臨床診断及び治療や予後予測 への新しい重要な情報をもたらすと期待される。

【略歴】

- 昭和61年 徳島大学医学部医学科卒業
- 昭和64年 大塚製薬徳島研究所客員研究員(平成2年まで)
- 平成 2年 徳島大学大学院医学研究科博士課程内科系専攻修了
医学博士授与
- 平成 4年 徳島大学助手医学部(放射線医学教室)
米国ペンシルバニア大学医学部
生理・生化学教室研究員平成5年5月まで)
- 平成 8年 徳島大学講師医学部附属病院(放射線科)
米国ミネソタ大学医学部MR研究センター (CMRR) 研究員
(Assistant Prof.)
(平成9年12月まで)
- 平成14年 徳島大学教授 医学部保健学科診療放射線技術学講座
- 平成20年 徳島大学大学院教授 ヘルスバイオサイエンス研究部画像情報
医学分野
- 平成22年 徳島大学病院放射線科教授・放射線部長 現在に至る
- 平成23年 徳島大学大学院教授 ヘルスバイオサイエンス研究部放射線科
学分野
- 平成24年 H27年4月医歯薬学研究部放射線医学分野に改称 現在に至る
NPO法人徳島画像診断ネットワーク (TDInet) 理事長 現在
に至る
- 平成25年 福島県立医科大学特任教授 ふくしま国際医療科学センター
現在に至る
- 平成28年 一般社団法人日本磁気共鳴医学会理事長 現在に至る

座長：坪井 義夫 福岡大学医学部神経内科
 柏原 健一 岡山旭東病院神経内科

〈ねらい〉

ドパミン補充療法を中心とする薬物療法の進歩によりパーキンソン病治療の進歩が見られる一方で、対応が強く求められているにも関わらず、既存の治療法だけでは改善が不十分な難治性症状もまだまだ多い。本シンポジウムではパーキンソン病治療に於けるこうしたunmet needsについて論じ、中でも磁気治療、DBS、リハビリテーションに関する最近の進歩を紹介し、今後の対応について討議したい。

S-33-1 パーキンソン病の磁気刺激治療

○濱田 雅

東京大学医学部附属病院神経内科



パーキンソン病では大脳皮質基底核ループの機能障害により寡動・筋強剛などの運動障害を呈する。レボドパに代表される抗パーキンソン病薬は有効性が高いが、さまざまな副作用があり、治療に難渋する場合も多い。脳深部刺激の有効性も確立しているが、適応症例に限られるなど問題点も多い。そのため現存する治療にかわる新たな代替療法が求められている。経頭蓋磁気刺激法などの非侵襲的脳刺激法(non-invasive brain stimulation, NIBS)は、大脳皮質神経細胞を非侵襲的に刺激することが可能であり刺激終了後も持続する興奮性の変化を誘導することができ、シナプス可塑性による変化であると推定されている。ドパミンはシナプス可塑性発現に重要でありパーキンソン病モデル動物では線条体や皮質可塑性の欠如が示されている。そのため可塑性の欠如しているパーキンソン病において、皮質基底核ループの一翼を担う大脳皮質を刺激する事で運動障害が改善できる可能性があるためこれまで多くのNIBSを利用したパーキンソン病治療研究が報告されている。しかし、これまでの研究の問題点としては、殆どが少数例での検討である、コントロール群(シャム刺激)の方法に問題がある、ランダム化・ブラインド化が適切に行われていないなど解決すべき課題が多かった。このため、我々はこれらの問題を解決したうえで、多施設共同無作為化臨床試験を本邦にてこれまでに3つ行い、大脳皮質基底核ループの主要な出力先である補足運動野に対するNIBSが、パーキンソン病症状、特に寡動に有効であることを報告してきた。さらに2016年からは反復経頭蓋磁気刺激法の治験を実施し2017年末までに終了し現在結果を解析中である。これらの結果から、NIBSはパーキンソン病の運動症状改善に有用であり、今後の臨床応用が非常に期待されると考えられる。

【略歴】

平成13年3月 東北大学医学部卒業
 平成13年5月 東京大学医学部附属病院内科研修医
 平成14年4月 関東中央病院内科研修医
 平成15年4月 虎の門病院神経内科専攻医
 平成16年4月 東京大学医学部附属病院神経内科医員
 平成17年4月 東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻博士課程入学
 平成20年4月 日本学術振興会特別研究員
 平成21年3月 東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻博士課程修了
 平成22年6月 英国UCL神経学研究所留学・日本学術振興会海外特別研究員
 平成25年4月 東京大学医学部附属病院神経内科助教

受賞歴など：平成20年～平成26年 Clinical Neurophysiology Editorial Board / 平成26年～ Brain Stimulation Editorial Board / 平成27年 日本臨床神経生理学会 第5回奨励賞 / 平成29年 日本神経学会 パーキンソン病診療ガイドライン作成委員会研究協力者

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・日本パーキンソン病・運動障害疾患学会(MDSJ)・Movement Disorder Society・Society for Neuroscience

S-33-2 パーキンソン病の眼球運動異常とDBSによる運動障害改善



○寺尾 安生

杏林大学病院 細胞生理学教室

深部電極治療(DBS)はParkinson病(PD)の運動症状の治療に広く用いられるようになったが、その作用機序は未だに明らかでない点がある。DBS、L-dopaなど抗PD薬の運動症状に対する作用機序は、生理学的には同様のものと考えられるだろうか。

本発表では、衝動性眼球運動をPDの患者で調べ、さらにDBSやL-dopaによってどのように変化するかをみることに、これらの治療法の作用の生理学的機序を検討した研究についてreviewをする。衝動性眼球運動に関わる系は基底核を含めて動物実験で神経生理学的に詳細に明らかにされており、PD患者で基底核の機能を知る上でも重要な手掛かりになる。

眼球運動課題として、視覚誘導性サッカドvisually guided saccade (VGS)課題と記憶誘導性サッカドmemory guided saccade (MGS)課題を用いた。後者は基底核の関与が強いのに、前者の課題には基底核の関与が少ないことが知られている。PD患者ではいずれの課題でもサッカドの振幅過小がみられたが、MGSのほうがVGSよりも障害されていた。いずれもPDにおける基底核の機能障害を反映する所見と考えられるが、意図的なサッカドの最終経路にあたる上丘が基底核からの出力によって過剰に抑制されていること、及び基底核の直接路の機能障害を反映する所見と考えられた。

さらにDBS、L-dopaなどの治療が眼球運動に及ぼす影響を検討した。いずれの治療でもMGSが改善し、VGSはあまり変化しないと予想した。DBSはVGS・MGSとも眼球運動の振幅を改善させた。DBSによりVGSの潜時は短縮したが、MGSの潜時は有意に変化しなかった。これに対し、L-dopaはVGSの潜時を少し延長させる一方、MGSの潜時を改善させたが、眼球運動の振幅は変化がなかった。これらよりDBSとL-dopaの作用機序は生理学的に異なると考えられた。DBSは間接路に働きかけて視床下核の過剰な活動押さえ、基底核からの出力を減少させることで、過剰に抑制されていた上丘の興奮性を正常化すると考えた。これに対し、L-dopaは基底核の直接路・間接路の機能のバランスを変えると考えた。様々な治療の効果発現の生理学的機序の違いを明らかにし適切に組み合わせることにより治療効果を最適化していくことができる可能性があると考えられる。

【略歴】

1989年 東京大学医学部医学科卒業
 1989年 6月- 内科初期研修
 1991年 6月- 日赤医療センター神経内科
 1992年 6月- 東京都立神経病院神経内科
 1993年 6月- 東京大学神経内科医員
 1994年 4月- 東京大学神経内科医学系大学院(脳神経医学)
 1998年 4月- 東京大学神経内科医員
 1999年10月- スウェーデン・ウメオ大学生理学教室留学
 2001年10月- 東京大学医学部附属病院神経内科文部科学技官教務職員
 2003年 9月- 東京大学神経内科助手(2007年より助教)
 2012年 4月- 東京大学神経内科講師
 2016年 4月- 杏林大学細胞生理学教室教授

S-33-3 入院リハビリテーションの効果：予後改善の可能性



○加世田ゆみ子

広島市立リハビリテーション病院 脳神経内科

パーキンソン病(PD)では、疾患による運動障害(一次障害)の進行とともに運動量の不足による廃用症候群(二次障害)、骨折や肺炎などの合併症により機能が低下する。進行期PDでは入院が増え、一般人口より機能予後が不良とされている。パーキンソン病に対する外来リハやホームエクササイズの効果は多数報告されているが、入院リハに関する報告は比較的少ない。

1. 短期集中入院リハの効果

当院では1か月の入院で、6単位/日のリハを提供し、UPDRS FIMの有意な改善を認めた。また、入院リハと在宅リハの組み合わせによる長期の機能維持が報告されている。

2. 合併症併発例に対する入院リハ

PDでは合併症による入院が多いとされているが、入院理由、入院中のリハ実施状況、転帰についての報告は少ない。当院はリハ専門病院であり、PD患者の骨折や肺炎後廃用症候群等の入院リハを実施している。合併症併発症例のリハ効率、コスト効率を、短期集中入院リハと比較した。

3. 課題

現行の医療制度ではPD患者は肺炎や大腿骨近位部骨折などの重篤な合併症を発症した場合のみ回復期リハの対象となる。しかし、PD患者に対する短期集中リハはリハ効率、コスト効率の面で優れており、合併症予防による医療費削減も期待できると推測される。PDに対するリハ提供の場として回復期リハを含めた実施が望まれる。

【略歴】

九州大学医学部卒業
 九州大学医学部神経内科、Indiana 大学、九州大学医学部脳研生理、琉球大学医学部精神神経科、広島大学医学部脳神経内科、翠清会梶川病院を経て、現職

S-33-4 在宅リハビリテーションによる長期予後改善の可能性



○中馬 孝容

滋賀県立総合病院 リハビリテーション科

パーキンソン病は罹病期間が長く、進行とともにさまざまな症状が合併するため、各病期に応じたリハビリテーションアプローチを検討する必要がある。早期より活動性低下予防、動作や転倒への不安予防、身体機能の維持・向上を目標にリハ指導を開始することが指摘されている。その後、前傾姿勢やすくみ足の問題が出現する時期になると、転倒予防をはじめ、移乗、姿勢、リーチ、バランス、歩行に対する介入が必要となる。

かつて外来通院のパーキンソン病患者を対象としたアンケート調査を行い、患者自身が困っていること、リハビリテーションや運動の導入やその効果について質問を行ったことがある。患者自身が普段困っていることとしては、介助が必要でない者の場合は手足のふるえ、前傾姿勢、疲労、便秘の順に多く、介助が必要な者では、前傾姿勢、足のすくみ、便秘、疲労の順が多かった。両群ともに共通した項目としては、姿勢、疲労、便秘があり、これらは罹病期間の長きにわたって問題となっているものと推測される。また、ふだんより運動等を行っているものと答えたものは71%で、そのほとんどの者が効果を実感していると回答している。運動の効果として自覚していることについては、介助の有無に関係なく、歩行がしやすくなった、体がやわらかくなった、筋力が向上した、日常生活を行いやすい、の順が多かった。

外来リハビリテーションなどの指導を行う際、ホームエクササイズとしては姿勢や歩行を改善させるような指導を行うことが多く、患者自身も効果について実感している。また、ホームエクササイズ指導により転倒を軽減させる効果があると報告もみられる。手指巧緻動作に対するホームエクササイズの効果を検討している報告もみられ、手指巧緻動作を向上させ、日常生活動作の改善に有効であると報告も認めるようになってきた。

前述したホームエクササイズだけでなく、日々の動作や歩行そのものが運動学習につながっている。さらに、パーキンソン病患者が自覚していない場合であっても、前傾姿勢などの姿勢異常は出現しており、早期より指導を行うことで、姿勢を意識し、習慣的に自主練習を行うことで、廃用に陥ることなく進行に応じた生活能力のレベルを維持できるものと考えられる。

【略歴】

平成 2年 3月 奈良県立医科大学卒業
 平成 2年 5月 奈良県立医科大学神経内科入局
 平成 3年 7月 奈良県心身障害者リハビリテーションセンター神経内科勤務
 平成 5年 7月 奈良県立医科大学神経内科医員
 平成 7年 7月 新生会高の原中央病院神経内科医長
 平成 7年11月 北海道大学医学部リハビリテーション科医員
 平成 8年 4月 北海道大学医学部リハビリテーション医学講座助手
 平成15年 4月 北海道大学病院 リハビリテーション科助手
 平成19年 4月 北海道大学病院 リハビリテーション科助教
 平成20年 4月 滋賀県立成人病センター リハビリテーション科副部長
 平成21年 4月 滋賀県立成人病センター リハビリテーション科部長
 平成25年 4月 滋賀県立成人病センター リハビリテーションセンター医療部長

学会活動

日本リハビリテーション医学会専門医、日本神経学会専門医、日本臨床神経生理学会認定医
 日本リハビリテーション医学会代議員、日本神経治療学会評議員、バイオメカニズム学会評議員
 日本リハビリテーション医学会リハビリテーション科女性専門医ネットワーク委員会委員長
 日本リハビリテーション医学会社会保険・障がい者福祉委員会委員

座長：荻野美恵子 国際医療福祉大学医学部医学教育
統括センター

駒井 清暢 国立病院機構医王病院神経内科

〈ねらい〉

現在多くの神経難病は根治困難であるため、神経難病を抱えながらも、よりよいQOLを得られるように、すぐにでもできるケアを遅滞なく行うことが肝要である。そのためには多職種の間わりが有用であるが、近年診療報酬上の手当ての有無にかかわらず明確なチームとして多職種で取り組む体制ができつつある。先駆的に取り組んでいる全国の施設から、その経緯や効果を発表いただき、その経験を共有することで神経難病全体の治療・ケアの向上をめざす。

S-34-1 ALSクリニックの始動

○狩野 修¹、海老原 覚²、
蝦名 潤哉¹、給前 まや¹、
森岡 治美¹、澤田 雅裕¹、
花城 里依¹、長澤 潤平¹、柳橋 優¹、
三浦 健¹、高澤 隆紀¹、村田貴代子¹、
川邊 清一¹、池田 憲¹、岩崎 泰雄¹



¹ 東邦大学医学部内科学講座神経内科学分野、² 東邦大学医学部リハビリテーション医学講座

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) は他の神経変性疾患と比べ進行が早く、診断、治療、告知の問題に加え、介護から経済的、精神的な問題まで神経内科医が1人で解決することは困難である。そこで考えられたのが多職種による総合的な"multidisciplinary clinic (多職種連携診療)"で、1970年代に米国で始まりその後ヨーロッパにも広がった。通院や移動が困難なALS患者にとって診療、検査や多職種との連携が1回の外来診療ですむことは非常に大きな助けになり、世界のALSの標準的治療となってきた。すでに長年の海外の研究では、多職種連携診療が患者の生命予後やQOL改善に繋がることが報告されている。では、なぜ本邦ではALSの多職種連携診療の流れがおきかないのだろうか？理由の一つとして、ALSの患者数が挙げられる。ALSは希少疾病であり、神経内科専門医5千人に対して我が国の患者数は1万人程度である。1回の外来で1、2名しか訪れないALS患者のみに特化した診療を行うことは決して容易ではない。一方米国では、ALSの多職種連携診療を行う100箇所ほどの拠点病院で集約的に診療が行われている。私が以前勤務していた米国の病院でも月に1回、多職種によるALS診療が行われていた。神経内科医、看護師に加え、呼吸器内科医、リハビリ医、ソーシャルワーカー、栄養士、治験コーディネーターなどが同じ時間帯に会し、患者は約半日をかけて各セクションを回っていた。限られた拠点病院で多くの患者をみることは医療関係者のレベル向上にもつながり、また病院としても治験や研究を行う上で大きなメリットであった。

当院でもALS多職種連携診療 (通称 ALSクリニック) を2017年2月に開設した。ALSという病気に対する認知度の低さから、神経内科の特定の疾患に限定したクリニックの開設にはなぜ? という意見が多く、その疑問に対し丁寧に説明することからはじまった。次にALSクリニックを行っている時間に多職種の機能を集約させるべく、各方面への参加を要請した。そして多様な職種を"チーム"として機能させるためALSクリニック用のカルテを電算室と構築し、また月に1回のALSカンファレンスを開催した。次第に周囲の賛同も得られるようになり、最初は外来看護師1人しか集まらなかったカンファレンス参加者も10名近くにまで増えた。多職種が一堂に会することで、患者の情報を一気に全員で共有でき、今後の方針や問題点が短時間で明確になるのを実感している。

【略歴】

1999年 3月 東邦大学医学部卒業
1999年 5月 東邦大学医学部付属大橋病院第4内科研修医
2002年 5月 順天堂大学順天堂医院放射線科出向
2002年 8月 東京都神経科学総合研究所 (現 東京都医学総合研究所) 出向
2002年11月 国立精神・神経センター武蔵病院 (現 国立精神・神経医療研究センター) 神経内科出向
2005年 3月 東邦大学大学院医学研究科博士課程修了
2005年 4月 NTT東日本関東病院神経内科出向
2007年10月 米国Methodist Neurological Institute, Weill Cornell Medical Collegeポスドクフェロー
2013年 2月 東邦大学医学部講師 (内科学講座神経内科学分野)

S-34-2 呼吸器サポートチーム (RST) を行ってきた経験から



○石川 悠加
八雲病院小児神経科

【ガイドラインの推奨】国内外のガイドラインにおいて第一選択として推奨される神経筋疾患の呼吸管理として、noninvasive positive pressure ventilation (NPPV) がある。呼吸困難に対する緩和ケアとしても適応される。その適応判定と人工呼吸器条件調整のため睡眠時の経皮炭酸ガスモニタが2016年から保険収載になった。また、嚥下マネジメントのガイドラインでは、誤嚥性肺炎や窒息の予防のために、NPPV使用下の食事、咳介助も推奨され、栄養サポートチーム (NST) との協働も示唆される。【米国の呼吸療法認定士】米国では呼吸療法認定士 (respiratory therapist=RT) が医師処方に基づき、血液ガス評価、NPPV、気道クリアランス (機械による咳介助)、夜勤看護師や当直医との調整、在宅コーディネートなどを行う。ヨーロッパでは呼吸専門の理学療法士がRTの役割を担う。本邦では、このような職種がなく、保険診療で認められるRSTは、人工呼吸器の離脱を目的とするものに限られ、長期人工呼吸をマネジメントする基盤は定型的でない。【各職種の役割】ハーバード大学付属マサチューセッツ総合病院のRTであるHess教授は、RTのいない国では、他の種々の職種によりNPPVを行うとしている。当院でもそれに準じ、医師による適応判断、インフォームドコンセント、環境調整、リスク管理、多職種のコーディネート、看護師によるNPPVインターフェイス選択、熟練したフィッティング、患者や家族教育、理学療法士による気道クリアランス、姿勢管理、臨床工学技士による人工呼吸器選択と条件へのアドバイス、経皮炭酸ガスモニタ機器のメンテナンス、医療ソーシャルワーカーによる医療費助成など経済面の確認を行っている。さらに、国立病院機構北海道医療センターのような地域の難病拠点においては、難病コーディネーターが活動している。難病看護学会で認定された難病看護師などが携わり、呼吸管理など専門性の高いケア体制について、訪問看護ステーション、関連病院、自治体、保健所も含め調整をしている。【RSTの体制整備】長期呼吸管理を支えるRSTが保険診療として認められていないこともあり、院内の責任体制や情報共有がはかられるように工夫を要する。例えば、国立病院機構西多賀病院では、リスクマネージャーも関わり、リスク管理としてRST活動を院内で周知しているという。今後、院内外で活躍するためのRSTの専門性の維持向上と体制整備が求められる。

【略歴】

1985年 札幌医科大学医学部卒業
札幌医科大学小児科学講座研究生
1985年 米国ニューオーリンズ市Tulane (チュレーン) 大学医学部 Human Genetics & Pediatrics (人類遺伝学・小児科) 研究員
1988年 北海道立小児総合保健センター小児科
1990年 国立療養所八雲病院小児科
1994年 同 小児科医長
1994年から短期研修数回
ニュージャージー医科歯科大学リハビリテーション科兼ニューロサイエンス科 John R. Bach教授の指導により、大学病院、大学付属筋ジストロフィー専門 (MDA) クリニック、Kessler (ケスラー) リハビリテーションセンター見学、ニューヨーク在宅人工呼吸患者訪問。
2004年 国立病院機構八雲病院小児科医長
2010年 国立病院機構八雲病院小児科医長兼臨床研究部長 (兼 東邦大学医学部小児科客員教授)
2014年 国立病院機構八雲病院小児科診療部長

専門医：日本小児科学会専門医、日本小児神経学会専門医、呼吸療法専門医
評議員等：日本呼吸ケア・リハビリテーション学会評議員、日本呼吸療法学会評議員、日本呼吸器学会代議員、日本小児呼吸器学会運営委員

S-34-3 神経難病病棟での緩和ケアチーム



○荻野 裕
国立病院機構 箱根病院 神経内科

神経難病患者に対する緩和ケアの重要性については論を俟たない。しかし患者に対するようなチームとして包括的にかかわる体制を構築している施設は少ない。当院でも個々の症例に対して多職種によるアプローチを行ってはいしたが、より包括的に多職種が一人の患者に向き合う体制を作るべく2014年12月に緩和ケアチームを立ち上げた。構成は神経内科医師2名、副看護師長2名、病棟リクナース3名 (各病棟より1名)、薬剤師1名、栄養士1名、臨床工学技士1名、医療ソーシャルワーカー1名で開始した。2017年12月現在までに33例の患者に対し緩和ケアチームとして介入した。基礎疾患の内訳は筋萎縮性側索硬化症21例、筋強直性ジストロフィー6例、ツシエンヌ型筋ジストロフィー症4例、肢体型筋ジストロフィー症1例、先天性ミオパチー1例であった。チームメンバーの緩和ケアの経験も様々なためチーム責任者の医師から緩和ケアの考え方、方法論などにつきレクチャーを行った。緩和ケアチームとして苦痛の緩和、意思決定支援を中心に考えていたがメディカルスタッフのひとりから「とにかくなにか一つでも夢をかなえてあげたい」という意見があがり「夢をかなえるプロジェクト」も緩和ケアチームとして取り組むこととなった。依頼患者についてはまず全例に対して本人から (コミュニケーション困難な方や判断能力に障害がある場合は家族や関係者からも) 聞き取りを行い本人の考えやその背景をできるかぎり明らかにした。病棟の患者については主にリクナースが受け持ち看護師と協力し聞き取りを行った。情報は主治医と共有し協力して介入をおこなった。2017年4月から臨床心理士が着任しチームに加わりこれまで10人に対し心理カウンセリングを行っている。メンバーのレベルアップについては院内のミニレクチャーに加え、院外の神経難病の緩和ケア研修にも自発的に参加してくれている。

これまでの活動で感じた難しい点としては1) 全員が兼任であり時間的な制約がある。2) 神経難病では患者と主治医の関係性が強く、緩和ケアチームの介入に調整が必要であることがあげられる。今後も神経難病とともに生きている患者の全人的な苦痛を少しでも減らし、その人らしい自己決定のお手伝いをするために微力ではあるが力を尽くしたいと考えている。

【略歴】

昭和60年 北里大学医学部卒業
同年から北里大学病院で内科研修
国立精神神経センター 神経内科 レジデント
昭和62年 北里東病院 病棟医
昭和63年 米国コロンビア大学神経内科へ留学 (Prof. Norman Latov)
平成 1年から4年 神奈川リハビリテーションセンター 精神神経科 (神経内科医として勤務)
平成 4年 北里大学東病院 神経内科 研究員
平成 8年 同 講師
平成13年 東芝林間病院神経内科医長
平成19年4月 同内科統括部長
平成20年4月 同内科統括部長
平成23年4月 北里大学医学部神経内科学 講師
平成24年2月 国立病院機構箱根病院神経筋・難病治療センター 副院長
現在にいたる

S-34-4 神経難病専門病院における栄養サポートチームの取り組みについて



○木田 耕太、清水 俊夫

東京都立神経病院 脳神経内科

神経難病患者において、いかにquality of life (QOL) を良好に保ち、生きていくかと言うことは重要な課題である。そのなかで、食べること、また栄養状態を維持することは、生きるためにどうしても欠かせない条件であり、神経難病の領域においても栄養障害に対する対策は極めて重要である。

栄養管理における多職種によるチーム医療の重要性は広く認識され、栄養サポートチーム (nutrition support team; NST) は本邦でも1998年の鈴鹿中央総合病院を端緒とし、全国の医療機関で稼働している。外科・内科領域と比して、神経内科領域では栄養管理のエビデンスの蓄積は未だ十分でなく、神経難病患者の栄養サポートは発展途上にある。特に、神経難病においては病期によるエネルギー代謝の変容や、嚥下機能や筋萎縮、運動麻痺、筋強剛、不随意運動、運動失調など患者ごとの臨床症状が多様であり、多職種の知識・経験の持ちより、共有に基づくオーダーメイドのメニューが求められる。東京都立神経病院は、脳神経系に特化した専門病院であるが、NSTは難病を中心とした神経筋疾患患者の栄養状態の改善、QOLの向上を目的として2007年より本格的な活動を開始した。NSTメンバーは医師(神経内科、歯科、リハビリテーション科、耳鼻咽喉科、脳神経外科、小児科)、NST担当看護師(摂食・嚥下障害認定看護師、皮膚排泄ケア認定看護師)、薬剤師、管理栄養士、言語聴覚士、地域支援担当職員等で構成され、それぞれの専門性を生かした役割を担っている。事務局は栄養科におき、各病棟のリンクナースもしくは主治医からのオーダーにもとづき、毎週ラウンドを行っている。対象は、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、多系統萎縮症などの神経変性疾患が多いが、そのほか筋疾患、小児患者など、多岐にわたっている。要望事項も単なる栄養障害のみならず、嚥下障害(嚥下りハ、食事形態の相談など)、口腔ケア、胃瘻の是非など様々である。神経難病の栄養障害は、疾患によってその病態や方針が大きく異なるため、疾患にあった対策が必要であり、とくに筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン病、多系統萎縮症については当院独自のリサーチや対応を行っている。当院における具体的なNSTの取り組みについて、介入の実例を交えて報告し、神経内科領域における多職種連携としてのNSTの役割について考察したい。

【略歴】

2002年3月 浜松医科大学医学部医学科卒業
 2002年5月 藤枝市立総合病院総合内科(研修医)
 2004年4月 川崎市立川崎病院総合診療科(専修医)
 2006年4月 川崎市立川崎病院救命救急センター
 2007年4月 川崎市立川崎病院神経内科
 2011年4月 東京都立神経病院脳神経内科(医員)
 2017年3月 博士(医学)
 2017年4月 東京都立神経病院脳神経内科(医長)

専門医：日本神経学会、日本内科学会、日本認知症学会、日本臨床神経生理学学会(筋電図・神経伝導分野)、日本脳卒中学会

座長：西川 典子 国立精神・神経医療研究センター
病院神経内科
飯嶋 睦 東京女子医科大学神経内科

〈ねらい〉

内閣府は男女共同参画社会の実現に向けて、「社会のあらゆる分野において、2020年までに指導的地位に女性がしめる割合が少なくとも30%程度になるよう期待する」という目標をかかげ、これを達成するための施策として、ポジティブ・アクションを推進している。このシンポジウムでは、研究機関や学会、教育機関としてのポジティブ・アクションの取り組みを紹介し、日本神経学会としてどのような働きかけができるのかを考えたい。また、女性がリーダーとして活躍するための改革は、私たち自身の内側にも必要である。私たち一人一人が働く上で、どのような意識改革をしていくべきなのかを考え、若い医師達へのエールとしたい。

共催：日本神経学会キャリア形成促進委員会

S-35-1 アカデミックポストに必要なキャリア形成



○花鳥 律子

鳥取大学病院 脳神経内科学分野

アカデミックポストとは大学や研究機関の研究職のことであるが、今回は医師免許を有しているが、臨床は行わず基礎医学系の研究に進む道は別としたい。北米などでは臨床研究を行うResearch Hospitalという概念があり、そこでの職はgeneral physicianとは区別されるアカデミックポストとして扱われている。日本での臨床医のアカデミックポストとは、大学病院やセンターなどで研究・教育にも携わるポストとなるであろう。

近年では、国も男女共同参画としてアカデミックポストに就く女性増加を奨励しているが、まず、アカデミックポストに魅力を感じるかである。思うに、アカデミックポストとは、最新の医学の知見にふれ若い人の教育にも関与し、自らの研究によって病因解明や治療法開発に寄与できる可能性があり、モチベーションをもって医師の仕事を続けられるコースである。実際面として、大学病院は臨床以外の様々な業務があり、勤務する医師の数が多いということもあり、時間配分を自分で采配できることも比較的あり、ポストを得ていれば女性には出産育児などとの両立もしやすいのではないかとと思われる。

男女問わず、アカデミックポストを得るには、まず神経内科の臨床キャリアを積み、専門医・指導医獲得が必要であろう。次に、研究をしてきた証として、博士号がやはり必要である。医学博士は何の役に立つのかと、しばしばいわれることがあるが、講師以上のポスト(時に助教も)に必須としている大学が多い。そして、やはり論文である。英文で査読のある国際誌に掲載されたものが複数(いくつかは筆頭著者)必要である。論文を出し続けていると現在も研究を継続していると評価される。ポストについたときに大学院生に博士獲得の指導ができることもアカデミックポストでは大事なことである。実際には、出産育児による中断前に、専門医はとり、博士号獲得も目途をつけておくように計画をしている女性医師が多いようである。今後の社会ではキャリア形成過程でも中断後復帰できるような大学全体の環境を整える必要があるであろう。

そして、アカデミックポストを得てから、どのようにアカデミックな活動を継続していけるかが重要である。

【略歴】

横浜市立大学医学部卒業
虎の門病院内科ジュニアレジデント、東京大学医学部神経内科入局
平成7年~11年 東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻博士課程
平成13年~15年 トロント大学トロントウェスタン病院 留学
平成15年12月 東京大学大学院医学系研究科研究拠点形成特任助手
平成19年 5月 東京大学医学部神経内科助教
平成26年 4月 北里大学医学部神経内科講師
平成28年 3月 北里大学医学部神経内科診療准教授
平成29年 4月 鳥取大学医学部脳神経医学講座脳神経内科分野教授

医学博士 認定内科医 神経学会専門医・指導医、
日本臨床神経生理学会認定医
日本神経学会代議員、日本臨床神経生理学会理事
日本パーキンソン病・運動障害疾患学会(MDSJ)役員
日本神経治療学会代議員
Brain stimulation Editorial board

5月26日(土) 8:00~10:00

第6会場(さっぽろ芸術文化の館3F 玉葉の間)

S-35-2 女性医師キャリア形成： 東京女子医科大学の取り組み



○肥塚 直美、斎藤加代子、
野原 理子、佐藤 麻子、
内田 啓子、唐澤久美子

東京女子医科大学 女性医療人キャリア形成センター

女性医師は近年増加し、平成12年以降の医師国家試験合格者では女性の割合が常に3割を超え、医師全体での女性医師の割合は2割に達しているが、指導的地位に立つ女性医師は極めて少なく、女性医師、研究者のキャリアパスはいまだに未熟な状態である。そのような現状を受け、女性医師の特性にふさわしい医学教育-初期・後期臨床研修-生涯教育にわたる包括的かつ体系的な教育プログラムを構築し、指導的地位に立つ女性医師を育成することは極めて重要である。東京女子医科大学では平成18年度文部科学省科学技術振興調整費「女性研究者支援モデル育成事業」を経て、平成21年に法人直轄の部門として、『男女共同参画推進局』を設立し、多くの事業を進めてきた。平成28年には文部科学省科学技術人材育成費補助(JST)事業ダイバーシティ研究環境実現イニシアティブ(特色型)に採択され、より一層、女性医療人の(1)ダイバーシティ研究環境整備(勤務環境改善、育児支援、介護支援)、(2)研究力向上・リーダー育成、(3)上位職への登用に向けて取り組みを進めている。本学の建学の精神は自立した社会に貢献する女性医療専門職を育成することであり、『男女共同参画推進局』として、単に女性医療人の勤務継続に対する支援などのセーフティネットを提供するだけでなく、医療人としてのキャリア形成とその促進、リーダーシップの育成を通じて、リーダーとしてよりよい社会をつくるために活動する女性医療人を育成することを目的として、これまでのステージからさらに一段上のステージを目指していくことを明確にするために、平成29年1月より『女性医療人キャリア形成センター』(<http://www.twmu.ac.jp/gender/>)に名称変更した。センターには「女性医師・研究者支援部門」、「女性医師再研修部門」、「看護職キャリア開発支援部門」、「彌生塾」、「働き方の多様性を考える委員会」の従来からの5つのプロジェクト部門に加え、「ダイバーシティ環境整備事業推進室」を設置し多面的に活動している。本講演ではセンターで行っている女性医師キャリア形成の取り組みについて紹介する。

【略歴】

1974年東京女子医科大学卒業、同総合内科に研修医として入局、1975年同大学院博士課程(内科学(第二)講座)入学、1979年修了(医学博士)。1979年同内科学(第二)講座(内分泌内科)助手、同年米国NIH, NIDDK, Diabetes Branch留学。1981年東京女子医科大学内科学(第二)講座に帰局し、助手、講師(1984年)、助教授(1989年)を経て2002年教授、2015年定年退職(名誉教授)
2015年6月より、東京女子医科大学理事(教育部門担当、男女共同参画推進担当)、2016年4月より、同男女共同参画推進局長(2017年1月名称変更:女性医療人キャリア形成センター長)。2017年10月より日本学術会議連携会員(第24-25期)
専門:内分泌内科学、主な所属学会:日本内分泌学会(理事(2013~15年)、専門医認定部会長(2013~15年)、女性医師専門医育成・再教育委員会委員長(2011~15年))、日本間脳下垂体腫瘍学会(理事(2008~15年))、日本内科学会、米国内分泌学会、The International Society for IGF Research(理事(1997~2015年))

S-35-3 女性研究者の活躍促進を 目指して



○山村 康子

国立研究開発法人科学技術振興機構(JST)
科学技術プログラム推進部

日本の研究者が科学技術・学術分野において優れた研究成果を創出し、国際的に高く評価される最先端の研究を引き続き推進していくためには、更なる多様な視点や発想を取り入れ、研究の活性化を図ることが不可欠です。多くの諸外国の女性研究者割合が20%を超える中、日本の女性研究者割合は最近になり15%に達したとはいえ未だ低い水準にあります。このような状況に鑑み、第5期科学技術基本計画(平成28年度~32年度)には、女性研究者割合の特に低い自然科学系全体で女性研究者採用割合を30%(理学系20%、工学系15%、農学系30%、医学・歯学・薬学系合わせて30%)とする具体的な数値目標が掲げられています。

これまで文部科学省は、科学技術基本計画に基づき、女性研究者がその能力を最大限発揮し活躍できるよう、「女性研究者研究活動支援事業」、「女性研究者養成システム改革加速事業」、「ダイバーシティ研究環境実現イニシアティブ」等を展開し、女性研究者の科学技術・学術分野への参画拡大に向け取り組んできました。具体的には、①研究とライフイベント(出産・子育て・介護)との両立や多様な価値観や働き方を受容する研究環境の整備、②男女共同参画意識の醸成、③女性研究者の次世代育成、④女性研究者の研究力強化や上位職への積極的な登用等を図ってきました。当該事業を実施した機関においては、女性研究者の2大ニーズである、ライフイベント中の研究支援者の配置、病児保育支援を含めた様々な研究環境整備や意識啓発の取組が推進された結果、テニユアポストに就く女性研究者の離職がこの10年間で約85%減少しました。さらに、女性研究者優先公募、女性研究者限定公募、特に優秀な女性研究者を対象としたポストアップ制度等の実施により、優れた女性研究者の研究業績等に見合った積極的な採用、上位職への登用が進められています。

しかし一方、全国的にみて大学の医学部医学科の女子学生割合は33%(文部科学省平成29年度学校基本調査による)と高いにもかかわらず、上述3事業を実施した機関においても医学部医学科のテニユアポストに就く教授の女性割合は未だ低く、基礎系及び臨床系の女性医学系研究者の育成における課題となっています。上述3事業の実施機関がこの課題の解決に向け、どのような取組を進めているかその概要をご紹介します。

【略歴】

東京医科歯科大学医学部講師、米マサチューセッツ工科大学客員研究員、東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科講師、シンガポール国立大学癌研究所上級研究員、東京大学医科学研究所特任准教授を経て、2010年より独立行政法人科学技術振興機構プログラムオフィサー、現在に至る

シンポジウム 35

Jp

5月26日(土) 8:00 ~ 10:00

第6会場 (さっぽろ芸術文化の館3F 玉葉の間)

S-35-4 女性が学会理事になると
いうこと



○村島 温子

国立成育医療研究センター周産期・母性診療
センター / 妊娠と薬情報センター

2008年、日本内科学会専門医部会内に女性医師に関するワーキンググループが設置され、内科領域13学会を対象に男女共同参画に関するアンケートを行った際、日本リウマチ学会にはその取り組みはなかった。しばらくたった2013年に当学会にも女性医師支援委員会が設立された。医学会からの働きかけや他の学会の状況をみての判断だったようだ。委員会ではまず男女共同参画委員会と名前を変更し、女性理事の誕生も目標のひとつとした。実は10数年前に女性理事が誕生していたのではあるが、その方とはとても実力があり理事になって当然という捉え方をされていた。すなわち、「女性理事を誕生させる」と意思をもって取り組んだのは初めてのことだったのである。当学会の理事は評議員を選挙人とする選挙での選出と理事長推薦枠2名で構成されている。理事長枠で女性理事を要請するとの意見もあったが、最終的には選挙で正面突破すべきということになった。私が理事選への立候補を打診された理由としては、母性内科という特殊な立場で活動していたため知名度という点で有利だろうとの判断があったからである。選挙で女性理事が誕生した背景には、当学会の評議員は組織票を必要とする代議員制度ではなく、学会英文誌に掲載された論文業績と評議員の推薦で選出されていることも大きいように思える。当日は各学会の理事の選出方法と女性理事の誕生との関係について提示したい。

なぜ理事になるか、それは意思決定の場に参加するためである。では、女性が理事になる意味は何か。私は女性会員の意向を学会運営に反映させることと後進に女性のキャリア形成のモデルを示すことと考えている。理事は学会が遂行していく事業すべてに発言権と議決権をもつ。理事会は非常に秩序だったものであり、表向きの理事会活動に女性であることの不利益はない。むしろマイノリティである女性に対して気を使っていたいようにさえ感じる。これは裏返せば戦略を遂行していく上での潤滑油であるロビー活動がしにくいことに通じる。当学会の男女共同参画委員会では女性理事がマイノリティに終わらないために複数の理事誕生が必要であると考え今後の戦略を練っている。しかし、一つの学会の委員会の活動だけでは限界がある。医学会や内科学会などからのトップダウンの働きかけや各学会の連携による機運の向上を図っていくことが大きな力になることは間違いない。

【略歴】

【学歴】

昭和57年 筑波大学医学専門学群卒

【職歴】

昭和57年 虎の門病院内科研修医
昭和60年 順天堂大学膠原病内科入局
平成 7年 順天堂大学膠原病内科講師
平成14年 国立成育医療センター母性内科医長
平成20年 妊娠と薬情報センター長兼任
平成22年 (独立法人)国立成育医療研究センター母性医療診療部長
平成25年 (国立研究開発法人)国立成育医療研究センター
周産期・母性診療センター主任副センター長

【専門領域】

リウマチ学、母性内科学、周産期薬理学

【委員会・研究活動】

厚生労働省 厚生科学審議会 医薬品医療機器制度部会をはじめとする複数の委員会委員

日本医療研究開発機構委託研究費 (AMED) 医薬品等規制調和・評価研究事業「妊婦及び授乳婦への薬物投与に関するリスク・ベネフィットに関する研究」研究開発代表者

【主な著書】

薬物治療コンサルテーション・妊娠と授乳、膠原病とリウマチの治し方 抗リン脂質抗体症候群合併妊娠の診療ガイドライン

S-35-5 女性医師活躍のために必要
なリーダーの意識改革



○戸田 達史

東京大学大学院医学系研究科神経内科

内閣府は男女共同参画社会の実現に向けて、「社会のあらゆる分野において、2020年までに指導的地位に女性がしめる割合が少なくとも30%程度になるよう期待する」という目標をかかげ、これを達成するための施策として、ポジティブ・アクションを推進している。我が国の人文・社会科学、自然科学全分野の科学者の意見をまとめ、国内外に対して発信する日本の代表機関である日本学術会議の会員はまさに約30%が女性になった。女性医師活躍のためにはメンターがどのように引き上げてくれるか、リーダーがそのような姿勢を見せることが、教室あるいは診療科で、女性・若手が輝き、活躍できる場となると思われる。

女性医師活躍がスムーズに行われるよう、リーダーに求められることは、まず、ライフイベントのために時短労働をせざるをえない同僚の仕事を負担することに不満が生じないようにする。周囲の理解を求めることはすべきだが、当事者に肩身の狭い思いをさせないためにはシステム上の工夫が必要である。通常の雇用形態以外にライフイベントのための時短労働をするための雇用形態を創出するのも有効な方法である。前職の神戸大学病院では育児介護復職者支援短時間非常勤医員という非常勤医師の枠をもうけていた。これは週30時間以内で、自分が希望する時間だけ働ける医員相当の雇用形態であり、診療科に割り当てられる医員とは別枠である。またママドクカフェなるおたがいの情報交換の場を設けていた。東京大学病院でも26時間の病院診療医という制度と院内保育園の附属施設として病児保育室を設けている。また入局説明会では、神経内科は仕事自体に学ぶ喜びがあるので、ベテランになっても楽しく仕事が可能であり、専門医をとればワークライフバランスはキャリアを犠牲にしなくても維持できることを強調している。また、全員が仕事は短時間に終わらせるという意識、医局会・症例検討会などの勉強会は時間内におこわれる意識、ICTを利用した遠隔診療による在宅勤務なども重要な課題であろう。

当医局では女性医師が活躍しているのは普通にあった環境であり、小生は意外とリベラル派なのであるが、そのほか神経内科のリーダーとして、リーダーが何をすべきか、何ができるのかについて考え、議論したい。

【略歴】

昭和60年 東京大学医学部卒業、内科研修後
昭和62年 東京大学医学部 脳研神経内科・医員
昭和63年 国立療養所下志津神経内科・医師
平成元年 東京大学医学部 脳研神経内科・医員
平成 6年 東京大学大学院医学系研究科 人類遺伝学・助手
平成 8年 東京大学医科学研究所 ヒトゲノム解析センター・助教
平成12年 大阪大学大学院医学系研究科 臨床遺伝学・教授
平成21年 神戸大学大学院医学研究科 神経内科学 / 分子脳科学・教授
平成29年 東京大学大学院医学系研究科 神経内科学・教授

日本学術会議会員

Journal of Human Genetics、Internal Medicine編集委員
日本神経学会理事、日本小児神経学会理事、日本人類遺伝学会理事長補佐、
日本筋学会理事、日本内科学会評議員
平成11年 日本人類遺伝学会・学会賞
平成13年 長寿科学振興財団・財団会長賞
平成14年 第1回日本神経学会・学会賞
平成20年 朝日賞
平成21年 文部科学大臣表彰
平成24年 時美利彦記念賞
平成29年 日本学士院賞
を受賞

26
日

シン
ポジ
ウム

5月25日(金) 14:15 ~ 15:45

第2会場 (さっぽろ芸術文化の館3F 瑞雪の間)

座長：高橋 良輔 京都大学医学研究科臨床神経学神経内科
 吉良 潤一 九州大学病院 医学研究院神経内科学分野

SP-01-1 新専門医制度下での神経内科専門医



○楠 進
 近畿大学医学部神経内科

〈ねらい〉

日本神経学会では平成28年7月に神経内科専門医課題検討委員会(吉良潤一委員長)を発足させた。その目的は代表理事の諮問書にこたえ、これからの神経内科のあり方について会員が判断できる答申書を1年程度で作成することにあった。10か月間で8回にわたる会議の結果、答申書が作成され、内科との連携・協調関係を維持しつつ、専門医制度においては基本領域化をめざす、との結論を得た。この答申書は平成29年7月の理事会で承認され、基本領域化推進対策本部(高橋良輔本部長)平成30年1月の臨時社員総会でその骨子をまとめた「社員総会確認事項」が採択された。一方、本年から開始される新専門医制度下での神経内科専門医は専門医制度検討委員会(楠進委員長)で検討されてきた。その概要を会員に周知するとともに、将来の神経内科専門医のあり方について議論する。

現状の専門医制度において、神経内科専門医は、基本領域である内科専門医のサブスペシャルティーであるが、内科専門医と連動研修を行うこととなっている。専門医機構に認定された神経内科専門医のプログラム整備基準では、「3年以上の専門研修期間や評価記録を含めて修了要件を満たせば、カリキュラム制をとることも可とする」とあることから、各施設でカリキュラム制をとることが可能である。内科との連動研修で内科のプログラムと並行して神経内科のプログラムを走らせることはきわめて困難であることから、カリキュラム制が現実的と考えられる。カリキュラム制をとる場合の運用の手引きや、症例登録の具体的方法については、抄録作成時点ではそれぞれ作成中および検討中である。専攻医および各施設の指導医は、症例の記録をきちんととっておき、神経内科での新たなシステムが運用開始されたときに登録できるように準備しておく必要がある。修了要件の「9疾患群から各1疾患、計9疾患を含めて、計90症例以上の症例登録、および17例のサマリー」の準備が大切である。施設認定については、内科のサブスペシャルティーとしてカリキュラム制をとる場合には、教育施設、准教育施設、教育関連施設などは従来と同様の基準で認定する予定である。新専門医制度の具体的運用にあたっては、今後も様々な検討が必要と考えられる。

【略歴】

1978年3月	東京大学医学部医学科卒
1980年6月	東京大学医学部神経内科入局
1985年7月～1987年7月	米国エール大学留学
1999年4月	東京大学医学部神経内科講師
2003年4月	近畿大学医学部神経内科主任教授
	現在に至る
(2012年10月～2014年9月)	近畿大学医学部長

学会

日本神経学会(理事)、日本神経免疫学会(理事長)、日本末梢神経学会(理事長)、日本神経治療学会(理事)、American Neurological Association (Corresponding fellow)、International Inflammatory Neuropathy Consortium (Organising Committee member) など

受賞

2017年 Alan J. Gebhart Prize for Excellence
 2017年 日本神経学会賞(診療部門)

Editorial board

Journal of Neuroimmunology
 Neurology and Clinical Neuroscience (Deputy Editor)

その他

厚生労働省免疫性神経疾患調査研究班班長(平成20年4月～平成26年3月)
 ギラン・バレー症候群診療ガイドライン作成委員長
 Steering committee member of International GBS Outcome Study (IGOS)

SP-01-2 日本神経学会神経内科専門医課題検討委員会答申書について



○吉良 潤一

九州大学病院 医学研究院神経内科学分野

神経内科専門医課題検討委員会は、「神経内科専門医制度の諸課題を検討し、そのあるべき姿について会員が判断できる答申書をまとめる」との代表理事からの諮問書を受け、平成28年9月から翌年6月にかけて8回の委員会を開き答申書をまとめた。答申書は理事会での一部修正を経て、平成30年1月8日の社員総会で承認され、代表理事を本部長とする神経内科専門医基本領域化推進対策本部が発足した。

神経内科専門医制度は1968年4月に内科専門医よりも早く発足したが、2002年に神経学会は内科サブスペシャリティ(II群)に入る方針を決定した。当時は社会的にも神経内科疾患の重要性の認識が低く治療法も限られ、基本領域(I群)となるだけの神経内科医の存在意義が医療界において十分に理解されていなかった。またII群に入らないと、doctor feeが得られない可能性も強調された。

超高齢社会を迎えた今日、脳卒中、認知症、てんかん等の脳疾患の重要性が著しく増大した。神経内科は、これら疾患のファーストタッチから終末期まで診療を担うことで社会に貢献できる。加えて医療界の神経内科への認知度も全国75大学に神経内科教授が在職するまでに高まった。一方、神経領域は脳神経外科や精神科が基本領域であるのに対し、神経内科が内科のサブスペシャリティというアンバランスが存在する。このため、行政や社会一般からのこれらの疾患に対する診療の期待が神経内科に向かっていない。さらに脳卒中、認知症、てんかん、頭痛など一般的な神経疾患の専門医が幅広い基本領域のサブスペシャリティとなった場合、内科の二階で神経内科と並列になりかねない。

社会情勢の変化を含めて検討した結果、神経内科専門医の基本領域化をめざすことが、本学会の将来と国民医療の視点から望ましいと結論した。これは内科からの独立ではなく専門医制度での基本領域化をめざすという立場である。内科専門医を取得後に一定の神経内科研修カリキュラムを履修することで、内科専門医に加えて神経内科専門医のダブルボードを取得するなど多様な専門医研修システムを構築することが求められる。今後、①内科、神経内科への入局者の動向など現状調査を怠らず、その結果を周知していくこと、②一般的な神経疾患を実際に神経内科で診療し、それを国民に示すこと、③内科学会をはじめとする関連学会や専門医機構への働きかけをあきらめずに継続することが肝要である。

【略歴】

1979年 九州大学医学部卒
 1979年 九州大学医学部附属病院医員
 1982年 米国 NIH visiting fellow
 1985年 九州大学医学部附属病院助手
 1991年 九州大学医学部附属病院講師
 1995年 九州大学医学部助教授
 1997年 九州大学医学部神経内科教授
 2000年 九州大学大学院医学研究院神経内科学教授
 九州大学病院副院長 (2004-2008)、九州大学大学院医学研究院附属脳神経病研究施設長 (1998-2000、2006-2008、2013-2015)、日本神経学会(理事)、日本内科学会(評議員・元理事・元九州支部代表)、日本神経免疫学会(理事・前理事長)、日本難病医療ネットワーク学会(理事長)、日本自律神経学会(理事)、日本末梢神経学会(理事)、日本脳卒中学会(評議員・元理事)、日本神経治療学会(評議員)、日本神経化学会(評議員)、日本神経感染症学会(評議員)、日本頭痛学会(評議員)、福岡県難病医療連絡協議会会長 (1998-現在)、American Neurological Association (Corresponding Member, 2000-present)、Pan-Asian Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (Science Program Committee Chairman, 2009-present)、International Society of Neuroimmunology (Advisory Board Member, 2016-present)

SP-01-3 神経内科専門医基本領域化推進本部活動報告



○高橋 良輔

京都大学医学研究科臨床神経学神経内科

2016年7月、神経内科課題検討委員会が発足した。本委員会の使命は、代表理事の諮問を受け、将来の神経内科専門医制度のあるべき姿について会員が判断することができるような答申書を作成することであった。2017年7月に完成した答申書では、神経内科は内科とは教育・診療・研究面で連携しながら、将来的には内科のサブスペシャリティではなく、基本領域となるべきという結論が述べられた。また神経内科専門医が基本領域化しても、内科と神経内科の両方の専門医を取得できる道も残すべきと提言した。この答申書は同月開催された理事会で全員一致で承認された。同じ理事会で、基本領域化の方針を実現するため、神経内科専門医基本領域化を推進する対策本部が発足した。本部には各地方会支部からの代表に加え、女性代表、内科学会とのパイプ役の代議員が選ばれた。その後、対策本部が中心となって、全国で答申書の説明会が行われ、答申書要旨が全会員に郵送された。理事会の半年後となる2018年1月8日に開催された臨時社員総会で、神経内科専門医の将来の基本領域化の方針をうたった「社員総会確認事項」が賛成多数で承認された。この間、関係諸機関にも将来の基本領域化案について丁寧な説明を行っている。これまで、そしてこれからの基本領域化推進対策本部の活動について報告する。

【略歴】

昭和58年 3月 京都大学医学部卒業
 昭和58年 7月-昭和59年 3月 京都大学病院神経内科・研修医
 昭和59年 4月-昭和61年 3月 勸興風会北野病院神経内科・研修医
 昭和61年 4月-平成元年 3月 東京都立神経病神経内科・医員
 平成元年 4月-平成11年 6月 東京都神経科学総合研究所・主任研究員
 平成 7年 1月 京都大学医学博士
 平成 7年11月-平成 9年10月 米国カリフォルニア州バーナム研究所・客員博士研究員
 平成11年 7月-平成16年12月 理化学研究所・脳科学総合研究センター・チームリーダー
 平成17年 1月 京都大学大学院医学研究科臨床神経学(神経内科)・教授
 平成26年 5月 日本神経学会代表理事

教育プログラム

レクチャーマラソン

International Education Course

LM-01-1

神経内科医が診る頸椎症性脊髄症

亀山 隆

中部ろうさい病院 神経内科



頸椎症を知らずして脊髄疾患を語るなかれ！頸椎症性脊髄症 (CSM) は、脊椎脊髄疾患の中で最も頻度が多く、他の脊髄疾患や神経疾患との鑑別の鍵となり、脊髄の神経症候学を考える上でもプロトタイプとなる重要な疾患で、神経内科医が扱うべき疾患である。

CSMの診断はMRIのみではできない！MRIは、骨の描出が不良で、仰臥位での検査で頸椎の屈曲位・伸展位での動的因子の評価ができない。CSMの症候発現に重要な発育性脊柱管狭窄および椎体の後方迂りなどの動的圧迫因子の評価には、機能撮影を含む単純X線が必須である。

CSMの診断には神経学的レベルと画像上の病変レベルが一致することが重要！画像上の無症候性脊髄圧迫の頻度は高く、神経症候と画像所見が一致することが診断に重要であり、手の感覚障害の分布や腱反射のパターンなどから神経学的にある程度レベル診断できることが求められる。

圧迫性頸髄症の手指のしびれ感の責任病巣はどこか？脊髄病変のレベル診断には髄節症候を捉えることが定石であるが、圧迫性頸髄症では単純ではない。神経学的レベル診断の指標である手の感覚障害の分布については、C4/5椎間 (C6髄節) やC3/4椎間 (C5髄節) での圧迫で1~5指の手袋型分布の感覚障害が生ずる。臨床および病理所見などから、手の異常感覚は後角のみでなく、後索の楔状束が責任病巣と考えることが合理的である。

画像所見の背景病理は何か？軽症例では前角の扁平化と前角細胞の減少が起これ (この段階では無症候)、次いで中間質、後角基部、後索の腹外側部に病変が形成されcystic necrosisを呈することも (画像上のsnake-eyes所見に対応)、さらに病変は側索と後索におよび、重度になると前索と前側索を残してほぼ横断性壊死に至る。

頸椎症の特殊病型を理解する！主にC3/4椎間レベルでの正中中部圧迫による「深部感覚障害型頸椎症」や、感覚障害を欠き上肢の髄節性筋萎縮を主徴とする「頸椎症性筋萎縮 (CSA)」の臨床特徴や病態を理解する。

軽症CSMは原則的に保存的治療。但し、患者教育が重要！下肢症候を欠き、手の感覚障害と軽度の巧緻運動障害のみの軽症例は、原則的に頸部の安静を中心とした保存的治療で経過をみる。手術適応は個々の患者の背景・事情による。将来悪化の危険因子である脊髄圧迫が高度 (= 脊髄横断面積減少) の例や脊椎不安定性を有する例は慎重に経過をみて、悪化があればすぐに手術を考慮する。

【略歴】

- 1985年 3月 名古屋大学医学部卒業
- 1985年 5月 名古屋第二赤十字病院研修医
- 1987年 6月 名古屋第二赤十字病院神経内科
- 1991年 7月 名古屋大学医学部付属病院神経内科
- 1996年10月 岐阜県立多治見病院神経内科医長
- 1998年 4月 岐阜県立多治見病院神経内科部長
- 2012年 4月 中部ろうさい病院神経内科部長

レクチャーマラソン 02

Jp

5月23日(水) 14:15 ~ 15:10

第15会場 (札幌市教育文化会館1F 大ホール)

オーガナイザー/司会: 目崎 高広 榎原白鳳病院神経内科

LM-02-1

神経学的診察とは何か?

岩田 誠

メディカルクリニック柿の木坂 神経内科



神経学的診察は、二つの段階の作業から成り立っています。一つは、問診、すなわち患者さんの自覚的な症状を正確に聞き出す作業です。患者さんは、自分の症状を表現することになっていませんし、曖昧な医学用語的表現を使うことが多いので、それをそのまま記録してはいけません。「めまい」「しびれ」などといったあいまいな表現ではなく、もっと正確な表現を引き出すことが大切です。もう一つの段階が、狭い意味での神経学的診察、すなわち客観的な所見を引き出す作業です。これには、しばしば診察器具を用います。針、打鍵器、眼底鏡、音叉など、自分の使用する器具は常に同じものを使用するようにして下さい。これらの器具を使って得られた所見は、(+)(-)で記載することを避け、出来る限り観察された現象を、そのまま言葉で書くようにした方が良いと思います。さて、このような診察を行う目的には、二つの異なった視点があります。その一つは、もちろん患者さんの中に潜んでいる病気や病態を診断することですが、もう一つ常に忘れてはならないことは、この患者さんでは何故そのような所見が現れているのかを考えることです。言い換えるなら、神経学的診察という作業には、診断という側面と、病態生理学の探究という二つの側面があるのです。特に後者の側面は、神経系の複雑な機能を解明していくための重要な研究方法となるのですから、この事を意識しながら日々の神経学的診察を行っていただきたいと思えます。

【略歴】

1967年東京大学卒。仏、米に留学。1994年東京女子医科大学神経内科主任教授、2004年同医学部長。2008年同定年退職し、名誉教授。2009年よりメディカルクリニック柿の木坂院長。中山賞、仏日医学会賞、毎日出版文化賞、時実利彦記念賞特別賞を受賞。日本神経学会、日本自律神経学会、日本神経心理学会、日本高次脳機能障害学会、日本認知症学会、日本頭痛学会各名誉会員。日本内科学会功労会員。日仏医学会名誉会長。音楽医療研究会名誉会長。米国神経学会外国人フェロー。仏国立医学アカデミー外国人連絡会員。

5月24日 (木) 8:00 ~ 8:45

第10会場 (ロイトン札幌2F ハイネス・ホール)

オーガナイザー/司会: 若林 孝一 弘前大学大学院医学研究科脳神経病理学講座

24
日教育
プ
ロ
グ
ラ
ム

LM-03-1

非腫瘍性疾患の脳生検 —米国での実際、神経病理医としてのアプローチ

武井 英博

旭川医科大学病院 病理部

脳生検は、治療方針の決定に組織診断が必須である頭蓋内病変が適応で、特に、他のより侵襲の少ない方法でも診断がつかない、或いは、それが適当ではない場合に、年齢問わず適応となる。生検の絶対的禁忌はほとんどないが、病変が小さすぎてターゲットにならないものは不適である。生検方法は、開頭脳生検、CT、MRIガイドの定位脳生検が代表的なものであるが、一般的にそのmorbidity, mortalityは低いものの、メリット>リスクを考慮するのは当然である。脳生検の対象となる疾患は、脳腫瘍、或いは、その疑いが圧倒的多数を占めるが、非腫瘍性疾患、或いは、腫瘍性か非腫瘍性か鑑別困難な病変に対しても稀ではなく行われる。ここでは主に後者を取り上げる。

米国では、脳生検は、対象となる病変が、腫瘍形成性か非腫瘍形成性かにより、その対処の方法が大きく異なり、後者に関しては、Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) プロトコルに則った方法がとられる施設が多い。また、前者には、adequacy check, 病変のトリアージとして術中迅速診断がリクエストされることが多い。ここでのadequate vs. inadequateの判定は臨床所見、放射線所見が術中の組織像で説明可能であるか否かによる。

1) 腫瘍形成性病変: i) Tumefactive demyelinating lesion vs. Glioblastomaの鑑別が最も多い病変で、術中迅速診断にてadequacy checkが行われ、米国ではこの誤診例が神経病理診断領域の訴訟の中で最も多い。ii) 感染症 vs. 脳腫瘍 は、術中迅速診断でのトリアージ(培養など)が有用である。診断学的に、迅速診断時の捺印細胞診の併用が正確な診断、感染予防のためにも大変有用である。

2) 非腫瘍形成性病変: i) 血管炎疑い、ii) 非典型的なdementia、iii) 原因不明の慢性髄膜炎、iv) 原因不明のsevere neurological diseasesなどがあげられる(代表的な症例を当日供覧する)。いずれも治療可能な病変か否かの診断が重要となり、採られた検体の術中のadequacy checkは行われなことが多いためサンプリングが問題となる。検体は、可能であれば、開頭脳生検で髄膜から灰白質、白質まで含んだ1 cm³に近いサイズが推奨される。日本では通常行われない適応として、CDJ疑い、確定診断に脳生検が米国では用いられることが多い。

正確な診断、治療のために、神経内科医—神経放射線科医—脳外科医—神経病理医の密なコミュニケーションが重要なことは言うまでもない。

【略歴】

1990年:	防衛医科大学校卒業
1990 - 92年:	同病院にて初任実務研修
1992 - 94年:	自衛隊仙台病院にて耳鼻咽喉科医官
1994 - 96年:	国立仙台病院(現仙台医療センター)にて病理研修医
1996 - 2000年:	ルイジアナ州立大学(LSU)にてAnatomic&Clinical Pathology (AP/CP) Resident
2000年:	日本病理学会認定病理医、American Board of Pathology (AP/CP) 取得
2001年:	日本臨床検査学会専門医取得
2000 - 02年:	自衛隊札幌病院にて病理医官
2002 - 03年:	LSUにてCytopathology Fellow
2004年:	日本臨床細胞学会専門医、American Board of Cytopathology取得
2004 - 06年:	ベイラー医科大学(BCM) & MD Anderson Cancer CenterにてNeuropathology Fellow
2007年:	American Board of Neuropathology取得
2010 - 11年:	Houston Methodist Hospital (HMH)にて、Molecular Genetic Pathology Fellow
2011年:	American Board of Molecular Genetic Pathology取得
2006 - 10年、2011 - 14年:	HMH, Weill Cornell Medical Collegeにて病理医
2014年 - :	旭川医大病院 病理部長

レクチャーマラソン 04

Jp

5月24日(木) 8:45~9:30

第10会場 (ロイトン札幌2F ハイネス・ホール)

オーガナイザー/司会: 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

24
日

LM-04-1

神経変性疾患と分子バイオマーカー

徳田 隆彦

京都府立医科大学 分子脳病態解析学



神経変性疾患の診断は、現在は主に個々の疾患に特徴的な臨床症状の組合せおよび画像診断により行われているが、発症早期の診断・鑑別診断はしばしば困難である。また、パーキンソン病 (PD) やアルツハイマー病 (AD) などの神経変性疾患では、臨床症状出現以前にすでに特異的な脳病理が出現しており、かつ特定の領域の神経細胞脱落が進行してしまっていることが明らかになっている。このような、症状発現以前で病理変化のみが存在する preclinical 期は、治療的介入を開始するには最適な病期なのであるが、preclinical 期での診断を行うためには、疾患の最早期の病理変化を反映する分子 (生化学的) バイオマーカーの開発が不可欠である。また、神経変性疾患に対する根本治療を正確に評価するためには、症状改善効果とは独立した病態自体の重症度を反映するようなサロゲートバイオマーカーの開発が求められており、アルツハイマー病に対する ADNI 研究、パーキンソン病に対する PPMI 研究などの国際的な多施設共同研究も進行中である。また、疾患バイオマーカーに対する新しい視点として、A.E. Langらは、2017年に発表した "Perspective" の中で、次のような見解を述べている。彼らは、PD に対する disease modification を目的としたこれまでの臨床試験がほとんど成果を上げていない原因の一部が、これまでの治療薬開発が single-target approach に従っていることにあるとして、個々の PD 患者は臨床的・病理学的・遺伝的および分子的特徴に基づいて定義される異なったサブタイプに分けられることを主張している。そして、「個々の PD 患者に対する "precision medicine" を実行するためには、PD 研究の分野全体で理想的なバイオマーカーのセットを開発することが必要であり、開発・検証されたバイオマーカープロファイリングが個々の患者の疾患サブタイプを特定し、それによって初めて、そのサブタイプに対する最適な disease modifying therapies を提供することが可能になる」としている。このように、疾患の発症に関連する分子機構を反映するバイオマーカーセットが確立されれば、将来の神経変性疾患の治療はそれに基づいたものになるかもしれない。

今回のレクチャーでは、頻度の高い神経変性疾患である AD および PD に関連する生化学的 BM 開発の国際的な現状と今後の展望をレビューして、聴講して頂いた先生方の現在と近未来の臨床に役立つ情報を提供したい。

【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)
 1997年 NY大学病理学講座(B.Frangione教授) postdoctoral fellow (~1999)
 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(神経内科兼務)・教授
 所属学会
 日本神経学会(認定専門医・代議員)、日本認知症学会(認定専門医・評議員・指導医)、日本内科学会(認定内科医・認定内科専門医)、日本正常圧水頭症学会(理事)、日本神経治療学会、MDS (Movement Disorder Society Japan)
 趣味・特技
 空手(日本空手協会公認初段)、スキー(京都府立医科大学病院スキー・スノーボード部代表)

5月24日 (木) 15:20 ~ 16:20

第10会場 (ロイトン札幌2F ハイネス・ホール)

オーガナイザー/司会: 持尾聰一郎 東京慈恵会医科大学

24
日教育
プ
ロ
グ
ラ
ム

LM-05-1

神経疾患と排尿障害

榊原 隆次

東邦大学医療センター佐倉病院 内科学神経内科



1. 下部尿路機能障害 (以下LUTD) と神経内科: 神経内科疾患ではLUTDを伴うことが非常に多い (神経因性膀胱)。鑑別を要するものとして、女性の腹圧性尿失禁 (咳・立ち上がりなどの腹圧動作に伴う尿失禁)、男性の前立腺肥大症 (BPH, エコー計測で20-30ml以上)、高齢者の夜間多尿 (夜間尿比率が1日の33%以上、連続2-3日自己計測する) などを鑑別すると良い。
2. LUTDのパターン: 神経内科疾患を大きく脳、脊髄、仙髄・末梢神経に分けると、脳 (前頭前野、基底核) 疾患は過活動膀胱 (overactive bladder OAB, 尿意切迫・頻尿のこと、進行すると尿失禁を来す)、仙髄・末梢神経の病変は残尿/尿閉、脊髄の病変はOABと残尿を同時に来すことが多い。ウロダイナミクス (膀胱内圧測定) を行うと、OAB患者では蓄尿時の排尿筋過活動、残尿のある患者では排尿時の膀胱収縮不全がみられ、脊髄疾患ではこれらが同時にみられる (DHICといい、排尿筋括約筋協調不全DSDを伴うこともある)。多系統萎縮症は、脊髄病変とそっくりの形を呈する。パーキンソン病/DLBのOABの機序として、排尿抑制的に働く前頭前野-基底核ドパミンD1系の障害が想定されている。
3. LUTDと高齢者: 神経内科疾患で高齢者に多いものとして、白質型多発脳梗塞 (いわゆる'かくれ脳梗塞') とアルツハイマー病 (AD) があり、OABは前者で高頻度に認められる。すなわち、高齢者3徴候の中で、認知症はADに由来する所が多く、歩行障害frailとOABはかくれ脳梗塞に由来する所が多いように思われる。最近、高齢者におけるDLBの高頻度も知られるようになってきた。一方、高齢者の残尿の原因として、男性のBPH、男女共に糖尿病、腰椎症などを鑑別すると良い。
4. LUTDの対処法: 100 ml以上の残尿の治療として、患者・家族にカテーテルによる間欠導尿を指導すると良い。OABの治療薬として、抗ムスカリン薬 (副交感神経遮断薬)、交感神経β3受容体刺激薬などがある。その際、認知症が増悪しないよう、血液脳関門を通過しにくい薬を選ぶと良いと思われる。OABの治療に伴って残尿が増加する場合は、残尿の対処を同時に行う。神経疾患患者の生活の質を向上するために、神経内科医と泌尿器科医の協力と、LUTDの積極的な加療が望まれる。

【略歴】

東邦大学医療センター佐倉病院 内科学神経内科 教授

静岡県静岡市 (清水) 生まれ

1984年 旭川医科大学卒業・千葉大学神経内科入局

1993年 鹿島労災病院神経内科部長

1996年 千葉大学神経内科助手

1997-98年 ロンドン大学神経研究所Queen Square客員研究員

2003年 千葉大学神経内科 講師

2007年 東邦大学佐倉病院神経内科 准教授

2016年4月から現職

Movement Disorders Society, International Continence Society (Committee member), 日本脊髄障害医学会 (理事)、

日本排尿機能学会 (理事)、日本神経学会 (代議員)、日本自律神経学会 (評議員)、日本神経治療学会 (評議員)、日本老年泌尿器科学会 (評議員) など

日本神経治療学会 (治療活動賞) (膀胱・消化管障害における神経治療学の確立を目指して、2017年) など

レクチャーマラソン 06

Jp

5月24日(木) 16:20 ~ 17:20

第10会場 (ロイトン札幌2F ハイネス・ホール)

オーガナイザー/司会: 辻 省次 東京大学医学部附属病院分子神経学/国際医療福祉大学

24
日

LM-06-1

学術論文の書き方のコツ

桑原 聡

千葉大学大学院医学研究院 神経内科



「なぜ臨床医が論文を書くのか?」という問いに「自分は臨床研究者なのだから当然である」と思える方はこのセッションに参加する必要はない。本企画は「論文を書きたいがまだ慣れていない」と感じる年代を対象とする。論文を書く意義は、公表することにより多くの人々にメッセージを発信することであり、それを機に読者(他者)による新たな発想と研究に、ひいては臨床の進化につながることである。多くの方は始めに症例報告を書き、その後原著論文に進むと思われる。症例報告を例にその意義を述べると、たとえばギラン・バレー症候群に対する血漿交換療法は1978年の1例報告からはじまり、翌1979年に2例目の症例報告後に、別の研究者による大規模ランダム化臨床試験へと発展し、その有効性が証明された。

論文を書くことの自分自身にとってのアドバンテージは対象疾患の疫学・病態・治療や研究の先端を調べる大きなモチベーションとなることであり、結果的に疾患の理解が格段に深まる。知っていることは他人に話したくなるので症例検討会での発言も増えて自信に満ちたものになる。この時点で必ず臨床的に成長している。積極的に論文発表を行っている施設は大学病院でも一線病院であっても活気に満ちている。臨床医である限り新規治療につながる研究活動は臨床の進化につながる。

原著論文の場合には、ある疾患における病態や治療に関して、文献を調べて新たなポイント(メッセージ)を発信できそうであると感じたら研究がはじまる。まずは研究の計画を立てるが、この際の作業仮説、プロトコル(症例数、方法論)の質により、投稿先が決まってくる。結果を解析して作業仮説が支持でき志うであれば、論文執筆に入るが、その論文のメッセージは何かを明確に意識し、そして強調するように全体の構成を考える。この作業はドラマの演出にも似ている。投稿先を選定したら、その雑誌から見本となる論文を選んで、上記のメッセージが強調されるように書き進める。情報量の多い現代においてもっとも短時間でインパクトを与えるのはタイトルであり、次が抄録と図表である。これらが魅力的であると編集者・査読者・は好感触を持って論文を読む。そこで明確なメッセージが伝わればさらに好意的に本文を読み始めてくれる。本講演では実例を紹介しながら、症例報告・原著論文の書き方、投稿先の選び方、査読者のコメントへの答え方のエッセンスを紹介する。

【略歴】

- 1984年 3月 千葉大学医学部卒業
- 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
- 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】

臨床神経学、神経免疫学、臨床神経生理学

【学会活動歴など】

日本神経学会(理事)、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)、日本内科学会(評議員)、Peripheral Nerve Society(理事)

J Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry(副編集長)、J Neurol Sci(Editorial board)

Cochrane-Database Systematic Review(Chief reviewer, Treatment for POEMS syndrome)

日本神経学会診療ガイドライン作成委員:「ギラン・バレー症候群」、「CIDP/MMN」、「筋萎縮性側索硬化症」、「脊髄小脳変性症・多系統萎縮症」

レクチャーマラソン 07

Jp

5月25日 (金) 8:00 ~ 8:45

第10会場 (ロイトン札幌2F ハイネス・ホール)

オーガナイザー/司会 : 三條 伸夫 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学分野 (神経内科)

LM-07-1

プリオン病 : オーバービュー

塚本 忠

国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科

25
日教育
プ
ロ
グ
ラ
ム

プリオン病は人畜共通感染症であり、神経変性疾患でもある。動物のプリオン病には、ヒツジやヤギのスクレイピー (scrapie)、ミンク (ranch raised mink) の伝達性ミンク脳症、シカ科の慢性消耗病 (CWD)、牛海綿状脳症 (BSE) がある。ヒトプリオン病の場合は、疾患の形態により遺伝性、獲得性、孤発性に分類される。さらに、ヒトプリオン病は、クロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD)、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー症候群 (GSS)、家族性致死性不眠症 (FFI)、クールー病などを含む。

ヒトプリオン病は、約15%が遺伝し、プリオンタンパク遺伝子 PRNP のコード変異に関連する。獲得性プリオン病には、ヒトの医原性 CJD、kuru、変異型 CJD (vCJD) が含まれる。vCJD は、ウシ海綿状脳症 (BSE) に感染したウシから感染されたと考えられている。しかし、ヒトプリオン病の症例の大部分は、孤発性 CJD (sCJD) として発生する。

わが国でプリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班によって行われてきた1994年4月から2016年2月までの情報によると、プリオン病として認められ登録されたのは2917人であり、人口100万人当たりの年間罹患率は1999年の0.7人から徐々に増加し、2014年で1.8人である。年齢別では男女とも70歳代での患者数が最も多い。

プリオン病のタイプ別の割合では(1)孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病が77%、遺伝性プリオン病のうち、遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病が15%、GSSが4%、FFIは4例 (1%未満)、獲得性クロイツフェルト・ヤコブ病は硬膜移植 CJD (dCJD) が3%、変異型 CJD (vCJD) は1例 (1%未満) であった。それぞれのタイプでの平均発症年齢は、dCJD と GSS で50歳代、全患者では70歳代であった。発症から死亡までの全罹患期間は、sCJD で平均16.4 (±15.1) カ月、dCJD で23.9 (±29.1) カ月、fCJD では22.9 (±23.9) カ月、GSS は63.2 (±46.1) カ月である。

プリオン病についてオーバービューをする。

【略歴】

昭和58年東京大学理学部生物化学科卒業

昭和61年大阪大学大学院医科学修士課程修了

平成 4年筑波大学医学専門学群卒業

平成10年東京大学医学系大学院博士課程修了

平成17年より国立精神・神経医療研究センター病院勤務

レクチャーマラソン 08

Jp

5月25日(金) 8:45~9:30

第10会場 (ロイトン札幌2F ハイネス・ホール)

オーガナイザー/司会: 成田 有吾 三重大学大学院医学系研究科看護学専攻

LM-08-1

神経疾患の緩和ケア

萩野美恵子

国際医療福祉大学医学部 医学教育統括センター



緩和ケアはがんや終末期だけに対するものではなく、苦痛症状を緩和し少しでもよいQOLをめざす治療&ケアである。神経疾患は様々な苦悩を生じるため、その一つ一つに対応することがすなわち神経疾患の緩和ケアとなる。平成29年度よりがん以外の疾患、特にWHO等にてがん以上に緩和ケアが必要な基礎疾患としてあげられたcardiovascular diseasesについて、国としての緩和ケアの検討対象とすることになった。WHOのいうcardiovascular diseasesの中には心疾患と脳卒中が含まれているが、現在は慢性心不全のみに限って検討されている。本来は疾患によらず必要な人に必要な緩和ケアが届くことが求められる。その意味で私たち神経内科医はプロフェッショナルとして神経疾患の緩和ケアに関する理解と、技術的な習得、それ以上に緩和ケアのマインドの醸成をしなければならない。予後予測が難しく、治癒可能かもしれない合併症が致命的になりうる非がんの緩和ケアはこれまで行われてきたがんの緩和ケアとは異なる部分がある。特に意思決定支援のありようは認知症や高齢者が増える中でますます難しくなり、医療者にとっても患者家族にとっても悩ましい状況になる。このような倫理的配慮が必要となる意思決定支援も緩和ケアの重要な要素である。本講義では神経疾患に関する緩和ケアの基本的な考え方、意思決定支援で気を付けるべきこと、症状緩和の具体的な方法、終末期に対する対応等についてコンパクトに述べる。症状緩和として、疼痛、流涎、むせこみ・窒息、呼吸苦、せん妄・不穏、精神的な苦痛・スピリチュアルペインなどを取り上げる予定である。

【略歴】

神経内科専門医&指導医、内科認定医、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年~7年 米国コロロンビア大学留学

平成 6年 北里大学医学部大学院修了(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)修了

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29年4月より現職

厚労科研「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年度~平成22年度)

5月25日(金) 13:45 ~ 14:45

第10会場 (ロイトン札幌2F ハイネス・ホール)

オーガナイザー/司会: 中根 俊成 熊本大学医学部附属病院神経内科 (分子神経治療学寄附講座)

LM-09-1

Non-classical Myasthenia Gravis

松尾 秀徳

独立行政法人国立病院機構長崎川棚医療センター

25
日教育
プログラム

神経筋接合部 (NMJ) の形成過程においては、運動終板と呼ばれる筋領域にアセチルコリン受容体 (AChR) が高密度に凝集する。そして、筋収縮は運動神経終末から分泌されるアセチルコリン (ACh) がその受容体 (AChR) に結合することで成立する。重症筋無力症 (MG) では、患者血清中の自己抗体がACh介在性神経筋伝達を障害することがMGの分子病態の本質であることが認識されてきた。事実、MG関連自己抗体の8割強をAChR抗体が占めている。しかし、近年相次いで発見された筋特異的受容体型チロシンキナーゼ (MuSK) 抗体とLDL受容体関連蛋白質4 (LRP4) 抗体の標的抗原がNMJ形成に不可欠なAgrin受容体複合体の構成分子であるという事実は、"NMJ形成機構の破綻"もまたMG発症の新たな原因の1つである可能性を示唆する。MuSK-MGとLRP4-MGについて、その分子病態と臨床像の特徴を解説する。さらに、眼筋型MGについてCell based assay (CBA) 法を含めた測定法で、MuSK抗体やLRP4抗体をはじめとするMG関連自己抗体を検討したところ、通常のAChR抗体測定 (RIA法) では測定できない抗体を持つものが存在し、病態に関与していることが明らかとなった。眼筋型MGにおけるMG関連自己抗体の多様性について概説する。

【略歴】

- 1983年 3月 長崎大学医学部卒業
- 1983年 6月 長崎大学医学部附属病院医員 (研修医)
- 1990年 3月 長崎大学大学院医学研究科博士課程修了 医学博士
- 1990年 3月 英国オックスフォード大学分子医学研究所 Research Fellow
- 1992年 4月 春回会長崎北病院医師
- 1993年 3月 日本赤十字社長崎原爆病院神経科副部長
- 1995年 9月 国立療養所川棚病院神経内科医長
- 2002年10月 国立療養所川棚病院臨床研究部長
- 2004年 4月 独立行政法人国立病院機構長崎神経医療センター (旧国立療養所川棚病院) 統括診療部長
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 臨床神経科学・神経免疫学教授
- 2007年 7月 独立行政法人国立病院機構長崎神経医療センター (現 長崎川棚医療センター) 副院長

受賞

- Wellcom (Japan) Research Fellowship
- 井上學術奨励賞 (日本アフェレシス学会)
- 大塚賞 (日本脂質栄養学会)

役職

- 日本神経学会 代議員および診療向上委員会委員
- 日本神経免疫学会 評議員および理事
- 日本アフェレシス学会 理事および理事長
- 日本難病医療ネットワーク学会 評議員および理事
- 長崎県難病医療連絡協議会会長

レクチャーマラソン 10

Jp

5月25日(金) 14:45 ~ 15:45

第10会場 (ロイトン札幌2F ハイネス・ホール)

オーガナイザー/司会: 清水 潤 東京大学医学部附属病院神経内科

LM-10-1

筋疾患の画像診断

野寺 裕之

徳島大学医学部 神経内科



筋疾患は多彩な原因により生じうるので、診断を適切に行うためには非侵襲・低侵襲的な検査から始め、鑑別診断を絞ったうえで侵襲的な筋生検や遺伝子検査に進むべきと考えられる。問診や神経診察で障害筋の分布を検討したうえで、針筋電図などの神経生理検査を行ったり、筋画像検査を行ったりすることが一般の施設では多いと思われる。演者は電気生理検査専門医であるが、筋エコー画像を中心とした画像検査との対比検討をルーチンで行うことにより、生理検査のみ、あるいは画像検査のみを行うより多くの情報を得ることができることを実感している。

本レクチャでは筋疾患のCTとMRI検査所見につき概説した後、筋エコーでの最近の知見につき紹介する。筋エコーを行うためには汎用エコー機器があれば十分であり、末梢神経の描出と比べればトレーニングも僅かで済む。また、MRI撮像が困難な人工呼吸器装着患者、在宅療養患者、小児、医療過疎地域などにおいてもポータブル機器を持参することなどにより、貴重な情報を得ることができる。

(1) 封入体筋炎 (IBM) は運動ニューロン病など他疾患との誤診を認めることが非常に多い。IBMの臨床的・病理的特徴は深指屈筋や大腿四頭筋などへの特徴的な脱力・筋萎縮の分布であるが、筋エコーにより筋ごとの障害程度を適切に評価することができる。腓腹筋で高度に障害されているにもかかわらず、ヒラメ筋の障害が軽度であることもエコーで容易に観察でき、診断への貴重な補助情報となる。(2) 皮膚筋炎などの炎症性筋疾患では分布の偏りのため筋生検の結果が偽陰性となることも珍しくない。我々の施設では筋生検を考慮する例では、事前に徒手筋力検査、針筋電図、筋エコーを行い最適の検査部位を推察している。筋力がほぼ正常で針筋電図が正常境界域であっても、筋エコーで広範な高輝度変化を認めることが多い。

最後に「ラジオミクス」と呼ばれる放射線領域の革命的な動きについても概説する。デジタル画像は細かいビットごとの輝度情報の蓄積であることから、最新のビッグデータサイエンスの手法を用いた定量的評価が腫瘍領域を中心に拡大している。

【略歴】

平成 5年 京都大学医学部卒業
 平成 7年 Indiana大学研究生
 平成 8年 Ball Memorial病院レジデント
 平成 9年 Indiana大学レジデント
 平成12年 Rochester大学フェロー
 平成14年 徳島大学医員から助教
 平成21年 Cornell医科大学フェロー
 平成22年 Harvard大学助教授
 平成24年 徳島大学臨床神経科学分野講師
 現在に至る

5月26日(土) 8:00~9:00

第10会場 (ロイトン札幌2F ハイネス・ホール)

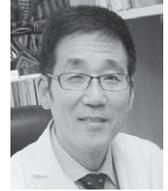
オーガナイザー/司会: 関島 良樹 信州大学医学部脳神経内科, リウマチ・膠原病内科

LM-11-1

アミロイドーシスのすべてー 2017年診療ガイドライン

安東由喜雄

熊本大学病院 生命科学研究部神経内科学分野



神経関連のアミロイドーシスには、アルツハイマー病、プリオン病などの脳に限局したアミロイドーシスと、トランスサイレチン型遺伝性アミロイドーシス (FAP)、非遺伝性アミロイドーシス、ALアミロイドーシス、 β 2ミクログロブリンアミロイドーシスなどの全身性アミロイドーシスがある。ALアミロイドーシスは起立性低血圧、末梢神経障害、手根管症候群などをきたし、神経内科医が日常診療で注意すべき疾患である。

FAPとは、末梢神経にアミロイド沈着を来し、遺伝性にニューロパチーを起こす疾患群をいい、アポAI、ゲルソリン、 β 2ミクログロブリンなどの遺伝子変異によっても起こることが明らかにされているが、患者数が圧倒的に多いのはトランスサイレチン (TTR) の遺伝子変異が原因となって起こる予後不良のTTR型FAPである。近年の分子遺伝的解析手法の進歩から、全国各地にFAP患者が存在することが明らかとなり、わが国で二番目に多い遺伝性ニューロパチーであることがわかってきた。特に50歳以上の高齢発症FAPは男性に多く、弧発例も少なくないことから、高齢者で小経線維ニューロパチーを来す患者を診た場合、本症を疑ってみる必要がある。TTR型FAPは、現在までに140箇所以上のTTR遺伝子の点変異が報告されている。FAPはその名のとおり、ポリニューロパチーを起こすタイプが圧倒的に多いが、心筋にアミロイド沈着を来し、心臓を主体に傷害を引き起こすタイプやアミロイド沈着を来すアミロイドアンギオパチーを主に引き起こすタイプなどさまざまなphenotype、genotypeが見つかっている。この中で、圧倒的に多いgenotypeはATTR Val30Metであり、熊本、長野などの集積地に加えて全国各地で患者の存在が確認されている。TTR血中の95%以上が肝臓で産生されることから肝移植が行われるようになりFAPの進行を阻止する有効な治療法であることが確認されている。発症早期に移植を行うと、ニューロパチーの進行がほぼ停止することが電気生理学的にも証明されている。本講演では、2017年アミロイドーシスの診療ガイドラインをもとに、ALアミロイドーシス、最近注目されてきている全身性老人性アミロイドーシスを含むTTRアミロイドーシスを中心として診断・臨床症状および、FAPに対する肝移植の効果を紹介しながら、TTRの4量体安定化剤の効果、siRNA TTRの効果、さらにはわれわれが現在行っている、抗体治療などの新たな治療法の研究についても紹介する。

【略歴】

1983年 熊本大学医学部卒業
 1990年 熊本大学医学部大学院修了
 1996年 スウェーデン、ウメオ大学内科学教室、客員教授
 1998年 熊本大学医学部附属病院中央検査部助手
 2001年 熊本大学医学部臨床検査医学講師
 2006年 熊本大学大学院医学薬学研究部、病態情報解析学教授
 2008年 先進医療担当副院長
 2012年 熊本大学大学院生命科学研究部、神経内科学分野教授
 2017年 熊本大学医学部長、大学院教育部長、研究部長
 賞罰: スウェーデンHonorary PhD賞、日本臨床検査医学会賞、日本神経治療学会治療活動賞、熊本医学会賞、小酒井望賞、熊日賞、平成23年度-29年 熊本大学特別表彰(研究活動表彰)、平成26年度 熊本大学特別表彰(医療活動表彰)
 その他: 世界アミロイドーシス学会理事長(International Society of Amyloidosis)、厚生労働省アミロイドーシス調査研究班長(平成28年度まで)、アミロイドーシス研究会代表幹事、日本神経学会理事、代議員、日本臨床化学会理事長(平成23年度から26年度まで)

レクチャーマラソン 12

Jp

5月26日(土) 9:00~10:00

第10会場 (ロイトン札幌2F ハイネス・ホール)

オーガナイザー/司会: 長谷川泰弘 聖マリアンナ医科大学神経内科

LM-12-1

内科医が治療する脳出血

豊田 一則

国立循環器病研究センター 脳血管内科



国内では脳出血患者の重症度や手術適応の有無にかかわらず、脳外科医が急性期脳出血治療を担うことが多いが、国際的には神経内科医が脳出血急性期から慢性期にかけての診療を行うことが主流である (Meretoja A, et al: Int J Stroke 2017)。その最大の理由は脳出血における手術適応患者が少ない点である。脳出血急性期においては、手術に適する場合の治療機会を逃すことなく、大半の患者を内科治療のみで管理する。従来からの抗浮腫治療やリハビリテーションに加えて、近年では超急性期降圧、抗凝固薬服用者への止血治療、合併症対策としての深部静脈血栓症予防などのエビデンスが集積してきた。

<超急性期降圧> 国際臨床試験INTERACT2, ATACH2や国内登録研究SAMURAI-ICHの結果に基づいて、日本人に適した急性期降圧レベルを解説する。血圧管理は慢性期治療としても不可欠な治療であり、最新知見を紹介する。

<抗凝固薬服用者への止血治療> 国内では2016年にダビガトランの選択的中和薬イダルシズマブ、2017年にワルファリンの中和作用がある血漿製剤ケイセントラの臨床応用が始まり、抗凝固薬服用者への福音となった。一般的な脳出血患者への止血治療の臨床試験の現状を含めて解説する。同時に、脳出血患者への適切な抗凝固薬再開時期についても考察する。

<深部静脈血栓症予防>急性期合併症として、誤嚥性肺炎と並んで患者予後に大きな影響を与える要因であり、間歇的空気圧迫法や抗凝固療法などを適切に始める必要がある。最近の知見を紹介する。

【略歴】

1962年 北九州市生まれ; 1987年 九州大学医学部卒業; 1989年 国循レジデント; 1996年 米国アイオワ大学医学部 研究員; 2005年 国循脳血管内科医長; 2010年 同 部長; 2013年 国循脳血管部門長; 2017年 国循副院長

2016年より慶應義塾大学医学部客員教授および京都府立医科大学客員教授を併任

おもな所属学会: 日本脳循環代謝学会理事、日本心血管脳卒中学会運営委員、日本高血圧学会幹事 など

研究活動: 国内多施設共同「THAWS試験」[BAT 2研究]の研究代表者、国際脳卒中研究者ネットワーク「GAINS」の執行役員、米国AHA機関誌「Stroke」のassistant editor

Chairs : Takuya Oguri

Department of Neurology, Tosei General
Hospital, Japan

Koichi Hirata

Department of Neurology, Dokkyo Medical
University, Japan

《Objective》

This session aims to provide neurologists with knowledge on sleep-related disorders that are essential to their clinical practice. The session consists of four major topics in this field; circadian rhythm sleep disorders in neurodegenerative diseases, RLS, hypersomnia and RBD. Each topic begins with its basic knowledge such as clinical features, pathophysiology, diagnosis and treatment. Following the introduction, recent advances in basic or clinical researches in each topic are to be presented. Upon completion of this session, attendees will be able to obtain the knowledge on these sleep-related disorders that are useful for their daily practice.

IE-01-1 Circadian rhythm
sleep disorders in
neurodegenerative
diseases


○ Aleksandar Videnovic

Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, USA

The circadian system regulates biological rhythmicity in the human body. Circadian rhythms are physiological cycles generated by an endogenous biological clock, the suprachiasmatic nucleus. The circadian system has a major role in sleep-wake homeostasis. Impaired sleep and alertness are common symptoms of neurodegenerative disorders such as Alzheimer's, Parkinson's and Huntington's diseases. The pathophysiology of sleep-wake disturbances in these disorders is multifactorial. A growing body of evidence points to significant alterations of the circadian system in these neurodegenerative disorders. Circadian rhythm dysfunction is often observed in patients with Alzheimer disease, has a major impact on the quality of life and represents one of the most important factors leading to the institutionalization of patients. Similarly, sleep and circadian problems represent common non-motor features of Parkinson disease and Huntington disease. Clinical studies and experiments with animal models of neurodegenerative disorders have revealed the progressive nature of circadian dysfunction throughout the course of neurodegeneration, and suggest strategies for the restoration of circadian rhythmicity by behavioral and pharmacological interventions that target the sleep-wake cycle. Circadian-based interventions, such as supplemental light exposure (light therapy), has favorable effects on sleep-wake cycles, mood, and motor manifestations in neurodegenerative disorders. In this presentation we will discuss the role of the circadian system in the regulation of the sleep-wake cycle, and outline the implications of disrupted circadian time-keeping in neurodegenerative diseases.

[Curriculum Vitae]

Dr. Aleksandar Videnovic is an Associate Professor of Neurology at Harvard Medical School and Director of the Program on Sleep, Circadian Biology and Neurodegeneration at Massachusetts General Hospital. He specializes in movement disorders and sleep medicine, and holds a Master of Science degree in clinical research. Dr. Videnovic's clinical activities include the diagnosis and treatment of a wide spectrum of movement disorders and co-existent sleep dysfunctions associated with these disorders. Dr. Videnovic's research is focused on clinical investigations in movement disorders. His ongoing research programs investigate the interface of sleep, circadian biology and neurodegeneration, with an emphasis on movement disorders and REM Sleep Behavior Disorder. His other research areas of interest are clinical trials in movement disorders. Dr. Videnovic's research has been supported by NIH/NINDS, Michael J Fox Foundation for Parkinson's Research, National Parkinson Foundation, American Brain Foundation and Parkinson's Disease Foundation.

IE-01-2 Restless Legs Syndrome in Neurological Disorders

○ Keisuke Suzuki

Department of Neurology, Dokkyo Medical University, Japan

Restless legs syndrome (RLS) is a sensorimotor disorder characterized by abnormal sensations and the urge to move the legs. The essential features of RLS are the urge to move the legs, occurrence or worsening at rest at night, in which movement gives partial or total relief of the symptoms. Because of the diurnal fluctuation of leg symptoms, patients commonly report difficulty initiating or difficulty maintaining sleep. Patients with RLS frequently have periodic limb movement in sleep, which also causes sleep fragmentation. Moreover, RLS can be seen in several neurological diseases, including Parkinson's disease, peripheral neuropathy, and migraines, and it may develop following a stroke. Importantly, neurological diseases can cause a secondary form of RLS or co-occurrence with RLS, whereas neurological diseases/conditions can produce symptoms resembling RLS (RLS mimics). Furthermore, RLS variants in which patients show restriction or predominant involvement of regions (face, arms, abdomen, etc.) other than the legs have been reported. Dopaminergic agents and alpha-2 delta ligands are effective for RLS symptoms. In this presentation, the diagnosis and management of RLS and its relationship to neurological diseases will be discussed.

[Curriculum Vitae]

PROFESSIONAL EXPERIENCE

2001-2003	Resident, Dokkyo Medical University Hospital
2003-2007	Postgraduate Medical Course (Neurology) in Dokkyo University School of Medicine Received Doctor of Philosophy in March, 2007.
2007-2008	Assistant, Department of Internal Medicine, Dokkyo Medical University Koshigaya Hospital
2008-2010	Research fellow, Section of Investigative Medicine, Imperial College London, London, UK
2010-2012	Assistant, Department of Neurology, Dokkyo Medical University
2012-2017	Assistant Professor, Department of Neurology, Dokkyo Medical University
2017-	Associate Professor, Department of Neurology, Dokkyo Medical University

BOARD CERTIFICATION

2007	Board certified neurologist of the Japanese Society of Neurology
2011	Fellow of the Japanese Society of Internal Medicine (FJSIM)
2012	Certified physician of sleep medicine, JSSR
2012	Stroke specialist certified by Japan Stroke Society
2015	Headache specialist certified by Japan Headache Society

IE-01-3 Symptomatic Narcolepsy and Hypersomnolence with Orexin Deficiency○ Takashi Kanbayashi^{1,2}, Aya Imanishi¹, Yuki Omori¹, Yohei Sagawa¹, Kazuhisa Yoshizawa¹, Taisuke Ono¹, Yuya Takahashi¹, Masahiro Takeshima¹, Ko Tsutsui¹, Tetsuo Shimizu^{1,2}

¹ Department of Neuropsychiatry, Akita University Graduate School of Medicine, Japan, ² International Institute for Integrative Sleep Medicine (WPI-IIS), University of Tsukuba, Japan

The symptoms of narcolepsy can occur during the course of other neurological conditions (i.e. symptomatic narcolepsy). We define symptomatic narcolepsy as cases that meet the International Sleep Disorders Narcolepsy Criteria, which are also associated with a significant underlying neurological disorder that accounts for excessive daytime sleepiness (EDS) and temporal associations. By 2005, we counted 116 symptomatic cases of narcolepsy reported in the literature. As several authors previously reported, inherited disorders (n = 38), tumors (n = 33), and head trauma (n = 19) were the three most frequent causes for symptomatic narcolepsy. A review of these cases (especially those with brain tumors), illustrates a clear picture that the hypothalamus is most often involved. Reduced CSF orexin-A levels were seen in most symptomatic narcolepsy cases of EDS, with various etiologies including brain tumors, head trauma, and immune-mediated neurological conditions, such as neuromyelitis optica (NMO), and EDS in these cases was sometimes reversible with an improvement of the causative neurological disorder and an improvement of orexin status. It was also noted that some symptomatic EDS cases with Parkinson diseases and thalamic infarction were observed, but were not linked with orexin ligand deficiency. In this presentation, we first provide an overview of cases of symptomatic narcolepsy and EDS and then extend our discussions to the roles of the orexin system in EDS disorders associated with various neurological conditions.

[Curriculum Vitae]

Positions and Employment

1990-1992	Resident in Neuropsychiatry, Akita University School of Medicine
1992-1998	Ph.D program, Akita University School of Medicine
1994-1996	Post-doctoral Research Fellow, Stanford University School of Medicine.
1998-2006	Assistant Professor, Akita University School of Medicine
2006-Present	Associate Professor, Akita University School of Medicine

Other Experience and Professional Memberships:

Japanese Society of Sleep Research
Sleep Research Society (USA)
Society for Neuroscience (USA)
Japanese Society of Psychiatry and Neurology

AWARDS

2016	Award of Hishikawa foundation
2013	Award of Japanese Society for Hydrocephalus and CSF Disorders
2013	Award of Research Group of Schizophrenia
2006	Award of Hishikawa foundation

My main work is CSF orexin measurements for CNS disorders including narcolepsy and hypersomnolence.

IE-01-4 How could we make a proper diagnosis of RBD in Japan ?



○ Naoko Tachibana^{1,2}

¹ Center for Sleep-related Disorders, Kansai Electric Power Hospital, Japan, ² Division of Sleep Medicine, Kansai Electric Power Medical Research Institute, Japan

REM sleep behavior disorder (RBD) was described by Schenck and his colleagues for the first time in 1986. It was classified as parasomnia occurring exclusively during REM sleep. Since then, sleep researchers have been fascinated with this disorder, hoping it would serve as a cue to solve the mechanism of the dream, if combined with the knowledge of REM sleep physiology obtained through animal experiments. In 1990's, it was already known that RBD was seen in the patients with neurodegenerative disorders. Some years later, the accumulated evidence has shown that RBD often precedes other symptoms and signs of synucleinopathies such as Parkinson's disease, dementia with Lewy bodies (DLB), and multiple system atrophy. In 2017, finally RBD has been incorporated with the revised clinical diagnostic criteria of DLB as one of the core clinical features. Through these circumstances, neurologists cannot avoid the situation to make an early diagnosis of RBD. Although video-polysomnography is required for a definite diagnosis of RBD, PSG confirmation is not realistic in Japan at present where sleep medicine practice does not yet meet the standard of western countries. In effort to create the alternate tools to diagnose RBD, various RBD screening questionnaires have been developed. It should be borne in mind, however, that they only enable a "probable RBD" diagnosis. While certain types of questionnaires show high specificity and sensitivity for RBD, we always think of the possibility that all does not lead to synucleinopathies that goes bump in the night. In order to avoid misdiagnosis and mistreatment, we should have the knowledge about secondary RBD due to narcolepsy, substance use/abuse or abrupt withdrawal, and structural brain lesions as well as RBD-mimic disorders such as obstructive sleep apnea and periodic leg movements during sleep.

[Curriculum Vitae]

Dr. Naoko Tachibana is Director of Center for Sleep-related Disorders in Kansai Electric Power Hospital and Chief Scientist of Division of Sleep Medicine, Kansai Electric Power Medical Research Institute in Osaka. She firstly started her career as a psychiatrist, and later after three year stay in Maudesly Hospital and Queen Square from 1989 to 1991, she changed her career into neurology. The experience in two hospitals in London made her lifetime interest in the boarderland between two specialties. As sleep is definitely situated in this field, she had clinical trainings in Stanford Sleep Clinic and Sleep HealthCenters affiliated to Brigham and Women's Hospital in Boston. She obtained a status of International Sleep Specialist in 2001, and RPSGT in 2004. Since then her main interests have been movement / behavior disorders related to sleep as research, but during recent ten years her activity involved education of sleep technologists and development of efficient sleep lab system in the Japanese general hospital setting. She founded non-profit organization named Osaka Sleep Health Network with her colleagues in 2004. She is currently President of Integrated Sleep Medicine Society Japan.

5月24日 (木) 15:20 ~ 17:20

第11会場 (ロイトン札幌2F クリスタル・ルームA)

24
日

Chairs : Mitsutoshi Yamamoto
Takamatsu Neurology Clinic, Japan
Francisco Cardoso
UFMG, Brazil

《Objective》

It is essential knowledge about secondary movement disorders caused by drugs, various medical diseases including not only neurodegenerative disorders, but also infectious and autoimmune diseases. We learn phenomenology of MD, and how to diagnose and treat through video cases. This is essential for neurologists and physicians at daily clinical practice.

IE-02-1 Movement Disorders
in Infectious Disorders



○ Francisco Cardoso
UFMG, Brazil

Movement disorders related to infections are often characterized by hyperkinesias, with Sydenham's Chorea (SC) being the prototype of this group. Parkinsonism after the epidemic of Von Economo's Encephalitis Lethargica is the best known post-infectious hypokinetic disorder. Post-infectious movement disorders are more common in underdeveloped regions, but they are also found in the developed world. In some instances movement disorders result from direct invasion of the CNS. This is the case of chorea-ballism in HIV+ individuals with opportunistic infections. In other instances, such as SC, the movement disorders result from an auto-immune mechanism. Up to 50% of HIV+ subjects may develop movement disorders such as parkinsonism, tremor and others. A small proportion of patients with Japanese Encephalitis will present with dystonia and/or parkinsonism. An evidence of interplay between infections and auto-immunity is chorea post-herpes simplex encephalitis which results from anti-NMDAR antibodies. Post-viral auto-immune movement disorders include opsoclonus-myoclonus-ataxia as well as cerebellar ataxia. Despite the decline of its incidence, SC remains as the most common cause of acute chorea in children worldwide. Currently there is a global resurgence of syphilis with a few patients developing chorea and other movement disorders. Tuberculosis, an endemic disease in underdeveloped areas of the world, may be associated with tremor, chorea and other hyperkinetic disorders. Finally, neurocysticercosis remains as a major public health issue in many areas of Asia, Latin America and south of the USA. Parkinsonism and chorea have been reported in some subjects with this parasitic disorder. Management of movement disorders related to infections involves treatment of the etiological agent, the movement disorder phenomena as well as, in some instance, immunomodulatory measures.

【Curriculum Vitae】

Dr. Cardoso, a Brazilian Neurologist, is Professor of Internal Medicine - Neurology at the Medical School of the Federal University of Minas Gerais (UFMG) in Belo Horizonte, MG, Brazil. He obtained his MD at the Alagoas School of Medical Sciences in 1986, did his Neurology Residency at UFMG and his movement disorders training at Baylor College of Medicine in Houston, TX, USA under the supervision of Joseph Jankovic MD. He is a clinician with particular interest in the investigation of infectious-induced auto-immune choreas, epidemiology of parkinsonism and genetics of movement disorders. He is one of the discoverers of the DYT16 gene. He has authored more than 200 peer reviewed papers and 110 book chapters. He is Honorary Member of the Japanese Neurological Society, Fellow of the American Academy of Neurology and has had a long career in the International Parkinson and Movement Disorders Society (MDS). He has been Secretary of MDS, Chair of the MDS Pan-American Section and is currently the Chair of the MDS Publications Oversight Committee.

5月24日 (木) 15:20 ~ 17:20

第11会場 (ロイトン札幌2F クリスタル・ルームA)

24
日教育
プ
ロ
グ
ラ
ム**IE-02-2 Movement disorders in autoimmune diseases**

○ Takahiro Iizuka

Department of Neurology, Kitasato University School of Medicine, Japan

A variety of movement disorders have been known to develop in autoimmune disorders, and those may be associated with primary immune-mediated mechanism or as a result of tissue destructions of the brain, such as demyelination, cellular inflammations, antibody-mediated complement activation, necrosis, or ischemia due to vascular compromise, or adverse effect of the drugs used in autoimmune disorders. After the discovery of a series of autoantibodies against neuronal cell-surface antigens and synaptic proteins (NSA antibodies), it is now clear that some of the involuntary movements can be caused by autoantibody-mediated synaptic alteration of the brain. Tissue destructions responsible for involuntary movements are usually seen on brain MRI, thus it is easy to identify the lesions; however, it is often difficult to identify or reveal brain lesions responsible for autoantibody-mediated movement disorders on MRI. Such MRI-negative involuntary movements may be the first sign of treatment-responsive autoimmune synaptic encephalopathy or encephalitis, thus it is clinically important to recognize immune-mediated movement disorders in the early stage of the disease to initiate prompt immunotherapy and improve the outcome. In this lecture, I will mainly focus on autoantibody-mediated movement disorders though synaptic alteration, including orofacial-limb dyskinesias in anti-NMDA receptor encephalitis, chorea and faciobrachial dystonic seizure associated with Lgi1 antibodies, progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus (PERM) or stiff-person spectrum disorders (SPSD) associated with glycine receptor antibodies, and eye movement disorders with NSA antibodies.

[Curriculum Vitae]

Education:
04/1987 Graduate: Kitasato University School of Medicine
04/1994-03/1996 Research Fellow: UT Southwestern Medical Center at Dallas, TX, USA
04/1998 Assistant Professor: Kitasato University School of Medicine
07/2015 Associate Professor: Kitasato University School of Medicine

Main research: Autoimmune encephalitis, MELAS, Familial hemiplegic migraine, and Cryptogenic new-onset status epilepticus (NORSE)

IE-02-3 Movement disorders in metabolic disorders

○ Yasushi Shimo

Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine, Japan

Metabolic disorders represent vast, diverse collection of disease. In this category, it includes inborn errors of metabolism (block at some point of the normal metabolic pathway by a defect of specific enzyme), endocrinological disorders, liver or renal disease. These metabolic disorders often cause several kinds of involuntary movements such as tremor, chorea, myoclonus, dystonia, and parkinsonisms. Among of them, most common causes are liver or renal failure. In inborn errors of metabolism, an onset of symptoms is generally in childhood, however, present in an adult is not exceptional. Neuropathy and coma in endocrinological disorder are well described, however, movement disorder can also occur in this situation. Liver or renal failure frequently cause encephalopathy but also cause movement disorders such as asterixis. Acquired hepatocerebral degeneration and Wilson's disease (Hepatolenticular degeneration) is known to cause parkinsonism. In this symposium, I will mainly focus on movement disorders in metabolic disease in adult and review its phenomenology and pathophysiology using some typical image/video of involuntary movements in metabolic disease.

[Curriculum Vitae]

EMPLOYED BY: Juntendo University, School of Medicine, Tokyo, Japan
Current Position: Associate Professor
Education:
1994 Graduated from Juntendo University, School of Medicine (MD)
Residency in Neurology at Juntendo University Hospital
1998-2002 PhD course in Medical Science (2002 PhD degree) . Department of Physiology, Juntendo University, School of Medicine (Professor Okihide Hikosaka)
2002-2004 Post-doctoral fellow in Department of Neurology, Emory University, Atlanta, USA (Professor Mahlon.R. DeLong and Thomas Wichmann)
2004-2009 Assistant Professor, Department of Neurology, Juntendo University, School of Medicine
2009- Current position
Memberships: Japanese Society for Neurology, Society for Neuroscience, Movement Disorder Society

IE-02-4 Drug induced
movement disorders

○ Eduard Tolosa

Emeritus Professor at the university of
Barcelona, Spain

Many pharmacological agents may induce a variety of movement disorders, including dystonia, tremor, parkinsonism, myoclonus and dyskinesia, with an acute, subacute or more chronic time course. Motor symptoms may be isolated or part of a more extensive cerebral or systemic condition, such as the neuroleptic malignant syndrome or the serotonin syndrome. Drug-induced movement disorders share a number of features that should make them easy to identify, including a clear temporal relationship between medication initiation and symptom onset, a dose-effect, and, with the exception of tardive syndromes, complete resolution after discontinuation of the offending agent. Diagnosis relies on a thorough medication history. Medications commonly involved include dopamine receptor blockers, antidepressants and anti-epileptics, among many others. Mechanisms underlying drug-induced movement disorders involve blockade, facilitation or imbalance of dopamine, serotonin, noradrenaline and cholinergic neurotransmission in the basal ganglia.

In my talk I shall review the various tardive syndromes and will also comment on the those drug induced movement disorders that typically develop as an acute (hours to days) or subacute (days to weeks) event including acute dystonic reactions, akathisia, drug-induced hyperkinesias and movement disorders associated with the use of recreational drugs.

[Curriculum Vitae]

Eduardo Tolosa obtained his MD degree from the University of Barcelona and received his neurological training at the University of Minnesota in Minneapolis. He is a founding member and past President of the Movement Disorder Society. He is also past President of the Spanish and of the European Neurological Society. He is the recipient of the American Academy of Neurology 2014 Movement Disorders Research Award. Prof. Tolosa is currently Vice Director of Research of the Centro de Investigación en Red de Enfermedades Neurodegenerativas at the Instituto de Salud Carlos III in Spain and Emeritus Professor at the University of Barcelona. Professor Tolosa's research interests are in movement disorders. He was involved in pioneering studies defining the mechanisms underlying levodopa-related motor fluctuations and the role of DAT SPECT in the diagnosis of Parkinson disease and his team has been among the first in Europe to evaluate the efficacy of novel therapeutic strategies for Parkinson's disease, such as subthalamic nucleus stimulation, subcutaneous dopamine agonist infusions and intraduodenal infusions of levodopa. Areas of current research include assessment of non-motor symptoms in asymptomatic carriers of Parkinson-associated genetic mutations and the study of diagnostic biomarkers in premotor Parkinson disease.

5月25日 (金) 13:45 ~ 15:15

第11会場 (ロイトン札幌2F クリスタル・ルームA)

Chair : Yasushi Shimo

Department of Neurology, Juntendo
University School of Medicine, Japan

《Objective》

In Japan, functional neurosurgery for movement disorders began in the 1950s with pallidotomy or thalamotomy. This has since evolved into subthalamic or pallidal deep brain stimulation, and in recent years focused ultrasound surgery has also been tried for clinical use. Furthermore, its application to psychiatric disorders is also being studied abroad. It is important for neurologists to be fully aware of what kind of functional neurosurgical treatment is being used for movement disorders. This program aims to review the latest in functional neurosurgical treatment for movement disorders by two experts in this field.

IE-03-1 Foremost Lines
of Functional
Neurosurgery○ Takaomi Taira,
Shiro HorisawaDepartment of Neurosurgery, Tokyo Women's Medical
University, Japan

Functional neurosurgery has tremendously progressed over the past 20 years. This was partly due to introduction of chronic electric stimulation of a deep brain structure (deep brain stimulation: DBS), and this well-established for various types of movement disorders such as Parkinson disease and dystonias. DBS opened a new era in functional neurosurgery due to its reversibility and adjustability. However, life-long implantation of DBS has negative impacts on patients' emotion like fear about malfunctioning and restriction of daily life. Device related complications are not rare in DBS. Traditional radiofrequency lesioning (RFL) of a small brain target is resurging to cover the negative aspects of DBS. RFL used to be regarded as more risky than DBS based on the data obtained before the era of MR imaging and computer technologies. Precise imaging of the brain and the use of computer planning like trajectory view made RFL more accurate, reliable, and safe. Furthermore, a new technology called MR-guided transcranial focused ultrasound treatment (FUS) became available, which enabled non-invasive destruction of abnormal neural circuit in a deep brain structure. Such treatment are now being used for control of intractable movement disorders, refractory pain, epilepsy, psychiatric disorders, and so on. As the majority of audience of this symposium are not functional neurosurgeons, I will show as many comprehensive clinical examples as possible to facilitate understanding recent advances and foremost lines in functional neurosurgery

[Curriculum Vitae]

Clinical Professor
Director of Stereotactic and Functional Neurosurgery,
Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan

Board/Faculty member
The World Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery
(2005–2009 Secretary, 2009–2014 President)
The Japanese Society of Neurosurgery
The Japanese Congress of Neurological Surgeons
The Japanese Society for the Study of Pain
The Japanese Society for Stereotactic and Functional
Neurosurgery (2011-12 President)

Position held
2000-present Director of functional neurosurgery, Department of
Neurosurgery, TWMU
1992-1998 Clinical instructor, Department of Neurosurgery,
TWMU
1991-1992 Research fellow, University of Amsterdam,
1988-1991 Registrar in neurosurgery, University of
Birmingham, Birmingham, UK
1982-1988 Resident in neurosurgery, Tokyo Women's Medical
University
1982 Graduated from Kobe University, School of
Medicine, M.D.

25
日教育
プ
ロ
グ
ラ
ム

5月25日 (金) 13:45 ~ 15:15

第11会場 (ロイトン札幌2F クリスタル・ルームA)

IE-03-2 Current development of functional neurosurgery and its target disorders



○ Kazumichi Yamada

Professor, Department of Functional Neurosurgery,
Kumamoto University Hospital, Japan

Deep brain stimulation (DBS) is a non-lesional, reversible, and adaptive treatment method that delivers current pulses into dysfunctional brain structures. In conjunction with the progress of DBS devices, a number of treatment results have been accumulated. On the other hand, a recent advent of new incisionless technique called "transcranial focused ultrasound surgery (FUS)" facilitates reevaluation of ablation surgery. [Parkinson's disease (PD)]: DBS is generally ineffective for levodopa-unresponsive motor symptoms. However, in such cases with limited dose of anti-parkinsonian medications, motor function may be improved by levodopa-challenge test, even if levodopa responsiveness is lacking with the conventional daily dose. While there are two major targets as DBS treatment, i.e., the subthalamic nucleus (STN) and the globus pallidus internus (GPI), it is currently difficult to decide superiority of two targets. The pedunculopontine nucleus (PPN) is expected to be a target that can improve levodopa-resistant axial symptoms. Its side effects may be reduced by directional steering that can control current diffusion to neighboring structures. [Dystonia]: The effect of GPI-DBS has been established statistically, but the postoperative improvement varies across patients and studies. The patient characteristics that predict their treatment outcomes are discussed. [Essential tremor]: The thalamic ventrointermediate (Vim) nucleus is the major target for DBS and FUS. Because of possible side effects such as irreversible dysphagia or dysarthria, bilateral FUS-thalamotomy is not recommended at present. [Rare involuntary movements]: DBS can be applied for rare involuntary movements including Lance-Adams syndrome, Holmes' tremor, ballismus, and dystonia secondary to neurodegenerative diseases, and ballismus. [Conclusions] Adaptive optimization based on disease and patient properties is necessary while promoting development of DBS through introduction of new technology.

[Curriculum Vitae]

Education:

March 1982 Kumamoto Prefectural Amakusa High School, Japan
March 1989 School of Medicine, Kumamoto University
March 1997 Graduate School of Kumamoto University (Ph.D in Medicine)

Experience:

April 1989 - May 1991 Resident, Department of Anesthesiology, Kumamoto University
June 1991 - March 1997 Clinical Fellow, Department of Neurosurgery, Kumamoto University
April 1997 - March 2000 Medical Staff, Department of Neurosurgery, Kumamoto City Hospital
April 2000 - March 2002 Head Physician, Department of Neurosurgery, Miyazaki Prefectural Nobeoka Hospital
April 2002 - March 2006 Clinical Fellow, Department of Neurosurgery, Kumamoto University
April 2006 - June 2008 Assistant Professor, Department of Neurosurgery, Kumamoto University
July 2008 - March 2013 Specially Appointed Associate Professor, Department of Functional Neurosurgery, Kumamoto University Hospital
April 2013 - Present Specially Appointed Professor, Department of Functional Neurosurgery, Kumamoto University Hospital

Chair : Masaaki Niino

Department of Clinical Research, Hokkaido
Medical Center, Japan

《Objective》

Multiple sclerosis (MS) is a common inflammatory and demyelinating disease of the central nervous system with progressive neurological dysfunction. Although MS is not a curable disease, there has been striking progress on treatments for MS, especially in disease modifying therapies (DMTs), which are effective for reducing the clinical relapses, slowing the progression of physical disability, and reducing brain atrophy as shown by MRI. On the other hand, MS is clinically heterogeneous, and consequently, responses to several kinds of MS therapies are also heterogeneous. It is important to identify the most appropriate treatment with the minimum side effects for each patient. On this session, Prof. Tsai will discuss recent progress and a real-world on therapeutic approaches for MS.

IE-04-1 Therapeutic Approach
of Multiple Sclerosis○ Ching-Piao Tsai^{1,2}¹ Taipei Beito Hospital, Taiwan, ² National
Yang Ming University, Taiwan

Multiple sclerosis (MS) is the most common immune-mediated inflammatory demyelinating disease of the central nervous system and the pathology is characterized by multifocal areas of demyelination with loss of oligodendrocytes and astrogliosis, meanwhile, axonal injury is increasingly recognized as a prominent pathologic feature of MS.

Disease-modifying therapies have shown beneficial effects in patients with relapsing MS, including reduced frequency and severity of clinical attacks. These agents appear to slow the progression of disability and the reduce accumulation of lesions within the brain and spinal cord. Since 1993, for the first time, with the approval of disease-modifying agent for MS, then the field has greatly expanded, with more than 10 therapies currently approved to treat MS. Natalizumab (Tysabri), Mitoxantrone, Fingolimod (Gilenya), Teriflunomide (Aubagio), Dimethyl fumarate (Tecfidera). Some of the emerging therapies, including alemtuzumab, daclizumab, rituximab, ocrelizumab, laquinimod etc. These treatments are effective to reduce relapses, lesions on MRI, and slow disability as well.

Despite these medications some patients continue to have exacerbations and deteriorated disability, therefore, new molecules with novel mechanisms of action and targets are being explored. These agents could have greater efficacy without significant safety concerns. As more aggressive therapies are available to treat MS, in the future, we may combine therapies with different mechanisms after delicate clinical trials. Neuroprotection and repair definitely are another issues for the future treatment of MS treatment and will be very exciting.

[Curriculum Vitae]

Professor Ching-Piao Tsai is currently the Superintendent, Taipei Beito health promoting hospital and was Section Chief of the Neurological Institute at Taipei Veterans General Hospital, National Yang-Ming University, Taipei, Taiwan. He is also Clinical Professor at the National Defense Medical School, Taiwan.

Prof. Tsai graduated with his MD degree from China Medical University, Taichung, Taiwan. After successfully completing his internship and residency, Prof. Tsai went on to pursue his academic research interests as a Research Fellow in leading institutions overseas including: the University of Sydney, Australia, where he obtained his Master of Medicine degree; Virginia University, USA; and at Utano National Hospital, Kyoto, Japan.

His current research interests lie in the areas of demyelinating disorders, acute neurological syndrome and motor neuron disease. Prof. Tsai has won numerous awards and accolades for his scholarly achievements and clinical endeavors, including garnering the Outstanding Researcher Award of the National Science Council of Taiwan four times.

Prof. Tsai is an office-bearer and member of many distinguished professional societies and organizations. He is the former President of the Asian and Oceanian Association of Neurology, as well as being Past President of the Taiwan Neurological Society, where he is currently Chief Supervisor and National Delegate.