

プレナリー

大会長講演

日本神経学会2019年度学会賞受賞者講演

特別科学文化講演

特別講演01, 02, 03, 04

WFN Special Lecture

9月1日(火) 13:45 ~ 14:15 第03会場 メインホール(岡山コンベンションセンター 3F コンベンションホール)

座長: Peter St. George-Hyslop Tanz Centre for Research In Neurodegenerative Diseases,
University of Toronto, Canada

Pr-1

脳神経内科疾患の病態解明と脳保護療法の開発展開

阿部 康二

岡山大学脳神経内科



内科研修医時代に常に不満を感じていた脳卒中急性期治療について、その原因がその病態を知らないためであることを自覚し、大学院に進み脳卒中急性期の基礎病態を酸化ストレスの観点から生化学的解明と新しい治療方法の開発に取り組んだ。留学先のハーバード大学では遺伝性アルツハイマー病のgene huntingを目指したが、当時は成功することが出来なかった。しかし帰国後にこのneurogeneticsの方法論は遺伝性筋萎縮性側索硬化症(ALS)に応用することが出来、1994年にSOD1遺伝子異常の発見に結びついた。SOD1も酸化ストレスから生体を防御するシステムである。

中枢神経(脳と脊髄)は高エネルギー産生臓器であると共に、その機能実現のために多価不飽和脂肪酸が最も多いため、元々酸化ストレスに弱い臓器である。そのため脳の病気は老化と関連が深いものが多く、脳卒中やALS、アルツハイマー病、パーキンソン病などがその代表として有名である。時間の経過とともに起きる老化は地球上の生命すべてに与えられており、地球そのものあるいは宇宙ですらその運命から逃れることはできない。一方、酸素を有効活用して生命を享受している全ての生命は、誕生の瞬間から酸素毒性の十字架も同時に背負って生きて行くことに運命づけられている。時間と酸化ストレスという二つの要素で進行して行く老化を抑えるには、時間を止め酸化ストレスを抑えることが重要である。

演者は長年このような酸化ストレスと脳障害の研究に関わって来て、脳卒中の基礎的研究は2001年のエダラボンの世界初脳保護薬として医療現場に還元され今日に至っている。その後2015年にはこれまた世界初ALSの脳脊髄保護療法として適応追加となった。2019年に新しく発見したアルツハイマー病の血清biomarkerは脳内炎症や血液凝固系に関与することを明らかにし、また抗酸化物質mixサプリメントTwendeeXによる基礎研究ならびに臨床試験も成功し、抗酸化療法のtranslational researchは認知症の分野にまで拡大発展して来ている。パーキンソン病の補助的治療法としての脳保護療法にも期待が集まっている。

【略歴】

- 1956(昭和31)年 宮城県生まれ
- 1981(昭和56)年 東北大学医学部 卒業
- 1987(昭和62)年 東北大学大学院 修了(医学博士)
- 1988(昭和63)年 アメリカ合衆国ハーバード大学神経内科学教室 留学
- 1989(平成元)年 東北大学医学部助手に採用(留学中)
- 1990(平成2)年 アメリカ合衆国留学より帰国(助手)
- 1995(平成7)年 東北大学医学部附属病院講師
- 1996(平成8)年 東北大学医学部助教授
- 1998(平成10)年 岡山大学医学部教授、現在に至る。

9月1日(火) 13:45 ~ 14:15 第03会場 メインホール(岡山コンベンションセンター 3F コンベンションホール)

座長 : Peter St. George-Hyslop Tanz Centre for Research In Neurodegenerative Diseases,
University of Toronto, Canada

Pr-1

Neuroprotective therapy both for ALS and acute ischemic stroke

Koji Abe

Department of Neurology, Okayama University, Japan

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a progressive and fatal neurodegenerative disease caused by selective death of motor neurons. Among our own 390 ALS patients, 4.1% show familial ALS (FALS), in which 50% is associated with missense mutations of SOD1, 25% were TDP43 and FUS mutations, and 6.3% is an optineurin mutation. Although the underlying mechanism of ALS has not yet been fully clarified, several reports have implicated the involvement of oxidative stress under selective death of motor neurons in both ALS patients and animal models. Edaravone is a free radical scavenger, which is the first clinical drug for neuroprotection in the world which has been approved from 2001 in most ischemic stroke patients in Japan, and some of China and India.

A recent multicenter prospective double-blind placebo-control clinical trial with edaravone for ALS patients conducted in Japan showed a positive effect for delaying the clinical score (ALS FRS-R) during the 24 weeks of examination. Serious or critical adverse effect was not noted in this clinical trial. Of particular was that this clinical benefit of edaravone was shown as an add-on therapy after anti-glutamatergic riluzole. These data strongly suggest a potential underlying mechanism of oxidative stress in ALS and a clinical delay by a free radical scavenger. These translational studies on a free radical scavenger Edaravone allowed governmental permissions both for acute ischemic stroke after 2001 and for ALS after 2015. Edaravone was approved for ALS at 2015 in Japan, 2016 in Korea, and 2017 in USA.

Edaravone scavenges hydroxyl radicals both in hydrophilic and hydrophobic conditions, and is especially useful in thrombolytic therapy with tissue plasminogen activator (tPA). Combination therapy of Edaravone with tPA greatly increased survival of stroke animals, reduced infarct size, and inhibited molecular markers of oxidative damage in lipid, protein and DNA. Use of Edaravone greatly reduced hemorrhagic transformation accompanied by tPA treatment, and may also extend therapeutic time window with tPA therapy for more than 4.5 hr in human stroke patients for preserving neurovascular unit (NVU). An intensive Edaravone therapy for 3 days now showed a favorable recovery in 3 European countries.

[Curriculum Vitae]

Professor Koji Abe is currently Professor and Chairman of Neurology at Okayama University Medical School in Japan. Professor Koji Abe has been publishing more than 750 papers on cerebral blood flow and metabolism and neurodegenerative diseases. His research interests cover many important fields of neurology especially in the mechanism of ischemic brain damage, gene and stem cell therapy, neuroprotection, and neuroimaging. He is the Congress Chair of Japan Neurology Meeting in Okayama City on May 20-23, 2020.

9月1日(火) 14:45~15:45 第03会場 メインホール(岡山コンベンションセンター 3F コンベンションホール)

座長: 戸田 達史 東京大学大学院医学系研究科神経内科学
阿部 康二 岡山大学医学部脳神経内科1
日

AW-1

稀少末梢神経疾患に対するドラッグ・リポジショニングによる新規治療開発



三澤 園子

千葉大学病院 脳神経内科学

POEMS症候群、ギラン・バレー症候群(GBS)はいずれも稀少末梢神経疾患であり、患者の生命と機能予後に大きく影響しうる疾患である。

POEMS症候群は形質細胞のモノクローナルな異常増殖と血管内皮増殖因子(VEGF)の過剰産生に伴い、脱髄性ニューロパチーをはじめ多彩な全身症状を来す。我々はサリドマイドの有効性と安全性をランダム化群間比較試験(RCT)で示した。本症候群において、RCTが成功したのは世界初である。また、自家移植、レナリドミド、ボルテゾミブ等の治療薬の有効性を示した。そのほか、新規診断基準の提唱、疾患活動性の評価(血清VEGF値)の確立等を行った。サリドマイド、VEGF測定(体外診断薬)に関しては、まもなく承認申請を予定している。

GBSでは、免疫グロブリン療法、血漿浄化療法の有用性が確立され、標準治療となっている。順調に回復する例もあるが、非常に重症化し後遺障害を残す例も一部に存在する。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とされる。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、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探索するためのRCTを行い、神経障害への有用性の可能性を示した。日本からGBSの新規治療についての臨床試験結果を、世界に先駆けて公表するのは初である。今後、実用化を目指す。

上記のサリドマイド、エクリズマブの開発とも、ドラッグ・リポジショニングによるものであり、新規治療の開発手段としてはハードルの比較的低い方法である。しかし、臨床医にとっては現実的な、新規治療開発の手段の一つである。今後も、臨床現場に必要な治療を、質の高いデータと共に届けていく研究に、引き続き従事したいと考える。

【略歴】

【学歴及び職歴】

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 神経内科学 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

【専門領域】

臨床神経生理学・末梢神経疾患・臨床試験・ボツリヌス治療

【受賞】

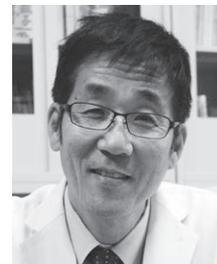
Brazier Award (国際臨床神経生理学会、2006年)、第52回 日本神経学会学術大会 優秀口演賞 (2011年)、第24回 日本神経免疫学会学術集会 学会賞 (2012年)、第110回 日本内科学会奨励賞 (2013年)
第8回 日本臨床神経生理学会 奨励賞 (2018年)、日本神経学会賞 学術部門 (2019年)、日本医師会医学研究 奨励賞 (2019年) など

9月1日(火) 14:45~15:45 第03会場 メインホール(岡山コンベンションセンター 3F コンベンションホール)

座長: 戸田 達史 東京大学大学院医学系研究科神経内科学
阿部 康二 岡山大学医学部脳神経内科

AW-2

遺伝性アミロイドポリニューロパチーの診断・病態解析・治療の実践と総合センターの設立と運営



安東由喜雄

長崎国際大学 アミロイドーシス病態解析学分野

アミロイドーシスは私がこの疾患の研究を始めた30数年前は10種類にも満たないアミロイド前駆物質しか知られていなかったが、その後研究が進み、現在は37種類もの異なるアミロイド原蛋白質が明らかにされ、アミロイドを形成し様々な病態を引き起こすことが解ってきた。

とりわけ超高齢化社会の到来と共に神経疾患関連のアミロイドーシスの重要性は増し、その病態解析、治療研究は大きく進歩し、まさに「21世紀の疾患」となっている。

アルツハイマー病は脳に老人斑と呼ばれるアミロイド塊が形成されることにより、いわゆる「アミロイドカスケード」が作動し、認知症を来すと考えられているし、それに付随しておこるアミロイドアンギオパチーも重要な病態・疾患となってきた。また、アミロイドの定義としては、細胞外にアミロイド線維が形成されることが必須条件であったが、パーキンソン病でみられる α シヌクレインが形成するレビー小体は細胞外に形成されるものの、線維を形成しており、アミロイドと同等の物質を形成することが解ってきた。

トランスサイレチンが引き起こすアミロイドーシスは遺伝的に変異した本蛋白質がアミロイドとなり末梢神経障害、心、腎、消化器、眼など全身の諸臓器が傷害される家族性アミロイドポリニューロパチー (familial amyloid polyneuropathy: FAP) (ATTRv アミロイドーシス) が知られていたが、世界ではポルトガル、スウェーデン、日本、本邦では熊本や長野に限局した病気と考えられてきた。しかし現在では様々なgenotype、phenotypeが明らかにされてきて、かなり広がりを持つ病気ではないかと考えられるようになってきた。更にwild typeのトランスサイレチンが高齢になると心臓や腱、靭帯にアミロイドを形成し臓器障害を引き起こす老人性全身性アミロイドーシス (senile systemic amyloidosis: SSA: ATTRwt アミロイドーシス) が超高齢化社会の到来と共に大きな疾患として取り上げられつつある。本疾患は心不全や不整脈に加えて、頸椎症、腰部脊柱管狭窄症、小径線維ニューロパチーなどを引き起こすため、神経疾患として重要である。こうした状況のなかで、熊本大学脳神経内科では、アミロイドーシスセンターを作り、診療サポートを行ってきた。最近の10年で診断依頼件数は4,000件を上回り、我が国の神経アミロイドーシスのみならずアミロイドーシス全般の診断・病態解析・治療法の開発に大きく貢献してきた。

【略歴】

昭和58年	熊本大学医学部卒業	平成23年-25年3月	先進医療担当副病院長
昭和61年-2年	熊本大学医学部大学院(第一内科、第2生化学)	平成24年 2月-	熊本大学大学院生命科学研究所 神経内科学分野教授
平成 5年	熊本大学医学部第一内科、助手	平成25年 4月-	熊本大学医学部医学科長兼任、副医学部長
平成 8年 4月	スウェーデン、ウメオ大学内科学教室、客員教授	平成28年 7月-	日本アミロイドーシス学会理事長
平成10年 4月	熊本大学医学部附属病院、中央検査部、助手	平成29年 4月-	熊本大学医学部長兼任、大学院生命科学研究所長、教育部長
平成11年11月	熊本大学医学部、臨床検査医学講座、講師		
平成15年 4月	熊本大学大学院医学薬学研究部、病態情報解析学講師	平成30年 3月-	世界アミロイドーシス学会長
平成18年 7月	熊本大学大学院医学薬学研究部、病態情報解析学教授	平成31年 4月-	長崎国際大学副学長、アミロイドーシス病態解析学分
平成19年-21年3月	先進医療担当副病院長	平成31年 4月-	長崎国際大学学長
平成19年-25年3月	本荘地区 RI センター長兼任		

9月1日(火) 14:45~15:45 第03会場 メインホール(岡山コンベンションセンター 3F コンベンションホール)

座長: 戸田 達史 東京大学大学院医学系研究科神経内科学
阿部 康二 岡山大学医学部脳神経内科

AW-3

神経感染症およびその関連領域における診療向上

亀井 聡

上尾中央総合病院 脳神経内科



神経系感染症と関連領域の診療向上として、(1)日本のデータに基づき細菌性髄膜炎および単純ヘルペス脳炎診療ガイドラインの作成およびその周知による診療向上、(2)診療向上委員会委員長として、神経系感染症および関連疾患の診療報酬の向上、および(3)臨床的解析から抗NMDA受容体脳炎の存在を初めて指摘し、その確立に寄与し、さらに自己免疫性脳炎における日本の抗体診断システムを構築した。疾患別に示す。

#1. 細菌性髄膜炎

診療ガイドライン2014を作成委員長として公表した。日本におけるガイドラインが必要との認識に立ち、日本の成人例リスク別起炎菌データを初めて調査(Takahashi K: Neurol Clin Neuroscience 2017)した。さらに、メロペネムの高用量が保険未適応であったので、成人例を対象に多施設前向き治験を組織し、その有用性と安全性を評価(Morita A: J Infect Chemother 2014)し認可された。

#2. 単純ヘルペス脳炎

診療ガイドライン2017を作成委員長として公表した。診断では、高感度PCRが必要であること(Kamei S: J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999)、またPCR定量結果と転帰は一致しないこと(Kamei S: Inter Med 2004;)を報告した。治療では、転帰影響要因の多変量解析から、世界で初めて臨床的に抗ウイルス薬とステロイドの併用が有用であることを明らかにし(Kamei S: J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005)、現在の米国や欧州のガイドラインにも反映されている。さらに、その機序がサイトカインカスケードの抑制にあること(Kamei S: Cytokine 2009)も明らかにした。なお、高感度PCRによるHSV検出は、平成28年度診療報酬で認可され、平成30年度増額された。

#3. 抗NMDA受容体脳炎

2007年にDalmau J教授により疾患概念が確定したが、その3年前に、精神症状で発症し、痙攣重責・中枢性低換気など特異な臨床像を呈し、遷延経過を示すが、長期予後は良好な11例を抽出し、統計的に有意差を持って、従来の脳炎と異なる臨床像を呈するNMDA受容体抗体を検出する独立疾患であると自験脳炎86例の臨床解析から明らかにし、世界で初めて本症の存在を日本学術会議主催のシンポジウムで提唱した。さらに、本症の全国調査を実施した(Kamei S: Inter Med 2009)。一方、本症が卵巣奇形腫以外の腫瘍でも発症することも報告(Hara M: J Neurol 2011)した。現在抗神経抗体の測定および神経抗体の有無を確認できるTissue based assayを構築した。

【略歴】

職歴:

昭和55年6月 日本大学医学部神経学教室入局
昭和61年10月~昭和63年 1月 米国エモリー大学およびCDCに留学。
平成 9年 3月~平成14年 2月 日本大学医学部神経内科 講師
平成14年 3月~平成19年 3月 日本大学医学部内科学系神経内科学分野助教授
平成19年 4月~平成22年 2月 同上 准教授
平成22年 3月~平成31年 3月 同上 主任教授
平成31年 4月~現在 同上 教授
上尾中央総合病院 神経感染症センター
センター長

●主要所属学会:

日本神経学会(名誉会員・前理事・代議員・編集委員会委員・広報委員会幹事)、
日本神経治療学会(理事・評議員・治療指針作成委員会委員・医療保険委員会委員)、
日本神経感染症学会(特別功労会員・前理事長)、日本薬物脳波学会(理事・評議員)

●診療ガイドライン作成委員・委員長

単純ヘルペス脳炎(日本神経治療学会・日本神経学会・日本神経感染症学会の3学会合同・2012-2019年作成委員会委員長)、細菌性髄膜炎(日本神経治療学会・日本神経学会・日本神経感染症学会の3学会合同・2011-2019年作成委員会委員長)

●その他活動:

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構専門委員

9月1日(火) 11:00 ~ 12:00 第03会場 メインホール(岡山コンベンションセンター 3F コンベンションホール)

座長: 水澤 英洋 国立精神・神経医療研究センター

CL-1

意識とは何か? 現代脳科学と古代インド仏教思想との対比

浅野 孝雄

医療法人聖心会



脳神経回路網の物理的プロセスと現象的な心・意識の関係は、近年精力的に探究されているものの未だ結論は得られていない。現在までに提起された数多くの意識理論のうち、カオス理論に立脚したW Jフリーマンの意識理論は、辺縁系を中心とする行動-知覚サイクルの働きが気づき・意識を生み出すとする点において顕著な特色を有する(浅野孝雄訳・「脳はいかにして心を創るのか」、産業図書、2011)。上掲書の翻訳中に私は、それが仏教心理学と多くの共通点を有していることに気付いた。現象的な心のプロセスについての内省的分析である仏教心理学は、現代の現象学者からも高く評価されている。したがって、もしそれらの主要なプロセスの間に体系的な対応が見出されたとすれば、それはフリーマン理論の正しさを支持する有力な根拠となる。さらにそれは、ブッダの言説の現代的意義のみならず、脳と心の関係についての包括的理解を可能ならしめるであろう。

このアプローチにおいて、ブッダの思想と現代脳科学の概念一言葉を同じ平面に置いて比較することがカテゴリー過誤に当たるかもしれないという懸念は、ブッダの思想の核心的概念である法(ダルマ)・縁起が現代科学における自然的プロセスという概念に対応するとしたRゴンブリッチの解釈(浅野孝雄訳・「ブッダが考えたこと」、サンガ、2018)によって払拭されている。この見地に立脚して比較を進めた結果、両者が明確な鏡像の対応を有することが見いだされた。この結果は、脳の物理学的プロセスと心のプロセスは本来一つのものであることを示唆している。こうして、物理学的言説と心的言説は心的因果と物理主義によって隔てられているとする従来の見解が打ち破られたのである(浅野孝雄著・「インド古代仏教と現代脳科学における心の発見」、産業図書、2014)。

従来、デカルト的二元論および観念論的/唯物論的一元論は、夫々に帰属する文化圏において、宇宙・自然・社会・個人を繋ぐ紐帯としての役割を果たしてきた。しかし、グローバル化の進行がこれらの異質な文化間の直接的接触と摩擦を急速に増大させたことによって、これらの世界観は夫々の文化圏における普遍的な意味・価値を失い、従って、まさにアノミーと呼ぶべき思想的・政治的混迷が世界を覆うようになったのである。本講演で示した心脳同一論は、この混迷を打開するような包括的一元論の構築に役立つことが期待される。

【略歴】

昭和18年、北海道北見市に生まる。同37年4月東京大学理科三類入学、43年東京大学医学部卒業、脳神経外科入局。同45年米国コネチカット州ハートフォード病院脳神経外科レジデント、同47年 スイス・チューリヒ州立病院にて脳微小手術研修。同49年日本脳神経外科学会専門医試験合格、同51年東京大学医学博士号試験合格。昭和49年~61年東大病院脳神経外科助手および講師。昭和61年埼玉医科大学教授(総合医療センター脳神経外科)。平成19~26年小川赤十字病院院長。同定年退職後、埼玉医科大学名誉教授。現在は川越市南古谷病院特別顧問、中村元東方学院講師。

所属学会: 日本脳神経外科学会、日本脳卒中学会、日本脳循環代謝学会、脳卒中の外科学会、日本脊髄外科学会。

賞罰: 昭和60年度東京部医師会医学賞受賞、平成9年度公益信託美原脳血管障害研究振興基金・美原賞受賞。

著書: 「脳虚血の病態学」、中外医学社、2003; 「脳科学のコスモロジー」、医学書院、2009; 「古代インド仏教と現代脳科学における心の発見」、産業図書、2014。

訳書: W. Freeman, 「脳はいかにして心を創るのか」、産業図書、2011; R. Gombrich, 「ブッダが考えたこと」、サンガ、2018。

9月1日(火) 14:45 ~ 15:45

第10会場(岡山県医師会館 2F 三木記念ホール)

Chair : Mikio Shoji

Geriatrics Research Institute and Hospital

1
日

SL-1

Roles of intrinsically disordered proteins in neuronal health and disease



Peter St. George-Hyslop¹, Ryuta Morihara^{2,3},
Tetsuro Murakami², Seema Qamar¹, Tuomas Knowles¹,
Michele Vendruscolo¹

¹ University of Cambridge, UK, ² University of Toronto, Canada, ³ Okayama University, Japan

Many proteins contain domains that are structurally intrinsically disordered (i.e. do not fold into unique 3-dimensional structures). Recent work on these proteins has revealed that they can reversibly transition ("condense") between monodispersed, liquid: liquid droplets ("oil and vinegar") and hydrogels ("Jelly desert") phases. This capacity underpins their ability to form transient 2-dimensional and 3-dimensional membraneless organelles inside cells (e.g. nucleolus, ribonucleoprotein (RNP) granules, pre- and post-synaptic densities (PSD)). A prominent class of such proteins are RNA binding proteins like FUS and TDP-43. These proteins can bind **selected** mRNAs and components of the RNA metabolism and translation machinery, and incorporate them within RNP granules. In neurons, these RNP granules are reversibly tethered to lysosomes by ANXA11, and are co-transported from the soma into the remote axonal termini. The mRNAs are then released to support local synthesis of a selected set of specialised synaptic proteins that differ from proteins expressed in the soma.

Recent work has shown that abnormal post-translational modifications (e.g. arginine hypomethylation) or inherited sequence variants in these proteins cause them to lose their ability to reverse the condensation process. Instead, they form irreversible aggregates that are visible in neuropathological specimens of patients with ALS and FTL. These aggregates are both poorly transported down axons and fail to release their mRNA cargo. The net effect is to reduce new protein synthesis in vulnerable synaptic compartments, leading to neurodegeneration.

Work is now focusing upon the mechanisms that regulate reversible biological condensation, especially on molecular chaperones and posttranslational modifying enzymes, which may be potential therapeutic targets.

Murakami, T. *et al. Neuron* 88, 678-690, (2015).

Liao, Y. C. *et al. Cell* 179, 147-164 (2019).

Qamar, S. *et al. Cell* 173, 720-734 (2018).

[Curriculum Vitae]

Professor Peter St George-Hyslop, OC, MD, FRCP(C), FMedSci, FRS
Professor St George-Hyslop has made major contributions to the understanding of the functional genomics of multiple human neurodegenerative diseases including Alzheimer disease, frontotemporal dementia and ALS. He has played a major role in cloning of genes associated with susceptibility to these disorders including APP, APOE, PS1, PS2, SORL1, TREM2 and several others. He has built protein structural, molecular, cellular and animal models of these disorders, and used them to explore candidate therapeutics including early work on anti-Abeta vaccines, inhibitors of Abeta aggregation, and inhibitors of gamma-secretase, and microglial modulators such as CSF1R inhibitors. He is currently University Professor in the Division of Neurology, Department of Medicine at The University of Toronto, and Professor of Experimental Neuroscience at the University of Cambridge. He has received numerous academic honours including election to the Royal Society of London, Royal Society of Canada, US National Academy of Medicine, the Order of Canada and the UK Academy of Medical Sciences, as well as the Howard Hughes International Scholar Award, Potamkin prize, Metropolitan Life Award, Dan David Prize, Ryman Prize, Zenith Award and Royal College of Physicians of Canada Gold Medal in Medicine.

8月31日(月) 15:15 ~ 16:15 第03会場 メインホール(岡山コンベンションセンター 3F コンベンションホール)

座長: 峰松 一夫 日本脳卒中協会 / 国立循環器病研究センター / 医療法人医誠会

SL-01-1

日本が今後目指すべき脳卒中研究・臨床の方向性

内山真一郎

山王メディカルセンター 脳血管センター



脳卒中の研究、診断、治療は絶え間なく進化してきたが、脳卒中・循環器病対策基本法が成立し、脳卒中医療は全ての面で今後飛躍的な進歩が期待される。脳卒中センターの施設認定制度も開始され、令和元年は脳卒医学にとって新たな出発の年となった。脳卒中センターの中心に位置する血栓回収療法と血栓溶解療法の治療時間枠は拡大され、恩恵を受ける患者の増加が期待されるが、その需要に答えるには遠隔医療の普及と神経内科医の積極的な関与が望まれる。現時点で血栓回収療法の適応は大血管閉塞に限定されているが、小血管まで変幻自在に通過できるロボットも開発され、これまでアクセスできなかった小血管の血栓溶解や血栓回収ができるようになるかもしれない。また、回収された血栓の組成を解析する研究が盛んになっており、血球やフィブリンの組成比の定量化に始まり、接着分子や血管内皮との相互作用の解析、さらにはゲノミクスやプロテオミクスを駆使した血栓の発生機序に迫る解析は治療の適応決定や転帰の改善に有用であり、原因不明の脳梗塞の病因解明にも寄与することが期待される。日本の医療経済は少子高齢化で危機的状況にあり、脳卒中医療も治療から予防に重点が移されるのは必然の流れである。米国では2015年の大統領宣言によりprecision medicineが国家的プロジェクトとして推進され、このトレンドは世界的潮流となっている。Precision medicineの実現にはゲノムビッグデータ解析が必須であり、日本のバイオバンクや脳卒中データベース研究も参加した国際脳卒中遺伝学コンソーシアム(MEGASTROKE)は多因子疾患である脳卒中感受性遺伝子を次々と明らかにし、新たな創薬による人種差を含めた個別化医療の推進が期待されている。脳卒中急性期の血流再開療法に比べて脳卒中後の機能回復を促進する治療は遅れていたが、脳梗塞に対する細胞治療・再生医療が研究段階から治験の段階へと進み、その成否が注目されている。また、脳卒中のリハビリテーションはロボット工学、脳刺激、brain machine interfaceといった、人口知能も活用した技術の進歩により今後大きな進展が期待される。ただし、これらの機能回復療法の効果は、自然経過による機能回復と区別するため無作為比較対照試験により科学的に検証する必要がある、学会や論文を通じた情報公開なしに安易に申請や承認が行われるべきではない。

【略歴】

1974年北海道大学医学部卒業、1981年米国メイヨークリニック血栓症研究室研究員、1987年東京女子医科大学神経内科講師、1995年同助教授、2001年同教授、2008年同主任教授、2009年同脳神経センター所長、2014年国際医療福祉大学臨床医学研究センター教授、山王病院・山王メディカルセンター脳血管センター長、東京女子医科大学名誉教授

学会役員: 日本神経学会・日本脳卒中学会・日本血栓止血学会・日本脳神経超音波学会・日本脳ドック学会名誉会員、日本栓子検出と治療学会前理事長
海外学会役員: 米国心臓協会脳卒中評議会評議員、欧州脳卒中機構評議員、アジア太平洋脳卒中機構学術委員

学術雑誌編集: 「Stroke」編集委員、「Cerebrovascular Diseases」編集委員

その他の役職: 医薬品医療機器総合機構(PMDA) 専門委員、国立病院機構臨床研究推進委員

学会会長歴: 日本栓子検出と治療学会(2001年)、日本脳ドック学会総会(2006年)、日本脳神経超音波学会総会(2008年)、日本脳卒中学会総会(2011年)、日本血栓止血学会学術集会(2012年)、アジア太平洋脳卒中学会(2012年)、国際TIA/ACVS会議(2013年)、日本脳血管・認知症学会(2017年)

特別講演 02

Jp

8月31日(月) 16:15 ~ 17:15 第03会場 メインホール(岡山コンベンションセンター 3F コンベンションホール)

座長: 梶 龍児 独立行政法人国立病院機構宇多野病院

SL-02-1

認知症研究から見た精神神経医学の流れ

武田 雅俊

大阪河崎リハビリテーション大学学長、仁明会精神衛生研究所所長



演者は1996年から大阪大学精神医学教室教授を勤めたが、教授就任の頃は精神科薬物療法の変化の時期であった。1996年に最初の第二世代抗精神病薬リスペリドンが導入され、統合失調症の薬物療法は第一世代抗精神病薬から第二世代抗精神病薬(SGA)に変わった。1999年にわが国初の選択的セロトニン再取り込み阻害薬(Selective Serotonin Reuptake Inhibitor; SSRI)フルボキサミンが導入され、うつ病の薬物療法は、三環系抗うつ薬からSSRI、SNRIに変わった。1999年に最初の認知症治療薬であるドネペジルが導入され、それまで使用されてきた脳循環・脳代謝改善薬の効果が否定され、コリンエステラーゼ阻害作用を有するドネペジルは標準的なアルツハイマー病治療薬となった。20世紀末に起こったこのような変化は、世界における中枢神経系薬物療法の大きな転換点であり、中枢神経系疾患の代表ともいえる統合失調症、気分障害、認知症に対する治療法が大きく変化した時期であった。

阪大精神科は、金子仁郎先生以降(S31-S53)認知症を重要なテーマとしてきた。金子仁郎は、奈良県認知症疫学調査をまとめて、認知症が軽症・中等症・重症に三分類できることを示した。高齢者心理についての研究、老年期認知症と血管性認知症を鑑別するドップラー検査機器の開発に業績を上げ、新福尚武先生(慈恵医大)、猪瀬正先生(横浜市大)と並び、わが国の老年精神医学の父と呼ばれた。昭和53年に西村健が第六代教授となり、老年精神医学研究の中心としての地位を固めた(S53-H7)。西村健は、それまでの形態学中心の認知症研究に生化学的手法を導入し、認知症研究の新しい展開に貢献した。認知症脳では水溶性蛋白が不溶化していることを見出し、神経原線維変化の形成機序の一部を明らかにした。

このような流れを受けて演者は、認知症研究の細胞分子生物学的な研究を推進し、その成果を機能的な精神病の解明につなげたいと考えた。換言すると、アルツハイマー病や血管性認知症には、認知機能障害とそれを示す脳内病変がある。統合失調症やうつ病にも認知機能障害があり、新しい研究手法を用いれば、この認知機能障害を検討することにより、機能的な精神障害の病変に到達することができるのではないかと思ひ、アルツハイマー病研究における病態発症の分子基盤・遺伝子研究の推進に加えて、統合失調症やうつ病を含む機能的な精神障害の認知機能についての研究を展開してきた。

【略歴】

1972年米国ダートマス大学卒業、1979年大阪大学医学部卒業、1983年大阪大学大学院卒業(医学博士)、1984年大阪大学精神医学教室助手、1985年フロリダ大学神経科学部門リサーチフェロー、1986年バイラー医科大学分子生物学部門リサーチフェロー、1991年大阪大学精神医学教室講師、1996年大学大学院医学系研究科精神医学教授、2015年藍野大学学長(大阪大学名誉教授)、2018年仁明会精神衛生研究所所長、大阪河崎リハビリテーション大学認知予備力研究センター長

2020年大阪河崎リハビリテーション大学学長

学会の役職

日本生物学的精神医学会理事長(2011-15)、日本精神神経学会理事長(2012-17)、International Psychogeriatric Association(理事長;2009-11)、World Federation of Societies of Biological Psychiatry(理事長;2015-19)、World Psychiatric Association;学会担当理事(2014-19)、日本老年精神医学会、日本認知症学会、日本統合失調症学会、日本未病システム学会の理事を歴任。

専門分野

1. 認知症の神経科学。アルツハイマー病の病因・病態・診断マーカー・治療法の開発に関する研究。
2. 精神疾患における認知機能と行動異常の神経科学的研究。

9月1日(火) 9:00 ~ 10:00 第03会場 メインホール(岡山コンベンションセンター 3F コンベンションホール)

座長: 東海林幹夫 公益財団法人老年病研究所附属病院認知症センター/前弘前大学教授

SL-03-1

アルツハイマー病研究の温故と知新

森 啓

大阪市立大学医学部, 長岡崇徳大学



アルツハイマー病研究は、Aloysius Alzheimer博士が1901年から4年間の診察の後、51歳で亡くなった認知症患者 Auguste Deterに関する臨床的記載(1905年)から始まる。同博士は当時急速に発展した脳病理染色法を駆使して発見した神経原線維変化と共に臨床像を1906年の口頭発表に続き、1907年にBrief reportとして活字記録を残した。その後、アルツハイマー博士の師匠であるEmil Klaepelin教授が1910年に改訂した教科書に新疾患としてアルツハイマー病を命名し、今日に至る。初老期にあったAuguste Deterのアルツハイマー病は、その後経験される多くの老年期または老人性痴呆症とは長い間、別疾患と考えられてきた。事実、日本でも専門医師により老人性痴呆症あるいは老年期痴呆と臨床診断されることが多く、アルツハイマー病とは異なると考えられてきた。事実、その後の研究からAuguste Deterはアポリポ蛋白Eが $\epsilon 3/\epsilon 3$ であるがPSEN1 F176Lである家族性アルツハイマー病であることが判明している。今では日本でも米国にならって孤発性の老年期痴呆もアルツハイマー病と診断されることが多くなり、このような議論は古くて、新しい様相を呈してきている。というのは、APP、PSEN1、PSEN2の原因遺伝子のいずれかの変異を持つ家族性アルツハイマー病を対象としたDIAN研究は最も優れた完成形の臨床研究であることが定着しているが、いまなお孤発性疾患と区別する視点も残されている。

次にアルツハイマー病の治療について議論するとき、これまでの治験戦略である γ セクレターゼ阻害剤、アミロイド抗体、アミロイド凝集阻害剤、 β セクレターゼ(BACE1)阻害剤、タウ抗体あるいはタウ凝集阻害剤候補薬等の治験成績について楽観的ではあり得ない。今後は、これらの改良あるいは混合薬剤、薬剤投与時期の再検討も視野におかれる可能性も否定できないが、大きく3つの課題について真摯な検討が必要になるべきであろう。まず、先日した候補薬剤の正当性、根拠・証拠の検証が必要である。2番目にendpoints設定の合理性がある。3番目に、治験協力者の登録と選択である。これらが合理的かつ調和的に推進することによる新しい次世代の創造が求められている。

【略歴】

学歴:

1976-1979 東京大学 大学院理学研究科 生物化学(理学博士:東京大学・博理1111号)

黒川正則教授 御指導

職歴・教育歴:

1982-1986 福井県立短期大学 第一看護学科 助教授

1988-1990 ハーバード大学 プリガムウーマンズ病院 神経病センター研究員(神経科学部門)

1990-1991 東京都老人総合研究所 神経生理学 主査研究員

1991-1992 東京大学 医学部 助教授(脳神経病理学)

1992-1998 東京都精神医学総合研究所 参事研究員事務取扱(分子生物学)

1998-2015 大阪市立大学大学院 医学研究科 教授(脳神経科学)

2015-現在 大阪市立大学名誉教授、医療法人崇徳会・田宮病院 顧問(認知症地域医療・包括ケア担当)、大阪市立大学大学院医学研究科 特任教授(脳血管内治療・頭蓋底外科病態学)、長岡崇徳大学 学長

専門学術領域:

認知症医学・医療研究、アルツハイマー病基礎医学

学会活動:

日本認知症学会・名誉理事(平成21年から26年までの二期理事長)

特別講演 04

Jp

9月1日(火) 10:00 ~ 11:00 第03会場 メインホール(岡山コンベンションセンター 3F コンベンションホール)

座長: 祖父江 元 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

1
日

SL-04-1

超高齢社会における医療と社会のあり方
—日本神経学会へのメッセージ

大内 尉義

国家公務員共済組合連合会虎の門病院



わが国の高齢化は今後ますます進展し、超高齢社会が間もなく到来しようとしている。この超高齢社会を明るく活力あるものにするためには、個々人が健康寿命を長く保ち、健康長寿社会を構築することが重要である。健康長寿を全うするためには、高齢者医療の場において、臓器別の専門医療と全人的な総合診療がうまくリンクすることが重要である。すなわち、「治す医療から治し支える医療へ」の言葉に象徴されるように、全身の臓器機能、認知機能、歩行機能などの身体機能、心のケア、社会環境の整備にまで及ぶ広い視点が必要となる。その中でも特にフレイル予防が重要となる。フレイルは、2014年、日本老年医学会が提唱した概念であり、「虚弱 frailty」に由来する言葉である。フレイルは単に身体だけの虚弱を指すのではなく、口腔、心、社会参加などが複合的に絡み合っただけで生じる幅広い概念である。近年、フレイルは循環器、腎臓、消化器など、各臓器の疾患と密接な関連を有することが注目されている。フレイルへの取り組みは、脳卒中、神経難病、認知症を専門とする神経学会においてもまさに最重要課題であると考えられる。

健康長寿社会を構築するためには、さらに社会構造そのものを国民の健康を下支えする仕組みとして再構築する取り組みが必要である。すなわち、「健康にならざるを得ない社会」を創出するための家作り、モノ作り、街作り、システム作りが重要となる。われわれが2017年に提唱した「高齢者の新しい定義」もその取り組みの一環である。さらに、健康長寿社会をめざして、わが国における健康無関心層の行動変容を目指す、演者が理事長を務める一般社団法人スマートウエルネスコミュニティ協議会の活動にも触れたい。

以上、本講演では、超高齢社会における医療と社会のあり方について、神経学会の皆様方とともに考える機会にしたい。

【略歴】

昭和24年岡山県生まれ。昭和48年東京大学医学部卒業、臨床研修の後、東京大学第三内科に入局。昭和51-54年三井記念病院内科医員。昭和59年東京大学第三内科助手。昭和60-61年米国テネシー大学生理学教室留学。昭和61年東京大学老年病学講師、平成7年東京大学大学院医学系研究科加齢医学講座教授。東大病院副院長を経て、平成25(2013)年4月より現職。専門は老年医学、循環器病学(特に動脈硬化、高血圧)で、日本老年学会理事長、日本老年医学会理事長、日本動脈硬化学会副理事長などを歴任。2015年日本動脈硬化学会大島賞、2017年国際老年学会会長賞を受賞。東京大学名誉教授。

8月31日 (月) 16:45 ~ 17:45

第10会場(岡山県医師会館 2F 三木記念ホール)

Chair : Ryuji Kaji

National Hospital Organization Utano Hospital

WFN-1

The eye as the window to the brain

Tissa Wijeratne

Western Health, La Trobe University, University of Melbourne, Australia



Neurological disorders are the leading cause of disability in Australia) (1). There are 6.4 million migraine sufferers (young, working age men and women) in Australia (unpublished GBD data, accessed 12th January 2020) Migraine is diagnosed on basis of IHCD-3 criteria .Nearly 2% of all patients urgently evaluated for a possible stroke have a final diagnosis of migraine. Nearly 18% of all stroke mimic patients treated with clot buster treatment (thrombolytic therapy) have a final diagnosis of migraine (2). Retinal photography and series of vision based bed side tests demonstrated the potential to differentiate these two entities with objective findings (3-6).

Vision drives 90-95% of conscious behavior and action, most emotional processing and much cognition (7, 8). Visual processing occupies well over half the cortical volume and much of the thalamus and brain stem. The eye is the first out pouch of the embryonic brain. The ophthalmic artery supplying the eye is the major branch of the carotid artery prior to the brain. Retinal blood vessels have the same origin as blood vessels inside the brain. The retinal artery itself is a branch of internal carotid artery. Pathophysiology such as atherosclerosis can be seeing in the retinal arteries easily. Our current research has already demonstrated the value of iPad based functional vision assessment in the ER with increased sensitivity and specificity of diagnosis of stroke (Wijesundera, Wijeratne et al, several international abstracts published (9,10,11) and two final Manuscripts in submission) . This paper will address the aspects of " Eye as the window to the brain " with a series of practical tips at the bedside.

[Curriculum Vitae]

Professor Tissa Wijeratne (MD FRACP FRCP FAHA FAAN) is Chair of the Department of Neurology and Stroke at Western Health (Victoria, Australia). He is a founder member and co-secretary, Australia and New Zealand Headache Society (www.anzhs.org), founder and chair, National Migraine Foundation and course director of the Lance Goadsby Annual Migraine Symposium (www.fightagainstmigraine.com). He is the chair, special interest group, migraine and headache disorders, World Federation of NeuroRehabilitation. He is also the chair, public awareness and advocacy, Chair, World Brain Day committee, World Federation of Neurology. Tissa is a proficient publisher and accomplished international speaker with his translational research in clinical neurology generating 216 Publications and over 100 invited presentations worldwide. He has more than 25000 citations (h-index = 53). He published over 3000 segments in print and electronic media a freelance journalist over thirty years across Australia and Sri Lanka. Tissa is the first Australian neurologist to be awarded with inaugural Munsat award (2017) and Priscilla Kincaid-Smith Award for advocacy (2019) . He established the National Migraine Foundation, Australia (registered charity in Australia, www.migraine.foundation.org.au) with the aim promoting better migraine across Australia as a matter of priority. His research interests spread around eye as the window to the brain.

シンポジウム

Emerging Asian Neurology Session

Vas-Cog

脳外脳内シンポジウム

中四国特別シンポジウム

シンポジウム

Neuroscience Frontier Symposium

ホットトピックス

新ガイドライン

歴史セッション

緊急シンポジウム

Emerging Asian Neurology Session 01 for Stroke and the Neurosciences

Chairs : Koji Abe

Department of Neurology, Okayama University

Kay Sin Tan

Kuala Lumpur University

《Objective》

Asian countries are the emerging area of the world not only in economy and culture, but also neurology and neuroscience. This symposium focuses on several neurology topics especially emerging areas of neurology in the emerging Asian countries. Session 1 will focus on Stroke and the Neurosciences with world famous neurologists and neuroscientists from Asia and USA. Session 2 will focus on Dementia and stem cell therapy with world famous neurologists and neuroscientists again from Asia and USA.

Em-01-1 Management of large artery atherosclerosis



○ Tsong-Hai Lee^{1,2},
Kuo-lun Huang^{1,2},
Ting-yu Chang^{1,2}, Chi-hung Liu^{1,2}

¹Department of Neurology, Linkou Chang Gung Memorial Hospital, Taiwan, ²College of Medicine, Chang Gung University, Taiwan

Objective

Large-artery atherosclerosis at carotid system (LAA) causes poor functional outcome.

Methods

Literature review was performed from our own and previous studies.

Results

Our stroke registry with the linkage to national death registry demonstrated LAA plus cardioembolism carried the highest mortality, and the most common cause of death in LAA was stroke. Long-term lead exposure increased risks of intracranial LAA, and homocysteine, choline and lipids could involve in LAA pathogenesis. Conjoint analysis indicated several genes were associated with extracranial LAA, and we identified a novel gene, PTCSC3, for extracranial LAA in Chinese.

Magnetic resonance (MR) imaging studies showed carotid revascularization helps reorganize Willis circle, attenuate leukoaraiosis and improve hypoperfusion and amyloid deposition. Brain CT perfusion helps detect hemodynamic reconstitution and predict intracerebral hemorrhage after revascularization. Resting-state functional MR imaging showed brain connectivity were correlated with neuropsychological performance, and revascularization improved hemodynamic impairment and cognitive decline. Lateralization of hyper-connectivity and hypo-connectivity in unilateral LAA were associated with poor cognitive performances but recovered after revascularization.

Conclusions

Functional outcomes are improved after LAA revascularization. Early identification and prevention is the first priority in the management of LAA.

[Curriculum Vitae]

Professor Tsong-Hai Lee is the former president of Taiwan Stroke Society from 2012 November to 2014 October, and he hosted Asia-Pacific Stroke Conference in September 12-14, 2014 in Taipei, Taiwan. He also acted as the member of Scientific Committee of Asia-Pacific Stroke Conference in 2018 in Jakarta, Indonesia and in 2019 in Manila, Philippines. He is elected to be the Distinguished Member in the 58th annual meeting of Japanese Society of Neurology in September 16, 2017. Now, he is the chairman of VasCog Asia since November, 2018. The main research interests of professor Lee focus on stroke including the translational stroke research and stroke big data analysis.

Em-01-2 Endovascular treatment for acute ischemic stroke

○ Kenji Sugi,
Tomohito Hishikawa,
Masafumi Hiramatsu, Jun Haruma,
Yu Takahashi, Satoshi Murai,
Kazuhiko Nishi, Yoko Yamaoka,
Yuki Ebisudani, Yu Satoh, Isao Date

Department of Neurological Surgery, Okayama University
Graduated School, Japan

Acute ischemic stroke (AIS) is life-threatening and disaster disease. Although intravenous tissue plasminogen activator (t-PA) infusion has dramatically improved the outcome of the patients with AIS, 40% of the patients could not obtain good clinical result. In addition, there are several contraindications for intravenous tPA infusion including time dilation. For these patients who might not get benefits of t-PA, endovascular thrombectomy is strongly expected as an alternative and effective treatment. Recently, endovascular thrombectomy with or without t-PA infusion has been becoming the standard first-line therapy for AIS, because five important randomized trials demonstrated efficacy of endovascular thrombectomy over standard medical care in patients with AIS in 2015. More recently, the time window for endovascular treatment may be extended to 24 hours after the patient was last known to be well if patients are carefully selected using current imaging tools. In this session, I would like to introduce these evidences of endovascular treatment and our recent techniques of thrombectomy for AIS.

[Curriculum Vitae]

Qualifications:
Japanese Board of Neurological Surgery 1994
Consulting specialist of Japanese Society for NeuroEndovascular
Therapy (JSNET) board certification system 2001

Career:
Neurological Surgery, Okayama University 1987
Neuroradiology at Geneva University 1997
Neurological Surgery, Okayama University 1999
President of the 31st Annual Meeting of the Japanese Society for
NeuroEndovascular Therapy (JSNET) 2015

Awards:
Sunada Prize of Okayama University 1996
Special Prize of Neurovascular section of the Japan Neurosurgical
Society 1996
Exhibit Award (Poster Prize) of Swiss Society of Radiology 1999

Special Instruction:
Team Doctor of Fagiano Okayama, Japan Professional Football
League (J2)

Em-01-3 MicroRNA in acute ischaemic stroke: biomarker and therapeutic potential

○ Kay Sin Tan

Division of Neurology, Dept of Medicine, University of
Malaya, Malaysia

Stroke is one of the leading causes of death worldwide and the leading cause of long-term neurological disability. MicroRNAs (miRNAs) are a class of small, non-coding RNAs. Mature miRNAs are generated from primary miRNA transcripts by sequential endonucleolytic processing and act as post-transcriptional regulators of gene expression in normal and abnormal cellular processes including in the setting of cerebral ischaemia. Despite many completed clinical stroke trials, efficacious treatment to date are thrombolysis and endovascular therapy. Suggested reasons for the many failures include the complex interplay among multiple signalling pathways and intracellular organelles, interaction between different cell types and the short therapeutic window for therapy after stroke onset.

While it is recognised that the pathophysiological processes in ischaemic stroke (IS) are related to inflammation, atherosclerosis, blood coagulation and platelet activation, the capacity of miRNAs to simultaneously regulate several target genes underlies their unique status not only as diagnostic or prognostic markers but as therapeutic targets in IS. Several conventional methods are used by researchers in order to detect miRNAs such as northern blotting, quantitative polymerase chain reaction (qPCR) and microarrays.

This lecture will also discuss the role of miRNAs as biomarkers (miR-125-b-2*, -27a*, -422a, -488, -627), the current research findings in subtyping stroke aetiology, additional roles of miRNA in detrimental and protective cellular processes in ischaemic stroke and the microRNA family, miR-181 and use of related antagomirs in improving stroke recovery as documented in animal models. Current miRNA research in stroke is a promising area for refining diagnosis and prognosis as a biomarker and has the potential to open a new field for future stroke therapy.

[Curriculum Vitae]

Dr Tan Kay Sin is Professor and Senior Consultant Neurologist in the Dept. of Medicine, University of Malaya, Kuala Lumpur, Malaysia. He received his undergraduate degree from the University of Melbourne in Australia and completed internal medicine, neurology as well as neurosonology certifications. He is also one of the first Malaysian experts in neurosonology and stroke neurology, following the completion of a stroke fellowship in the United States (2002-3) and continued specialization in this area. Professionally, he is a Fellow of the Royal College of Physicians (Edinburgh), Fellow of the Academy of Medicine Malaysia and Fellow of the Academy of Sciences (Malaysia). He is the current President of the Asia Pacific Stroke Organization (APSO) and served in the Asia Pacific Stroke Organization Executive Council from 2016. He was also the past President of the Malaysian Society of Neurosciences. Apart from his regular teaching as well as clinical duties in the stroke unit and in the stroke thrombolysis rota, he has published widely in many peer reviewed journals in neurology and stroke. Professor Tan's current research interests and publications include transcranial Doppler ultrasound, microemboli detection, clinical trials, biomarkers of cerebral ischaemia and strokes in young adults.

Emerging Asian Neurology Session 01

En

8月31日(月) 13:30 ~ 15:00

第10会場(岡山県医師会館 2F 三木記念ホール)

Em-01-4 Role of autophagy after ischemia / reperfusion injury in RFP-GFP-LC3 transgenic tMCAO mouse model

○ Feng Tian

Zhengzhou university, China

The stroke is one of the leading causes of human death globally. Phagophore maturation is a key step in the macroautophagy pathway, which is critical in many important pathophysiological processes. Syntaxin 13 (STX13) and syntaxin 17 (STX17) are vital factors in autophagic flux, which exist in microtubule-associated protein-1 light chain-3 (LC3)-positive autophagosomes. The previous research suggests that ischemic injury increases the matrix metalloprotein-9 (MMP-9) expression. The cause of neuron injury or death is the blockage of autophagic flux in ischemic areas. Autophagic flux could be regulated by a MMP-9-STX13-STX17 axis in the cerebral ischemia process. It was analyzed in vivo imaging and behaviors, as well as neurons from mRFP-GFP-LC3 transgenic transient middle cerebral artery occlusion (tMCAO) mouse model by comprehensive methods. STX17 is the key protein mediating the fusion of mature autophagosomes and lysosomes. It was demonstrated that STX17 intracellular concentration was hardly changed. However, mature STX13 intracellular concentration was changed and autophagic flux was blocked during injury. Immunofluorescence co-localization and co-immunoprecipitation (Co-IP) showed STX13 interacted with MMP-9 in nerve cells. The inhibition of MMP-9 rescued the decline of STX13 to a certain extent, as well as autophagic flux. These results suggest that ischemia / reperfusion injury elevates MMP-9 to influence STX13 and then affects autophagic flux.

[Curriculum Vitae]

Professor of Zhengzhou university ;
Member of the Standing Committee of the Tenth National Congress of Returned Overseas Chinese;
Professor of Fifth Affiliated Hospital of Zhengzhou University ;
Member of World Molecular Imaging Society;
Member of American Stroke Association (Stroke); Member of Japanese Stroke Association;
Member of the Pacific Rim Stem Cell Research Society; Member of the Japanese Society of Transplantation and Regenerative Medicine;
Education
09/2006-09/2008: Graduate School of Medicine, National Okayama University, Japan
09/2008-09/2012: Japan National Takayama University School of Medicine, Ph.D.
Experience
10/2008-09/2012: Professor, Assistant to the First Affiliated Hospital, National Okayama University, Japan
04/2011-09/2012: Medical Consultant, Heisei Hospital, Kurashiki, Japan
09/2012-Present: Postdoctoral Fellow, Emory University
11/2013-08/2016: Professor of Henan University of Science and Technology, Brain Neurology;
08/2016-Present: Director of Luoyang Aonuo Biotechnology Co., Ltd.
Awards
18 awards at the provincial and ministerial level or above, and 9 international gold awards in chronological order during his studies:
1. Outstanding Foreign Student Award of Mitsubishi Corporation (2008)
2. International Molecular Imaging Conference Award (2010)
3. Japan Stroke Association Award (2011)
4. 1st place poster for Asia-Pacific Neurodegenerative Symposium (2012)
5. Gold Award of the Second National Youth Innovation and Entrepreneurship Competition (2015)
6. Director of Innovation and Entrepreneurship of China Overseas Chinese Federation (2017)

Em-01-5 Optochemogenetic Stimulation of Transplanted Cells Improves Neuronal Repair after Ischemic Stroke

○ Lin Wei

Emory University, USA

In stem cell therapy, modulation of transplanted cells by using chemogenetics, optogenetics and recently-developed optochemogenetics stimulation (OCS) may promote an activity-dependent neural plasticity and the neurocircuitry repair. In this study, mouse neural progenitor cells (NPC) were transfected with enhanced luminopsin 3 (eLMO3), consisted of a bioluminescent slow burn luciferase, *Gaussia* luciferase (GLuc), and an opsin, *Volvox* channelrhodopsin 1 (VChR1). In ischemic stroke models, we tested the hypothesis that OCS could generate an enriched environment with increased regeneration and reduced inflammation. Cell transplantation of intracranial injection was performed at 7 days after stroke. Light stimulation (15 min/day; 15 Hz) via head-mounted lights or chemical-induced eLMO3 channel activation using CTZ (150 µg/day, daily intranasal administration) was carried out after stroke until sacrifice. We show OCS reduced the loss of synaptic protein synapsin-1 in the peri-infarct a region compared to no-stimulation controls. Stimulation of transplanted cells significantly increased the expression of myelin basic protein, the DCX positive neuroblasts, and Glut-1/BrdU co-labeled newly formed vessels in the peri-infarct region. The combined therapy improved the functional performance in multiple tests with increased trophic/regenerative factors. We suggest the non-invasive optochemogenetics can improve neuronal differentiation, synaptic formation, regeneration, and improve functional benefits of cell therapy after ischemic stroke.

[Curriculum Vitae]

EDUCATION: Capital University of Medical Sciences, Beijing China M.D. (1982)
SUNY at Stony Brook, NY, Postdoctoral training (1993)
EMPLOYMENT:
Instructor/Assistant Professor/Associate Professor Washington University
Cell Biology & Physiology Neurology 1995-2002
Assistant/Associate Professor/Professor
(with tenure after 2004) Medical University of South Carolina Pathology
2003-2008
FELLOWSHIPS, SCHOLARSHIPS AND OTHER SPECIAL APPOINTMENTS:
American Heart Association and Bugher award (2000)
American Heart Association Establishment Investigator Award (2007-2012)
PPSSC Everfront Award for Stem Cell and Cancer Research (2019)
PUBLICATIONS:
• Book: Co-author of book chapters: 15
• Peer-reviewed research articles: 115
• Review articles: Co-author: 14
• Author/Co-author of Abstracts in national and international meetings: >130
• Oral presentation in national and international meetings: 20
• Invited lectures at other institutions: >20
H-index: 52
• CURRENT RESEARCH SUPPORTS:
• R01 NS091585 03/01/2016 to 02/28/2021
NIH/NINDS: Stem cell transplantation therapy via intranasal delivery after stroke;
Role: PI
• R42 NS073378-03A1 05/01/2015 to 04/30/2020
NIH/NINDS: Stroke Treatment by Chemically-induced Hypothermia; Role: Co-investigator (PI: Shan Ping Yu, Tom Dix)
• Veterans Affairs Merit Grant RX001473 01/01/2018 to 12/30/2022
Novel Regenerative Treatment of TBI and Prost-TBI Depression
Role: Co-investigator

Em-01-6 Utility of CT perfusion in acute ischemic stroke in Asia



○ Yohanna Kusuma

Deakin University, Australia / National Brain Centre, Indonesia

CT perfusion (CTP) is the new advanced imaging modality that has been developing in acute ischemic stroke (AIS). By using this modality, it can be helpful for the clinician to detect real stroke or stroke mimics. We use relative cerebral blood flow threshold (rCBF) for measuring the ischemic core volume and the rCBF<30% derived from the western population, while Tmax is the indicator for the area that can be salvaged. The larger area of Tmax and the smaller of the ischemic core volume indicate the more powerful benefit and a better outcome for AIS patients. The larger ischemic core and a small area of Tmax, the less benefit, worse outcome and higher intracranial hemorrhage which can lead to mortality and disability. Therefore, we can decide further management e.g. thrombolysis, endovascular clot retrieval or both or even exclude the patient for receiving reperfusion therapy. Therefore, we can lower the risk of intracranial haemorrhage by using CTP as guidance. Recently, we can extend the duration for thrombolysis by using CTP guidance in selective patients.

[Curriculum Vitae]

Dr. Yohanna Kusuma is currently working as Consultant Neurology and the Head of Hyperacute Stroke Services and Neurosonology at National Brain Centre Hospital, Jakarta, Indonesia.

She graduated from University of Indonesia as a Neurologist in 2007, then attended fellowship training in Neurosonology, Clinical Stroke and Research Fellow at National Neuroscience Institute, Singapore General Hospital, Tan Tock Seng Hospital 2008-2008 as well as National University Hospital in 2011-2013. She is currently a PhD student at Deakin University, Australia.

She is certified in Neurosonology from World Federation of Neurology The Neurosonology Research Group (WFN-NSRG) in 2009 and American Society of Neuroimaging (ASN) in 2013. Her main interests are in stroke, thrombolysis, and neurosonology. She has published numerous papers, book, and invited to speak in multiple stroke meetings.

Emerging Asian Neurology Session 02 for Dementia and stem cell therapy

Chairs : Koji Abe

Department of Neurology, Okayama University

Shinn-Zong Lin
Hualien University

《Objective》

Asian countries are the emerging area of the world not only in economy and culture, but also neurology and neuroscience. This symposium focuses on several neurology topics especially emerging areas of neurology in the emerging Asian countries. Session 1 will focus on Stroke and the Neurosciences with world famous neurologists and neuroscientists from Asia and USA. Session 2 will focus on Dementia and stem cell therapy with world famous neurologists and neuroscientists again from Asia and USA.

Em-02-1 Roles of the NMDA Receptor GluN3A (NR3A) Subunit in Brain Development and Neurological Diseases



○ Shan Ping Yu^{1,2}

¹ Emory University School of Medicine, USA, ² VA Medical Center, USA

The N-methyl-d-aspartate receptor (NMDAR) 3A (GluN3A or NR3A) is a unique inhibitory subunit of NMDAR activities. The functional role of GluN3A in the adult brain has largely been ignored and obscure, mainly due to initial reports in rodents that the GluN3A expression is high in the neonatal stage but declines to low levels thereafter. Recent human data, however, shows that the expression level of GluN3A in the adult brain is comparable to that of other NMDAR subunits such as GluN1 (NR1). Thus, it is possible that GluN3A plays an important role in physiological and pathophysiological events during and after brain development. Using wild-type (WT) and GluN3A knockout (KO) mice, we revealed that GluN3A KO mice showed impaired locomotor activity, and increased sensitivity to acute and sub-acute inflammatory pain. GluN3A KO mice at young ages display enhanced recognition and spatial learning and memory functions. Hippocampal slices from juvenile and young adult GluN3A KO mice showed greater long-term potentiation (LTP) compared with WT slices. GluN3A deletion resulted in increased expression of Ca²⁺/calmodulin-dependent kinase II (CaMKII) in the forebrain, and the phosphorylated CaMKII level upon LTP induction was significantly higher in the GluN3A KO hippocampus. In adult animals, the infarction volume after ischemic stroke was significantly larger in GluN3A KO mice and more cell death in GluN3A KO mice than that in WT mice. The deletion of GluN3A hindered sensorimotor functional recovery after stroke. NMDARs are expressed at synapses in the olfactory bulb and olfactory epithelium. Consistently, olfactory dysfunction was observed in adult GluN3A KO mice. These novel data suggest that the presence of GluN3A may have profound impacts on several functional and behavioral activities before, during and after brain development; GluN3A could be a therapeutic target for neurological disorders associated with NMDA receptor functions.

【Curriculum Vitae】

A.G. Candler Endowed Professor
Emory University School of Medicine, Atlanta, USA
Research Biologist
Center for Vision and Neurocognitive Rehabilitation (CVNR)
Veteran's Affairs Medical Center, Atlanta, USA

PUBLICATIONS:

Total papers published: 154 (H factor: 57)
Personal Statement

My research has focused on the mechanisms of neuronal cell death and neuroprotection/regeneration after hypoxia and ischemia. I contributed to the identification of novel ionic and molecular mechanisms in apoptotic and necrotic cell death. We identified specific ion channels, such as Kv2.1 and KCNQ3/4, in mediating apoptotic cell death and neuronal differentiation. We developed the strategy of preconditioning transplanted stem cells and demonstrated the multifaceted pro-survival and pro-regenerative effects of hypoxic preconditioned cells. We developed novel optochemogenetics therapies in stem cell transplantation after ischemic stroke and TBI. I have extended into the investigation of aging related dementia and neurodegenerative disorders. One of our recent progresses is the identification of inflammatory mechanisms that may link early life pain insults to the development of neuropsychological deficits seen in autism-like syndrome. Other research includes direct conversion of glial cells to neurons, drug-induced hypothermia treatments and receptor mechanisms of chronic pain in inflammation and cancer.

9月2日 (水) 13 : 45 ~ 15 : 15

第10会場(岡山県医師会館 2F 三木記念ホール)

Em-02-2 Strong impact of chronic cerebral hypoperfusion on neurovascular unit in AD model mouse○ Jingwei Shang¹, Abe Koji²

¹Department of Neurology, Affiliated Hospital of Guilin Medical University, China, ²Department of Neurology, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Japan

Although chronic cerebral hypoperfusion (CCH) may affect Alzheimer's disease (AD) pathogenesis, the mechanism remains elusive. Here, we investigated the effects of CCH on AD model mice in the neurovascular unit (NVU) and cerebrovascular remodeling. Alzheimer's transgenic mice (APP23) were subjected to bilateral common carotid arteries stenosis (BCCS) with ameroid constrictors (ACs) for slowly progressive cerebral hypoperfusion. CCH strongly accelerated abnormal A β 40 depositions and cerebral amyloid angiopathy (CAA) pathology at the age of 12 months (M). Meanwhile, CCH greatly induced advanced glycation end products (AGEs) expression and blood-brain barrier (BBB) leakage through observing IgG and MMP9 expressions. Furthermore, a marked dissociation of the neurovascular unit (NVU) and a significant number of dramatic enlarged cerebral vessels with remodeling. The present study demonstrated that CCH strongly enhanced primary AD pathology including CAA, NVU disruption and cerebrovascular remodeling in AD mice.

[Curriculum Vitae]

Education:

2011 M.D. Affiliated Zhongshan Hospital of Dalian University, Dalian, P.R.China
2011 Ph.D. Graduate School of Medicine, Okayama University, Okayama, Japan (Prof. Koji Abe)

Appointments:

2011-04 Physician, Affiliated Zhongshan Hospital of Dalian University
2016-11 Assistant Professor, Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama University
2019-07 Professor, Department of Neurology, Affiliated Hospital of Guilin Medical University

Em-02-3 Stem Cell Therapy from Acute to Chronic Stroke Patients○ Shinn-Zong Lin^{1,2,3,4,5}

¹Superintendent of Hualie Tzu Chi Hospital, Taiwan, ²Fellow of American Association for the Advancement of Science (AAAS), USA, ³International Fellow of American Association of Neurological Surgery (AANS), USA, ⁴Charter Fellow of National Academy of Inventors USA (NAI), USA, ⁵President, Taiwan Neurosurgical Society, Taiwan, ⁶President, Asia Pacific Society of Neuroregeneration

Shinn-Zong Lin*, Sheng-Tzung Tsail, Tsung-Lang Chiul, Ming-Hsi Chuang², Po-Cheng Lin², Yi-Fen Wang¹

¹Department of Neurosurgery, Buddhist Tzu Chi General Hospital, Hualien, Taiwan

²Gwo Xi Stem Cell Applied Technology Co., Ltd.

Stroke is the leading cause of adult neurological disability worldwide. It involves significant impairment of sensory-motor function and results from cerebral ischemia and ensuing neuronal death. There are no available treatments for chronic stroke and the benefit of medical treatment for acute stroke is also limited due to its narrow therapeutic time window. Our previous studies showed that transplantation of autologous CD34+ peripheral blood stem cells are beneficial for chronic stroke patients with modest improvement in National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) by around 4 in average (Chen et al., Cell Transplantation, 2014). Autologous adipose-derived stem cells (ADSC, GXNPC1, GWOXI Inc) have the potential to improve outcomes in chronic stroke through angiogenesis and neuroplasticity. We conducted a phase I pilot trial with three included patients to study the safety and efficacy of intra-cerebral implantation of autologous ADSC over peri-stroke area (ClinicalTrials.gov: NCT02813512). Clinical evaluations included NIHSS, Fugl-Meyer score and Barthel Index of Activities of Daily Living. These patients showed remarkable amelioration of stroke symptoms after ADSC transplantation and achieved independent activity at their 6 months follow-up. In addition, we conducted a first Asia phase I trial using allogenic umbilical cord blood cells for an acute stroke patient. We will disclose details of cells preparation and elucidate the therapeutic potential of using stem cells for both acute and chronic stroke. Given the increasing evidence of mechanism involving mitochondria function for neural repair, we will discuss this in this talk.

[Curriculum Vitae]

Educational Background

1998.10-2000.05
Master of Medical Management, Tulane University, U.S.A.
1986.08-1989.08
Ph.D., Program: Graduate Student, Dept. Physiology and Biophysics, and Dept. Neurological Surgery, State University of New York at Stony Brook, U.S.A.
1980.07-1986.06
Neurosurgical Board Program: Residency in Neurosurgery, Tri-Service General Hospital, Taipei, Taiwan.
1973.08-1980.06
Medical Education (M.D. Program) National Defense Medical Center, Taipei, Taiwan.

Professional Experience

HOSPITAL ADMINISTRATOR
2016/7 ~ present
Superintendent: Hualien Tzu Chi Hospital, Hualien, Taiwan
ACADEMIC APPOINTMENT
2016/7 ~ present
Professor: Tzu Chi University, Hualien, Taiwan

Professional Organizations

2016.2-present
Fellow of American Association for the Advancement of Science (AAAS)
2015-present
International Fellow of American Association of Neurological Surgery (AANS),
2013-present
Charter Fellow of National Academy of Inventors USA (NAI)
2011.12-2013.12
President, Taiwan Neurosurgical Society
2012-2014
President, Asia Pacific Society of Neuroregeneration.
Main Scientific Publications in 2019
Dr. Lin has published 380 scientific papers, 28 books, 64 patents transferred to partner companies, clinical trials for malignant brain tumors. In addition, 34 clinical trials have been implemented since 1996. Five "first in human trials" are currently underway.

9月2日(水) 13:45 ~ 15:15

第10会場(岡山県医師会館 2F 三木記念ホール)

Em-02-4 Challenge to medical innovation by non-tumorigenic endogenous pluripotent Muse cells

○ Mari Dezawa

Department of Stem Cell Biology and Histology, Tohoku University Graduate School of Medicine, Japan

Multilineage-differentiation stress enduring (Muse) cells are naturally existing, non-tumorigenic reparative stem cells identified by SSEA-3 (+). They are able to differentiate into all types of cells in the body, according to 'the logic of the site' where they integrated. They are mobilized from the bone marrow to the peripheral blood and distribute to the connective tissue of every organ, where they daily replace damaged/lost cells by differentiation into tissue-constituent cells and participate in tissue homeostasis. Circulating Muse cells are able to specifically home to damaged site by sensing sphingosine-1-phosphate, produced by damaged cells. When the number of endogenous Muse cells is not sufficient, however, administration of exogenous Muse cells by intravenous drip delivers robust functional recovery, as demonstrated by animal models of stroke and pathogenic E. coli-associated encephalopathy. Muse cells do not need to be "induced" or genetically manipulated to exhibit pluripotency or to differentiate into target cell types for clinical use. Intravenous drip is the main method of administration, making surgical operation unnecessary. As Muse cells have an immunomodulatory system similar to the placenta, donor-derived Muse cells can be directly administered to patients without HLA-matching or long term-immunosuppression therapy. Allogeneic Muse cells remain in the host tissue as differentiated functional cells for more than half a year. Clinical trials for the treatment of myocardial infarction, stroke, epidermolysis bullosa, spinal cord injury and perinatal hypoxic ischemic encephalopathy with intravenous drip of donor-derived Muse cells are currently being conducted by the Life Science Institute Inc. Muse cells may safely provide clinically relevant effects compatible with the 'body's natural repair systems' by a simple cost-effective strategy; collection, expansion and intravenous drip, thus may deliver medical care innovation.

[Curriculum Vitae]

1989	Graduated from Chiba University School of Medicine, Resident of Chiba University School of Medicine (Internal Medicine)
1991	Chiba University Graduate School of Medicine, PhD course
1995	Assistant Professor, Department of Anatomy, Chiba University Graduate School of Medicine
2000	Senior Lecturer, Department of Anatomy, Yokohama City University Graduate School of Medicine
2003	Associate Professor, Department of Anatomy and Neurobiology, Kyoto University Graduate School of Medicine,
2008	Professor and Chair, Department of Stem Cell Biology and Histology, Tohoku University Graduate School of Medicine,
2012~2015	Visiting Professor, Cellular and Structural Physiology Institute, Natoya University
2019	Specialty Appointed Professor, Dokkyo Medical University

Em-02-5 Dementia Stem Cell Therapy-Current Status and Way Forward

○ Man Mohan Mehndiratta

Department of Neurology Janakpuri Super Speciality Hospital Society (An Autonomous Post-Graduate Institute), India

Dementia is a decline of memory, reasoning, judgment, behavior, language & other mental abilities and usually progressively may worsen over time. Worldwide, 47.5 million people have dementia, 58% are living in low- and middle-income countries. Every year, there are 7.7 million new cases. The total number of people with dementia is projected to 75.6 million in 2030 and almost triple by 2050 to 135.5 million.

Cholinesterase inhibitors and glutamate receptor antagonist along with rehabilitative measures are the mainstay of treatment.

Stem cells (SC) transplantation offers a potentially transformative approach in treating neurodegenerative disorders which has potential to slow down deterioration of the disease and is a plausible treatment.

The revolutionary discovery of stem cells has cast a new hope for the development of disease-modifying treatments for patients. In recent years, Stem cell therapy has provided new insights into the treatment for Dementia which can help re-generate new cells to repair damage and restore lost cells in the brain.

The SC target the host brain cells and free some molecules that help support the development of new nerve cells and creating an environment to support their survival. In 2015, one study investigated the use of human umbilical cord blood in 23 mice afflicted with Dementia. Mice infused with cord blood showed improved learning, memory and motor function over a period of time. SC cells can form synapses, modulate inflammation, and provide sustained enrichment of neuronal cells. These stem cells used during therapy for dementia are helpful in neuroprotection, angiogenesis and may together help to improve the reasoning, thinking and memory abilities of individuals suffering from dementia.

In future, a deeper understanding of the mechanism of action of SC is likely to contribute to the development of effective therapies. SC therapy for Dementia carries enormous promise but remains very much under development modality in treatment.

[Curriculum Vitae]

Designation/Affiliation:
M.D (Medicine), DNB (Medicine), D.M (Neurology) FAAN, FANA, FAMS, MNAMS, FRCP, FICP, FIAN
Ex Director-Professor, Department of Neurology, Govind Ballabh Pant Institute of Postgraduate Medical Education and Research-GIPMER (Delhi University), New Delhi.
Director, Professor & HOD-Department of Neurology, Janakpuri Superspeciality Hospital, New Delhi
Publications: 220 paper publications in high impact National and International journals (such as Lancet, Neuroepidemiology, Neurology, Stroke etc) and more than 60 book chapters in world renowned neurology books.
PUBLISHED THREE COCHRANE REVIEWS
Book Published: PUZZLING CASES IN STROKE 3000 copies subscribed & 2nd Edition in Progress
1500 MCQ for Post-Graduate and Post Doctoral entrance on NEET pattern
Honours & Achievements: Bestowed with many national and international fellowships, awards and honours for outstanding work in field of neurology
Honorary Membership of Japanese Neurological Society & Sri Lankan Society
Life Time Achievement Award By Coimbatore Neurological Society 6th-7th May, 2017
A.B.Baker Teacher recognition award for excellence in neurological education
Donald M. Palatucci Advocacy award of American Academy
Ambassador of Epilepsy by the International League Against Epilepsy and International Bureau of Epilepsy in 2007
Prestigious Delhi State Award-2003 in recognition of outstanding contribution in the field of Health & Family Welfare in 2004

Vas-Cog Asia/Japan Joint Symposium

Chairs : Ryuichi Morishita

Department of Clinical Gene Therapy,
School of Medicine, Osaka University

Tsong-Hai Lee

Department of Neurology, Linkou Chang
Gung Memorial Hospital / College of
Medicine, Chang Gung University

《Objective》

Asian countries are the hot spot of the world for dementia patients increase mainly Alzheimer's disease (AD). However, the issue of Asian AD is the vascular contribution to the classical AD pathology, which is even common in recent AD autopsy. Asian countries have an international consortium to study such vascular component on AD, not only the pure vascular dementia. Therefore this symposium focuses on the vascular contribution to AD phenotype and AD pathology with pivotal speakers from the Vas-Cog Asia representatives.

VC-1 Plasma Amyloid Beta and Tau Levels Are Predictors of Post-stroke Cognitive Impairment



○ Chaur-Jong Hu^{1,2}

¹Department of Neurology and Dementia Center,
Shuang Ho Hospital, Taipei Medical University, Taiwan,

²Department of Neurology, School of Medicine, College of
Medicine, Taipei Medical University, Taiwan

Objectives: Post-stroke cognitive impairment (PSCI) is a common disease that may occur within 3 months after a stroke or even later. However, the mechanism of PSCI development is unclear. The present study investigated whether the levels of plasma amyloid beta-42 ($A\beta_{42}$) and tau are associated with the onset of PSCI. **Methods:** Fifty-five patients admitted within 7 days of acute ischemic stroke were enrolled and followed up for 1 year. Montreal Cognitive Assessment (MoCA) was administered at 3 months and 1 year, and plasma $A\beta_{42}$ and tau levels were determined using an ultrasensitive immunoassay (immunomagnetic reduction) within 7 days of the stroke event and 3 months later. **Results:** In this study, 13 of 55 patients developed PSCI (MoCA score <23) at 3 months. Seven patients with PSCI at 3 months recovered to a cognitively normal state at 1 year, whereas seven cognitively normal patients developed PSCI at 1 year. The patients with PSCI at 1 year had a higher incidence of cognitive function deterioration between 3 months and 1 year compared with those without PSCI at 1 year. Plasma $A\beta_{42}$ and tau levels at 3 months were lower in the patients with PSCI at 1 year than in those without PSCI ($A\beta_{42}$: 15.1 vs. 17.2 pg/mL, $P = 0.013$; tau: 16.7 vs. 19.9 pg/mL, $P = 0.018$). Low education levels and pre-existing white matter disease were the most significant predictors of PSCI at 3 months, and poor cognitive performance at 3 months and low plasma $A\beta_{42}$ and tau levels at 3 months were the most significant predictors of PSCI at 1 year. **Conclusion:** The pathogenesis of PSCI is complex and changes with time. Ischemia-induced $A\beta_{42}$ /tau pathology might be involved in PSCI development.

【Curriculum Vitae】

Dr. Chaur-Jong Hu graduated from Taipei Medical University, Taipei, Taiwan in 1990. He completed the Neurology specialty training in Jen-Ai Hospital, Taipei. Currently he serves as a neurologist and also the vice superintendent in research affairs and the director of the Dementia Center in Taipei Medical University-Shuang Ho Hospital, New Taipei City, Taiwan. He also is a professor at the School of Medicine, College of Medicine and vice superintendent of Taipei Neuroscience Institute, Taipei Medical University. He has ever studied as a research fellow in the Stroke Center, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri, USA in 2000. His researches focus on clinical and molecular aspects of neurological diseases, including stroke, dementia and neurodegeneration-related sleep disorders. Dr. Hu also has extensive experience in clinical trials. He has published over 180 peer-reviewed papers and 2 book chapters. He is also a member of the editorial boards in *Acta Neurologica Taiwanica*, *Journal of Neurodegenerative Diseases*, *Scientific Reports* and *Medicine*. Dr. Hu now is the President of the Taiwan Dementia Society since 2018. He is also a fellow of the American Heart Association (FAHA).

VC-2 Factors Predicting Mortality of Vascular Dementia (VaD) in Thai Cohort at the Memory Clinic (MC)



○ Vorapun Senanarong,
Wilasinee Marinpong

Mahidol University, Faculty of Medicine Siriraj Hospital,
Thailand

Background: Vascular dementia (VaD) is the second most common cause of dementia after Alzheimer Disease (AD). Knowledge on survival in dementia is essential for patients and public health planning.

Objectives: To define the mortality rate and mortality risk factors of VaD at the memory clinic (MC).

Methods: This is a retrospective cross sectional study of 200 individuals diagnosed as having VaD at the MC at Siriraj Hospital during 2002-2017.

Results: The 200 individuals diagnosed with VaD were registered at the MC. The mean follow-up time was 9.51 (sd 4.48) years. 39 (19.5%) died during the follow up. 48.1% were male and mean age was 75.92 years. Younger age, lower cognitive scores, high serum cholesterol levels, and high blood sugar levels at baseline were significantly associated with mortality. Multivariate analysis revealed that factors associated with mortality in VaD were History of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) ($p=0.002$), history of arrhythmia ($p=0.037$), history of arthritis ($p=0.002$), history of cerebrovascular disease (CVD) ($p=0.015$), history of thyroid disease ($p=0.001$), and history of hypnotic drug use ($p=0.002$).

Conclusion: Diabetes Mellitus, arrhythmia, arthritis, CVD, Thyroid disease and hypnotic drug were prognostic risk factors with associated with mortality in VaD.

[Curriculum Vitae]

Position: Division of Neurology, Department of Medicine Siriraj Hospital, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University

Education: MD (Mahidol University)
BSc (Mahidol University)
DTM&H (London): London School of Hygiene and Tropical Medicine, UK
FRCP (London): Royal College of Physicians of London

E-mail: vorsapun.sen@mahidol.ac.th

Dr Vorapun Senanarong is a pioneer in dementia translational research in Thailand. She founded the first memory clinic in Thailand. Her research interests are in epidemiology, neuroimaging, neuropsychiatric issues in dementia, and cognitive neurology. She has been one of the experts of ICD11 working group for WHO. She has been head of Neurology at Division of Neurology, Dpt of Medicine, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University during 2014-2017. She is currently a vice president of the Dementia Association of Thailand.

Recent publications

Influence of CYP2D6, CYP3A5, ABCB1, APOE polymorphisms and nongenetic factors on donepezil treatment in patients with Alzheimer's disease and vascular dementia.

Yaowaluk T, Senanarong V, Limwongse C, et al. *Pharmgenomics Pers Med.* 2019 Sep 4;12:209-224. doi: 10.2147/PGPM.S211259. eCollection 2019.

Analysis of 50 Neurodegenerative Genes in Clinically Diagnosed Early-Onset Alzheimer's Disease.

Giau VV, Senanarong V, Bagyinszky E, et al. *Int J Mol Sci.* 2019 Mar 26;20(6). pii: E1514. doi: 10.3390/ijms20061514.

VC-3 Animal models of vascular cognitive impairment



○ Toru Yamashita, Koji Abe

Department of Neurology, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Japan

Vascular cognitive impairment (VCI) is the second most common cause of clinical dementia after Alzheimer's disease (AD), being a spectrum of clinical disease states that cover from post-stroke mild cognitive impairment (MCI) or dementia following a large artery stroke, to pure genetic small vessel diseases including CADASIL, CARASIL, and COL4A1/4A2 mutations.

In order to fully understand the pathological mechanism of VCI and AD, appropriate VCI animal model are required. The experimental data of CAA with BCAS models suggested that not only increased amyloid β production but also hypoperfusion of cerebral blood flow (CBF) synergistically increased parenchymal/cerebrovascular $A\beta$ accumulation, cerebrovascular inflammation and remodeling, leading to cognitive dysfunctions. In this symposium, we will overview the current animal models of vascular cognitive impairment, and discuss how vascular disease contributes to cognitive dysfunction.

[Curriculum Vitae]

Education:

2001 M.D. Okayama University Medical School, Okayama, Japan
2006 Ph.D. Graduate School of Medicine, Okayama University, Okayama, Japan (Prof. Koji Abe)

Appointments:

2001-02 Resident, Okayama University Hospital
2002-03 Resident, National Hospital Organization Okayama Medical Center
2003-06 Research fellow, Department of Physiology, Keio University School of Medicine
2006-09 Physician, Department of Neurology, Okayama University Hospital
2009-12 Postdoctoral Scientist, Columbia University, New York, USA
2012-9 Assistant Professor, Department of Neurology, Okayama University Medical School
2013-9 Senior Assistant Prof., Department of Neurology, Okayama University Medical School

Awards:

2010 The Japan Stroke Society Young Scholar's Award
2010 Okayama Medical Association Award

VC-4 Role of autophagy after ischemia/reperfusion injury in RFP-GFP-LC3 transgenic tMCAO mouse model



○ Feng Tian

Professor of Zhengzhou university

The stroke is one of the leading causes of human death globally. Phagophore maturation is a key step in the macroautophagy pathway, which is critical in many important pathophysiological processes. Syntaxin 13 (STX13) and syntaxin 17 (STX17) are vital factors in autophagic flux, which exist in microtubule-associated protein-1 light chain-3 (LC3)-positive autophagosomes. The previous research suggests that ischemic injury increases the matrix metalloprotein-9 (MMP-9) expression. The cause of neuron injury or death is the blockage of autophagic flux in ischemic areas. Autophagic flux could be regulated by a MMP-9-STX13-STX17 axis in the cerebral ischemia process. It was analyzed in vivo imaging and behaviors, as well as neurons from mRFP-GFP-LC3 transgenic transient middle cerebral artery occlusion (tMCAO) mouse model by comprehensive methods. STX17 is the key protein mediating the fusion of mature autophagosomes and lysosomes. It was demonstrated that STX17 intracellular concentration was hardly changed. However, mature STX13 intracellular concentration was changed and autophagic flux was blocked during injury. Immunofluorescence co-localization and co-immunoprecipitation (Co-IP) showed STX13 interacted with MMP-9 in nerve cells. The inhibition of MMP-9 rescued the decline of STX13 to a certain extent, as well as autophagic flux. These results suggest that ischemia/reperfusion injury elevates MMP-9 to influence STX13 and then affects autophagic flux.

[Curriculum Vitae]

Professor of Zhengzhou university ;
Member of the Standing Committee of the Tenth National Congress of Returned Overseas Chinese;
Professor of Fifth Affiliated Hospital of Zhengzhou University ;
Member of World Molecular Imaging Society;
Member of American Stroke Association (Stroke); Member of Japanese Stroke Association;
Member of the Pacific Rim Stem Cell Research Society; Member of the Japanese Society of Transplantation and Regenerative Medicine;
Education
09/2006-09/2008: Graduate School of Medicine, National Okayama University, Japan
09/2008-09/2012: Japan National Takayama University School of Medicine, Ph.D.
Experience
10/2008-09/2012: Professor, Assistant to the First Affiliated Hospital, National Okayama University, Japan
04/2011-09/2012: Medical Consultant, Heisei Hospital, Kurashiki, Japan
09/2012-Present: Postdoctoral Fellow, Emory University
11/2013-08/2016: Professor of Henan University of Science and Technology, Brain Neurology;
08/2016-Present: Director of Luoyang Aonuo Biotechnology Co., Ltd.
Awards
18 awards at the provincial and ministerial level or above, and 9 international gold awards in chronological order during his studies:
1. Outstanding Foreign Student Award of Mitsubishi Corporation (2008)
2. International Molecular Imaging Conference Award (2010)
3. Japan Stroke Association Award (2011)
4. 1st place poster for Asia-Pacific Neurodegenerative Symposium (2012)
5. Gold Award of the Second National Youth Innovation and Entrepreneurship Competition (2015)
6. Director of Innovation and Entrepreneurship of China Overseas Chinese Federation (2017)

VC-5 Cognitive Impairment and Behavioural Symptoms After Acute Stroke in Indonesia. The INA-NB Study



○ Anam P. Ong¹, Fasihah I. Fitri², Ayu P. Laksmidewi³, Anni R. Silitonga⁴, Alya Nuryadin⁵, Astuti Pramono⁶, Sri Budhi. Rianawati⁷, Romie Kusumah⁸, Sari Wahyu. Ningrum⁹, Herpan S. Harahap¹⁰

¹ Hasan Sadikin Hospital, Indonesia, ² Haji Adam Malik Hospital, Indonesia, ³ Sanglah Hospital, Indonesia, ⁴ Cibabat Hospital, Indonesia, ⁵ Salamun Hospital, Indonesia, ⁶ Sardjito Hospital, Indonesia, ⁷ Saiful Anwar Hospital, Indonesia, ⁸ Ujung Berung Hospital, Indonesia, ⁹ Soekardjo Hospital, Indonesia, ¹⁰ Faculty of Medicine Mataram University, Indonesia

Post-stroke cognitive impairment (PSCI) is frequent in Indonesia. Data from Indonesia Stroke Registry in 2015 demonstrated that 76% of a total 4618 stroke survivors had some cognitive impairment. Subsequent multicenter memory clinic study in 2018 (n=519) reported consistent prevalence of PSCI 71.99%, of which 42.2% was cognitive impairment no-dementia and 29.09% was post-stroke dementia. Post-stroke behavioural symptoms was encountered at the same prevalence. Three out of four (76.49%) of our stroke survival was reported to have at least one behavioural symptoms on the other study. We discuss factors that may influence the prevalence and clinical features of cognitive impairment and behavioural symptoms of our findings.

Keywords: behavioural symptoms, cognitive impairment, post-stroke

[Curriculum Vitae]

Dr Ong graduated from Faculty of Medicine, Andalas University, Indonesia in 1989. He then went on to train in Neurology at Padjadjaran University, Bandung, Indonesia (1994-1998). He obtained his MD/PhD degree from the same university in 2010. Dr Ong had his fellowship training in Behavioral Neurology at Singapore General Hospital (2000) under Prof. Alex Auchus MD, and training in Dementia and Related Disorders at St. Luke's Memory Center in Quezon City Manila Philippines (2002) under Maria Socorro Martinez MD and Jacqueline Dominguez MD. Currently he is a Senior Consultant of Neurology and Head of the Memory Clinic in Hasan Sadikin Hospital Bandung. He is also a teaching staff at Faculty of Medicine, Faculty of Psychology and Post Graduate Medical Education of Padjadjaran University. His professional activity includes being: board member of Asian Society Against Dementia (ASAD) since 2006; board member of VasCog Asia since 2014, and board member of Indonesia Neurological Association since 2014

VC-6 Vascular cognitive impairment in Asia: A Japanese perspective



○ Masafumi Ihara

Department of Neurology, National Cerebral and Cardiovascular Center, Japan

In contrast with the large population-based studies available in Europe and North America, there is a paucity of epidemiological studies in Asia. However, vascular cognitive impairment (VCI) seems to be more prevalent in Asian than in Caucasian populations. This is probably due to the greater number of small-vessel disease in Oriental races. Cerebral small-vessel disease accounts for 15% to 26% of ischemic stroke in the US and Europe whilst in Asia, it is responsible for an even greater proportion of ischemic stroke, ranging from 25% to 54%, and also contributes to the pathogenesis of intracerebral hemorrhage and VCI. However, in the Honolulu-Asia Aging Study, the prevalence of clinically diagnosed VCI vs. Alzheimer's disease tended to decrease among ethnic Japanese who migrated to Hawaii, indicating a gene-environmental interaction in the pathogenesis of VCI. Similarly, the prevalence of Alzheimer's disease significantly increased over the past two decades in the general Japanese population. Despite its importance as one of the leading causes of dementia in Asia, the primary pathogenic mechanisms in VCI have remained elusive. Because of the lack of approved therapeutic agents for VCI, there is a pressing need to identify novel therapeutic targets.

[Curriculum Vitae]

Dr. Ihara is a Director of Neurology, National Cerebral and Cardiovascular Center (NCVC), Osaka, Japan. He graduated from Kyoto University School of Medicine in 1995. He received clinical training at Kyoto University Hospital in 1995 and Nishi-Kobe Medical Center in 1995-1999. In 1999 he entered Kyoto University Graduate School of Medicine and completed a PhD in Neuroscience in 2003. He received his neuropathological training under supervision of Prof. Kalaria in Newcastle University, UK during 2006-2008. He led a neurovascular research group as an assistant professor of Department of Neurology in Kyoto University (2008-2012). Since he moved to the current Institute in 2013, his research interests have focused on the imaging and pathological changes in brain blood vessels and how the alterations impact on brain health during old age. He is a Fellow of the Japanese Society of Neurology, of the American College of Physicians (FACP), and of the American Heart Association (FAHA).

脳外脳内シンポジウム

Jp

9月1日(火) 16:00~17:30第03会場 メインホール(岡山コンベンションセンター 3F コンベンションホール)

1
日

脳神経外科・脳神経内科合同シンポジウム

座長：戸田 達史 東京大学大学院医学系研究科神経内科学
 富永 悌二 東北大学大学院医学系研究科神経外科学分野

〈ねらい〉

東京などの大都会は例外として、神経学会と脳神経外科学会の学術集会が同年に同じ地方都市で開催されたことは長い両学会の歴史の中で1992年鹿児島以来2回目である。脳神経内科と脳神経外科とは診療上も教育上も研究上も重要なパートナーであることから、このような貴重な機会を捉えて、また今後両分野の緊密な連携がますます進展するための端緒に繋がるような企画をした。5月神経学会では両学会理事長司会の元で両学会から2名ずつ共同の分野を中心に脳卒中やパーキンソン病についてジョイントシンポジウムが実施され、10月の脳外科総会では癲癇と認知症のジョイントシンポジウムが実施される予定である。

JNS-1 脳保護療法の進歩

○阿部 康二

岡山大学病院 脳神経内科



酸化ストレスに弱く再生できづらい臓器である脳脊髄は老化にも弱い。従って脳の病気は老化と関連が深いものも多く、脳卒中や筋萎縮性側索硬化症(ALS)、アルツハイマー病、パーキンソン病などがその代表として有名である。時間の経過とともに起きる老化は地球上の生命すべてに与えられており、地球そのものあるいは宇宙ですらその運命から逃れることはできない。一方、酸素を有効活用して生命を享受している全ての生命は、誕生の瞬間から酸素毒性の十字架も同時に背負って生きて行くことに運命づけられている。時間と酸化ストレスという二つの要素で進行して行く老化を抑えるには、時間を止め酸化ストレスを抑えることが重要である。長年このような酸化ストレスと脳障害の研究に関わって来た筆者らの基礎的研究は2001年のエタラボンの世界初脳保護薬として医療現場に還元され、さらに2015年にはこれまた世界初ALSの脳脊髄保護療法として適応追加となった。2019年には抗酸化物質mixサプリメントTwendeeXによる基礎研究ならびに臨床試験も成功し、抗酸化療法のtranslational researchは認知症の分野にまで拡大発展して来ている。パーキンソン病の補助的治療法としての脳保護療法にも期待が集まっている。

【略歴】

1981(昭和56)年 東北大学医学部 卒業
 1987(昭和62)年 東北大学大学院 修了(医学博士)
 1988(昭和63)年 アメリカ合衆国ハーバード大学神経内科学教室 留学
 1989(平成元年)年 東北大学医学部助手に採用(留学中)
 1990(平成2)年 アメリカ合衆国留学より帰国(助手)
 1995(平成7)年 東北大学医学部附属病院講師
 1996(平成8)年 東北大学医学部助教授
 1998(平成10)年 岡山大学医学部教授、現在に至る。

シン
ポ
ジ
ウム

JNS-2 定位脳手術の進歩

○伊達 勲

日本脳神経外科学会第79回学術総会会長 / 岡山大学大学院脳神経外科



パーキンソン病やジストニアなどの不随意運動症に対する定位脳手術は、テクノロジーや画像の発展に伴い、進歩を遂げている。また、適切な手術症例の選択は良好な治療成績を得るために重要である。当科では1966年以来1000例を超える症例に対して定位脳手術による加療を行ってきた。本講演ではパーキンソン病に対するSTN-DBS(視床下核一深部刺激療法)を中心に、現在私たちが行っている主な定位脳手術について、その進歩を解説したい。

1. パーキンソン病に対するSTN-DBS

パーキンソン病に対する定位脳手術は1960年代に振戦に対する視床凝固術で始まった。固縮や無動に対する淡蒼球凝固術が普及し、ついでDBSの手法が確立され、現在はSTN-DBSが最も広く行われている。主たる治療対象は、抗パーキンソン病薬に対する副作用の強い例、wearing off現象が顕著な例等である。ターゲットの決定は、3 Teslaの精細なMRI画像により直接同定され、術中のmicroelectrode recordingや、テスト刺激による臨床症状のチェック等でより正確に行えるようになった。技術的には術中にbrain shiftをできるだけ避ける方法や、ターゲットへの到達路がスムーズになる穿頭の工夫などを行っている。今後は、local field potentialを関知し、症状に応じて刺激が変化するデバイスの開発と普及が期待される。

2. 全身性ジストニアに対するGPi-DBS(淡蒼球内節一深部刺激療法)

特発性あるいは遺伝性の全身性ジストニアに対しては、両側淡蒼球内節のDBSが有効とされ、エビデンスも確立している。手術成績が良好な因子としては、DYT1遺伝子陽性、病期期間が短いこと、等があげられる。

3. 局所ジストニアに対する視床凝固術

職業性動作の反復に起因する局所ジストニアの代表が書痙である。視床Vo核(腹吻側核)は特に有効性が高いターゲットである。

4. 本態性振戦に対する定位脳手術

高齢化が進み、本態性振戦の患者が増えている。定位脳手術のターゲットとしては通常、視床Vim核(腹側中間核)が選択され、凝固術ないし電気刺激療法を行う。近年、経頭蓋MRガイド下集束超音波治療(MRgFUS)と呼ばれる、超音波でターゲットを熱凝固する方法が開発され、本態性振戦に対して治療が行われている。

定位脳手術、特に脳深部刺激療法は、上記疾患に加え、海外では、てんかん、アルツハイマー病、強迫神経症などに対しても試みられるようになっており、今後の展開に注目したい。

【略歴】

昭和57年(1982) 岡山大学医学部医学科卒業 岡山大学医学部脳神経外科入局
昭和63年~平成2年 (1988~1990)
米国ニューヨーク州ロチェスター大学医学部留学(神経再生の研究)
平成3年(1991) 岡山大学医学部脳神経外科・助手
平成11年(1999) 岡山大学医学部脳神経外科・講師
平成15年(2003)~ 岡山大学医学部脳神経外科・教授
平成26年(2014)~ 日本医学英語教育学会理事長
平成29年(2017)~ スパズム・シンポジウム代表世話人
平成29年(2017)~ 日本正常圧水頭症学会理事長
平成29年(2017)~ 日本整容神経外科学会理事長
令和元年(2019)~ 日本小児神経外科学会理事長
令和2年(2020) 日本脳神経外科学会 第79回学術総会 会長

専門分野 脳動脈瘤・良性脳腫瘍の外科、機能的脳神経外科、小児脳神経外科

受賞歴

平成6年(1994) 日本脳神経外科学会 ガレーヌス賞
令和元年(2019) 日本脳神経外科学会 齋藤眞賞(国際賞)

JNS-3 パーキンソン病治療：
最近の進歩と今後の課題

○高橋 良輔

京都大学医学研究科臨床神経学



パーキンソン病の治療は1967年George CotziasらによるL-ドパ治療の導入の成功により一変した。L-ドパは現在も最も強力で安全なパーキンソン病治療のゴールドスタンダードであるが、一方で長期服用によってウェアリングオフやジスキネジアなどの運動合併症を引き起こすという問題も明らかになってきた。その解決にこの50年間の治療学の努力のほとんどが割かれてきたといっても過言ではない。ドパミンアゴニスト、MAOB阻害薬、COMT阻害薬、ゾニサミド、イストラデフィリンはドパミン系または非ドパミン系に働き、L-ドパの運動合併症を軽減する。また1990年代にはパーキンソン病における大脳基底核の運動回路の異常を是正する画期的な外科治療である視床下核の脳深部刺激療法の臨床応用に脳外科医のAlim-Louis Benabidらが成功した。これは基礎神経科学者のMahlon DeLongらのPDの病態生理に関する基礎的な知見をもとにしたもので、橋渡し研究のお手本といえる技術開発である。またL-ドパを経腸投与するL-ドパ・カルビドパ経腸用液療法(LCIG療法)や本邦未承認のL-ドパやドパミンアゴニストの持続注入など、デバイス補助療法(DAT)は薬物療法の限界を迎えた進行期パーキンソン病の新しい有効な治療選択肢として普及しつつある。近未来の治療としては、遺伝子治療、細胞移植も期待されている。一方これらの治療はあくまで対症療法であり、パーキンソン病の疾患修飾治療(DMT)はいまだ開発途上にある。またパーキンソン病発症時にはすでにドパミン神経終末は8割以上失われているという事実から、疾患修飾療法の実現には発症前の前駆期パーキンソン病の診断を可能にすることが必要である。さらにパーキンソン病は多くの非運動症状を伴う多系統変性疾患であり、患者のQOLを著しく損ねる非運動症状の治療も強く望まれている。パーキンソン病治療の歴史を振り返り、今後の治療学が挑むべき課題について議論する。

【略歴】

昭和58年京都大学医学部卒業。京都大学神経内科(亀山正邦教授)に入局。京都大学医学部附属病院神経内科研修医、北野病院内科・神経内科レジデント、東京都立神経病院神経内科・医員を経て平成元年より平成11年まで東京都神経科学総合研究所 神経学研究部門・主任研究員。出口武夫研究部長の指導の下、平成7年京都大学より医学博士授与。平成7年~平成9年、研究休職により米国カリフォルニア州ラホヤのパーナム研究所、Dr. John Reedの研究室に博士研究員として留学。平成11年~平成16年、理化学研究所・脳科学総合研究センター・運動系神経変性研究チーム・チームリーダー。平成17年より現職である京都大学大学院医学研究科臨床神経学(脳神経内科)・教授。その後、文部科学省科学技術・学術審議会専門委員、日本神経学会代表理事(平成26年~30年)、パーキンソン病・運動障害疾患学会代表、日本神経科学会副会長、学術大会では、第37回日本神経科学大会会長、第12回MDSJコンgres大会長を務める。現在、ライフサイエンス委員、日本脳科学関連学会連合副代表、World Parkinson Coalition役員。

JNS-4 脳卒中医療の進歩

○木内 博之

日本脳神経外科学会第80回学術総会会長 / 山梨大学医学部脳神経外科



脳卒中は国民の死因と被介護の主因を占め、今後の高齢化に伴い、患者数のさらなる増加が予想されている。そのため、発症予防、急性期～回復期の確実な治療、さらには、救急搬送から地域ケアまでを担う包括的医療体系の確立が求められている。

近年の脳卒中予防、特に二次予防の成績向上には目を見張るものがある。健康寿命の延伸に見られるような高齢者の身体的健康度の著しい向上に加え、生活習慣病治療薬の浸透とその多面的効果も相まって、危険因子が良好に管理され、また、直接経口抗凝固薬の導入や抗血小板薬モニタリングの開発により、抗血栓治療の有効性と安全性が飛躍的に改善した。

脳卒中治療におけるブレイクスルーは、近年の血管内治療の導入に他ならない。虚血性脳卒中治療においては頸動脈ステントと機械的血栓回収術が登場し、それぞれ、血行再建の低侵襲化と迅速化に革新的な貢献をもたらした。出血性脳卒中では、脳動脈瘤コイル塞栓術がステント併用等により急速に浸透しており、さらに、近年導入されたフローダイバーターが治療困難な大型動脈瘤の核心的治療技術となりつつある。一方、外科治療も、技術の進歩とモニタリングの併用により安全性と確実性が向上している。さらに、これらのmultimodalityによる集学的治療の開発が高難易度病変の治療適応も拡大している。また、回復期における経頭蓋磁気刺激によるニューロモジュレーションやbrain-machine interfaceを用いた先進的なリハビリテーションも大きな成果を挙げている。加えて、次世代の治療として注目されている再生医療がようやく治験段階に進んでおり、脳卒中治療に新たなパラダイムシフトをもたらすと期待されている。

これらを背景に昨年12月、健康寿命の延伸等を図るための脳卒中、心臓病その他の循環器病に係る対策に関する基本法が施行された。これにより、従来の枠組みでは限界があったネットワーク的な確実な救急搬送体制の構築、そして医療介護費の軽減が図られると考えられている。この一環として、すでに脳卒中学会主導で、急性期における医療提供体制の構築が始められた。tPA静注や血栓回収療法に加えてくも膜下出血などの専門的医療を供給できる医療機関を、その機能に応じた段階的な脳卒中センターに認定することにより、患者の転帰の向上を目指している。

本発表では、これら脳卒中治療の最近の進歩について紹介する。

【略歴】

- 学歴： 1983年 秋田大学医学部卒業
1987年 東北大学大学院医学研究科修了
- 職歴： 1983年 東北大学脳神経外科入局
1989年 UCSF留学
1992年 東北大学助手
1995年 広南病院脳神経外科副科長
1997年 秋田大学講師
2002年 スタンフォード大学留学
2003年 秋田大学助教授
2005年 山梨大学脳神経外科教授
2015年 副院長併任
- 所属学会： 日本脳神経外科学会：第80回学術総会会長予定
日本脳神経外科コンgres：第30回総会会長
日本脳卒中学会：財務委員長、研究倫理審査委員長
日本脳卒中の外科学会：第47回会長
日本神経内視鏡学会：第20回会長
日本脳循環代謝学会：第65回会長予定
日本分子脳神経外科学会：第18回会長
脳神経外科手術と機器学会：第26回会長
国際脳循環代謝学会 (ISCBF&M)：理事長、BRAIN2019会長
脳神経外科ジャーナル：編集委員長～2016年
- 編集委員： 脳卒中の外科：編集委員長
Cerebrovascular disease：Associate editor

中四国ブロック企画 特別シンポジウム ～中国四国地域発で世界的に展開した学術 業績～

From the local Chushikoku to the World (1)

座長：葛原 茂樹 鈴鹿医療科学大学 大学院医療科学
研究科

戸田 達史 東京大学大学院医学系研究科神経
内科学

〈ねらい〉

中国四国地域から発信され、その後世界的に展開した研究業績を総括し、併せてその今日的意義について議論する。従って演者の先生方には、初論文を中心とした紹介と共に、今日的意義ならびに将来的展望の3点についてご講演をお願いしたい。

CS-01-1 前頭側頭葉型認知症 (FTD) 世界初症例



○阿部 康二

岡山大学病院 脳神経内科

中国四国地方発で、その後世界的に展開した学術業績として前頭側頭葉型認知症 (FTD) の世界初症例報告は今日の神経内科医療にも重要なインパクトを与えたものの一つである。第三高等学校医科 (今日の岡山大学医学部) を卒業して2年目の渡邊榮吉は、Charcot JM と Joffroy A (仏国) が ALS を明確に記載した1869 (明治2) 年から24年後の 1893 (明治26) 年に本邦における ALS + 認知症合併の嚆矢論文とされる「皮質運動性失語症ト延髄球麻痺及進行性筋萎縮ヲ合併セル一患者ニ就テ」を発表した。この渡邊論文は1861 (文久元) 年に Broca PP (仏国) が aphasia (本人は死ぬまで aphémie を使用した) を呈した2例の連続報告をしてから32年後のことであり、Wernicke C (独国) が感覚性失語を発表した1874 (明治7) 年から19年後のことである。Broca失語における漢字仮名乖離症状については、国内において三浦謹之助の臨床講義録 (1901 = 明治34年) で紹介された脳卒中2例が嚆矢とされているが、もしこの渡邊症例を Broca失語とすれば、三浦の講義録より8年先んじていたことになる。またこの渡邊症例はこれまで日本における失語症の嚆矢論文であるとされて来たが、ALS + 認知症合併という点では (日本語論文ではあるが) 世界での嚆矢論文に相当するということで、Ichikawa H・Kawamura Mらが英文で広く世界に存在を知らしめた功績は大きい。

【略歴】

1981 (昭和56)年 東北大学医学部 卒業
1987 (昭和62)年 東北大学大学院 修士 (医学博士)
1988 (昭和63)年 アメリカ合衆国ハーバード大学神経内科学教室 留学
1989 (平成 元)年 東北大学医学部助手に採用 (留学中)
1990 (平成 2)年 アメリカ合衆国留学より帰国 (助手)
1995 (平成 7)年 東北大学医学部附属病院講師
1996 (平成 8)年 東北大学医学部助教授
1998 (平成10)年 岡山大学医学部教授、現在に至る。

中四国特別シンポジウム 01

Jp

8月31日(月) 13:30~15:00第03会場 メインホール(岡山コンベンションセンター 3F コンベンションホール)

CS-01-2 三好型筋ジストロフィーの
遺伝臨床型を確立するまで○西野 洋¹、○川井 尚臣²¹ 国立病院機構徳島病院、² 美波町国民健康保険日和佐診療所内科

三好らがAutosomal Recessive Distal Muscular Dystrophyの名の下に、新たな筋ジストロフィーの一病型をBrainに報告したのは1986年である。

古くからdistal myopathyとして知られていたものにはGowers (1902)、Welander (1951)、Biemond (1955)、Markesberyら (1974) などの報告があるが、症例がheterogeneousであったり、多くは常染色体優性と思われる症例であった。三好らは1967年の日本人類遺伝学会において、高CK血症を伴う特異な遠位型ミオパチーの2家系4症例を報告し、その後と同様の症例を集積し、これが常染色体劣性遺伝を特徴とすること、また筋ジストロフィーの特徴を有することを確認し、常染色体劣性遠位型筋ジストロフィーと命名した。三好らは最初の発表の後、症例を蓄積し、1985年までの集大成として、自検8家系17症例(男性8名、女性9名)をまとめて、1986年にBrainに発表した。この論文で明らかにした臨床遺伝的特徴は、常染色体劣性遺伝であり、男女両性に同様に発症すること、10歳代後半から20歳代の若年成人発症であり、筋力低下ならびに筋萎縮は下肢の屈筋に最も目立ち、中でも腓腹筋、ひらめ筋、足底筋が初期に冒される、つま先立ちが比較的早期に障害される、経過とともに筋萎縮は下肢近位筋や上肢にも及び、起座や歩行に支障をきたすが、寝たきりになることは少ない、などである。筋電図は筋原性パターンであり、血清CK値は中等度から高度に上昇し、発症前にも軽度の上昇が見られた。筋生検では、壊死と再生を認め、筋ジストロフィーの病理所見であった。17症例のうち1例は剖検され、遠位筋がより高度に障害されることや、脳、脊髄、末梢神経に異常がないことを確認した。

近年、本病型の患者でdysferlin遺伝子の異常が報告された。我々は、青木、高橋らの協力を得てBrainに報告した症例について調べたところ、検索し得た3家系3症例すべてにdysferlin遺伝子にホモ接合型の変異が見いだされた。また、症状の軽い1名にはヘテロ接合型の変異が認められた。これにより1986年に三好らが提唱した筋ジストロフィーの一病型が分子遺伝学的にも確められた。なお、本病型はMiyoshi myopathyの名で呼ばれることもある。

【略歴】

(西野 洋)

1978年徳島大学卒業、1978-1986徳島大学医学部第一内科、1986-1996 Mayo Clinic、1996-2010亀田総合病院、2010-2018安房地域医療センター、2018-現在まで徳島病院

(川井 尚臣)

昭和37年3月 徳島大学医学部医学科 卒業
昭和44年9月 徳島大学医学部 助手
昭和61年4月 同上 講師
昭和61年5月 同上 助教授
平成10年4月 高松市民病院 院長
平成20年1月 美波町国民健康保険 日和佐病院 院長
平成28年3月 同 日和佐診療所 所長

CS-01-3 三好型遠位型筋ジストロ
フィー 原因遺伝子の発見後○青木 正志¹、井泉瑠美子¹、
高橋 俊明²¹ 東北大学大学院医学系研究科神経内科学、² 国立病院機構仙台西多賀病院脳神経内科

三好型遠位型筋ジストロフィーは、わが国の荒畑喜一、平林久吾らと米国ボストンのRobert Brown研究室の共同研究により1995年にその原因遺伝子が第2番染色体短腕2p13に存在することが明らかになった。1998年には我々ボストンのグループがポジショナルクローニングによりその同定に成功し、原因遺伝子はdysferlinと命名された。同時に近位筋に優位な障害を認め、常染色体劣性の遺伝形式を示す肢帯型筋ジストロフィー(2B型)も同じdysferlin遺伝子が原因であることが明らかになった。さらにはDistal anterior compartment myopathyとよばれる前脛骨筋の萎縮を特徴とする筋ジストロフィーをふくめたいくつかの臨床像を呈する疾患群からdysferlinの遺伝子異常が発見された。その後の研究でdysferlin蛋白は筋細胞膜に存在し、膜修復に関与することも明らかになっており、最近ではその結合蛋白の解析も進んでいる。

さらには、次世代シーケンサーを用いた解析も可能となり、多数例の解析により同遺伝子変異と遺伝子型の関係も明らかになってきた。このことが核酸医薬などによる新規治療法の開発を可能としている。

【略歴】

平成 2年3月 東北大学医学部卒業
同 4月 東北大学医学部神経内科へ入局
平成 6年3月 東北大学大学院医学研究科卒業
平成 8年4月 米国ボストンのハーバード大学マサチューセッツ総合病院神経内科(Prof. Robert Brown)へ留学
平成10年9月 東北大学医学部附属病院神経内科助手
平成19年6月 東北大学病院講師
平成23年2月 東北大学大学院医学系研究科神経内科教授
平成24年4月 東北大学病院臨床研究推進センター副センター長
平成29年4月 東北大学病院地域医療連携センター長

専門分野

筋萎縮性側索硬化症(ALS)、筋疾患などの神経・筋疾患の病態の解明と治療法の開発、再生医療、トランスレーショナルリサーチ

8月31日(月) 13:30~15:00第03会場 メインホール(岡山コンベンションセンター 3F コンベンションホール)

CS-01-4 Edaravone脳卒中世界初
脳保護療法、ALS臨床試験

○阿部 康二

岡山大学医学部脳神経内科

脳の病気は老化と関連が深いものが多く、脳卒中や筋萎縮性側索硬化症(ALS)、アルツハイマー病、パーキンソン病などがその代表として有名である。時間の経過とともに起きる老化は地球上の生命すべてに与えられており、地球そのものあるいは宇宙ですらその運命から逃れることはできない。一方、酸素を有効活用して生命を享受している全ての生命は、誕生の瞬間から酸素毒性の十字架も同時に背負って生きて行くことに運命づけられている。時間と酸化ストレスという二つの要素で進行して行く老化を抑えるには、時間を止め酸化ストレスを抑えることが重要である。

脳脊髄は酸化ストレスに弱い臓器であるため、抗酸化療法としての脳保護療法は神経疾患治療に取って極めて重要である。筆者が長年行ってきた脳保護療法の基礎的研究は2001年のEdaravoneの世界初脳保護薬として医療現場に還元され、さらに2015年にはこれまた世界初ALSの脳脊髄保護療法として適応追加となった。2019年には抗酸化物質mixサプリメントTwendeeXによる基礎研究ならびに臨床試験も成功し、抗酸化療法のtranslational researchは認知症の分野にまで拡大発展して来ている。

【略歴】

1981(昭和56)年 東北大学医学部 卒業
1987(昭和62)年 東北大学大学院 修了(医学博士)
1988(昭和63)年 アメリカ合衆国ハーバード大学神経内科学教室 留学
1989(平成元)年 東北大学医学部助手に採用(留学中)
1990(平成2)年 アメリカ合衆国留学より帰国(助手)
1995(平成7)年 東北大学医学部附属病院講師
1996(平成8)年 東北大学医学部助教
1998(平成10)年 岡山大学医学部教授、現在に至る。

CS-01-5 Asidan (SCA36) 発見



○太田 康之

岡山大学病院 脳神経内科

岡山大学脳神経内科では、2007年に太田らが、50歳以降に体幹失調、構音障害などの小脳失調で発症し、数年後に舌・四肢の筋萎縮、筋力低下、線維束性収縮および四肢深部腱反射亢進などの運動ニューロン徴候を合併する、今まで報告のない新規の家族性神経変性疾患を発見し、その臨床的特徴について報告してきた。これらの家系は、多くが広島県東部にある芦田川流域の出身であることより、阿部らは本疾患を芦田川にちなみ'Asidan'と命名した。2011年にAsidan家系の遺伝子解析により、Nucleolar protein (NOP) 56 遺伝子イントロン1に存在するGGCCTG 6塩基繰り返し配列の異常伸長が原因遺伝子であると同定され、spinocerebellar ataxia type36 (SCA36)として登録された。

遺伝子診断において診断されたAsidanの臨床的特徴について、2012年と2017年に岡山大学脳神経内科の池田らと太田らが詳細に報告し、体幹有意の小脳失調で発症することが多く、舌の萎縮と線維束性収縮が運動ニューロン徴候の特徴であり、感音性難聴と軽度前頭葉認知機能低下を合併することを明らかにした。

本講演では、臨床的特徴を元にしたAsidan発見の経緯につき、詳細に報告する。

【略歴】

2000年 3月 岡山大学医学部医学科卒業
2000年 4月 岡山大学医学部附属病院神経内科 研修医
2000年10月 岡山労災病院内科 研修医
2002年10月 岡山大学医学部附属病院神経内科 医員
2007年 7月 脳神経センター大田記念病院神経内科
2008年 4月 倉敷平成病院神経内科
2009年 4月 岡山大学病院神経内科 医員
2010年 4月 岡山大学病院神経内科 助教
2010年 7月 カナダ ラバル大学医学部神経科学部門ポスドクフェロー
2014年 7月 岡山大学病院神経内科 助教
2015年 4月 岡山大学病院脳神経内科 講師

CS-01-6 Asidan (SCA36) の遺伝子変異とその病態メカニズム



○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

脊髄小脳失調症36型(SCA36/Asidan)は、小脳失調に加えて運動ニューロン徴候を合併する遺伝性神経変性疾患であり、2011年に岡山大学脳神経内科と京都大学環境衛生学との共同研究により、原因遺伝子変異としてNOP56遺伝子イントロン1内のGGCCTGリピート配列の異常伸長が同定された。続いて、スペイン、中国、フランスなどからもSCA36家系が報告された。このGGCCTGリピート配列の長さは、健常人では3-14回であるが、SCA36患者では約650-2500回に異常伸長している。このような遺伝子非翻訳領域内のリピート配列の異常伸長変異を原因とする遺伝性神経・筋疾患として、他にも様々な脊髄小脳失調症(SCA8、SCA10、SCA12、SCA31、SCA36、SCA37)、9番連鎖性筋萎縮性側索硬化症/前頭側頭型認知症(C9-ALS/FTD)、筋強直性ジストロフィー1/2型(DM1/DM2)、脆弱X症候群(FXS)、脆弱X関連振戦/失調症候群、ハンチントン病類縁疾患2型、フリードライヒ失調症、良性成人型家族性ミオクロームスてんかん、神経核内封入体病などが知られており、これらはノンコーディングリピート病と総称されている。これらのうち、劣性遺伝を示すFRDA、FXSなどは遺伝子の機能喪失による発症メカニズムが想定されている。一方で、その他の優性遺伝を示す多くの疾患においては、異常伸長リピート配列を含む変異RNAが神経・筋細胞内にRNA fociとして蓄積し、RNA結合タンパク質を巻き込んで発症すると考えられてきた。しかし、2011年にこれらの異常伸長リピートRNAを鋳型として、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機構により異常ペプチドが産生されることが明らかになり、注目を浴びている。

私たちのグループは、SCA36の発症メカニズムの解明、治療法の開発を目指して、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SCA36モデル動物の樹立を試みた。ショウジョウバエ複眼に異常伸長(GGCCTG)71もしくは113リピートRNAを発現させたところ複眼変性を呈する一方で、正常鎖長の(GGCCTG)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、(GGCCTG)113発現ショウジョウバエではSCA36患者と同様にRNA fociの形成を認め、そしてRAN翻訳によるpolyGPペプチドの産生を認めた。以上の結果から、初めてのSCA36モデル動物の樹立に成功し、RAN翻訳による神経変性メカニズムが考えられた。

【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-1995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-1997年 大阪府立成人病センター脳神経内科・医員
1997年-2000年 米国デューク大学神経内科・博士研究員
2000年-2001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-2007年 大阪大学大学院医学系研究科臨床遺伝学・助手
2007年-2008年 同・准教授
2008年-2015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

CS-01-7 Optineurin発見



○川上 秀史

広島大学原爆放射線医学研究所 分子疫学研究分野

Optineurin (OPTN) は、正常圧緑内障の遺伝子として知られていたが、2010年我々のグループにより、日本人から初めて筋萎縮性側索硬化症(ALS)の原因遺伝子として同定された(Maruyama H, et al *Nature* 2010)。OMIMにはALS12として登録され、論文自体もWeb of Scienceの解析では666回引用されている。

我々が最初にALSの原因遺伝子を目標に研究を始めたころは、主な原因遺伝子としては、SOD1ぐらいしか知られていない時だった。病気の性質上、優性遺伝の大家系を見つけることはかなり困難と思えたので、血族婚のALS家系を探すことにした。そのころ福山の小島敬太郎先生に声をかけてもらい、兄弟で入院していた血族婚由来の2人からのスタートであった(この家系からex5の欠失)。徳島大学の和泉唯信先生にさらに血族婚のALS患者の検体を集めてもらい、遺伝学的解析を開始した(Q398*のナンセンス変異)。高密度SNPチップを用いて、ホモ接合部位の絞り込みは森野豊之助教授が、17個の遺伝子のスクリーニングは丸山博文准教授が担当した。サンガー法でエクソンをシーケンシングするという多大な労力の結果、変異を見つけることができた。優性遺伝のE478G家系については、小牟禮修先生が宇多野病院にいたころ剖検された検体から変異が見つかり、その病理は関西医大の下博文教授にお願いして、伊東秀文准教授らに解析していただいた。その他にも多くの方々の協力があり、論文にまとめることができた。その後次世代シーケンサーの発展により多くのALS原因遺伝子が同定されていくことになる。

その後OPTNは、オートファジーのアダプターとして働いていることがわかり、ALSにおけるタンパク質代謝の異常が明らかなる(Wild P, et al. *Science* 2011)。さらに2000人を超えるALS患者のエクソームから、TBK1が原因遺伝子として同定されたが、同時にOPTNの変異も1%程度存在し頻度としては第5位にランクした(Cirulli ET et al, *Science* 2015)。TBK1とOPTNは、相互作用し、共にオートファジーと炎症に関与する。緑内障型OPTN変異では、TBK1への結合が強くなり、TBK1遺伝子の部分トリソミーが緑内障を引き起こす。OPTN-TBK1経路が活性化されると緑内障になり、障害されるとALSになるというallelicな関係があり、興味深い。

【略歴】

1984年 広島大学医学部卒業
1988年 京都大学大学院医学研究科 単位取得退学
1989年 国立療養所宇多野病院 神経内科レジデント
1992年 広島大学医学部第三内科 助手
2003年 広島大学医歯薬学総合研究科 脳神経内科 講師
2005年 広島大学原爆放射線医学研究所 分子疫学 教授

8月31日(月) 13:30~15:00第03会場 メインホール(岡山コンベンションセンター 3F コンベンションホール)

CS-01-8 ミトコンドリア病MELAS
に対するタウリン療法○砂田 芳秀¹、大澤 裕¹、
後藤 雄一²、太田 成男³¹川崎医科大学 神経内科学教室、²国立精神・神経医療研究
センター神経研究所疾病研究第2部、³順天堂大学大学院 神経学講座

MELASは繰り返す脳卒中様発作を特徴とするミトコンドリア病で、ミトコンドリアDNAの3243A>G変異に起因する。しかし、その分子発症機構は不明で、有効な治療法も確立されていない難病の一つであった。近年、この変異によりtRNA^{Leu(UUR)}のアンチコドン1番塩基のタウリン化学修飾が欠損し、コドンの認識障害が惹起されることが解明された。われわれは、新たな治療戦略として高用量タウリン補充療法を着想し、トランスレーショナル・リサーチを開始した。タウリン補充によりMELASモデル細胞のミトコンドリア機能障害が改善し、先行臨床研究において2例のMELAS患者で脳卒中様発作が9年以上完全抑制されることを見出した。そこで、高用量タウリンによるMELAS脳卒中様発作の再発抑制効果を検証するため多施設共同・オープン・第Ⅲ相医師主導治験を実施した。対象は直近72週間に2回以上の脳卒中様発作を再発している患者で、小児患者への適用も考慮して体重クラス別にタウリン投与量を設定した。52週間のタウリン投与により10例中6例で、脳卒中様発作再発が完全抑制され、100%レスポンス率は60%であった。また80%の患者では脳卒中様発作の頻度が50%以下に減少した。末梢血白血球のtRNA^{Leu(UUR)}タウリン修飾率は、測定した9例中5例で有意に増加した。タウリンとの因果関係が推測される重篤な有害事象の発生はなく、高用量タウリン投与の安全性に問題はなかった。タウリンは高ビリルビン血症とうっ血性心不全に対して既に薬事承認されているが、この治験成績に基づいて、2019年2月にMELASへの適用追加が薬事承認された。われわれはトランスレーショナル・リサーチにより、タウリンという安価な既存薬が、MELAS脳卒中様発作抑制に有効であることを世界に先駆けて示し、ミトコンドリア病の新たな治療薬に位置づけることができた。

【略歴】

1983年 3月 岡山大学医学部医学科卒業
1983年 5月 国立病院医療センター内科研修医
1985年 6月 国立病院医療センター神経内科レジデント
1988年 4月 東京大学医学部脳研神経内科医員
1992年 4月 東京大学医学部脳研神経内科文部技官
1993年 5月 米国アイオワ大学医学部HHMI留学
1996年 4月 帝京大学医学部神経内科学講師
1999年 6月 川崎医科大学神経内科学教授
2009年 4月 川崎医科大学副学長
現在に至る。

CS-01-9 アミロイド沈着を欠く変異
型アルツハイマー病 (APP
E693 Δ変異) 家系の発見○久徳 弓子¹、池内 健²、
井上 治久³、砂田 芳秀¹¹川崎医科大学 神経内科学、²新潟大学脳研究所 生命科学
リソース研究センター / バイオリソース研究部門、³京都大学 iPS 細胞研究所

近年アルツハイマー病は、可溶性アミロイドβタンパク質(Aβ)の低分子重合体「Aβオリゴマー」による神経毒性が認知機能低下に繋がるとする「Aβオリゴマー仮説」が有力視されている。われわれはAPP遺伝子に欠失変異E693Δを持ちPIB-PETでアミロイド沈着を欠く若年性認知症家系を発見した。本家系はこれまでに報告されたAPP E693Δ変異(Ann Neurol. 2008; 63: 377-87)について世界2例目であるが、これと比較すると若年発症であること、緩徐進行性の経過をたどっていること、高度の痙性四肢麻痺を呈していることが特徴的であった(Intern Med. 2015; 54: 205-8)。さらに京都大学CiRAとの共同研究によって、本患者の線維芽細胞もしくは単核球からアルツハイマー病の疾患モデルとなる多能性胚性幹細胞(iPS)を樹立し、これを神経細胞へ分化誘導した。結果、神経細胞内にAβオリゴマーが蓄積し、小胞体および酸化ストレスを介して細胞脆弱性を呈した。この脆弱性は低濃度のドコサヘキサエン酸で改善され、Aβオリゴマー形成を阻害する薬剤の同定が可能であることを明らかにした(Cell Stem Cell 2013 4;12: 487-96)。本例の発見はアミロイド沈着を欠きながらも、Aβオリゴマーの蓄積によってシナプス機能障害や神経細胞変性が生じることを裏付けた点にインパクトがある。現在、この疾患モデルiPS細胞を用いた病態解析・遺伝子解析を実施し、併せてアルツハイマー病治療薬のスクリーニングを京都大学及び外部機関と進めている。

【略歴】

2001年 川崎医科大学卒業
2001年 川崎医科大学内科研修医
2003年 川崎医科大学神経内科レジデント
2009年 川崎医科大学神経内科チーフレジデント
2012年 川崎医科大学神経内科学 講師

中四国特別シンポジウム 02

Jp

9月2日(水) 10:45~12:15 第03会場 メインホール(岡山コンベンションセンター 3F コンベンションホール)

中四国ブロック企画 特別シンポジウム
～中国四国地域発で世界的に展開した学術
業績～From the local Chushikoku to the
World (2)座長：水澤 英洋 国立精神・神経医療研究センター
高橋 良輔 京都大学医学部附属病院脳神経
内科

〈ねらい〉

中国四国地域から発信され、その後世界的に展開した研究業績を総括し、併せてその今日的意義について議論する。従って演者の先生方には、初論文を中心とした紹介と共に、今日的意義ならびに将来的展望の3点についてご講演をお願いしたい。

CS-02-1 日本脳炎ウイルス説実証

○阿部 康二

岡山大学病院 脳神経内科



中国四国地方発で、その後世界的に展開した学術業績として日本脳炎ウイルス説の実証は後の神経内科医療に重要なインパクトを与えたものの一つである。日本脳炎は発症後、頭痛高熱と共に痙攣や意識障害に陥る極めて重大な神経疾患の一つであるが、発見当時その原因は不明であった。古くから岡山県や香川県では高温の夏の年に日本脳炎が発生し、風土病説もあり新聞には「謎の眠り病」と書かれたこともあった。そのような中で当時岡山大学の精神科教授であった林道倫は、昭和8(1933)年に、日本脳炎で死亡した患者の脳抽出液をサルの脳に接種したところ、サルに同じ脳炎を発症させることに世界で初めて成功し、独語論文として日本脳炎ウイルス説を世界的に実証したものである。今日では日本脳炎はコガタアカイエ蚊が媒介する感染症であることは広く知られるようになり、ワクチン接種により日本国内では一時激減したが、アジア諸国や最近の地球温暖化による再興感染症として国内でも再注目されている。

【略歴】

1981(昭和56)年 東北大学医学部 卒業
 1987(昭和62)年 東北大学大学院 修了(医学博士)
 1988(昭和63)年 アメリカ合衆国ハーバード大学神経内科学教室 留学
 1989(平成元)年 東北大学医学部助手に採用(留学中)
 1990(平成2)年 アメリカ合衆国留学より帰国(助手)
 1995(平成7)年 東北大学医学部附属病院講師
 1996(平成8)年 東北大学医学部助教授
 1998(平成10)年 岡山大学医学部教授、現在に至る。

CS-02-2 SMONキノホルム説実証犬

○阿部 康二

岡山大学医学部脳神経内科



中国四国地方発で、その後世界的に展開した学術業績としてSMON (subacute myelo-optico-neuropathy) キノホルム説の実証は後の神経内科医療に重要なインパクトを与えたものの一つである。SMONは1955年頃より日本国内で発生し、1967~1968年頃に大量患者が発生して社会問題にもなった。下肢から上向する運動麻痺やしびれが急速に進行するが、発熱はなく、血液像や髄液など検査所見も殆ど正常であり、病態を特定することが難しく臨床症候が診断の決め手であると言われていた。一時はウイルス説が学会を席捲したが、その後多くの患者に緑色舌や緑便があることが認識され、この緑色物質が東大薬学部の田村善蔵によりキノホルムと同定された。しかしキノホルム摂取とSOMN発症との因果関係が未だ確立していない時期に、岡山大学精神科講師の立石潤らは、犬を用いたキノホルム投与実験により、下肢麻痺を発症させることに成功したものである。その後立石はこの業績により、昭和49(1974)年に九州大学神経病理部門の初代教授として迎えられた。

【略歴】

1981(昭和56)年 東北大学医学部 卒業
 1987(昭和62)年 東北大学大学院 修了(医学博士)
 1988(昭和63)年 アメリカ合衆国ハーバード大学神経内科学教室 留学
 1989(平成元)年 東北大学医学部助手に採用(留学中)
 1990(平成2)年 アメリカ合衆国留学より帰国(助手)
 1995(平成7)年 東北大学医学部附属病院講師
 1996(平成8)年 東北大学医学部助教授
 1998(平成10)年 岡山大学医学部教授、現在に至る。

CS-02-3 ARJP (PARK2) 原因遺伝子
解明までの30年の道のり

○高橋 哲也

広島国際大学 総合リハビリテーション学部



後にPARK2として分類されることになる「常染色体劣性遺伝若年性パーキンソン病: autosomal recessive juvenile parkinsonism (ARJP)」は、当初「日内変動を呈する若年発症パーキンソンニズム: early-onset parkinsonism with diurnal fluctuation (EPDF)」として山村安弘先生により1965年に最初の症例が見出された。すなわちその年の10月に山村先生はO家系に、先生御自身の言葉を借りれば"遭遇"されたのである。間を置かずきわめて類似した3家系を先生は経験されており、このことによって疾患の輪郭が浮かび上がることになる。これらの症例に特徴的な日内変動はドパミン関連物質の消耗と回復の可逆性過程を示唆し、疾患自体の進行は黒質神経細胞の変性と脱落を反映しているとの推論に基づいて新たな疾患単位としてEPDFは1973年に提唱された。その後のParkinの発見とその機能解析結果がパーキンソン病研究にもたらした影響の大きさは周知の通りであるが、本疾患が広く認知されるようになるまでの道のりはその経過年数が示すとおり、いくつかの重要な科学的発見同様必ずしも順風満帆なものとは言い難く、広島での長く地道な研究の継続が必要であった。本講演では名古屋でのO家系との遭遇から遺伝子解明に至る疾患概念確立の30年間を山村安弘先生の足跡を辿りながらお伝えしたい。

【略歴】

1993年 広島大学医学部付属病院
 1994年 田附興風会北野病院 医員(研修医)
 1999年 広島大学大学院 医学系研究科 博士課程終了
 1999年 国立療養所広島病院 医師
 2000年 国立大竹病院 レジデント
 2000年 医員 広島大学医学部附属病院
 2003年 医療法人・翠清会梶川病院 神経内科部長
 2006年 広島大学 助手 病院脳・神経・精神診療科
 2007年 広島大学 助教 大学院医歯薬学総合研究科
 2009年 広島大学 講師 病院脳・神経・精神診療科
 2013年 広島大学 診療准教授 病院脳・神経・精神診療科
 2020年 広島国際大学総合リハビリテーション学部 教授

CS-02-4 ARJP (PARK2) 世界初症例(後半) - 原因遺伝子 parkinの単離・同定



○服部 信孝

順天堂大学医学部脳神経内科

山村らに見出されたARJPの遺伝子座が常染色体6番長腕に存在することが判明し、その後parkinが1998年に単離・同定された。症例の集積がなされた今でも臨床症状の詳細はさきに山村らに報告した臨床像に沿ったものであり、我が国から発信された詳細な臨床分析の正確さが証明されたと言っても過言ではない。一方、若年性パーキンソン病の原因遺伝子としてヘテロ接合体でも発症することが分かり、parkin遺伝子そのものが孤発型パーキンソン病のリスク因子としても位置づけも検討されている。また、現在では、parkin遺伝子変異症例には脳深部刺激療法が良い適応であり、プレシジョンメディスンを考える上で遺伝子スクリーニングの重要性を示した。その後、その機能がユビキチン・プロテアソーム系の分子ユビキチンリガーゼであることが明らかにされた。2004年にPARK6の原因遺伝子PINK1が単離報告され、PARK2とPARK6の臨床型の類似性やショウジョウバエの基礎実験から同じカスケードに関与していることが報告された。現在では両分子の作用で不良ミトコンドリアの品質管理を請け負うミトファジーに関わっていることが分かっている。一方、parkinの神経病理学的検討では、一般にLewy小体が存在しないことが示されており、シヌクレインオパチーとは異なる病態が存在することが予想され、また一部の自閉症スペクトラム障害の原因遺伝子がparkinであることが報告され、その臨床像は我々が想像した以上に多様性が高いと言える。分子生物学的アプローチが進歩した現在においてもその全貌は明らかにされたとは言い難い。真の病因は、今なお不明であり、更なる研究が不可欠と言える。本講演では遺伝子の単離・同定からその機能解析を中心に解説したい。

【略歴】

1985年	順天堂大学医学部卒業
1990年	名古屋大学医学部生化学第二国内留学~平成5年8月
1994年	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
1999年	順天堂大学医学部神経学講座臨床講師
2001年	順天堂大学医学部神経学講座専任講師
2003年	順天堂大学老研センター・神経学教室助教
2006年	順天堂大学医学部脳神経内科(神経学講座)教授
2006-2018年	順天堂大学医学部老人性疾患病態治療研究センター副センター長兼務
2017-2018年	東京都難病相談支援センター・センター長兼務
2019年	順天堂大学医学部長・大学院医学研究科長兼務
賞罰:	
2001年	順天堂大学同窓会学術奨励賞受賞
2001年	財団法人長寿科学振興財団理事長奨励賞受賞
2002年	第39回ベルツ賞1等賞(テーマ:神経変性疾患の分子機構)
2003年	日本神経学会賞
2004年	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)
2007年	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
2012年	文部科学大臣表彰科学技術賞(研究部門)
2017年度	スペイン神経学会名誉会員授与
2017年	日本神経学会権林賞

CS-02-5 良性成人型家族性ミオクロヌステんかん(Benign adult familial myoclonic epilepsy:BAFME)の発見



○安田 雄

倉敷記念病院 脳神経内科

最初の患者様との出会いは1980年で60歳の女性であった。30歳頃から四肢のミオクロヌスと全身強直間代性てんかん発作を生じ、複数のてんかん専門機関を受診し、「進行性ミオクロヌステんかん progressive myoclonic epilepsy:PME」と診断されていた。約10種類の抗てんかん薬を処方されていたが、光過敏性でいつも暗くした部屋で過ごしていて、外出は出来なかった。電気生理学的には脳波は全般性高振幅多棘徐波polyspike and wave complexを認め、巨大振幅の体性感覚誘発電位(somatosensory evoked potential:SEP)と同時に安静時に長潜時反射であるC reflexを示した。まず抗てんかん薬の減量を試み、バルプロ酸(VPA)とクロナゼパム(CZP)の2種類のみとするとミオクロヌスも著減し、通常の日常生活が可能となった。本家系は常染色体性優性遺伝を示し、3世代に亘り、患者数は19名で、その内12名を直接診察、電気生理学的検査が実施できた。当初は「良性家族性ミオクロヌステんかん Benign familial myoclonic epilepsy:BFME」と命名していたが、すでにBFMEと言う病名は存在し、その原著を辿ると、「若年性ミオクロヌステんかん juvenile myoclonic epilepsy (JME)」であった。その為成人型と追加し、もう1家系と合わせて2家系を論文として、1991年に良性成人型家族性ミオクロヌステんかん(benign adult familial myoclonic epilepsy:BAFME)と命名し発表した。

その要旨は①PMEの多くは常染色体性劣性遺伝であるが、BAFMEは常染色体優性遺伝を呈する。②多くは成人以降の発症である。③手指の振戦様の振るえと四肢、体幹等のミオクロヌスを呈する。④1年から数年に1度程度の頻度の低いてんかん発作を生じる。⑤巨大SEPと安静時にC reflexを認め、「皮質反射性ミオクロヌス」であった。⑥手の振えは加速時計で分析すると、周波数が一定の振戦(cortical tremor)と周波数が広く分布するminipolymyoclonusをらした。⑦認知機能障害や小脳性運動失調を認めない。⑧治療はVPA,CZPが有効である。⑨10年に亘る観察でも特に進行は見られなかった。

【略歴】

1977年9月	川崎医科大学卒業
1978年4月	川崎医科大学附属病院 内科研修医
1980年4月	米国ミネソタ州立大学内科留学
1983年4月	川崎医科大学神経内科講師
1993年4月	川崎医科大学神経内科助教
1996年11月~1997年3月	米国アイオワ州立大学臨床神経生理部客員研究員
2000年4月	医療法人誠和倉敷記念病院副院長
2016年4月	医療法人誠和会理事
現在に至る	

CS-02-6 BAFMEにおけるリピート伸長変異の同定

○石浦 浩之

東京大学医学部附属病院 脳神経内科



良性成人型家族性ミオクローヌスてんかん (benign adult familial myoclonic epilepsy, BAFME) は常染色体優性遺伝疾患で、成人発症の希発性てんかんと振戦様ミオクローヌスを特徴とする。本邦では8番染色体に連鎖する家系(1型)が報告されていたが、長らく原因遺伝子が不明であった。

我々は、連鎖解析とハプロタイプ解析を行うことで、約13 Mbの領域まで候補遺伝子座を絞り込むことに成功した。本領域にはSAMDI2のエクソン4と周辺のイントロンのみが含まれていた。エクソン4には変異を認めなかったことからイントロンの変異を探索したところ、SAMDI2のイントロン4に、TTTTAリピート伸長変異に加えて、TTTCAリピート伸長変異が存在するのを見だし、ロングリードシーケンサーで確認した。患者剖検脳ではUUUCAリピートからなるRNA fociを認め、RNAを介した病態機序が考えられている。2家系では、SAMDI2にリピート伸長変異を認めなかったが、同様のリピート伸長変異が別の遺伝子のイントロンに存在する可能性を考えて全ゲノム配列解析を行った。結果、1家系ではTNRC6Aのイントロンに、1家系ではRAPGEF2のイントロンに、同様のTTTCAならびにTTTTAリピート伸長からなる変異を同定し、それぞれ6型、7型と名付けた (Ishiura et al. *Nat Genet* 2018)。

我々の報告を受け、諸外国から報告されたBAFME家系でも、STARD7 (2型)、MARCH6 (3型)、YEATS2 (4型) のイントロンに同様のTTTCAならびにTTTTAリピート伸長変異が存在することが明らかとなった。このことより、本疾患にはリピートモチーフ・表現型関連が強く存在することが確かめられた。本研究により、遺伝子そのものよりリピート配列そのものがてんかんの病態に強く関与しているという新しい機序が考えられている。

【略歴】

2002年(平成14年) 東京大学医学部医学科卒業
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 神経内科医員
2006年 国立国際医療センター 神経内科レジデント
2007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 入学
2011年 同上 修了 博士(医学)
2011年 日本学術振興会特別研究員(PD)
2012年 東京大学医学部附属病院 脳神経内科 助教

受賞 日本人類遺伝学会奨励賞(2018年)

CS-02-7 ALSの新しい診断基準：Awaji 基準

○和泉 唯信¹、野寺 裕之²、梶 龍兒^{1,3}

¹ 徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床神経科学分野、
² 金沢医科大学脳神経内科、³ 宇多野病院脳神経内科

筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis: ALS) の診断基準としてはEl Escorial 改訂Airlie House 診断基準が広く受け入れられ、多くの治験において診断基準として採用されているが、診断感度の低さが問題である。その原因として早期には広範な脱神経をきたす症例が少ないことが考えられ、また、ALSで早期にみられる線維束自発電位 (fasciculation potential) を電気診断基準に含んでいないことがEl Escorial 改訂Airlie House 診断基準の欠点であるとも指摘されている。我々はALSの早期診断を実現するために2007年に兵庫県淡路島で国際会議を開催し、活動性脱神経所見として線維束自発電位および陽性鋭波に加えて、新たに線維束自発電位も前2者と同等の病的意義を持つと定義した新しい電気生理学的診断基準 (Awaji電気診断基準) を作成した。El Escorial 改訂Airlie House 電気診断基準とAwaji電気診断基準を比較するメタアナリシスでは、全体の検査感度はEl Escorial 改訂Airlie House 電気診断基準では62% (95%信頼区間: 49-75%) に比較してAwaji電気診断基準では81% (95%信頼区間: 72-90%) と高率であった (Costa J, et al., 2012)。我々もAwaji電気診断基準を用いた場合はEl Escorial 改訂Airlie House 電気診断基準より約6か月早く診断できるとする報告した。これらの結果を反映し、Lancet NeurologyのレビューにおいてもAwaji電気診断基準を使用することは早期かつ軽度障害されたALS患者の組み入れを可能とするために推奨されている。現在はAwaji電気診断基準とEl Escorial 改訂Airlie House 診断基準を齟齬なく組み合わせるためのアルゴリズムとしてupdated Awaji診断基準が提唱された。我々が主管している「高用量E0302の筋萎縮性側索硬化症に対する第Ⅲ相試験-医師主導治験-(Japanese Early-stage Trial of high dose methylcobalamin for ALS: JETALS)」や京都大学が主管している「筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 患者を対象としたポスチニブ第Ⅰ相試験」(Induced pluripotent stem cell-based Drug Repurposing for Amyotrophic lateral sclerosis Medicine: iDReAM study) においてupdated Awaji基準が採用されている。

【略歴】

1989年3月 北海道大学理学部数卒卒業
1995年3月 徳島大学医学部医学科卒業
1995年4月 広島大学医学部附属病院第三内科(中村重信教授)
1996年1月 翠清会梶川病院脳外科
1996年4月 財団法人住友病院神経内科(亀山正邦院長)
1998年8月 微風会ビハーラ花の里病院神経内科
2001年4月 徳島大学医学部附属病院神経内科(梶 龍兒教授)
2004年4月 徳島大学医学部感覚情報医学講座神経情報医学分野 講師
2011年4月 徳島大学病院神経内科 臨床教授
2018年4月 徳島大学病院神経内科 特任講師
2020年2月 徳島大学大学院大学院医歯薬学研究部臨床神経科学分野 教授

中四国特別シンポジウム 02

Jp

9月2日(水) 10:45~12:15第03会場 メインホール(岡山コンベンションセンター 3F コンベンションホール)

CS-02-8 末梢神経障害を引き起こすプリオン病



○山下 徹、阿部 康二

岡山大学病院 脳神経内科学

ヒトのプリオン病は、臨床病理学的表現型は多様であるものの、一般的に急性で多巣性中枢神経系変性を伴う神経疾患あるいは神経精神疾患として現れ、その大部分は認知症や小脳性運動失調症が占める。

一方、近年我々は、末梢性の自律神経障害ならびに感覚神経障害を引き起こす新規プリオン病を発見し、その原因がプリオン蛋白コドン178番目のCT2塩基の欠失によって引き起こされることを明らかにした。本疾患患者の末梢神経にはプリオン蛋白の沈着が認められ、この成果をEuropean Journal of Neurology誌に2013年5月に報告している。また、同2013年11月にはイギリスの研究グループが、非常に類似した臨床症状(下痢および自律神経ニューロパチー)を呈するプリオン病がプリオン蛋白コドン163番目の切断変異で引き起こされることをNEJMに報告しており、その類似性が注目を集めている。

これらの発見により、プリオン病では末梢神経障害を含めより広範な神経障害を来たしうることが明らかになった。本シンポジウムでは、どのような機序で本疾患がプリオン病として非典型的な臨床像を呈するのかを含め、これまでに明らかになった知見をご報告したい。

【略歴】

【学歴】

2001年 3月 岡山大学医学部医学科卒業
2007年 3月 岡山大学大学院歯薬学総合研究科博士課程卒業
(阿部康二教授)

【職歴】

2001年 4月 岡山大学医学部附属病院神経内科
2002年 5月 国立岡山医療センター内科
2003年 4月 慶應義塾大学医学部生理学教室共同研究員(岡野栄之教授)
2006年 4月 岡山大学医学部附属病院神経内科医員
2009年 7月 米国コロンビア大学病理細胞生物学部門博士研究員
(Asa Abeliovich博士)
2012年 9月 岡山大学病院神経内科助教
2013年 9月 岡山大学病院神経内科講師
2015年 4月 岡山大学大学院歯薬学総合研究科 脳神経内科学 講師~
現在に至る

【受賞歴】

2010年 2月 岡山医学会賞
2010年 4月 第34回日本心臓財団草野賞
2019年10月 第9回日本認知症予防学会浦上賞

【所属学会】

世界脳循環代謝学会(理事2019-)、日本神経学会(代議員)、日本脳循環代謝学会(幹事)、日本脳卒中学会(国際委員会副委員)、日本認知症予防学会(評議員)、日本老年医学会(代議員)、日本難病医療ネットワーク学会(評議員)、日本内科学会、日本神経科学会等

CS-02-9 GRP78 抗体とNMO : この研究はどのように進められたか



○神田 隆

山口大学大学院 臨床神経学

自己抗体の病原性が証明されている神経疾患は、AChR抗体陽性重症筋無力症、MAGニューロパチーなどいくつか列挙することが可能である。視神経脊髄炎(neuromyelitis optica、NMO)は、2004年にMayo ClinicのLennonらにより疾患特異的自己抗体であるNMO-IgGが発見され、その後、このNMO-IgGの標的抗原が、アストロサイトのendfootに局在する水チャンネル蛋白であるアクアポリン4(aquaporin-4、AQP4)であることが明らかになった。その後の研究により、AQP4抗体は補体介在性にアストロサイトを傷害することが証明され、同抗体の病原性についてはほとんど異論のない状態となっている。しかし、IgGという巨大分子がどのようにして血液脳関門(blood-brain barrier、NMO)を通過してアストロサイトの足突起に到達するかという疑問点があり、同じく自己抗体によって惹起される神経疾患といっても、生理的に血液神経関門(blood-nerve barrier、BNB)の存在しない神経筋接合部のアセチルコリン受容体を標的とする重症筋無力症と同列に語ることはできない。筆者は従前から自己免疫性神経疾患でのBBB、BNB破壊メカニズムに興味を持っていた。2004年に山口大学に異動し、AQP4抗体をはじめとする病原性液性因子のBBB透過メカニズムの研究を、教室の中心テーマにおくこととした。ヒトIgGの研究を通じてNMOSDの新規治療法を開発することが究極の目的であり、齧歯類を用いた動物実験よりも、ヒトBBB構成細胞による細胞学的実験がより早く真実に到達できると考え、まず、BBB機能をよく把持したヒトBBB構成細胞の樹立からスタートした。温度感受性SV40 large T抗原遺伝子とヒトテロメラーゼ遺伝子の2つを初代培養細胞に導入することで、BBBを構成する3つの細胞である微小血管内皮細胞、ペリサイト、アストロサイトのヒト不死化細胞株樹立に成功した。これらの山口大学オリジナルのヒト不死化細胞を用いてin vitro実験をすすめ、NMOSD患者から得られたIgGには確かにBBB破壊作用があること、ヒトBBB構成微小血管内皮細胞はAQP4を発現していること、しかしNMO-IgGのBBB破壊効果は微小血管内皮細胞のAQP4を標的にしてのものではないことなどを明らかにした。では、NMO-IgGがBBB破壊効果を示すにあたって、その標的抗原は何か。これが次の研究課題として浮上した。

【略歴】

1975年4月 東京医科歯科大学医学部医学科入学
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歯薬学総合研究科認知行動医学系脳行動神経学講座脳神経機能病態学部門助教授
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システム統合医学系専攻脳・神経病態制御医学領域神経内科学分野教授
現在に至る

役職 日本内科学会理事、日本神経学会理事、日本神経免疫学会理事、日本神経病理学会理事、日本末梢神経学会理事、日本臨床免疫学会監事

CS-02-10 GRP78 抗体とNMO： この研究の発展から見え てきたこと



○清水 文崇

山口大学大学院医学系研究科 臨床神経学

我々は「視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica: NMO) 患者血中に血管内皮細胞を標的とする未知の自己抗体が存在し、この抗体が血液脳関門 (blood-brain barrier: BBB) を傷害することで、AQP4抗体の脳内移送を促進しNMOの発症・増悪に関与する」という作業仮説を立てた。急性期NMO患者髄液中の形質細胞から精製した複数のモノクローナル抗体から、BBB構成血管内皮細胞に強く結合し、生物学的活性を有するモノクローナル抗体を同定し、その標的抗原がGlucose-regulated protein 78 (GRP78) であることを明らかとした。このGRP78モノクローナル抗体がBBB透過性を亢進させることを*in vitro/in vivo*モデルで確認し、NMOでのBBB破綻に関与する新規自己抗体としてGRP78抗体を同定した (Sci Transl Med 2017)。GRP78抗体は長大な脊髄病変を有するNMOで高率に陽性 (71%) となったが、視神経炎のみのNMOや健常者での陽性率は高くなく (それぞれ17%, 0%)、症状の重症度とも相関した (Ann Clin Transl Neurol 2019)。さらに、GRP78抗体は傍腫瘍性小脳運動失調症を合併したLambert-Eaton筋無力症候群 (LEMS-PCD)でも陽性となり、GRP78抗体によるBBB破綻を介してP/Q型VGCC抗体による小脳性顆粒細胞傷害を惹起することを報告した (Brain 2019)。これらの研究の発展から、①GRP78抗体はNMOやLEMS-PCDでの疾患活動性を予想するバイオマーカーとして期待されること、②GRP78モノクローナル抗体によりBBB透過性を人為的に増加させることができれば、現在開発中のアルツハイマー病やパーキンソン病などの神経変性疾患に対するモノクローナル抗体製剤の中枢神経内への効率的な移送が可能となるため、BBBを人為的に制御するモノクローナル抗体創薬にも応用できる可能性があること、が分かってきた。現在、本研究を更に発展させ、自己免疫性中枢神経患者検体からBBBに生物学的活性を示す自己抗体を同定し、製薬会社との共同研究によりBBB透過性を人為的に透過させるモノクローナル抗体を新たに創薬し、神経変性疾患などの別の難治性神経疾患の治療に臨床応用しようという、新たな研究モデルの確立に取り組んでいる。

【略歴】

2002年 島根医科大学医学部医学科 卒業
2002年 山口大学医学部附属病院および関連病院で内科、神経内科医として勤務
2008年 山口大学大学院医学系研究科 大学院 卒業(医学博士)
2010年 山口大学大学院医学系研究科 神経内科 助教
2014年 米国クリーブランドクリニック 神経免疫センターに留学 (Richard Ransohoff教授)
2014年 米国バイオジェン Postdoctoral Scientist (Richard Ransohoff研究室)
2016年 山口大学大学院医学系研究科 神経内科 助教
2019年 山口大学大学院医学系研究科 神経内科 助教(学部内併任講師)
現在に至る

受賞歴：

2008年 山口大学学長表彰受賞
2010年 第21回日本末梢神経学会学術集会 大会賞
2012年 山口大学医学会中村賞
2012年 第23回日本末梢神経学会学術集会 最優秀口演賞
2017年 日本神経免疫学会 研究創世賞 最優秀賞
2018年 山口大学医学会小西賞
2018年 日本神経学会 学会賞 学術研究部門
2019年 日本神経免疫学会 学会賞

主な研究テーマ

血液脳関門/血液神経関門の分子生物学的研究、自己免疫性神経筋疾患の病態解明

A novel approach to decipher molecular mechanisms of human demyelinating diseases

Chairs : Yuji Nakatsuji

Department of Neurology, Toyama University Hospital

Ryo Yamasaki

Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

<Objective>

Molecular targeted therapy has rapidly been developing in human intractable demyelinating diseases. However, it is still extremely difficult to cure demyelinating diseases and repair damaged tissues, especially progressive form of multiple sclerosis. To develop a novel therapy for intractable demyelinating diseases, it is critical to uncover novel target molecules involved in disease cascades. Large scale genetic studies and bioinformatics as well as genetically engineered animals are powerful tools for discovering novel risk molecules and examining functions of these molecules. Combined neuropathological and neuroimaging approaches are also useful to clarify disease cascades. In this symposium, four distinguished speakers give lectures on genetic, immunopathological, molecular imaging, and genetically engineered mouse approaches to identify novel molecules involved in pathomechanisms of human demyelinating diseases.

後援 : 日本神経免疫学会

S-01-1 A genetic approach to uncover a novel target molecule for human demyelinating diseases



○ Takuya Matsushita

Department of Neurology, Kyushu University, Japan

Multiple sclerosis (MS) is characterized by temporal and spatial dissemination of demyelination in the central nervous system (CNS). Neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) are also characterized by recurrent attacks on CNS tissues, preferentially affecting the optic nerves, spinal cord and area postrema, but the presence of autoantibodies to the water channel protein aquaporin-4 (AQP4) differentiate NMOSD from MS. Both diseases are thought to be complex diseases in which genetic and environmental factors affect the susceptibility. Recent rapid progression of genotyping technology enables us to collect much genetic information quickly and in affordable cost. Many variants associated with susceptibility of MS have been identified by genome-wide association studies (GWAS) through international collaboration and these results give us insight into etiological background of MS. The genetic associations with NMOSD and clinical features of MS or NMOSD, however, have not been fully elucidated. We have conducted GWAS for MS and NMOSD susceptibility in the Japanese and analyzed the genetic associations with the clinical phenotypes of both diseases. We will discuss the pathogenesis of CNS demyelinating diseases based on the discoveries of genetic associations.

[Curriculum Vitae]

Jan. 2009 - Sep. 2009 Assistant Professor, Graduate School of Medical Sciences, Department of Neurology, Kyushu University
 Oct. 2009 - Sep. 2012 Associate Professor, Graduate School of Medical Sciences, Department of Clinical Neuroimmunology, Kyushu University
 Oct. 2012 - Jun. 2014 Research Associate Professor, Graduate School of Medical Sciences, Department of Neurology, Kyushu University
 Jul. 2014 - Jun. 2015 Associate Professor, Graduate School of Medical Sciences, Department of Neurological Therapeutics, Kyushu University
 Jul. 2015 - Jun. 2016 Lecturer, Graduate School of Medical Sciences, Department of Neurology, Kyushu University
 Jul. 2016 - Present Clinical Associate Professor, Department of Neurology, Kyushu University Hospital

From 2012 to 2014, he joined the Multiple Sclerosis Laboratory at the Department of Neurology in the UCSF School of Medicine

S-01-2 A molecular immunopathological approach to decipher mechanisms of human demyelinating diseases



○ Tatsuro Misu

Department of Neurology, Tohoku University Hospital, Japan

The concept of demyelinating disease is based on the damage of myelinated fibers with relative preservation of axon. The pathogenesis of multiple sclerosis (MS) has been considered heterogeneous mainly consisting of cellular immunity, humoral immunity, ischemia-like, or metabolic oligodendrocytopathy, but the cause of this classical disease is basically unknown. The discovery of anti-aquaporin-4 (AQP4) antibody in neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) has been the important milestone of demyelinating diseases. The pathological feature of NMOSD is based on the involvement of humoral factors in inflammatory lesions, especially immunoglobulin and complement deposition, and surrounding immune-mediated loss of targeted molecules such as AQP4.

Recently, anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) antibody was identified in cases of seronegative NMOSD, optic neuritis, or acute and multiphasic disseminated encephalomyelitis (DEM), but rarely in MS. The pathogenic role of MOG antibody has not been fully elucidated, but it was reported that about half of ADEM cases especially in paediatric cases were positive for anti-MOG antibody. In immunohistochemical studies in MOG antibody positive cases, perivenous pattern of demyelination could be observed mostly in our cases with dominant loss of MOG, but without loss of AQP4. In contrast, confluent pattern or chronic-expanding lesion like classical MS was rarely seen in our cases. Furthermore, CD4-positive T cells were dominantly infiltrated in active lesions and CD4/CD8 ratio was relatively high compared with MS, a CD8-dominant disease. Our study suggests that ADEM-like perivenous inflammatory demyelination with MOG-dominant myelin loss is the characteristic finding of MOG-antibody-associated disease, suggesting an independent disease from MS and NMOSD.

[Curriculum Vitae]

Dr. Tatsuro Misu is presently the Lecturer at the Department of Neurology, Tohoku University Hospital, Sendai, Japan, and leads the MS Research Group in Tohoku University. After he graduated from the Faculty of Medicine, Hirosaki University with MD in 1997, he pursued clinical and post-graduate training at the Department of Neurology in Tohoku University Hospital and obtained his PhD from Tohoku University in 2003. In 2005, he was an Assistant Professor at Tohoku University. In 2010, he stayed in Vienna as a guest researcher in the department of Neuroimmunology at Vienna Medical University (Prof. Lassmann). His principal research activity has been in clinical neurology, neuroimmunology and neuropathology, especially in neuromyelitis optica and multiple sclerosis, and clinical management of such disease patients. He was awarded as the best presenter from Japanese Society of Neuroimmunology (2007), Pan-Asian (2008) and European (2013) committee of treatment and research in MS.

S-01-3 How to image myelin using MRI



○ Yaou Liu

Department of Radiology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, China

MRI can detect and monitor neuropathology in vivo. Demyelination and remyelination is the key pathological alterations in multiple sclerosis and other related neurological diseases. In order to accurately image the myelin, attempts had been made to develop novel myelin-specific imaging modalities. This lecture will present the state of the art of myelin imaging and its application to neurological diseases:

1. The basic concepts and imaging techniques for myelin imaging
2. Different myelin imaging methods and its advantage and disadvantages
3. Clinical application of myelin imaging for neurological diseases (e.g. MS)
4. A summary and future perspective development and validation of myelin imaging

[Curriculum Vitae]

Dr. Yaou Liu, as a neuroradiologist, has been dedicating to basic and clinical neuroimaging research and focusing on elucidating the MRI features of neuroimmune disease especially neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) and its clinical relevance. He serves as the executive director of Department of Radiology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University from 2018.

Dr. Yaou Liu was awarded two PhD from Capital Medical University (China, 2013) and VU University, Amsterdam (The Netherlands, 2017), he has published 55 SCI papers including Immunity, Brain, Neurology, Radiology, which have been cited more than 800 times. He is the chief editor of the book "Neuroimage in central nervous system demyelinating diseases" (in Chinese). Fifteen international prizes in neuroimage and neuroimmune disease field were awarded including McDonald Fellowship from Multiple Sclerosis International Federation (MSIF), Young investigator award and Best poster award of Pan-Asian Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (PACTRIMS), Educational award from American society of MS (ACTRIMS), Merit Award from Radiological Society of North America (RSNA). He serves as the committee member for several international scientific organization e.g. Central Organizing and Scientific Committee of PACTRIMS, Editor of Neuroimaging and principle investigator of three national funds.

S-01-4 A genetically engineered mouse approach to elucidate molecular mechanisms of demyelinating diseases



○ Ryo Yamasaki

Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Japan

Connexins (Cxs) are gap-junction proteins that are organized as a hexagonal cylinder with a central pore. In the central nervous system, Cx30 and 43 are expressed on astroglia while Cx32 and 47 are expressed on oligodendroglia. In acute and chronic multiple sclerosis (MS) lesions, oligodendroglial Cx47 is extensively and persistently lost. In order to elucidate roles of glial Cxs in inflammatory demyelination, we generated *Plp-CreERT*; *Cx47 fl/fl* mice, which showed oligodendroglia-specific *Cx47* deletion (*Cx47* icKO upon tamoxifen administration). Control *Cx47* flox (fl)/fl mice were also treated by tamoxifen. Fourteen days after tamoxifen treatment, experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) was induced by myelin oligodendrocyte glycoprotein peptide (MOG₃₅₋₅₅) immunization. *Cx47* icKO mice demonstrated exacerbation of acute and chronic EAE with increased relapse rates and more pronounced demyelination than *Cx47* fl/fl littermates. CD3⁺ T cells, especially Th17 cells, and macrophages more abundantly infiltrated the spinal cord in *Cx47* icKO mice compared with *Cx47* fl/fl mice, while MOG₃₅₋₅₅-specific proliferation and pro-inflammatory cytokine production of splenocytes were unaltered. Microarray analysis of isolated microglia revealed stronger microglial activation toward pro-inflammatory and injury-response phenotypes in *Cx47* icKO mice compared with *Cx47* fl/fl mice at the acute to chronic phases. Immunohistochemically, NOS2⁺ and MHC class II⁺ microglia were more abundant in *Cx47* icKO mice than *Cx47* fl/fl mice. While both mice showed up-regulation of A1-specific, A2-specific, and pan-reactive astroglial genes at the acute phase, only *Cx47* icKO mice showed persistent up-regulation of A1-specific genes at the chronic phase. These findings suggest that oligodendroglia-specific *Cx47* ablation induces severe inflammation upon autoimmune demyelination, underlining a critical role for Cx47 in regulating neuroinflammation.

[Curriculum Vitae]

Dr. Ryo Yamasaki is currently an associate professor of the Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan. He graduated Kyushu University Faculty of Medicine on 2000. He obtained his PhD degree on 2008. He had been working as a postdoctoral research fellow in Lerner Research Institute, Cleveland Clinic, Ohio, USA from 2010 to 2012. After he returned to Kyushu University as an assistant professor, he engaged in clinical neurology and in basic research. His research interest is on the pathomechanisms of various neurological disorders through microglia/macrophage dysfunctions.

神経学先進国におけるNeuro-ICUの現状とわが国の歩み

座長：永山 正雄 国際医療福祉大学大学院医学研究科 脳神経内科学

有賀 徹 独立行政法人労働者健康安全機構

〈ねらい〉

すでに欧米のみならず世界の主要大学病院、主要病院にはNeuro-ICUが設置されており、多くの場合、脳神経内科が中心となり関連各科、多職種が連携して、すべての重症神経疾患、潜在的に重症化し得る神経疾患、神経学的合併症を有する患者さんに救急・集中治療が行われている。2018年には、「Standars for Neurologic Critical Care Units」も米国Neurocritical Care Societyから公表され、世界における標準化の流れは加速している。本シンポジウムでは、神経学におけるNeuro-ICUの歴史的意義、神経学先進国におけるNeuro-ICUの現状、これまでのわが国における歩みをご紹介します。本邦でも漸く機運が高まっているNeuro-ICU設置の準備に必要な知見を提供する。

S-02-1 神経学における重症患者管理とNeuro-ICUの意義



○太田 康之

岡山大学病院 脳神経内科

プライマリケアとして救急疾患に対する診療は重要であるが、一般病院の救急患者における神経疾患が占める割合は大きく、救急現場における神経専門医（脳神経内科医、脳神経外科医など）が果たす役割は非常に重要である。救急現場で遭遇する神経疾患に対する診療では、意識障害、頭痛、めまい、けいれん、運動麻痺などの神経症候をもとに、重症神経疾患を診断することは重要であり、脳卒中、髄膜炎などの重症神経感染症、てんかん重積、重症神経外傷、神経変性疾患や神経免疫疾患の急性増悪などを的確に診断し、速やかに適切な治療を開始することが求められる。わが国においては、急性期脳卒中への集中治療として、stroke care unit (SCU) やstroke unit (SU) の有用性が認識され、全国の基幹病院において広く設置されつつある。一方、米国、ドイツなどにおいては、脳卒中だけではなく、広く重症神経疾患を集学的に検査・治療を行うneurointensive care unit (neuro-ICU) の重要性が認識され、急速に設立が進んでいる。しかしわが国においては、neuro-ICUの概念は広く知られておらず、集学的な神経救急・集中治療への対応は進んでいるとは言えない。本講演では、救急における神経学が果たす役割と現状について、またNeuro-ICUが果たす意義について述べる。

【略歴】

2000年 3月 岡山大学医学部医学科卒業
 2000年 4月 岡山大学医学部附属病院神経内科 研修医
 2000年10月 岡山労災病院内科 研修医
 2002年10月 岡山大学医学部附属病院神経内科 医員
 2007年 7月 脳神経センター大田記念病院神経内科
 2008年 4月 倉敷平成病院神経内科
 2009年 4月 岡山大学病院神経内科 医員
 2010年 4月 岡山大学病院神経内科 助教
 2010年 7月 カナダ ラバル大学医学部神経科学部門ポスドクフェロー
 2014年 7月 岡山大学病院神経内科 助教
 2015年 4月 岡山大学病院脳神経内科 講師

S-02-2 欧米におけるNeuro-ICUの現状と脳機能モニタリングの進歩



○永山 正雄

国際医療福祉大学大学院医学研究科 脳神経内科学

脳神経疾患の特徴は、難治性病態、重症病態、救急を要する病態が多いことであるともいえる。実際、すべての救急患者に占める脳神経系の救急・集中治療を要する病態の割合は広義には40~60%に達し、また一般に疾患の重症度が高ければ高いほど脳神経系合併症の頻度は高く(ICU入室例の少なくとも20%以上)、高度の脳神経系マネジメントが肝要となる。一方、時間軸による神経救急では無く、専門性・高度性を考慮して神経救急・集中治療医学、Emergency and Critical Care Neurology (CCN)、Neurocritical Careと称される、

米国では、Raymond Delacy Adams教授(Harvard Medical School)、Fred Plum教授(University of Washington)がCCNの祖とも言われ、短期間にCCNが神経学のsubspecialtyとして確立され、急速に成長したNeurocritical Care Society (NCS)のみならず、American Academy of Neurology (AAN)、World Congress of Neurology (WCN)でも主要部門の一つと位置付けられている。またハリソン内科学書にも独立した項がCCNに与えられ、Adams and Victor's Principles of Neurology, Merritt's Neurologyの編集はCCNをsubspecialtyとする脳神経内科医により継承された。

この間、すでに欧米のみならず世界の主要大学病院、主要病院にはNeurological Intensive Care Unit (Neuro-ICU)、Neuroscience ICUが急速に設置されており、脳神経内科をはじめとする関連各科、多職種が連携して、すべての重症神経疾患、潜在的に重症化し得る神経疾患、神経学的合併症を有する患者さんに救急・集中治療が行われている。2018年には、「Standars for Neurologic Critical Care Units」も米国NCSから公表され、世界におけるNeuro-ICU標準化の流れは加速している。またドイツでは、Neuro-ICUロケーションが神経学の卒後研修上、必修化されて久しい。本シンポジウムでは、神経学先進国におけるNeuro-ICUの現状を、Neuro-ICUを支える著しい脳機能モニタリングの進歩を含めてご紹介し、本邦でもようやく機運が高まっているNeuro-ICU設置準備に必要な知見を提供する。

【略歴】

横浜国立大学教育学部附属横浜小中連携高、東海大学医学部卒業、国立病院機構東京医療センター

米国ミネソタ大学医学部神経学講座留学・客員研究員、東海大学医学部神経内科学講師・高度救命救急センター講師、国際医療福祉大学熱海病院副院長を経て現職

専門 脳神経内科学、とくに神経救急・集中治療、脳血管障害、てんかん重症状態、脳死脳蘇生

医学教育、医学英語教育、医の倫理、危機管理医学

主な国際学会活動

理事：米国Neurocritical Care Society (NCS)

会長：米国NCSアジア・オセアニア支部

委員長：米国内科学会日本支部候補者選考委員会

主な国内学会活動

理事・事務局長：日本蘇生協議会、日本脳死脳蘇生学会、日本神経救急学会

世話人：日本臓器移植関連学会協議会

代議員・評議員：日本神経学会、日本脳卒中学会、日本医療安全学会、日本医学英語教育学会

S-02-3 神経集中治療におけるシミュレーション教育とNeuro-ICU



○黒田 泰弘¹、江川 悟史²

¹香川大学医学部救急災害医学、²TMG あさか医療センター 神経集中治療部、脳神経外科、脳卒中てんかんセンター

神経集中治療の目的は、二次性脳障害損傷の発生を防止するために脳循環代謝バランスを維持することであり、重症患者では他の多臓器障害の管理と連携して行う必要がある。神経集中治療の対象疾患は、脳卒中、痙攣重症状態、神経筋疾患、に加えて、頭部外傷、心停止後症候群、敗血症関連脳障害、など広範囲に及ぶ。それに伴い、神経集中治療の研修で習得すべき技術としては、神経診察手技に加えて、頭蓋内圧モニタリング、TCCFI (transcranial color flow imaging)、持続脳波モニタリング、体温管理療法、などが挙げられる。

本邦における上記神経集中治療関連の教育体制はまだ十分とは言えない。我々は約2年前から、上記のコンセプトを含むセミナーを開発し年に4回施行してきた。幸いなことに、受講を希望する医師は後を絶たない状態である。このセミナーでは、これまでは救急および集中治療を専門とする医師が神経系の知識技術を習得し、神経集中治療が得意な集中治療医の数を増やすことを目的としてきた。今後も、継続的に同様の教育を継続していく予定である。

一方、当初は受講生の多くは若手の救急医、集中治療医であったが、回を重ねるにつれ、脳神経内科・脳神経外科の医師にも広がっている印象がある。我々は、神経集中治療の発展のためには、脳神経系を専門とする医師も集中治療の知識と技術を習得できる双方向の教育システムが必須と考えている。

また、受講を修了した医師が知識と技術を維持する方法も検討する必要がある。今後の展望として、実際の臨床現場での教育体制を早急に確立すること、さらに、神経集中治療のエキスパートを希望する医師には研修プログラム(海外研修も含めて)を提供することが必要になると考える。

最後に、これらの神経集中治療の教育・研修を通じた有能な医師が育成されることが、看護師ほか多くのコメディカルからなる神経集中治療チームの形成、質の向上、研究推進につながり、これが日本のNeuro-ICU発展に少なからず貢献できるのではないかと考えている。

【略歴】

学歴および職歴

1978年3月 兵庫県立姫路西高等学校卒業

1984年3月 山口大学医学部医学科卒業、ボート部で年7ヶ月は合宿していました

1988年3月 山口大学大学院医学研究科博士課程(麻酔学専攻)修了(武下 浩先生)

1990年6月 グラスゴー大学脳神経外科学教室研究員(Ross Bullock先生 現Miami大学)

1991年7月 山口大学医学部助手(総合治療センター)

1999年8月 徳島大学講師医学部付属病院(集中治療部)

2000年4月 徳島大学助教授 医学部付属病院(救急部)

2004年3月 香川大学助教授 医学部付属病院(救命救急センター) 副センター長

2009年1月 現職

免許及び資格

医師免許 麻酔指導医 日本集中治療医学会専門医 日本救急医学会指導医 日本蘇生学会指導医

医学博士(山口大学)、日本蘇生協議会蘇生ガイドライン2015共同座長

2007年5月 第23回日本救急医学会中国四国地方会主催教育セミナー ベストレクチャー賞

所属学会 日本救急医学会理事、日本集中治療医学会理事、日本蘇生協議会理事

専門 神経集中治療

S-02-4 急性神経筋疾患のニューロモニタリング



○東原 真奈

東京都健康長寿医療センター 神経内科

神経筋疾患の集中治療の歴史は、1950年代にポリオが流行した際に鉄の肺と呼ばれた人工呼吸器が用いられたのに遡る。そして、今なお、急性呼吸不全の適切な診断と治療は、神経筋疾患の集中治療管理の重要な部分を占めている。呼吸筋が侵される急性神経筋疾患では急性呼吸不全をきたすリスクが高く、Neuro-ICUにおいて気道・循環・呼吸管理に加え、神経症状について注意深くモニターする必要がある。頻脈や頻呼吸、呼吸補助筋を使った呼吸、途切れ途切れの発話、奇異呼吸、弱い咳嗽など、切迫呼吸不全の徴候に十分注意し、機を逸することなく挿管・人工呼吸の判断を下さねばならない。球麻痺による誤嚥、窒息の危険性が高い患者においても同様である。

集中治療管理を必要とする神経筋疾患は多岐にわたり、適切な治療管理および予後評価のためには、通常の神経筋疾患と同様に正確な診断が不可欠である。さらに、治療効果判定や経過フォローにおいても神経学的所見の推移が重要であるが、集中治療管理下にある患者は意識障害を伴っていたり、鎮静下にあることも多く、神経学的診察はしばしば困難である。そのような状況では、電気生理学的検査が鑑別診断および神経症状のモニタリングに有用である。電気生理学的検査は、神経学的診察よりも客観的で、協力の得られない患者においても施行可能であり、筋力低下の原因について多くの情報を得ることができるのでICUにおいても有用だが、検者は通常の検査以上に経験と技術が要求される。なぜなら、ICUという環境下においては交流障害など様々なアーチファクトが混入しやすく、アーチファクト対策についての知識が必要である。また、患者側の要因として、四肢の浮腫によって検査そのものや解釈が困難となり、また留置された動静脈のラインにより通常の刺激部位での電気刺激が不可能なこともある。さらに、体外式ペースメーカー挿入中の患者では神経伝導検査が禁忌であるなど、患者の安全管理についての知識も重要である。

本発表では、神経筋疾患全般における集中治療管理に加え、Guillain-Barré症候群や重症筋無力症などICU管理が必要となる神経筋疾患、Critical illness neuropathy/myopathyに代表されるICU-acquired weaknessの診断および神経生理学的モニタリングについて述べる。

【略歴】

2001年 信州大学医学部卒業
2003年 東京大学医学部神経内科入局
2011年 東京大学大学院医学系研究科卒業
2017-2019年 Westmead Clinical School, University of Sydney留学
2013年-現在 東京都健康長寿医療センター神経内科・脳卒中科(現職)
[資格・所属学会]
日本内科学会認定内科医, 日本神経学会専門医・指導医, 日本臨床神経生理学会専門医
American Association of neuromuscular and electrodiagnostic medicine (AANEM)所属
[受賞歴]
Golseth young investigator award, President's research initiative award (AANEM)ほか

S-02-5 救急・集中治療からみたNeuro-ICUの意義



○有賀 徹

独立行政法人労働者健康安全機構

神経学的な症状の急性発症について多くの場合に、まずは119番通報があり、救急隊員による観察と病院選定が行われ、病院への搬入後に医師による初期診療へと続く。嘗ては関与した救急隊員や医師の能力や技量などが少なからず影響していて、治療結果には大きなばらつきがあったと思われる。そこで、病院前における心停止や外傷患者についての標準的な対処法が欧米にて既に広く推奨されていて、また重症頭部外傷患者への集中治療に関する管理についても同じく公表されたことなどに触発され、日本脳神経外傷学会は2000年に重症頭部外傷治療・管理のガイドラインを発刊した。これは我が国において治療の標準化に与る嚆矢たる意義を有していたと思われる。ちなみに本ガイドラインは高齢化の進展や交通事故の減少などに伴い、軽症・中等症患者への標準治療をも含めるべく、第4版(2019年)では"重症"を外し頭部外傷治療・管理のガイドラインとなっている。このような頭部外傷ではなく、まずは時宜を得たt-PA投与の必要性などを背景に、2006年に日本神経救急学会と日本救急医学会によって脳卒中初期治療のためのISLS (Immediate Stroke Life Support) が公表された。そしてこれら2学会に日本臨床救急医学会が加わり、救急隊員による脳卒中の観察・処置の標準化たるPSLS (Prehospital 同上) もほぼ同時に示された。上記3学会はISLSとPSLSの概念を広げ、内因性と外因性とを網羅的に扱うべく病院前における意識障害へのPCEC (Prehospital Coma Evaluation and Care) と、病院搬入後のACEC (Advanced 同上) とをそれぞれ2008年と2011年に開発した。この間に日本蘇生協議会 (Japan Resuscitation Council) がJRC蘇生ガイドライン2010を作成するにあたり、欧米に先駆けて「神経蘇生 (Neuro-resuscitation)」の語彙を以て項目を立てた。この概念はその後ACECのバックボーンとなり、更にACEC2019年版の編纂においては、神経蘇生の実践に医師を含めた多くの職種による協働が求められることから、上記3学会に日本救急看護学会などからの参画も得て作業を進めた。我が国における救急・集中治療からみた歩みは概ねこのようである。今後は標記のテーマに関して、高齢化の更なる進展にあたり患者の尊厳に鑑みた搬送先の選定や治療のあり方、特に執拗な治療を如何に排するかなども大きな課題となるに違いないであろう。

【略歴】

昭和51(1976)年 3月 東京大学医学部医学科卒業
昭和51(1976)年 6月 東京大学医学部脳神経科学講座入局
昭和55(1980)年 8月 東京大学医学部附属病院救急部
昭和59(1984)年 4月 公立昭和病院脳神経外科主任医長, 平成2(1990)年4月同救急部長
平成 6(1994)年 4月 昭和大学医学部教授, 昭和大学病院救急医学科診療科長
平成 9(1997)年 4月 昭和大学医学部救急医学講座主任, 同9月 昭和大学病院救命救急センター長
平成12(2000)年 4月 昭和大学病院副院長, 平成23(2011)年4月同病院長・学校法人昭和大学理事
平成28(2016)年 4月 独立行政法人労働者健康安全機構理事長, 昭和大学名誉教授(その他)
平成20(2008)年 4月 東京都脳卒中医療連携協議会会長
平成23(2011)年12月 厚生労働省 厚生科学審議会専門委員(臓器移植委員会)
平成27(2015)年 5月 日本病院会 災害医療対策委員会委員長
平成29(2017)年 2月 日本救急医学会名誉会員
平成30(2018)年 4月 東京都メディカルコントロール協議会会長
令和元(2019)年 8月 総務省消防庁救急業務のあり方に関する検討会座長

PSP / CBD: 神経画像の進歩

座長：丸山 博文 広島大学大学院医系科学研究科脳神経内科学
坪井 義夫 福岡大学医学部脳神経内科

〈ねらい〉

非定型パーキンソン病であるPSP/CBSはともに4-repeat tauopathyであり、タウ蛋白をターゲットとした治療戦略も開発されてきている。しかし早期診断が難しく、精度の高い診断基準に加え、神経画像の補助診断の精度の向上が期待される。MRIは最も普及した画像診断であるが、ニューロメラニンMRIあるいは容積測定等の測定法によりその精度が高まっている。一方でタウトレーサーを使用したPETによる脳内タウの画像化はPSP/CBDの鑑別診断において強力な補助診断になる可能性がある。このシンポジウムではPSP / CBDにおける最新神経画像を議論する。

S-03-1 PSP/CBSはここまで見える

○島田 斉

国立研究開発法人 量子科学技術研究開発機構
量子医学・医療部門 放射線医学総合研究所 脳機能イメージング研究部



進行性核上性麻痺 (PSP) は、病理学的には脳内にみられる4リピートタウの異常蓄積を特徴とする4リピートタウオパチーである。臨床的には病早期から顕著な姿勢反射障害が前景に立つパーキンソン症状を基盤とする誘因のない繰り返し転倒や、垂直性核上性眼球運動障害を特徴とする進行性のパーキンソン症候群としてとらえられる。古典的なRichardson症候群の進行症例においては、パーキンソン病との鑑別に苦慮することは少ないと思われるが、病早期例や症状進行が緩徐なPSP-parkinsonismなどの亜型の症例においては、パーキンソン病や他のパーキンソン症候群との鑑別は必ずしも容易とは言えない。

一方、大脳皮質基底核変性症 (CBD) も病理学的にはPSPと同様に4リピートタウオパチーの一種である。臨床的には特異な大脳皮質徴候や、時に顕著な左右差を呈するパーキンソン症状やジストニアなどによって特徴づけられるが、臨床症状からCBDが疑われる症例の背景病理は、CBD以外にPSPやアルツハイマー病を含む多様な脳病態を呈し得ることが知られているため、既述のような臨床症状を呈する症例は大脳皮質基底核症候群 (CBS) の臨床診断名が冠され、病理学的診断のCBDとは区別されている。CBSの背景病理を臨床症状のみから推察することは、しばしば困難である。

これまでさまざまな画像検査を用いたPSP/CBSの臨床診断法の確立に関する検討が行われてきているが、近年ヒト生体において脳内4リピートタウ病変を可視化するタウPETイメージング技術が登場し、PSP/CBSの臨床診断の精度を革新的に向上させ得る技術として注目を集めている。本講演ではPSP/CBSにおけるタウPETイメージング研究の最新の成果を紹介し、タウPETイメージングが持つPSP/CBSの臨床診断における可能性について考察する。

【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
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(量研・放医研)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」

【社会活動】

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、認知症学会代議員、日本脳循環代謝学会幹事&学術委員会委員

ほか

【受賞等】

1. Young Investigator Award, the International College of Geriatric Psychoneuropharmacology, 2014
 2. de Leon Prize in Neuroimaging (年間最高論文賞/Senior Scientist部門), Alzheimer's Imaging Consortium, 2014
 3. Travel Scholarship, Human amyloid Imaging Conference, 2014
 4. Best Poster Award, Alzheimer's Imaging Consortium, 2013
 5. Young Investigator Encouragement Grant, the 13th Asian Oceanian Congress of Neurology, 2012
- ほか国内での受賞8件。

S-03-2 PSP/CBS: 診断における脳画像の役割

○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



2017年に進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy: PSP) の新しい診断基準が策定され、Richardson以外のtypeも組み込まれることとなり、PSP診断は新たな時代に入った。しかしながら、脳神経画像は未だに項目には含まれてはおらず、この点は今後の検討課題である。その脳神経画像は、positron emission tomography (PET)、single photon emission computed tomography (SPECT)、magnetic resonance imaging (MRI) と magnetic resonance spectroscopy (MRS) と多岐にわたるが、本講演では実際の日本の臨床で最も用いられる機会が多いであろうMRIの中でも、特に構造的MRIを中心に話を進めていきたい。PSP診断のために、中脳、上小脳脚、大脳基底核などの形態的評価がこれまで行われてきたが、現段階では、検者間の再現性という観点からは中脳が優れていると考えられている。その中脳サイズの測定方法も、前後径、面積、楕円を想定した長軸・短軸などが用いられてきた。その診断能を考えると面積測定が勝るが、簡便性の点では前後径測定が優れている。我々の施設では、両者の長所を兼ね備えた新しい中脳サイズ測定法である「One line method」を考案し、PSP診断を目的として実際に臨床応用を行っている。この方法は、空間的標準化、スムージングや関心領域の設定などの前処理を一切必要とせず、得られた正中矢状断スライス一枚の中脳における縦の長軸一本で中脳サイズを測定する方法である。その診断能は面積測定に劣らず、簡便性に関しても前後径測定に劣らないことが示されているが、より強固なエビデンスを構築するためには今後の他施設からの追試が待たれる。また、橋、中小脳脚、上小脳脚などと組み合わせることにより、より正確にPSPを他のパーキンソン症状を来す疾患から鑑別できるという報告も散見されるが、何れの測定値をいかに統合するのが最適かについても既報告を基に考察したい。CBS・CBDに関しては、表現型と背景病理の組み合わせの多様性が知られている。CBSの臨床症状と背景病理、それらの関連を実際の臨床情報のみで探るにあたり、脳神経画像がどのように役立つことができるのかも考察したい。

【略歴】

平成15年 徳島大学医学部医学科卒業
 平成15年 財団法人田附興風会医学研究所北野病院内科 研修医
 平成17年 財団法人田附興風会医学研究所北野病院神経内科 レジデント
 平成18年 徳島大学医学部附属病院神経内科 医員兼大学院生
 平成23年 The Feinstein Institute for Medical Research, Center for Neurosciences, Postdoctoral Research Fellow (Neuroimaging laboratory, Dr. David Eidelberg)
 平成26年 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部臨床神経科学分野 助教
 平成27年 徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床神経科学分野 助教 (現在に至る)

S-03-3 PSP/CBS 画像診断のコツ

○徳丸 阿耶

東京都健康長寿医療センター 放射線診断科



「PSP/CBS 画像診断のコツ」という演題名が仮題として筆者に与えられた。仮題であって変更可能とあったのだが、「かだい」という響きは、ただちに「課題」と変換された。筆者自身が、日常画像診断の現場でPSP/CBS診断に困難を感じながらも診断を示唆する客観所見を見出し、どこまでを画像診断レポートに記載しているのか、さらに臨床経過に追従し、神経所見や他の検査所見、ひいては病理像、患者像と対応しようとしているかを明らかにしつつ、PSP/CBS画像診断の可能性と現時点での困難を示したい。本講演では、大脳皮質基底核変性症 (corticobasal denegeration: CBD) は病理診断名、大脳皮質基底核症候群 (corticobasal syndrome: CBS) を臨床診断名として使用する。PSP、CBSともに臨床、病理、分子生化学的な観点から、多彩な臨床スペクトラムが明らかになり、神経画像はこれらの病態概念の変遷に対応し、病態に迫る画像診断を追及することが求められ、視診による診断のみならず、機能画像の活用、MRIにおける形態診断への統計解析の応用、病因の一端を可視化するタウPET、拡散テンソルそのほかの新たな手法を取り入れた知見が蓄積されつつある。

【PSPの形態変化】橋底部に比較しての中脳被蓋の萎縮が、ベンギンシルエットサインとしてしられるが、CBDも中脳被蓋の萎縮を来し得る。上小脳脚萎縮、前帯状回、橋被蓋萎縮も認める。視床下核や淡蒼球の信号変化がMRIでとらえられる場合があるが、単独所見では診断への寄与が難しい。いずれも病期によって所見は異なり、近年明らかになったPSPの多彩な臨床スペクトラムにおいて、萎縮の局在や程度に差異がある。

【CBD/CBSの形態変化】PSPと同様にCBDには多彩な病態があり、対応する神経画像も多様である。中脳被蓋、上小脳脚に萎縮をきたすため、PSPとの鑑別には、画像を俯瞰して判断する必要がある。前頭頭頂葉優位、中心溝近傍萎縮、さらに左右差が明瞭にとらえられる場合、診断の一助となる。この萎縮に対応し大脳脚にも左右差が生じる。病期、萎縮の程度によっては、視診のみでは評価が難しく、脳血流SPECTや糖代謝PET所見が診断に有用な情報を与える。萎縮の強い部位の皮質下白質に、T2強調画像、あるいはFLAIRで高信号がとらえられ、病理学的変性に対応する。CBS以外の表現型を呈するCBD、臨床診断CBSで背景病理がAD、PSPなど他疾患であるCBD mimicsが存在する。

【略歴】

1985年:三重大学医学部卒業 同年医師 日本神経放射線学会評議員
 免許取得 日本神経病理学会関東地方画像コメン
 都立広尾病院研修医 データー
 1987年: 松阪中央病院研修医
 1989年: 都立広尾病院放射線科 第35回日本神経放射線学会、最優秀、
 優秀論文賞
 1990年: 慶応大学医学部放射線科 助手 第35回日本医学放射線学会秋季大会
 1991年: 亀田総合病院放射線科 最優秀論文賞
 1994年: UCSF Neuroimaging fellow 第37回日本神経放射線学会優秀論文賞
 1995年: 亀田総合病院放射線科 2007年度日独医報最優秀論文賞
 1996年: 駿河台御茶ノ水クリニック 2011年欧州神経放射線学会 Best
 都立神経病院非常勤 Educational Paper Award
 1998年: 防衛医大放射線科助手、講師 (Nakatsuka et al)
 2005年より 第42回日本神経放射線学会 優秀論文賞
 東京都老人医療センター 放射 第47回日本神経放射線学会 学会賞
 線科医長を経て、現職 (櫻井圭太 et al)
 2017年 臨床放射線 優秀論文賞
 東邦大学佐倉医療センター放射線科 2018年 日本神経放射線学会 優秀論文
 客員教授 賞
 帝京大学医学部放射線科 非常勤講師

**S-03-4 定量的磁化率マッピング
進行性核上性麻痺、多系
統萎縮症とパーキンソン
病の検討**

一般演題
から採用



○松浦 慶太¹、伊井裕一郎¹、田部井賢一²、
前田 正幸³、海野 真記⁴、新堂 晃大¹、
富本 秀和¹

¹三重大学病院神経内科、

²産業技術大学院大学産業技術研究科、

³三重大学 先進画像診断学、⁴三重大学 放射線科

[目的] 定量的磁化率マッピング(QSM)を用いてパーキンソン病(PD)やその他の非定型パーキンソニズムとの鑑別を試みた報告がある。しかし、実際の鑑別診断にどこまで有用かはまだ十分でない。そのため、PDおよび多系統萎縮症(MSA)と進行性核上性麻痺(PSP)におけるQSM変化について検討しその違いを明らかにすることを目的とした。[方法] 臨床的に診断したPD104例(平均68.5歳)、PSP16例(平均72.4歳)、多系統萎縮症(MSA)-P9例(平均64.0歳)を対象とした。QSM画像の作成には、新しく開発されたMUDICK法(multiple dipole-inversion combination with k-space segmentation)を使用し、黒質(SN)、赤核(RN)、視床下核(STN)、淡着球(GP)、被殻(Put)のsusceptibility(ppm)を評価値として疾患ごとの違いを検討した。[結果] Putは、PDに比してMSA-P、PSPが有意に高く、その他の領域は、PSPが他のPD、MSA-Pに対して有意に高かった。PDとPSP間において、ROC解析を行ったところ、STNとRNでそれぞれAUCが0.953、0.867であった。さらにSTN、SN、RN、GPにおいて、そのsusceptibility値が0.18/0.20/0.12/0.165ppmの閾値を超えるものにそれぞれ、3、2、1、1点を足すIndexを作成し合計5点以上をPSPと判定すると、感度97.1%特異度87.5%と非常に有効な結果を得た。[結論] PD、PSP、MSA-Pにおいてその診断、鑑別にQSMが有効であると考えられた。

【略歴】

2000年3月 三重大学医学部卒業 2000年5月 三重大学 神経内科
2000年7月 松阪中央総合病院 2001年4月 山田赤十字病院
2003年7月 三重大学 神経内科 2004年7月 三重県立総合医療センター
2005年7月 紀南病院 2007年4月 鈴鹿回生病院
2015年9月 三重大学 脳神経内科 助教
2017年4月~現在 同 学内講師

専門医 日本神経学会 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、日本臨床神経生理学会 脳波分野 筋電
図・神経伝導分野 専門医、日本定位・機能外科学科 機能的定位
脳手術技術認定医

めまいを科学する

座長：城倉 健 横浜市立脳卒中・神経脊椎センター 脳神経内科
福武 敏夫 亀田メディカルセンター脳神経内科

〈ねらい〉

多発性硬化症(MS)の疾患修飾薬は2019年初夏の時点で合計6種類が承認されているが、2019年下半年に7種類目が、2020~21年に8種類目が承認される可能性がある。視神経脊髄炎関連疾患(NMOSD)の治療薬はステロイドと既存の免疫抑制剤であるが、2019~2020年にエクリズマブが承認される可能性がある。このように増え続ける治療薬を俯瞰し、横断的にその使い方や利点欠点を学ぶことは大変に有意義である。めまいやふらつきは患者数が極めて多く、しかもADLを高度に障害する。高齢化社会ではフレイルや要介護状態の原因にもなる。しかしながら、高い社会的ニーズに反し、めまいの病態解明やそれに基づく治療法の開発は全く進んでいない。この原因の一旦は、めまいの科学的な研究の進歩が脳神経内科医や一般内科医にあまり知られていないために、患者を前にしても科学的な分析を試みず、主観や経験だけに基づいた診療を繰り返してきたことにある。本企画は、近年のめまいの研究の進歩を紹介し、めまいが十分科学の対象になり得る点を啓蒙することにある。本企画により、めまいに興味を持ち、科学的に病態を解明して治療に結びつけようとする脳神経内科医が増えることを期待する。

S-04-1 前庭性片頭痛(片頭痛関連めまい)の病態と治療



○柴田 護
慶應義塾大学病院 神経内科

前庭性片頭痛(VM)は、片頭痛患者において前庭症状発作が生じた際に、50%以上の頻度で片頭痛症状が随伴する疾患と定義されている。発作中には三叉神経系あるいは片頭痛病態と関連の深い中枢神経部位に加えて前庭神経系が同時に活性化されていると推測されるが、その詳細なメカニズムは依然不明である。内耳には三叉神経終末が分布しており、前庭神経系と三叉神経系の両者から脳幹の結合腕傍核、縫線核、青斑核へ入力することも知られていることから、両神経系の密接な関連性は解剖学的にも裏付けられている。一般の片頭痛患者でも三叉神経刺激によって眼振が誘発されやすいことが報告されているため、三叉神経系と前庭神経系との異常な相互作用はVM患者に限らず存在すると思われる。しかし、VM患者では一般の片頭痛患者に比較して、前庭神経系刺激受容の亢進や耳音響放射装置を用いた検査における蝸牛神経機能の調節機能の異常が確認されている。さらに、VM患者ではfunctional MRIを用いた研究において、カロリックテストで前庭神経を刺激した際の視床背内側核(mediadorsal nucleus)におけるBOLD信号の変化が、前兆のない片頭痛患者や健常者に比較して有意に強く生じ、かつBOLD信号変化の程度が発作回数と正の相関を示すことが実証されている。したがって、VMの病態においては前庭神経および蝸牛神経への刺激に対する感受性の亢進や中枢における信号処理の異常が重要な役割を果たしている可能性がある。近年、カルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)を標的にした片頭痛治療が脚光を集めている。遠心性前庭神経線維にはカルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)の発現が確認されており、これらの線維は有毛細胞とシナプスを形成している。さらにCGRPのノックアウトマウスでは耳石機能の異常やバランス障害が実証されている。VM病態におけるCGRPの役割は未だ十分に検討されていないが、CGRPを標的にした治療がVMの病状に与える効果が明らかになることで、この点について大きなヒントが得られるのではないかと推察される。

【略歴】

1992年 慶應義塾大学医学部卒業
1996年 慶應義塾大学大学院医学研究科博士課程(内科学)修了
1996年 慶應義塾大学医学部助手(内科学・神経内科)
1999年 大阪大学大学院医学研究科神経機能解剖基礎系医員
2000年 慶應義塾大学助手(医学部内科学・神経内科)
2002年 米国Harvard Medical School細胞生物学部門博士研究員
2005年 慶應義塾大学助手(医学部内科学・神経内科)
2006年 国立病院機構東京医療センター神経内科医員
2008年 慶應義塾大学助教(医学部内科学・神経内科)
2008年 慶應義塾大学学部内専任講師(医学部内科学)
2014年 慶應義塾大学専任講師(医学部内科学)
2019年 慶應義塾大学准教授(医学部内科学)

S-04-2 大脳病変によるめまい

○福武 敏夫

亀田メディカルセンター 脳神経内科



「めまい」には、主に回転性めまい (vertigo)、浮動性めまい (dizziness)、失神しそうな感じ/前失神 (faintness/presyncope)、ふらつき/平衡障害 (staggering/dysequilibrium)が含まれる。乗り物酔い(動揺病)も「めまい」と表現されることがあるし、「めまい恐怖症」などの心因性疾患も上記各種の「めまい感」を訴える。

脳血管障害を始めとする大脳病変では浮動性めまいや平衡障害の頻度は高いが、傾斜感を含む回転性めまいは稀である。しかし、MRI拡散強調像時代になり、大脳の小病変で回転性めまいを呈する症例が少しずつ報告されてきているので、原因として末梢や小脳ばかり考えてはいけぬ。

以前からPenfieldらによる脳刺激研究やめまいを主徴とするてんかんの焦点研究により、頭頂間溝(上頭頂小葉と縁上回・角回からなる下頭頂小葉を画する脳溝)の最前方の2v野が大脳前庭中枢と目されていた。これに対し、サルにおける基礎的研究やヒトにおける機能画像研究、新たな脳刺激研究により、両種において聴覚皮質に近い後部島皮質と島皮質後部の(サルでは頭頂-島皮質前庭皮質[parieto-insular vestibular cortex: PIVC]と呼ばれる)領域に中心的統合中枢があり、その周辺の頭頂葉、すなわち縁上回(7野)や2v野、上~中側頭回に関連中枢があると推定されてきている。ヒトでは側頭-Sylvius裂周囲前庭皮質(temporo-peri-Sylvian vestibular cortex: TPSVC)とも呼ばれている。前庭皮質の同定が遅れたり、狭い範囲に同定できにくい理由は、他の諸感覚に比して刺激とその感知に1対1対応がないこと、すなわち、視覚入力、足底や頸部からの体性感覚入力、三半規管からの前庭性入力が統合されて初めて中枢らしい機能を発揮すると考えられることにある。

このように前庭皮質はそれなりに広く、それを含む脳病変を有する患者は多い割に、回転性めまいを呈する患者が稀な理由として、最近では対側半球による抑制機序が提唱されている。

本講演では大脳の限局的な梗塞や出血による回転性めまい症例を紹介すると共に、大脳病変による乗り物酔いし易さやてんかん性めまい、片頭痛性めまいについても言及する。

【略歴】

東京大学理学部数学科中退、医学系予備校講師を経て、1981年3月、千葉大学医学部卒業；同年5月、千葉大学神経内科(平山恵造教授)入局
2000年6月、千葉大学神経内科助教授(服部孝道教授)
2003年4月、亀田メディカルセンター脳神経内科部長、現在に至る
学会活動：日本神経学会(用語委員会、教育小委員会)、日本神経治療学会(功労会員)、日本頭痛学会(名誉会員、編集委員会)、日本高次脳機能障害学会(特別会員)、日本脊髄障害医学会(名誉会員)、American Academy of Neurology (Corresponding Active, Royal Member)、日本漢字学会
著書：「神経症状の診かた・考えかた—General Neurologyのすずめ—」第2版(医学書院、2017)、「脊髄臨床神経学ノート—脊髄から脳へ—」(三輪書店、2014)、他に編集・分担執筆多数
主な研究領域：臨床神経学、神経症候学、脳小血管病、脊髄疾患、頭痛・めまい、心因性疾患

S-04-3 テント下病変による遷延性めまいの病態と治療

○城倉 健

横浜市立脳卒中・神経脊椎センター 脳神経内科



一側の末梢前庭が障害されると、入力信号低下により患側の前庭神経核の活動性が低下し、左右の前庭神経核間に不均衡が生じる。この不均衡は、前庭神経核同士の交連抑制により増強され、めまいをきたす。通常こうした前庭不均衡は、小脳が過活動に陥った健側前庭神経核を抑制し、同時に交連抑制から解放された患側前庭神経核の活動性が回復することで是正される(前庭代償)。テント下病変によりめまいが遷延する場合には、こうした前庭代償機構の破綻が原因になることが多い。

延髄外側には前庭神経核があるため、梗塞が生じるとめまいを来す。梗塞が直接前庭神経核を障害した場合には、めまいは末梢前庭障害の場合と同様に時間と共に軽減する。一方、梗塞が小脳から前庭神経核への抑制線維を障害した場合には、前庭神経核が脱抑制されるためにめまいが長期間遷延する(前庭代償機構の破綻)。我々はこうした患者に対し、小脳を賦活して脱抑制した前庭を再制御する治療法を考案した。小脳の賦活手段として反復経頭蓋磁気刺激(rTMS)を選択し、延髄外側梗塞で前庭脱抑制が生じている慢性めまい患者に施行したところ、めまい自覚症状と脱抑制で生じる眼振を改善することに成功した。小脳賦活による前庭再制御は、生理学的にも放射線学的にも確認できた。こうした治療法は、類似の病態(前庭神経核の小脳からの脱抑制)で難治性めまいが生じている橋外側部の梗塞や出血でも有効であった。

Opsoclonusやocular flutter (OC/OF)は、室頂核の小脳虫部からの脱抑制によりsaccade系が異常興奮して生じると考えられている。こうした視覚関連経路の小脳からの脱抑制でも難治性めまいを来すことがある。我々は、OC/OFによる難治性めまいにも小脳rTMSを試み、自覚症状改善やOC/OF軽減を確認した。小脳rTMSは脱抑制した室頂核を再抑制し、OC/OFとそれに伴うめまいを軽減したと考えられた。

延髄外側梗塞のめまい治療もOC/OFのめまい治療も、小脳賦活により脱抑制した深部神経核を再制御するという点で、治療戦略は共通している。他にも、身体の平衡維持には、入力系では体性感覚が、また出力系では四肢体幹の運動系も関与している。小脳はこうした神経系にも関わっているため、小脳賦活による深部神経核の再制御という治療戦略は、今後さらに応用が広がる可能性がある。

【略歴】

1990年 横浜市立大学医学部卒業
1992年 横浜市立大学医学部附属病院神経内科
1994年 松戸市立福祉医療センター東松戸病院神経内科
1996年 横浜市立大学附属浦田病院神経内科
2000年 横浜市立大学附属市民総合医療センター神経内科
2002年 平塚共済病院神経内科部長、2005年から同病院脳卒中センター長を兼任
2014年 横浜市立脳卒中・神経脊椎センター副院長、神経内科部長、現在に至る

S-04-4 持続性知覚性姿勢誘発めまい (PPPD) の病態と治療



○城倉 健

横浜市立脳卒中・神経脊椎センター 脳神経内科

Persistent postural-perceptual dizziness (PPPD)は、2017年にBarany学会が診断基準を策定した機能的疾患であり、3か月以上継続する慢性めまいを呈し、体動や視覚刺激で症状が誘発され、何らかの急性めまい疾患が先行していることが多いという特徴を持つ。身体の平衡は、前庭感覚と共に視覚や体性感覚を用い、空間内での自己の姿勢や運動を認知することで制御されている。PPPDでは、前庭関連皮質や空間認知関連領域の機能低下(萎縮や局所血流低下)や異常な視覚依存の形成が報告されている。従って、先行した前庭障害を契機に身体の平衡制御の重点が前庭情報から視覚情報にシフトし、異常な視覚依存ネットワークが形成されることが、PPPDの病態と推測されている。

一方、我々が末梢前庭疾患後に、その原疾患の経過を超えて長期間持続する慢性めまい患者の局所脳血流量を調査したところ、PPPDの既報告とは逆に前庭関連皮質や空間認知関連領域の血流が上昇し、視覚関連領域の血流が低下していることが判明した。こうした血流変化には、萎縮などの形態変化は伴っていなかった。このような脳の活動性の変化は、めまい急性期や前庭刺激の最中にみられる変化に類似している。しかしながら我々の患者では、SPECT測定時には慢性めまいに先行した末梢前庭障害は残存していなかった。PPPD既報告と比較し、我々の患者ではめまい発症からSPECT測定までの期間がやや短かったことを考慮すると、平衡制御の重点が前庭情報から視覚情報にシフトするPPPDの前段階に、前庭関連皮質が感作されて異常興奮性を獲得する時期が存在する可能性が示唆された。これまでも、てんかんに類似した異常な前庭関連皮質の興奮性上昇が、一部の慢性めまい患者で報告されている。

大脳には、前庭関連皮質と視覚関連皮質や体性感覚関連皮質の間に相互抑制機構が存在し、感覚間のミスマッチを軽減する仕組みが存在する。こうした感覚情報間の相互抑制機構の破綻がめまいの原因になり得ることは、以前から指摘されていた。近年PPPDが注目されることで、皮質間の相互連絡の破綻のみならず、むしろ皮質の興奮性や皮質間の結合性の機能的変化が、慢性めまい形成に重要な役割を担うことが明らかになりつつある。

【略歴】

1990年 横浜市立大学医学部卒業
 1992年 横浜市立大学医学部附属病院神経内科
 1994年 松戸市立福祉医療センター東松戸病院神経内科
 1996年 横浜市立大学附属浦舟病院神経内科
 2000年 横浜市立大学附属市民総合医療センター神経内科
 2002年 平塚共済病院神経内科部長、2005年から同病院脳卒中センター長を兼任
 2014年 横浜市立脳卒中・神経脊椎センター副院長、神経内科部長、現在に至る

総括! MS・NMOSDの治療法 Update

座長：横山 和正 順天堂大学 医学部脳神経内科
 中原 仁 慶應義塾大学医学部 神経内科

〈ねらい〉

多発性硬化症 (MS) の疾患修飾薬は2019年初夏の時点で合計6種類が承認されているが、2019年下半期に7種類目が、2020~21年に8種類目が承認される可能性がある。視神経脊髄炎関連疾患 (NMOSD) の治療薬はステロイドと既存の免疫抑制剤であるが、2019~2020年にエクリズマブが承認される可能性がある。このように増え続ける治療薬を俯瞰し、横断的にその使い方や利点欠点を学ぶことは大変に有意義である。

S-05-1 視神経脊髄炎スペクトラム障害に対するステロイド・免疫抑制剤の使い方



○中島 一郎

東北医科薬科大学医学部 老年神経内科学

視神経脊髄炎スペクトラム障害 (neuromyelitis optica spectrum disorder: NMOSD) は抗アクアポリン4抗体が関与する自己免疫疾患であり、中枢神経に炎症を来し壊死性変化による組織ダメージから高度の後遺症を遺す。多発性硬化症とは異なり、症状の慢性進行はまれであり、再発毎に重症度が増していくため再発予防が重要である。最近抗アクアポリン4抗体陽性のNMOSDに対してエクリズマブが承認されたが、従来副腎皮質ステロイド剤と免疫抑制剤による再発予防が標準的に行われている。NMOSDの再発の大半は直前の再発から12ヵ月以内に集中して起きており、NMOの臨床経過は発作が短期間に集中する「群発期」と、それ以外の「間欠期」に分かれることが報告されている。プレドニゾロンで15mg/日でほとんどの症例は再発が予防できるため、群発期の1年間は15mg/日を維持することが勧められる。プレドニゾロン15mg/日で再発する場合や、副作用が問題になる場合は免疫抑制剤を併用する。

【略歴】

1994年 東北大学医学部 卒業
 1995年 財団法人広南会 広南病院神経内科
 1995年 東北厚生年金病院 神経内科
 1999年 東北大学大学院医学系研究科 修了
 2001年 東北大学医学部附属病院神経内科 助手
 2011年 東北大学病院神経内科 講師
 2013年 東北大学大学院医学系研究科神経内科学分野 准教授
 2017年 東北医科薬科大学医学部老年神経内科学 教授 現在に至る

8月31日(月) 10:30 ~ 12:00

第11会場(ANAクラウンプラザホテル岡山 1F 曲水)

S-05-2 (RRMS) 自己注射薬 (IFN β ・GA) の使い方

○奥野 龍禎

大阪大学大学院医学研究科 神経内科学

多発性硬化症 (MS) の疾患修飾薬 (disease modifying drug, DMD) の選択肢が年々増え、本邦でもインターフェロン β (IFN β)、フィンゴリモド (FTY)、ナタリズマブ、グラチラマー酢酸塩 (GA) フマル酸ジメチル (DMF) が使用可能となっている。IFN- β と GA は MS に対して全世界で 20 年以上使われており、non-responder が存在するものの、エビデンスが豊富で、安全性が高く安心して使用できる注射剤である。GA に関しては妊娠を考えている女性に使いやすいのが特徴である。2017 年のガイドラインにおける治療薬の選択に関しては、長期安全性と有効性の観点から、ベースライン薬 (IFN β と GA) で開始し、治療効果を判定後不十分な場合には、ベースライン薬の中での切り替えや、FTY、ナタリズマブなどより高い治療効果が期待できる薬へ段階的に切り替える escalation therapy が基本とされている。

しかしながら近年 induction therapy や早期 escalation したほうが二次進行型に移行しにくくなるというエビデンスが出つつあるため、これら注射剤の疾患活動性の高い症例や重症度の高い例への使用は避ける傾向にあり、症例を選択して適切な時期を選んで注射剤を使用していくことが求められている。本シンポジウムではどのようにして注射剤が好適な症例を選択し使用していくか、使用中の病勢のモニタリングも含め触れていきたい。また注射剤で安定している症例の投与中止についても触れたい。

【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
2010年 大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学 学部講師

専門分野 神経免疫学 特にMS、NMOの病態解明

S-05-3 経口薬の使い方



○越智 博文

愛媛大学大学院医学系研究科 脳神経内科・老年医学

2020年1月時点において、日本で使用可能な多発性硬化症の経口治療薬はフィンゴリモド (Fingolimod: FTY) とフマル酸ジメチル (Dimethyl Fumarate: DMF) である。いずれも「多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制」を効能・効果とするが、両者で作用機序は大きく異なる。前者は、スフィンゴシン1-リン酸 (SIP) 受容体に対する分子標的薬であり、SIP受容体の機能的アンタゴニストとして作用することで治療効果を発揮する。SIP1受容体を介して二次リンパ組織からのリンパ球移出を抑制し、リンパ球の体内循環を抑制することで神経炎症を抑制することが、多発性硬化症に対する主な作用と考えられている。また、血液脳関門を容易に通過することから、中枢神経細胞に発現したSIP受容体に作用することで、神経の修復機能を促進する作用も期待される。一方、後者は低分子化合物であり、生体内で速やかにフマル酸モノメチル (MMF) に加水分解され、このMMFが生理活性を有する。MMFは、ヒドロキシカルボン酸受容体2 (HCAR2) のアゴニストとして作用することで抗炎症作用を発揮する。また、酸化や炎症、生体異物などのストレスから細胞を保護するストレス応答性転写因子Nrf2経路の活性化を介して、抗炎症・抗酸化作用を発揮する。このため、神経保護作用も期待される。このように、両者は全く異なる作用機序を有するため、対象となる患者像や副作用マネジメントも大きく異なることは想像に難くない。そこで本講演では、多発性硬化症治療の中で、経口薬がどのような位置づけになるのか、また、両者の使い方とその実際について症例を交えて解説したい。

【略歴】

1993年 3月 九州大学医学部医学科卒業
2000年 3月 九州大学大学院医学系研究科内科系専攻終了(医学博士)
2003年10月 Harvard Medical School, Brigham & Women's Hospital, Center for neurologic Diseases, Research Fellow
2005年10月 飯塚病院神経内科 医長
2006年 4月 九州大学病院神経内科 助教
2008年 6月 九州大学病院神経内科 講師
2009年 4月 福岡リハビリテーション病院神経内科 部長
2011年 4月 愛媛大学大学院医学系研究科 加齢制御内科学 講師
2012年11月 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
2019年 4月 愛媛大学大学院医学系研究科 老年・神経・総合診療内科学 准教授
2019年11月 愛媛大学大学院医学系研究科 脳神経内科・老年医学 准教授

【専門分野】

神経内科学、神経免疫学

【学会活動歴など】

日本神経学会(代議員、多発性硬化症診療ガイドライン作成委員会委員)
日本内科学会(四国支部評議員)
日本神経免疫学会(評議員)
日本神経治療学会(評議員)
日本アフェレシス学会(評議員、日本アフェレシス学会ガイドラインWG委員)

S-05-4 ナタリズマブの使い方

○吉倉 延亮

岐阜大学病院 脳神経内科



多発性硬化症 (multiple sclerosis, MS) は、中枢神経組織のミエリンを構成する蛋白が標的となる自己免疫疾患と考えられている。この中枢神経の炎症性脱髄疾患は、日本には約2万人、世界では約250万人の患者が存在すると見込まれ、日本では古くから"難病"に位置づけられている。

MSが認識され始めた19世紀のシャルコーの時代から、百数十年間は特別な治療法がなかった。しかし、1993年に米国でインターフェロンβ1b (interferon-beta 1b, IFN-β1b) の注射剤が、再発寛解型MS (relapsing-remitting MS, RRMS) 患者の再発予防に有効であることが示された。日本でも2000年に同薬剤は使用可能となったが、国際的に認められた治療薬が、国内で使用可能になるまでのドラッグ・ラグは今日まで続いている。そのような状況の中で、現在は6つの疾患修飾薬 (disease modifying drug, DMD) が使用可能である。なかでも、Natalizumab (NAT) は再発抑制効果が高いものの、進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy, PML) のリスクが懸念される薬剤である。そのため、"いつから"、"いつまで"、"だれに"、"使用するべきなのか"、"リスクとどう向き合うのか"、といった臨床的課題がこれまでに議論され、一定の見解が示されてきた。近年、強力なDMDを最初から用いる方が治療効果が高いことが示されてきている。また、RRMSの進行に関わる多数の予後因子も明かにされており、それらを複数抱えている場合、強力なDMDで治療する方が良い可能性がある。さらには、NATの投与間隔を通常よりも延長する方法 (Extended interval dosing, EID) によって有効性を保ったままPMLリスクを減少させる可能性も報告されている。したがって今後、さらにNATを使用する患者が増える可能性がある。一方でNAT関連PMLには注意が必要で、画像上の特徴を理解し、頭部造影MRIによって無症候のうちに診断することが重要である。そして、いつまでNATを続けるべきなのか、についてはまだ一定の見解がなく、今後議論を深める必要がある。ここでは、NATに関する知識を知恵にすることを目的に、その使い方について解説したい。

最後に、NATに限らずDMDの選択に際して、最新の情報を患者と共有して、患者とともに治療を選択をしていくことが重要であり、その過程が患者と医師の間の強固な信頼関係の構築に繋がる。この講演が、より良い治療選択に繋がれば幸いである。

【略歴】

2008年3月 岐阜大学医学部卒業
2008年4月~2010年3月 岐阜県総合医療センター 初期研修医
2010年4月 岐阜大学大学院医学系研究科 神経内科・老年学分野 (現 脳神経内科学分野)
2014年4月 同助教
2018年 学位取得

S-05-5 MS/NMOSDの新薬展望

○中原 仁

慶應義塾大学医学部神経内科



多発性硬化症 (multiple sclerosis; MS) に対する世界初の疾患修飾薬 (disease-modifying drugs; DMD) としてインターフェロンβ1bが誕生したのは1993年であったが、我が国における同承認は2000年を待たねばならなかった。しかしその後、MS患者数の増加、MS患者団体の結成と成熟、MSを専門とする神経内科医の奮闘、製薬会社の協働などが功を奏し、ドラッグラグは次第に解消に向かい、現在少なくともアジアではMSに対するDMDの臨床開発を主導する立ち位置に在る。また、2004年にNMO-IgG (抗AQP4抗体) が発見され、MSから分離独立した視神経脊髄炎関連疾患 (neuromyelitis optica-spectrum disorders; NMOSD) の概念樹立には東北大学をはじめとする本邦の神経内科医が多なる貢献をしたことは周知の通りである。これら潮流が追い風となり、昨今MS/NMOSD領域における国際共同治験に日本が参画することは珍しくない。MSでは二次性進行型を対象とするsiponimod (EXPAND試験; Kappos et al, Lancet 2018)、再発寛解型を対象とするofatumumab (ASCLEPIOS試験; 我が国はAPOLITOS試験; Hauser et al,ECTRIMS 2019)、NMOSDではeculizumab (抗AQP4抗体陽性例のみ対象; PREVENT試験; Pittock et al, N Engl J Med 2019)、satralizumab (SAkuraSky試験; Yamamura et al, N Engl J Med 2019)、inebilizumab (N-MOMentum試験; Cree et al, Lancet 2019) などが代表例である。本講演では昨今本邦が参画したこれら国際共同治験を俯瞰し、我が国におけるMS/NMOSDの新薬展望を概説する。

【略歴】

<学歴>
2003年、慶應義塾大学医学部卒業
2007年、慶應義塾大学大学院医学研究科博士課程修了、博士(医学)

<職歴>

2003-2005年、慶應義塾大学病院内科研修医
2003-2004年、慶應義塾大学COE研究員(生命科学)
2004-2007年、独立行政法人日本学術振興会特別研究員(DC1)
2007-2008年、独立行政法人日本学術振興会特別研究員(PD)
2008-2013年、慶應義塾大学特任講師(医学部総合医科学研究センター)
2013-2018年、慶應義塾大学助教(医学部内科学(神経))
2018年-現在、慶應義塾大学教授(医学部内科学(神経))
2018年-現在、慶應義塾大学グローバルリサーチインスティテュート副所長(兼務)

<資格・学会活動>

日本内科学会(評議員・指導医・総合内科専門医)
日本神経学会(関東甲信越支部代表・代議員・指導医・神経内科専門医)
日本神経免疫学会(理事)
日本神経治療学会(評議員)
日本神経感染症学会(評議員)
日本多発性硬化症ネットワーク(理事)
環アジア多発性硬化症治療研究会議(PACTRIMS)(Member of Central Organizing Committee)

前臨床に有用なALSモデルを考える

座長：漆谷 真 国立大学法人滋賀医科大学内科学
講座脳神経内科
井口 洋平 名古屋大学医学部神経内科

〈ねらい〉

筋萎縮性側索硬化症(ALS)は原因遺伝子や病原蛋白質の同定により病態解明が著しい。関連パスウェイへの介入による新規治療薬の発見や原因遺伝子、蛋白質そのものに対する標的治療法の開発も進んでいる。これらの進歩は、様々な動物種や細胞を用いたALSモデルの創生に基づいており、各々のモデルの特性とALS患者への外装性を理解することは、病態の真の理解と前臨床的視点を持つ上で重要と考える。本シンポジウムではこれらのALSモデルがもつ有用性と特性について、エキスパートに最新の知見を交えながらご紹介いただき、知見の共有と展望を考えてゆきたい。

S-06-1 線虫をモデルにした筋萎縮性側索硬化症関連タンパク質SOD1の毒性評価



○古川 良明

慶應義塾大学理工学部化学科生命機構化学研究室

家族歴が認められる筋萎縮性側索硬化症(ALS)の約2割において、銅・亜鉛スーパーオキシドディスムターゼ(SOD1)をコードする遺伝子に変異が認められる。変異に伴うアミノ酸置換によって、立体構造が異常化した(ミスフォールドした)SOD1が運動ニューロンに蓄積し、ALS発症への関与が提案されている。遺伝的要因が不明の孤発性ALSにおいても、ミスフォールドした野生型のSOD1が脳脊髄液に検出されることから(*Mol Neurodegener* 2019 14 42)、SOD1の構造と毒性の相関を評価することはALSの病理を理解する上で非常に重要である。

我々の研究室では、精製したSOD1タンパク質を用いて様々なミスフォールド型SOD1(アミロイド様線維、可溶性オリゴマーなど)の作製に成功し、モデルマウスや患者から検出されるミスフォールド型SOD1との比較を進めてきた。特に、ミスフォールド型SOD1の毒性は、培養細胞への添加やモデルマウスへの接種を通じて検討されることが多いものの、ミスフォールドしたタンパク質が個体に及ぼす影響を比較的手軽に評価できる線虫に着目することで、毒性を発揮するミスフォールド型SOD1の構造的特徴について研究を進めてきた。

例えば、正常にフォールドしたSOD1やアミロイド様線維を線虫に食餌として与えても、生存率・運動性・排泄行動などには何ら影響を及ぼさなかったものの、可溶性オリゴマーを与えると、生存率と運動性が顕著に低下し、排泄行動にも異常が見られた。また、病変性変異型SOD1を発現するALSモデルマウスでは、脊髄において変異型SOD1の可溶性オリゴマー化が進行し、運動ニューロンが変性するものの、小脳ではSOD1のオリゴマー化が認められず、神経細胞死は観察されない(*Mol Neurodegener* 2017 12 2)。そこで、小脳抽出物を線虫に与えたところ、運動性に影響が見られなかったのに対して、脊髄抽出物は線虫を麻痺させることで運動性を低下させることがわかった。野生型マウスの脊髄抽出物を線虫に与えても影響は見られなかったことから、モデルマウスの脊髄に形成するSOD1の可溶性オリゴマーが線虫に対して毒性を発揮していることが考えられた。

以上より、SOD1タンパク質はコンフォメーション依存的に毒性を発揮し、特に、可溶性のオリゴマーが疾患の発症に関与しているのではないかと考えられる。

【略歴】

京都大学大学院工学研究科分子工学専攻 森島績教授のもと、タンパク質電子移動反応の制御メカニズムに関する研究を行い、2002年3月に博士後期課程を修了するとともに博士(工学)を取得する。その後、JSPS特別研究員・海外特別研究員として、米国ノースウェスタン大学化学科 Professor Thomas O'Halloranとともに金属シャペロンタンパク質の作用機序に関する研究を行い、2005年6月から2010年3月まで理化学研究所脳科学総合研究センター 眞名信行グループリーダーのもと、研究員・基礎科学特別研究員として、タンパク質のミスフォールディングと神経変性疾患に関する研究を進める。現在は、慶應義塾大学理工学部 准教授として研究室を主宰し、生体内における金属イオン動態の制御メカニズムとその破綻がもたらす神経変性疾患の病理機序解明に従事している。2009年 日本生物物理学会若手奨励賞受賞。

S-06-2 ショウジョウバエモデルを用いたALS研究



○上山 盛夫

大阪大学医学系研究科神経難病認知症探索治療学寄付講座

ショウジョウバエは、遺伝学をはじめとする生命科学の研究のモデル生物として100年以上も利用されてきた。それは世代時間が25℃飼育下において10日で寿命も約2ヶ月と短く、小さなスペースで飼育が可能で、遺伝学的知見が豊富であり、遺伝学的解析に優れているためである。これまでにショウジョウバエを用いた研究で、概日リズムを制御する分子メカニズムの発見(2017年、Hall JC、Rosbash M、Young MW)など5度のノーベル賞が授与されていることからその有用性は明らかである。

2000年にモデル生物として線虫に次いで全ゲノム配列が解読され、ヒト遺伝子の多くのオルソログ、疾患遺伝子にいたっては約75%のオルソログの存在が確認されたことから、様々な疾患研究のモデルとしても利用されてきた。筋萎縮性側索硬化症(ALS)の病態・治療法開発の研究においても、その原因遺伝子が現在20種類以上報告されているが、多くのオルソログが存在し、それぞれのショウジョウバエモデルが樹立されている。特に、TDP-43やFUSの関わるALSでは発症分子メカニズムの解明を目的として樹立されたモデルを利用して個体レベルでの遺伝学的スクリーニングが行われ、網羅的にALS発症に関わる関連遺伝子が同定されている。また、2011年秋にALS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新規に発見されたのち、わずか1年半後の2013年初めにショウジョウバエモデルの樹立が報告された。患者では、この異常伸長GGGGCCリピート配列を含むRNAが神経細胞内にRNA fociとして蓄積し、さらにリピート関連非ATG依存性翻訳と呼ばれる新規の翻訳システムによりジペプチドリピート(DPR)が産生され、神経細胞内に蓄積していることが示され、神経細胞に対する異常伸長RNAあるいはDPRの毒性がALS発症に関わるという仮説が提唱された。個体レベルでこの仮説が最初に検証されたのはショウジョウバエモデルであった。このように迅速な個体レベルでの遺伝学的解析に適したショウジョウバエモデルは、未だ不明な点が多いALSの病態・治療法開発の研究において、今後も大きく貢献するものと考えられる。本講演では、ショウジョウバエモデルの利点を概説し、私たちのグループや全国的な共同研究で行っているショウジョウバエを用いたALS研究についても紹介する。

【略歴】

1997年東京都立大学理学部生物学科卒業。2002年東京都立大学大学院理学研究科博士課程生物学専攻修了(理学博士)。2012-16年国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第四部科研究員。2016年より大阪大学医学系研究科神経難病認知症探索治療学寄付講座(永井義隆教授)にて特任助教。ALS/FTD(特にC9orf72遺伝子異常によるALS/FTD)の発症病態メカニズムについてショウジョウバエを用いて研究している。

S-06-3 ALSのマウスモデルの有用性と特性



○井口 洋平

名古屋大学医学部附属病院 脳神経内科

ALSに対する画期的治療法開発を目指した研究を進める上では90%を占める孤発性ALSの病態を反映した動物モデルが必要である。2006年にALS病態関連分子TDP-43が発見され、以降多くのTDP-43改変マウスが作製され報告されてきた。報告されている野生型や変異TDP-43の過剰発現マウスや変異TDP-43ノックインマウス、運動ニューロン特異的TDP-43機能喪失マウスは、程度の差はあるもののいずれも運動ニューロン変性を来す。また、昨今ALS-TDPを来すC9orf72やUBQLN2などの遺伝子変異を導入したマウスも部分的なTDP-43病理やニューロン変性を来すことが複数報告されている。これらのマウスでは、ヒトのALS病理の最大の特徴である、ニューロンとグリア細胞においてTDP-43の核局在が消失し、細胞質に特徴的な封入体を形成する病態を再現することはできていないが、それぞれのマウスが一定程度ALS病態を反映していると考えられる。さらに、近年神経変性疾患における病的タンパク質のプリオン様伝播が注目されているが、ALSにおいても凝集型TDP-43のニューロン間伝播が進行病態として想定されている。凝集型TDP-43伝播動物モデルが開発されれば、伝播経路の解析も進みALSの新規病態抑止療法の開発につながる事が期待される。現在我々のグループが開発を進めている凝集型TDP-43伝播マウスモデルのデータを交えて紹介したい。

【略歴】

2001年3月 名古屋大学医学部医学科卒業
2010年3月 名古屋大学医学部医学系研究科 博士課程修了(学位取得)
2013年6月 カナダ・ラバル大学 ポスドク研究員
2016年8月 名古屋大学医学部附属病院 神経内科 医員
2018年4月 名古屋大学医学部附属病院 脳神経内科 助教(現在に至る)

S-06-4 ALSのiPS細胞モデルの有用性と特性

○鈴木 直輝^{1,2}¹ 東北大学病院 脳神経内科、² 将道会総合南東北病院 脳神経内科

2007年に山中らはヒトの成熟した体細胞に4種類の転写因子を導入することで人工的に多能性幹細胞を作成できることを示しiPS細胞と名付けた。2008年にはSOD1変異を持つ家族性ALS患者から樹立したiPS細胞から病態の首座である運動ニューロンへと分化できることがハーバード大学のEggenらによって示された。以来、iPS細胞はALSの病態モデルとして広く活用されてきた。近年ではゲノム編集技術を用いて健康細胞にALS遺伝子変異を導入する、もしくは患者由来細胞の遺伝子変異部位を修復して正常化することが可能となり、変異部位以外の遺伝的背景が一致している細胞ペアでの比較が行いやすくなった。家族性ALSのように単一の原因遺伝子変異が同定できる場合と異なり、孤発性ALSではゲノム編集でのコントロール作成は困難であるが、分化プロトコルの改良やオートイメージング技術の発達により、個体差によるノイズを凌駕する多検体の解析も可能となってきた。高解像度顕微鏡による細胞表現型の改善を指標とすることにより、ヒトの細胞培養系を用いて数千以上の多種類の候補からの薬剤スクリーニング系として活用することも期待されている。運動ニューロンの場合、1mにもおよぶ長い軸索を脊髄から四肢の骨格筋に伸ばして中枢からの命令を伝えており、細胞死に先んじて軸索の形態異常が生じることが明らかになっていることから、軸索機能の維持機構をマイクロ流体デバイスと組み合わせて解析することも有用である。さらにはアストロサイトや骨格筋など運動ニューロンと共存する細胞との共培養系の確立もより生体を模したモデルとして重要である。本講演ではiPS細胞を用いた病態研究の有用性及び展望について論じたい。

【略歴】

平成13年 3月 東北大学医学部卒業、同4月 東北大学病院神経内科
 平成14年 4月にいわき市立磐城共立病院・神経内科、10月に東北厚生年金病院・神経内科
 平成15年 4月に東北大学大学院医学研究科 入学
 平成16年 4月 国立精神・神経医療研究センター神経研究所内地留学(指導教官:武田伸一)
 平成19年 3月 東北大学大学院医学研究科 修了(指導教官:糸山泰人)
 平成19年 4月 東北大学病院神経内科 医員
 平成23年 3月 東北大学病院神経内科 助教
 平成23年11月 米國ハーバード大学幹細胞再生生物学分野(Kevin Eggen研究室)へ留学
 平成26年10月 東北大学病院神経内科(教授:青木正志)助教
 令和元年10月 総合南東北病院脳神経内科・医長、東北大学神経内科・非常勤講師、現在に至る

S-06-5 ALSの霊長類モデルの有用性と優位性



○大久保卓哉、横田 隆徳

東京医科歯科大学大学院 脳神経病態学分野(脳神経内科)

ALSの臨床病型および病理を完全に再現できた動物モデルはこれまで報告されていない。我々はカンクイザルの頸髄前角にアデノ随伴ウイルスベクターで野生型TDP-43を過剰発現させることにより、進行性の前肢運動麻痺と、TDP-43蛋白の細胞質への異常局在と凝集体形成および核の染色性低下という孤発性ALS類似の病態再現に成功した。一方、外因性TDP-43蛋白の発現は脊髄前角細胞のみならず、注入側と対側の脳運動野Betz細胞にも発現しており、TDP-43蛋白はシナプスを介して逆行性に伝播している可能性が示された。

さらに、Flag-TDP-43, GFP共発現ウイルスベクターを用い、同様にカンクイザル頸髄前角に注入するモデルを構築したところ、2週目より進行性麻痺を呈し、対側にも麻痺が及び、4週後では左前肢・手指筋の完全麻痺を呈した。病理学的には、抗Flag抗体染色にて外因性TDP-43(Flag-TDP-43)は、注入部位に近いレベルでは、一部で細胞質異常局在を認めたが、遠位部ではほぼ核に局在していた。また、共発現させたGFPは注入側C6椎体レベルにおいて、局所では注入部位から同心円状に拡がり、その外周にTDP-43陽性神経細胞とグリア細胞が拡がり、神経細胞やグリア細胞を介したTDP-43の細胞間伝播が示唆された。外因性TDP-43の発現は脊髄広範に認められ、垂直方向の拡がりにはmotor column内で連続するも対側の内側核には及ばず、外側核の発現は非連続していた。外因性TDP-43の発現は運動神経にほぼ局限し、後角や中間外側核では認められず、motor column内での垂直方向、motor column間での水平方向の拡がりも示唆された。以上より、外因性TDP-43はmotor column内での垂直方向およびmotor column間での水平方向、そしてグリア細胞-神経細胞間での3つの異なる機序で伝播していく可能性が考えられた。さらに、抗リン酸化TDP-43抗体染色では核に局在し、TDP-43と同様に広汎に拡がっていた。

我々のこの霊長類モデルでは、野生型TDP-43の伝播を示しているものの、伝播した部位に一致する症状が必ずしも出ている訳ではなく、実際のヒトにおけるALSの病態を完全に再現している訳ではない。しかし、過剰発現により外因性TDP-43が内因性TDP-43を巻き込んでリン酸化を生じ、広汎に拡がっていることは事実であり、唯一のALS伝播モデルと言える。我々のこの霊長類モデルが、少なくとも新薬の薬効を評価する薬物動態/力学モデルに利用できる可能性がある。

【略歴】

【学歴】
 1991年 麻布高等学校卒業
 1998年 東京医科歯科大学医学部医学科卒業
 2006年 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野修了(医学博士)
 【職歴】
 1999年 横須賀共済病院内科研修医
 2000年 国保旭中央病院神経内科医員
 2006年 都立墨東病院内科(神経内科)医員
 2010年 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野 助教
 2016年 米國カルフォルニア大学サンディエゴ校(UCSD) 神経科学分野 Visiting Assistant Project Scientist
 2019年 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野 講師
 【所属学会】
 日本神経学会、日本神経感染症学会(評議員)、日本神経治療学会、日本認知症学会、日本脳卒中学会、日本内科学会、日本神経科学学会、Society for Neuroscience

ミトコンドリア病 UPDATE

座長：砂田 芳秀 川崎医科大学神経内科学教室
 後藤 雄一 国立精神・神経医療研究センター
 メディカル・ゲノムセンター

〈ねらい〉

ミトコンドリアの機能異常はさまざまな神経疾患・筋疾患の発症に関与しているが、遺伝子変異によるミトコンドリア病では主として酸素需要の高い脳や筋肉が侵される。本シンポジウムでは、ミトコンドリア病の診断へのアプローチ方法、遺伝子変異と病型の関連、新たに発見された病型、新規治療法開発の動向など、神経内科医に必要なミトコンドリア病に関する最新の知見を提供する。

S-07-1 ミトコンドリア病の診断
アプローチ○後藤 雄一^{1,2}

¹国立精神・神経医療研究センター メディカル・ゲノムセンター、²国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 疾病研究第二部

ミトコンドリア病の特徴は「多様性」にあり、病因の多様性、ミトコンドリア機能とその障害の多様性、臨床症状の多様性、臨床経過の多様性、遺伝様式の多様性などがある。臓器毎の診療科の集合体である病院機能においてはやや苦手な病気になり、なかなか確定診断に至らない場合がある。その解決法としては、臓器横断型の診療体制を敷くか、もしくは、ミトコンドリア病の特徴を理解した各臓器の専門医師の養成が重要である。最近の遺伝学的研究の進歩により核DNA上の原因遺伝子が数多く報告され、従来のミトコンドリアDNA検査とともに遺伝学的検査の重要性が増している。一方で、病態に関与するミトコンドリア機能の種類が増加しているにもかかわらず、それら個々の機能変化と密接に関係するバイオマーカーが十分には見いだされておらず、従来から行われている骨格筋や培養細胞を用いた病理学的、生化学的解析の重要性は少しも低下していない。さらに、MELASのタウリン大量療法やコエンザイムQ10欠乏症に対するコエンザイム投与など、病因特異的な治療法や予防法を開発するために、機能解析手法をさらに向上させ、治療効果判定に耐えうるバイオマーカーや臨床的評価法の確立を急ぐ必要がある。本発表では、診断に関係するミトコンドリア病の「多様性」の解説と今後の診断アプローチの方向性を論じたい。

【略歴】

1982年 北海道大学医学部卒業、北海道大学医学部附属病院小児科 医員
 1988年- 国立精神・神経センター神経研究所微細構造研究部 流動研究員
 1990年- 国立精神・神経センター神経研究所微細構造研究部 研究員
 1991年- 米国スタンフォード大学医学部発生生物学講座 研究員/科学技術庁長期在外研究員(併任)
 1993年- 国立精神・神経センター武蔵病院小児神経科 医長
 1994年- 国立精神・神経センター神経研究所微細構造研究部 室長
 1999年- 国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第二部 部長
 2010年- 独立行政法人国立精神・神経医療研究センター神経研究所 疾病研究第二部 部長、トランスレーショナル・メディカルセンター 副センター長、病院 遺伝カウンセリング室医長/臨床検査部遺伝子検査診断室医長(併任)
 2015年- 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター メディカル・ゲノムセンター長、神経研究所 疾病研究第二部 部長、トランスレーショナル・メディカルセンター 副センター長、病院 遺伝カウンセリング室医長/臨床検査部遺伝子検査診断室医長(併任)

S-07-2 ミトコンドリア病の原因
遺伝子変異と病型対応○米田 誠¹、井川 正道²¹ 福井県立大学 看護福祉学部、² 福井大学医学部附属病院 脳神経内科

1985年、MELAS、MERRF、KSS/CPEOが、臨床病理学的見地からミトコンドリア脳筋症の3大病型としてまとめられた(S. DiMauro, Ann Neurol 1985)。1990年頃までには、3大脳筋症とレーベル遺伝性視神経萎縮症(LHON)、リー脳症などの主なミトコンドリア病の病型に対応するミトコンドリア遺伝子(mtDNA)変異が次々と同定された。しかし、その後、同一mtDNA変異においても異なる臨床型を呈することや(臨床的多様性; clinical diversity)、同一の臨床型における異なる原因mtDNA変異(遺伝的異質性; genetic heterogeneity)が見出され、ミトコンドリア病における原因遺伝子変異と病型の対応は混沌としてきた(詳細はmtDNA databaseであるMITOMAP参照)。また、次世代シーケンサーによる遺伝子解析速度の飛躍的進歩によって、ミトコンドリア病において、mtDNA変異のみならず、様々な核DNA変異も疾患原因や病態修飾因子として同定されてきている。

MtDNA変異と臨床病型の対応からは、以下の分類が提唱されている(D.C. Wallace, Nat Genet 2018)、①生体に有害な母系遺伝mtDNA変異: a) 有害度の小さなホモプラスミー点突然変異(LHON/難聴など)、b) 有害度の大きいヘテロプラスミー点突然変異(MELAS/DM/MERRF/Leigh脳症/NARPなど多数)、②祖先から伝えられたmtDNA多型(DMなどの生活習慣病に関連)、③受精卵や体細胞における孤発性mtDNA変異: a) 有害性の大きいヘテロプラスミーmtDNA欠失(CPEO/KSS, Pearsonなど)b) 加齢に伴うmtDNA多重欠失・点変異の蓄積。

また、LHONやミトコンドリア難聴においては、既知のmtDNA変異の影響を修飾する核DNA変異(modifier遺伝子変異)も同定されている。さらに、ミトコンドリア病の病態は、mtDNAや核DNA変異によって規定されるばかりでなく、様々な環境因子(喫煙、アルコール、農薬、腸内フローラなど)も影響することが分かってきている。

【略歴】

1983年 新潟大学医学部医学科卒業。新潟大学脳研究所 神経内科 医員。
1990年 医学博士学位取得。米国カリフォルニア工科大学 生物学部 研究員
1995年 名古屋大学医学部 第二生化学講座 助手
2007年 福井大学医学部内科学(2)(神経内科) 准教授
2009年 福井大学医学部附属病院 遺伝診療部 部長(併任)
2011年 同 診療教授(神経内科 科長)
2013年 福井県立大学 看護福祉学部 研究科 教授
福井大学高エネルギー医学研究センター 客員教授(併任)
2019年 福井県立大学 看護福祉学部 学部長・研究科長

【所属学会・役員・資格】

日本神経学会(代議員・専門医・指導医)、日本ミトコンドリア学会(評議員・理事)、日本神経治療学会(評議員)、日本神経免疫学会(評議員)、日本神経感染症学会(評議員)、日本人類遺伝学会(専門医・指導医)、日本てんかん学会(評議員)、日本内科学会(総合内科専門医・指導医)

【専門領域】

脳神経内科学、ミトコンドリア病、脳分子イメージング、臨床遺伝学、神経免疫学

S-07-3 近年見出された新たなミ
トコンドリア病

○西野 一三

国立精神・神経医療研究センター 疾病研究第一部

本講演では、我々が近年原因を明らかにしたCOX6A2変異による横紋筋特異的原発性のチトクロームc脱水素酵素(COX)欠損症とCHKB変異による巨大ミトコンドリア型先天性筋ジストロフィー(megaconical CMD)に焦点を当てる。原発性COX欠損症では、Leigh脳症を初め中枢神経系を含む各種の臓器が障害されることが一般的で、横紋筋のみが特異的に障害されるCOX欠損症はこれまで知られていなかった。最近、我々は2例の横紋筋特異的COX欠損症患者を見出した。両例ともに、臨床的には先天性ミオパチー様の筋緊張低下と筋力低下を呈していた。1例は心筋症も伴っていた。両例とも、COX6A2遺伝子に両アレル性変異を有していた。COX6A2は横紋筋特異的に発現しており、罹患臓器が骨格筋と心筋に限定されることとよく合致していた。生化学的解析では、呼吸鎖複合体IVのアセンブリが障害されていた。Megaconical CMDは1998年に我々が世界に先駆けて報告した疾患である。長らく原因遺伝子は不明であったが、Chkb欠損マウスが同様の筋病理所見を呈することが手がかりとなり、同症がヒトCHKB異常症であることを明らかにした。CHKBはホスファチジルコリン生合成経路の最初の反応を触媒するコリンキナーゼβをコードしている。CHKB変異によりホスファチジルコリン合成量が低下し、脂質膜組成に異常が起こることが原因と考えられる。筋線維の中心部では異常なミトコンドリアがmitophagyによって消化されて失われ、周辺部に残ったミトコンドリアが代償的に肥大するため巨大なミトコンドリアが認められるのであろうと考えられる。

【略歴】

1989年3月京都大学医学部卒業。京都大学医学部附属病院、舞鶴市民病院、和歌山赤十字病院(現、日赤和歌山医療センター)、東京都立神経病院で臨床研修。都立神経病院在籍中に国立精神・神経センターでの「筋病理セミナー」に参加し、榎中征哉先生と出会う。

1994年4月に榎中先生の研究部(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]神経研究所微細構造研究部)へ。以後一貫して筋疾患研究。2年間のコロンビア大学留学を経て、2000年4月より微細構造研究部・室長、2001年8月より疾病研究第一部・部長(現職)。メディカル・ゲノムセンター併任。

山梨大学医学部、マヒドン大学医学部シリラート病院(タイ)、高雄醫學大學(台湾)、北京大学第一医院(中国)等で客員教授。American Academy of NeurologyおよびAmerican Neurological AssociationのCorresponding Fellow (FAAN, FANA)。世界筋学会理事、アジアオセアニア筋学センター副代表等の学会役職。

S-07-4 ミトコンドリア病治療法
開発の現状と展望

○砂田 芳秀

川崎医科大学 神経内科学教室

ミトコンドリア機能の低下が原因で生じる疾患を総称してミトコンドリア病と呼ばれるが、原因遺伝子や分子レベルでの病態は多様である。現在もなお根本的な治療はなく、代謝性アシドーシスなど急性期憎悪期に対する対症療法と寛解維持期においてはCoQ10やフリーラジカル・スカベンジャーなどが十分なエビデンスはないまま用いられてきた。そうした中でMELASではtRNAのタウリン修飾欠損が解明されたことから、脳卒中様発作の抑制にタウリン補充療法が開発され保険適用となった。さらに、国内でも現在多くの新規治験が走っている。EPI-743 (vatiquinone) など治療薬の多くは活性酸素の減少を狙ったものだが、ATP合成を増加させる治療薬として、呼吸鎖蛋白ヘムの前駆物質である5-アミノレブリン酸の医師主導治験がLeigh脳症などの患者を対象にして開始されている。また、治験前段階ではあるが、ATP合成酵素複合体の形成を促進しATP産生を高める新規化合物 Mitochondic acid 5 (MA-5)が開発されている。一方、モデルマウスのレベルではあるが、ゲノム編集技術により変異ミトコンドリアDNAを排除する治療戦略も試みられている。こうしたミトコンドリア病の新規治療法開発についての情報を紹介する。

【略歴】

1983年 3月 岡山大学医学部医学科卒業
 1983年 5月 国立病院医療センター内科研修医
 1985年 6月 国立病院医療センター神経内科レジデント
 1988年 4月 東京大学医学部脳研神経内科医員
 1992年 4月 東京大学医学部脳研神経内科文部技官
 1993年 5月 米国アイオワ大学医学部HHMI留学
 1996年 4月 帝京大学医学部神経内科学講師
 1999年 6月 川崎医科大学神経内科学教授
 2009年 4月 川崎医科大学副学長
 現在に至る。

CIDP：病態解明から新規治療へ

座長：三澤 園子 千葉大学大学院医学研究院脳神経内科学
桑原 基 近畿大学医学部神経内科

〈ねらい〉

Paranodeの分子に対する自己抗体の発見など、CIDPの病態解明に新しい展開が生じている。病態解明の最近の知見をご紹介頂き、現時点での課題と新規治療にいかにつなげるかと言う観点からも議論を頂く。

S-08-1 CIDPモデルマウスにおける病態の検討

○飯島 正博^{1,2}

¹名古屋大学医学部附属病院 先端医療開発部、²名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科学

CIDPは種々の病態を反映する亜型からなる症候群であり、免疫応答による病理学的もしくは電気生理学的脱髄を共通の特徴とする。したがってCIDPのモデルマウスはこれらの病態の多くを網羅しうることで、またCIDPの過半数を占める典型的CIDPの病態が含まれることが理想である。典型的CIDPの特徴は、対称性の運動障害と慢性経過の病理学的脱髄と同部位におけるマクロファージ浸潤であり、さらに臨床的に免疫グロブリン製剤の有効性が挙げられる。既存モデルとしてEANが知られるが、原則として単相性経過を特徴とすること、CIDPでみられる脱髄後の二次性軸索変性所見の再現が困難なことから、本モデルはCIDPよりギラン・バレー症候群の経過に類似するものと考えられる。それに対し、数ヶ月以上の慢性経過の脱髄による運動障害をきたすモデルとして代表的なものとしてNOD B7-2ノックアウトが知られており、本マウスはEANのようにアジュバントと抗原による負荷を与えなくとも、自然発症の免疫介在性ニューロパチーをきたす (spontaneous autoimmune polyneuropathy, SAP) モデルである。

NOD B7-2ノックアウトは20週齢頃より後肢優位の運動障害をきたし、坐骨神経標本からは初期から25週齢前後の症状ピーク時にはCD4陽性Tリンパ球とマクロファージの浸潤がみられる。これらに遅れてCD8陽性Tリンパ球も病変部に浸潤し、CD4陽性Tリンパ球やマクロファージが脱髄から二次性軸索変性に移行するに応じて浸潤が消退する後も病変部で確認される。ヒト免疫グロブリンの腹腔内投与により、本マウスの症状ピーク時の運動障害や浸潤細胞は軽減する一方、その後はプラセボと同様に増悪に転ずるが、これはCD8陽性Tリンパ球の浸潤と同時期にある。このように免疫グロブリンの有効性はヒトCIDPと極めて類似することから、典型的CIDPの病態類似性が示唆される。一方で、25週齢移行で示されるように、免疫グロブリンが有効性を示さない病態も本マウスは包含すると考えられる。これらの病態解明はCIDPにおける免疫グロブリンの有効性の乏しい亜型、すなわちMADSAMやDADSの病態解明に資するものであると期待される。また、ヒトCIDPにおける免疫グロブリンの作用機序は明らかではないものの、ヒトとマウスにおいて相同性の高い免疫グロブリン構成部位が、免疫調整に重要な役割を担うと想定されることから、ここに次世代の免疫グロブリン製剤開発のヒントがあると期待される。

【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 特任助教(神経内科)
平成25年 11月 名古屋大学医学部 難治性神経疾患治療学 寄附講座講師
平成30年 11月 名古屋大学医学部附属病院 先端医療開発部 特任講師
平成31年 4月 名古屋大学医学部附属病院 先端医療開発部 特任准教授
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(評議員)
Peripheral Nerve Society (PNS)
Inflammatory Neuropathy Consortium (INC)
【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)

S-08-2 CIDPにおける臨床病型と自己抗体



○桑原 基

近畿大学医学部 脳神経内科

慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー (chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: CIDP) は多様な病態を包括する疾患概念であり、液性免疫と細胞性免疫の両方が病態に関わっている。2010年のEFNS/PNSのガイドラインでCIDPの臨床病型は典型的CIDP (typical CIDP) と非典型的CIDP (atypical CIDP) に大別され、atypical CIDPには遠位優位型 (distal acquired demyelinating symmetric: DADS)、非対称型 (multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy: MADSAM)、限局型 (focal)、純粋運動型 (pure motor)、純粋感覚型 (pure sensory) が含まれる。各病型の割合はtypical CIDPが半分以上を占め、MADSAMが20~30%、DADSが10~20%程度となる。Typical CIDPとatypical CIDPでは電気生理学的特徴や治療反応性が異なるため病態の違いが示唆されており、遠位筋と近位筋の両方が障害されるtypical CIDPや遠位筋優位の障害をきたすDADSでは、血液神経関門 (blood-nerve barrier: BNB) が欠如する神経終末や神経根の障害が中心であると考えられるため、自己抗体介在性の病態が考えられる。一方でMADSAMはBNBに囲まれている神経幹部の障害が中心であり、自己抗体は同部位を容易に通過できないため細胞性免疫が主体の病態と考えられる。実際に自己抗体から見た場合、抗MAG抗体関連ニューロパチーでは遠位優位の障害を呈することが知られている。また、傍絞輪部局在蛋白のneurofascin155に対する自己抗体陽性例は臨床病型としてDADSまたはtypical CIDPが多く、末梢神経ミエリンに局在する糖脂質のLM1に対する自己抗体陽性例は主にtypical CIDPを呈する。しかしながら、これらの自己抗体陽性例はCIDPの一部であるため、typical CIDPやDADSでは未同定の自己抗体が存在している可能性がある。一方で、現在の臨床病型は障害部位と臨床症状による分類が混在しており、MADSAMとfocalにおける病態の異同も問題となる。そのため、今後さらに臨床病型の分類と定義が整理されていくものと考えられる。

【略歴】

2005年 3月 近畿大学医学部卒業
 2005年 4月 近畿大学医学部附属病院 臨床研修医
 2007年 4月 国家公務員共済組合連合大手前病院 神経内科
 2007年 9月 近畿大学医学部 神経内科 助教
 2012年 3月 近畿大学大学院 医学研究科修了
 2012年 6月 University of Glasgow, Institute of Infection, Immunity and Inflammation
 2012年12月 近畿大学医学部 神経内科 助教
 2014年 4月 近畿大学医学部 神経内科 医学部講師
 2017年 4月 近畿大学医学部 神経内科 講師
 2019年 4月 近畿大学医学部 脳神経内科 講師 現在に至る

S-08-3 CIDPにおけるblood-nerve barrierへのアプローチ

○佐野 泰照、清水 文崇、
神田 隆

山口大学大学院医学系研究科 臨床神経学

神経系のバリアー機構である血液脳関門 (blood-brain barrier, BBB) と血液神経関門 (blood-nerve barrier, BNB) は、中枢神経系、末梢神経系を全身循環から隔絶させ、自己抗体などの液性因子や病原性T細胞の神経実質内侵入を阻止している。BNBは、かつてはBBBと比較して脆弱で不完全なバリアーであると信じられてきたが、現在ではBBBとほぼ同等の機能を持つことが証明されている。しかしBBBは1枚の基底膜で囲まれる微小血管内皮細胞・ペリサイトの外側にもう一枚の基底膜(グリア限界膜)とアストロサイトの足突起を有する二重構造を持っているのに対し、BNBは後者を欠いている。加えて、BNB構造の基幹をなす内皮細胞・ペリサイトの外側は疎なコラーゲンで満たされた間質組織であり、ここに漏出した免疫グロブリンや炎症性サイトカインなどの液性因子は瞬時に末梢神経実質に拡散してSchwann細胞や軸索に直接的な影響を与える。このような解剖学的特性からもCIDPでのBNB破綻は、中枢神経系の炎症性疾患でのBBB破綻よりも重大な意味合いを持つことが想像される。BNBの破綻・修復のメカニズムを知るためには*in vivo*の状態を忠実に反映するヒト細胞システムの確立が必須であり、演者の教室ではBNB構成細胞のヒト条件的不死化細胞株の樹立に成功し、BNBの分子生物学的基盤やCIDPにおけるBNB破綻のメカニズムを明らかにするべく研究を重ねてきた。本シンポジウムでは、CIDPでのBNB破綻・修復の分子メカニズムを概説し、新たなCIDPの治療法開発のkeyとなりうるBNBの重要性について述べる。

【略歴】

1997年3月 山口大学医学部卒業
 1997年4月 山口大学医学部神経内科入局
 2003年3月 山口大学大学院医学系研究科修了
 2010年1月 山口大学医学部脳神経病態学講座神経内科学助教

S-08-4 抗neurofascin 155 抗体陽性CIDP



○緒方 英紀

九州大学病院脳神経内科

Neurofascin 155 (NF155) はランビエ傍絞輪部に局在する膜蛋白であり、軸索側より発現するcontactin-1およびcontactin-associated protein 1と結合してseptate-like junctionを形成する。近年、慢性炎症性脱髄性多発神経炎(CIDP)の一部の症例でNF155に対する自己抗体が陽性となることが明らかとなった。自験例を含めると本邦で既に100例以上が同定され、その臨床像、病態が明らかになりつつある。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、振戦、失調を呈する割合が有意に高く、髄液蛋白が著明に上昇し、神経伝導検査では遠位潜時、F波の有意な延長を認める。また、頸部・腰仙骨部の神経根、末梢神経近位部の対称性肥厚が高頻度にみられる。抗NF155抗体陽性CIDP症例の腓腹神経組織では、典型的な脱髄性ニューロパチーの病理所見であるonion bulbはみられず、血管炎や炎症細胞の浸潤も認めないが、電子顕微鏡でランビエ傍絞輪部を観察するとSchwann細胞のterminal myelin loopsと軸索が解離している所見(axo-glial detachment)が高頻度にみられる。形態異常を呈する部位とNF155の局在部位が一致していることから、この所見は抗NF155抗体の病原性を示していると言える。更に、抗NF155抗体のサブクラス解析により、補体活性化能を有さないIgG4が優位に上昇することが明らかとなっているが、患者由来のIgG4をラットに受身移入するとニューロパチー症状をきたし、電気生理学的に伝導遅延を生じることが報告され、同抗体の病原性が証明された。臨床症状や神経伝導検査所見と、抗体価の推移が相関した抗NF155抗体陽性CIDP症例が報告されており、同抗体は病勢を反映するバイオマーカーとしても有用な可能性がある。更に、特定のヒト白血球抗原アレルとの強い相関が報告され、病態を明らかにするためにはB細胞のみならずCD4陽性T細胞にも注目していく必要がある。

治療に関しては抗NF155抗体陽性CIDPでは副腎皮質ステロイドが有効な一方で、免疫グロブリン大量静注療法の効果が不十分であることが報告されている。少数のcase seriesながらリツキシマブの有効性が世界各地より報告され、現在本邦で同薬の有効性と安全性を検証する医師主導治験が進行中である。

本セッションでは、抗NF155抗体陽性CIDPについて最新の情報を交え解説する。

【略歴】

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
2019年	2月	九州大学医学部 講師(兼任)

難病患者の意思決定を支える臨床倫理コンサルテーション

座長：稲葉 一人 中京大学法務総合教育研究機構
永野 功 独立行政法人国立病院機構宮城病院神経内科

〈ねらい〉

神経難病患者に対する医療には、疾患の進行に伴い胃瘻設置や人工呼吸器の選択、終末期での人工栄養や緩和ケアの在り方など、さまざまな臨床倫理的問題が積みまとう。このような重大な治療方針の選択に際して、医療者と患者・家族との間で考えが異なることもまれではない。医学的に妥当かつ本人・家族の意思を尊重する医療の実践には、多職種による臨床倫理的検討が必要不可欠と思われる。特に終末期の治療方針選択に当たっては法的な問題が生じることもあり、社会的にも透明性のある検討プロセスが求められる。臨床倫理的問題に対応するために、多くの医療施設で臨床倫理委員会があり倫理コンサルテーションが行われているが、不十分な検討に終わることもある。このシンポジウムでは難病医療に必須の臨床倫理コンサルテーションについて、法的基盤、哲学的基盤を紹介し妥当な倫理的判断に到達するための方法論を紹介し現場での運用について議論を深める。

後援：日本難病医療ネットワーク学会

S-09-1 臨床倫理コンサルテーションを支える哲学的基盤



○浅井 篤

東北大学大学院医学系研究科医療倫理学

臨床倫理コンサルテーション(以下コンサルテーション)は、倫理的不確実性と葛藤が内含される事例に直面した医療従事者および医療を受ける人々の依頼に応じて、生命・医療倫理の専門家が患者診療における倫理的問題を同定、分析し、依頼者に適切な倫理的アドバイスを行う活動である。過去10年間にわが国でもコンサルテーションは多くの医療施設で行われるようになり、倫理委員会や個人コンサルタント、少数人数チームによる倫理支援など様々なタイプのコンサルテーションが始まっている。コンサルテーション活動の役割には関係者に対する倫理教育する、依頼事例に対して倫理的に最も適切な推奨を行う、適切な手続きを確認する、患者ケアに関わる人々の見解や関連情報をまとめる、弱い立場にある医療専門職の代弁者となる、医療専門職をケアする等がある。日本国内では、倫理コンサルテーションの仕組み、体制、構成員、主要倫理問題のカテゴリーや頻度、代表的事例、基本方針及び関連ガイドライン、施設の活動紹介、当該活動の課題、教育・研修の必要性などが近年盛んに報告されている。コンサルテーション回答に記載された具体的提案と提案に至る倫理的推論は、依頼診療チームの方針、ひいては患者の受ける診療内容を左右する可能性があるため、コンサルテーションで最も大切なアウトカムの一つであり、提案内容と提案に至るプロセスの道徳哲学的基盤を再確認することは非常に重要である。今回はコンサルテーション活動及び同活動の結果生じる回答や提案を様々なレベルで支える道徳哲学的基盤を、発表者が参加するコンサルテーションおよび倫理委員会の活動をひとつの具体例として、1)規範倫理理論、「倫理理論多元主義」、及びメタ倫理、2)倫理原則、原則主義と共通道徳、3)意思決定能力や最善利益、理性などの重要概念、そして4)コンサルテーション及びコンサルタントの役割と未決問題の4つの観点から検討する。

【略歴】

出身地 愛知県名古屋市
1988年 3月 藤田保健衛生大学(現・藤田医科大学)医学部医学科卒業
1988年 5月 国立東京第二病院(現・東京医療センター)研修医
1990年 4月 国立東京第二病院総合診療部レジデント
1993年 7月 カリフォルニア大学サンフランシスコ校医学部医療倫理プログラム研究員
1995年 10月 京都大学医学部附属病院総合診療部助手
1998年 2月 モナッシュ大学生命倫理学センター客員研究員、同人文科学大学院・生命倫理学修士課程在籍、生命倫理学修士取得
1999年 5月 医学博士号取得(京都大学)
2000年 4月 京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻医療倫理学分野助教授
2005年 3月 熊本大学大学院医学薬学研究部生命倫理学分野教授
2014年 4月 東北大学大学院医学系研究科医療倫理学分野教授

S-09-2 臨床倫理コンサルテーションの法的側面



○稲葉 一人

中京大学法務総合教育研究機構

臨床倫理コンサルテーションの法的側面

0 私の経験 ある神経難病の患者からの呼吸器の取り外しの要望書

1 アメリカでは、カレンクインラン事件をきっかけに広がったこと

2 日本での、現実の臨床倫理コンサルテーションにおける現場からのニーズには法的な問題が多い

3 日本での、ガイドラインと、終末期の判例・川崎協同病院事件上告審判決・最判平成21年12月7日「被害者が気管支ぜん息の重積発作を起こして入院した後、本件抜管時までに、同人の余命等を判断するために必要とされる脳波等の検査は実施されておらず、発症からいまだ2週間の時点でもあり、その回復可能性や余命についての確かな判断を下せる状況にはなかったものと認められる。そして、被害者は、本件時、こん睡状態にあったものであるところ、本件気管内チューブの抜管は、被害者の回復をあきらめた家族からの要請に基づき行われたものであるが、その要請は上記の状況から認められるとおり被害者の病状等について適切な情報が伝えられた上でされたものではなく、上記抜管行為が被害者の推定的意思に基づくということもできない。以上によれば、上記抜管行為は、法律上許容される治療中止には当たらないというべきである。そうすると、本件における気管内チューブの抜管行為をミオブロックの投与行為と併せ殺人行為を構成するとした原判断は、正当である。」

4 法律家の、臨床倫理コンサルテーションでの役割
法的に「合法」「違法」を判定して、アドバイスをするだけなら、法律家は寂しい仕事である。医療者が、安心して、(職業・医療)倫理的な態度をとれるように、その環境を整えることにある。

【略歴】

現職

中京大学(法務総合教育研究機構)教授

熊本大学大学院客員教授

久留米大学医学部客員教授

三重大学医学部客員教授

藤田医科大学医学部客員教授

群馬県病院局顧問

経歴等

1983-1998 東京地裁判事補、大阪地裁判事等

1992-1997 法務省訟務局付検事等

1996-1997 米国連邦最高裁判所連邦司法センター客員研究員

2000-2005 京都大学大学院医学研究科修士・博士課程後期

2008年～ 中京大学法科大学院教授(現法務総合教育研究機構)

その他

厚生労働省の委員・委員長

国、地方公共団体、評価機構、大学、協会、病院の、研究・臨床倫理・監査・事故調査委員・委員長等。

海外のJICA法整備(Mediation)支援(インドネシア、モンゴル、ネパール、バングラデシュ、ベトナム等)専門家

日本私法学会、日本民事訴訟法学会、日本仲裁人協会(理事)、日本仲裁人協会中部副支部長、日本法社会学会、日本生命倫理学会(理事)、日本家族性腫瘍学会、日本医学哲学・倫理学会(評議員)、日本臨床倫理学会(理事)、日本インドネシア法律家協会(理事)、モンゴル日本法律家調停人協会(事務局長)

S-09-3 臨床倫理コンサルテーションのインターク・プロセス



○板井孝壹郎

宮崎大学大学院医学獣医学総合研究科

宮崎大学医学部附属病院では2012年6月より「臨床倫理コンサルテーション」の体制を整備し、運用してきた。それに先立って2012年4月には「臨床倫理委員会」を設置(プロトコルを審査する「研究倫理審査委員会」は1993年より設置)していたが、委員会招集には日程調整等のために開催まで時間を要してしまう。このため、緊急性を伴う極めて迅速な判断を要する事案については、現場スタッフが問題を抱え込んでしまい、独断してしまうというリスクを避けるためにも「臨床倫理コンサルテーションチーム」が状況を確認、内容の検討を行い、支援するシステムを構築した。チーム・メンバーは事案の特性に応じて3名以上で構成される。

倫理的な問題が生じた際にはまず、①可能な限り現場の多職種からなる「医療ケア・チーム」で検討することを推奨している。しかし、チームで検討しても解決の方向性が見えない場合には、臨床倫理コンサルテーションを依頼することとなっている。コンサルテーションを依頼するにあたっては、「倫理コンサルシート」を提出する方法と、直接「臨床倫理部」(直通内線あるいはPHS)へ連絡する方法の2通りがあり、緊急性が高い場合はシートの提出は求めていない。シートの提出を義務化してしまうと、記入に手間取り時間を要するだけでなく、現場からは「面倒である」等の理由でコンサルトを躊躇してしまう等の障壁となるリスクがあるため、シート記入はインタークしたコンサルタントが情報収集をしながら代筆することも行っている。次に、②医療ケア・チームで検討して一定の結論を見出した場合でも、その結論にどうしても違和感を覚え納得ができないスタッフが疑問を感じた際には、その個人が臨床倫理コンサルテーションを依頼することも可能であるし、③チームで検討する猶予さえない場合には、すぐさま個人で依頼できるようにしている。可能な限り24時間対応とするため、きわめて緊急性が高く重大事象に関連するケースでは、医療安全の観点から専任ジェネラル・リスク・マネージャーの業務専用携帯電話に連絡されると、GRMから臨床倫理部長へ緊急対応の電話連絡が入ることになっている。

「倫理サポート」のシステム構築なく「倫理原則」だけが抽象的に振りかざされるならば、現場に混乱をもたらすだけでなく、倫理的感受性の高いスタッフをバーン・アウトさせてしまう。

【略歴】

1991年3月 立命館大学文学部哲学科哲学専攻卒業

1997年3月 京都大学大学院文学研究科博士後期課程倫理学専攻研究指導認定

1997年4月 京都大学研修員、京都府立医科大学非常勤講師、京都大学リサーチアシリエット等を経て、

2002年4月 宮崎医科大学(現:宮崎大学医学部)専任講師

2005年1月 宮崎大学医学部 医学科 社会医学講座 生命・医療倫理学分野 准教授

2010年4月 宮崎大学医学部 医学科 社会医学講座 生命・医療倫理学分野 教授(現在に至る)

2010年8月 宮崎大学大学院医学獣医学総合研究科生命倫理コーディネーターコース 教授(現在に至る)

2012年9月 宮崎大学医学部附属病院 中央診療部門 臨床倫理部 部長(併任)(現在に至る)

2014年4月 宮崎大学医学部附属病院 臨床研究支援センター 教育研修部門長(併任)(現在に至る)

S-09-4 臨床現場における倫理的介入の実際



○伊藤 博明

国立病院機構宮城病院 内科

国立病院機構宮城病院では、臨床の倫理的問題に対応するための臨床倫理委員会を設置しており、その実務は臨床倫理専門委員会および倫理コンサルテーションチームがおこなっている。

チーム常任メンバーは医師、看護師、医療ソーシャルワーカーで、医療従事者から臨床倫理的問題の協議および助言を求める申請を受けている。不定期ミーティングおよびメールで意見交換し、その内容および回答は申請者および申請者が所属・従事する部署の責任者と主治医に報告されるとともに、臨床倫理委員会にも報告される。

主としてJonsenらの4分割法を用い、不足していると思われる情報を入手した上で情報の整理をおこなっている。解決の方向性が出せない場合は、問題点を整理して回答とし、現場にて患者・家族等を含め再検討していただいている。

検討事項は高齢者における経腸栄養法の選択、神経難病では、ALSにおける人工呼吸療法(NPPV, TPPV)の導入や緩和ケア、多系統萎縮症での緩和ケアなどであり、これらの症例と検討過程などを提示する。

【略歴】

1955年 岐阜県にて出生
 1979年 北里大学医学部卒
 1986年 コロンビア大学神経学教室に留学
 1988年 北里大学医学部専任講師
 1998年 救世軍ブース記念病院神経内科医長、緩和医療と在宅診療を研修
 2001年 国立療養所箱根病院
 2005年 国立病院機構新潟病院
 2010年 国立病院機構宮城病院

日本内科学会総合内科専門医
 日本神経学会神経内科専門医、指導医
 日本頭痛学会頭痛専門医
 日本在宅医療連合学会評議員

専門領域：神経難病など非がん疾患の緩和ケア・医療

パーキンソニズムを呈する神経疾患の画像診断

座長：下濱 俊 札幌医科大学医学部神経内科学講座
羽生 春夫 東京医科大学高齢総合医学分野

〈ねらい〉

臨床的に1)四肢の筋固縮、2)安静時振戦などの不随意運動、3)寡動や無動、4)姿勢保持反射障害の一つまた複数の症状を呈する状態をパーキンソニズムとよんでいるが、その基礎疾患は実に様々である。画像診断が鑑別上重要となるのは、神経変性疾患ではパーキンソン病・レビー小体型認知症、進行性核上性麻痺(progressive supranuclear palsy: PSP)、大脳皮質基底核変性症(corticobasal degeneration: CBD)、多系統萎縮症(multiple system atrophy: MSA)の中でもパーキンソニズムが前面に立つMSA-Pなどがあり、非神経変性疾患では脳血管性パーキンソニズムや正常圧水頭症などがある。本シンポジウムでは、パーキンソニズムを呈する神経疾患の画像診断について議論する。

S-10-1 パーキンソン病・レビー小体型認知症の画像診断



○鈴木秀一郎、松村 晃寛、
下濱 俊

札幌医科大学病院 脳神経内科

一般臨床においてパーキンソン病(PD)・レビー小体型認知症(DLB)を画像診断する上で有用な検査には頭部MRIやCTを用いた形態画像検査、ドパミントランスポーター(DAT)シンチグラフィー、metaiodobenzylguanidine(MIBG)心筋シンチグラフィー、脳血流シンチグラフィーといった機能画像検査が挙げられる。形態画像検査はPD・DLBを直接支持する異常所見を画像化するには必ずしも十分ではないが、鑑別疾患の除外に有用である。PD診断ではPD以外の黒質線条体系の変性を伴うパーキンソン症候群(多系統萎縮症、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症)や脳血管性パーキンソン症候群の除外に有用である。DLBでは頭部MRIやCTにおいて海馬、海馬傍回は比較的保たれ、アルツハイマー型認知症(AD)との鑑別に有用である。機能画像検査は病理学的な病態進展モデルの提唱と共に近年発展しており、2015年International Parkinson and Movement Disorder Society(MDS)から提唱されたPD臨床診断基準、2017年DLB臨床診断基準にも取り入れられている。DATシンチグラフィーは線条体ドパミン神経終末部のシナプス前機能を評価できる画像検査である。PD診断では本態性振戦や脳血管性や薬剤性パーキンソン症候群の鑑別に、DLB診断ではADとの鑑別に有用である。注意点として、パーキンソニズムを呈するもののDATシンチグラフィーが正常であるケースscans without evidence of dopaminergic deficit(SWEDDs)があり黒質線条体系のドパミン変性を伴わないと考えられPDとは診断されないが、DLBにおいては脳幹の病理が軽微なケースもあるため否定できない。MIBG心筋シンチグラフィーは心臓交感神経の障害を評価する機能画像検査である。PDとPD以外の黒質線条体系の変性を伴うパーキンソン症候群(上述)、DLBとADとの鑑別において感度、特異度はともに80%以上である。脳血流シンチグラフィーは集積低下領域でシナプス密度や活動度の低下という形態あるいは機能的な異常を検出できる。PDでは後頭葉、頭頂葉、前頭葉、後部帯状回、楔前部、前部帯状回に血流低下が、DLBでは後頭葉、後部帯状回、楔前部の血流低下が起こりうる。共に後頭葉の血流低下が特徴的でありPDでは認知機能の有無に関わらず存在し鑑別上有用である。DLBではADに比べ一次視覚野の血流低下が早期からみられることも特徴である。ただPD、DLBともに診断を直接支持する異常所見の感度は必ずしも十分ではない。

【略歴】

2001年3月	札幌医科大学医学部医学科卒業
2001年4月~2002年3月	札幌医科大学附属病院 神経内科
2002年4月~2004年3月	市立室蘭総合病院 内科
2004年4月~2005年3月	札幌医科大学附属病院 神経内科
2005年4月~2008年8月	登別厚生年金病院 リハビリ科・神経内科
2005年9月~	札幌医科大学附属病院 神経内科
2013年3月	札幌医科大学 医学博士取得
2013年4月	札幌医科大学 神経内科 助教
2019年4月	札幌医科大学 神経内科 講師

資格
日本神経学会専門医・指導医
日本内科学会総合内科専門医・指導医

S-10-2 進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症の画像診断



○山崎 峰雄

日本医科大学千葉北総病院 脳神経内科

進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy : PSP) と大脳皮質基底核変性症 (corticobasal degeneration : CBD) はいずれも脳内に異常リン酸化タウが蓄積する神経変性疾患で、4リピータウオパチーに分類され、臨床的にはパーキンソニズムを呈する代表的疾患である。

PSPは、①当初提唱された垂直性眼球運動障害、姿勢保持障害および転倒を主症状とするRichardson 症候群 (PSP-RS) に留まらず、②孤発性パーキンソン病に類似するパーキンソニズム (PSP-P)、③行動型前頭側頭型認知症 (bvFTD) を含む前頭葉性認知・行動症状 (PSP-F)、④純粋無動症とすくみ足 (PSP-PAGF)、⑤大脳皮質基底核症候群 (PSP-CBS)、⑥原発性側索硬化症 (PSP-PLS)、⑦小脳性運動失調症 (PSP-C) など、その後の神経病理学的検討によって様々な臨床重症型の存在が明らかとなった。

一方、CBDは1968年のRebeizらの3例報告に端を発した臨床神経病理学的診断名であったが、原著で特徴的とされた大脳皮質基底核症候群 (corticobasal syndrome : CBS) は、CBDに限らずAlzheimer病、PSP、FTLDなど多岐にわたる疾患で呈することが明らかとなった。

PSP、CBDという用語は神経病理学的診断名であることを銘記した上で、臨床的にPSPと診断する場合、Richardson 症候群なのか、それ以外のPSP重症型なのかを意識する必要がある。本シンポジウムでは、PSPの画像診断については、Richardson 症候群と診断可能な形態学的特徴 (上小脳脚萎縮、中脳被蓋萎縮など) を明らかにし、PSP重症型についても頭部MRIでの変化や神経病理所見の提示から、とくに初期の形態学的特徴を考察する。CBDの画像診断としては、典型例の頭部MRI画像だけでなく、病理診断された症例の画像を検討して、非典型例での画像診断を考察する。

【略歴】

1987年 日本医科大学医学部卒業、同第2内科入局
1989年 東京都多摩老人医療センター神経内科医員
1991年 東京大学脳研究施設神経内科客員研究員
1993年 東京都神経科学総合研究所神経病理研究部門流動研究員
1997年 柏水会初石病院神経内科
2005年 日本医科大学第2内科講師
2010年 日本医科大学内科学(神経・腎臓・膠原病リウマチ内科学)准教授
2014年 日本医科大学千葉北総病院 神経・脳血管内科学部長
2018年 日本医科大学内科学(神経内科学)教授

所属学会

日本神経学会 (専門医、指導医、代議員)
日本認知症学会 (専門医、指導医、評議員、試験検討小委員会委員)
日本脳卒中学会 (専門医、評議員)
日本神経病理学会 (評議員)
日本脳循環代謝学会 (評議員)
日本神経治療学会 (評議員)
日本内科学会 (認定医、指導医)

S-10-3 多系統萎縮症



○伊東 秀文

和歌山県立医科大学 脳神経内科学講座

パーキンソン症候を呈しながら、黒質に加えて線条体変性も生じるためにドパミン補充療法が奏功しにくい線条体黒質変性症、小脳失調を主症状とするオリブ橋小脳萎縮症、自律神経症状を主要徴候とするShy-Drager症候群は、従来別々の疾患と考えられてきたが、経過を経るにつれて臨床症候がオーバーラップしてくることで、病理学的にオリゴデンドロサイトの細胞質内に α シヌクレイン陽性細胞質内封入体が共通して認められることから、これらは単一疾患であると考えられるようになり、多系統萎縮症 (MSA) の疾患概念が提唱された。MSAでは自律神経症候は早期から必発であることから、臨床病型として、パーキンソン症候が優位なMSA-Pと小脳症状が優位なMSA-Cに分類されている。

本講演ではパーキンソニズムを呈する諸疾患からMSA-Pを鑑別することが目的であるが、MSAはパーキンソニズム以外に小脳症状や自律神経症状、錐体路徴候などを呈することから、神経学的診察によってこれらの症候を捉えることがゴールドスタンダードである。しかし、小脳症状は初期のMSA-Pでは認められないこともある一方、自律神経症状はパーキンソン病 (PD) でもみられる。錐体路徴候は高齢者では脳血管障害や頸椎症の合併により病的意義の判断が困難なことがある。このように早期MSA-PではPDと鑑別が困難な症例が存在するため、画像診断が有用である。

MSAをPDと鑑別する画像検査として、頭部MRI、MIBG心筋シンチグラフィ、脳血流SPECT、DAT SPECTなどが用いられる。

MSAを支持する頭部MRI所見として、パーキンソン病診療ガイドライン2018では「被殻の萎縮、矢状断画像における橋底部の萎縮、軸位断のT2強調画像における橋の十字サイン、小脳皮質の萎縮、中小脳脚の萎縮やT2強調画像での高信号、SWIで被殻後部や視床枕の低信号、T1強調画像で被殻後部の高信号、T2強調画像で被殻外縁に線状の高信号」をあげている。MIBG心筋シンチグラフィのメタ解析では、PDとMSAの鑑別における感度と特異度は89%、77%とされる。脳血流SPECTでは、MSAでは被殻と小脳で血流・代謝が低下することがPDとの鑑別に有用であると報告されている。DAT SPECTは、MSA-Cの診断には有用だが、PDとMSA-Pとの鑑別は困難である。

MSA-PとPDの早期鑑別は容易ではないが、病期と臨床症状を勘案しながら画像検査を適切に組み合わせることが重要である。

【略歴】

1984年 3月 京都大学医学部 卒業
1984年 6月 京都大学医学部附属病院 神経内科学講座 (亀山 正邦 教授)
1985年 6月 財団法人田附興風会医学研究所 北野病院 神経内科 (今井 輝国 部長)
1989年 11月 米国アルバート・アインシュタイン医科大学モンテフィオーレ医学研究所 神経病理部門 Visiting Research Fellow (平野 朝雄 教授)
1991年 11月 財団法人田附興風会医学研究所 北野病院 神経内科 副部長
1998年 4月 関西医科大学 神経内科学講座 (日下 博文 教授)
2000年 8月 関西医科大学 神経内科学講座 准教授
2008年 10月 京都大学大学院医学研究科 脳病態生理学講座 臨床神経学 講師 (高橋良輔 教授)
2012年 7月 和歌山県立医科大学 神経内科学講座 主任教授
2016年 4月 和歌山県立医科大学 産官学連携推進本部長 兼任
2017年 4月 和歌山県立医科大学附属病院 副院長・認知症疾患医療センター長

広島大学 客員教授
京都大学・徳島大学・関西医科大学 非常勤講師

S-10-4 正常圧水頭症、脳血管性パーキンソニズムの画像診断



○櫻井 博文、清水聰一郎、
高田 祐輔、深澤 雷太、
廣瀬 大輔、竹野下尚仁、稲川 雄太、
平尾健太郎、金高 秀和、羽生 春夫

東京医科大学 高齢総合医学分野

特発性正常圧水頭症 (iNPH) は、他の変性疾患が合併することが知られており、アルツハイマー病 (AD) の合併例も存在する。そこで、今回我々は当科外来通院中に臨床症状およびMRI画像所見よりiNPHの診断基準を満たした症例に対して、脳血流SPECTでのADパターン(側頭頭頂葉・後部帯状回・楔前部の血流低下)の確認、タッグテストで採取された髄液検査(アミロイドβ40、42、リン酸化タウ値測定)を施行して、アルツハイマー病理の合併について検討した。リン酸化タウ値の上昇(正常値<50/ml)またはアミロイドβ40/42比の高値は22例中4例(18%)、脳血流SPECT所見で22例中4例(18%)がADパターンを示した。iNPH患者の一部の症例でAD病理の合併が疑われた。

血管性パーキンソニズムを呈した症例のドーパミントランスポーターSPECT、MIBG心筋シンチグラム、脳血流SPECT、頭部MRIの画像所見についても、パーキンソン病・レビー小体型認知症の画像所見との比較で提示したい。

【略歴】

1982年 3月 東京医科大学卒業
1984年 9月~1986年3月 東京都老人総合研究所臨床病理部で神経病理研究
1991年 6月 東京医科大学 老年病学教室 助手
1997年 4月 東京医科大学 老年病学教室 講師
2011年 1月 東京医科大学 老年病学教室 准教授
2012年12月 東京医科大学病院 総合相談・支援センター副センター長 併任
2013年 7月 東京医科大学 高齢総合医学分野(高齢診療科)准教授
2015年 9月 東京医科大学病院 認知症疾患医療センター副センター長 併任
2015年12月 東京医科大学 高齢総合医学分野(高齢診療科)教授

神経変性“因子”のイメージング研究最前線

座長：米田 誠 福井県立大学看護福祉学部
井川 正道 福井大学医学部附属病院脳神経
内科

〈ねらい〉

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は、脳内への α シヌクレインや β アミロイド、タウなどの蛋白の蓄積が原因である。イメージングによって、これらの蛋白を患者生体で評価できる時代が到来し、蓄積の過程が明らかになりつつある。では、蛋白蓄積や神経変性を開始・促進させる要因はいったい何で、どのように関与しているのだろうか？ 以前からその“因子”として、ミクログリアによる神経炎症(TSPO)、ミトコンドリア障害、フリーラジカルによる酸化ストレス、アストログリオシス(MAO-B)、生合成や代謝の変化などが知られているが、実際の患者における挙動の評価は困難であった。最近のイメージング研究の発展によってこれら“因子”の可視化が実現し、患者生体での蛋白蓄積・神経変性に及ぼす影響が解明されつつある。神経変性“因子”イメージング研究の最新の成果をお話いただき、神経変性過程への包括的な理解を深めたい。

S-11-1 ミトコンドリア機能・
神経炎症のイメージング

○尾内 康臣

浜松医科大学病院 生体機能イメージング研究室



生きたヒト脳内のミトコンドリア活性や神経炎症を観察評価できる道具はPETのみである。ミトコンドリア活性を間接的に捉える方法は1970年代と古くからあり、 ^{15}O で標識した酸素を用いた脳酸素代謝測定が該当する。また、 ^{18}F FDGを用いたブドウ糖代謝測定で間接的に細胞のエネルギー生成を評価するという点から潜在的にミトコンドリア活動を推定することも可能である。あるいは ^{62}Cu -ATSMを用いた酸化的ストレスの程度からそれを類推することもできる。しかし、より直接的な方法はミトコンドリア内の分子を標的とした画像化であろう。最近ミトコンドリアのETC第1律速酵素である複合体1型(MC-1)に結合するPETリガンド(^{18}F)BCPP-EFが開発でき、直接ミトコンドリア密度を可視化できるようになった。この結合部位はMC-1阻害薬であるrotenoneと同一部位であることがわかり、活性化したミトコンドリアはその数が増えていることから ^{18}F)BCPP-EFの結合の程度を知ることによってその細胞の機能活性を推定できる。本講演では、 ^{18}F FDGによるブドウ糖代謝と比較して、解糖系の機能活性を健常と異常(認知症)での相違について話す。

また、認知症の脳環境に必然と存在するものに神経炎症がある。2000年になってTSPOプローブを用いて主に活性化したミクログリアの画像化が可能となり、認知症の死後脳で検討されてきた病理画像を生前で捉えて評価できる時代となった。神経炎症の中心はミクログリアであるが、アストロサイトなどの他のグリア細胞も関係している。ミクログリアはまた保護性作用と神経傷害性作用の2極性を有し、それぞれの機能的側面を可視化して病態評価することも今後の重要なミッションである。我々は動物でTSPO画像と比較してCB2画像の意義を示したが、今回の講演ではその知見を紹介し、ヒト脳での現状について簡単に触れたい。

【略歴】

1988年3月 京都大学医学部医学科卒業(神経内科入局)
1995年3月 京都大学大学院医学研究科博士課程終了
1995年4月~2007年10月 浜松市医療公社・先端医療技術センター 副医長・医長
1997年~1998年 USAハワイ州Queen's Medical Center共同研究員
2002年~現在 浜松光医学財団理事
2007年11月 浜松医科大学 分子イメージング先端研究センター 教授
2016年1月~現在 組織統合改組でセンター・所属名称変更、現職

S-11-2 酸化ストレスのイメージング

○井川 正道^{1,2}¹福井大学医学部附属病院 脳神経内科、²福井大学 高エネルギー医学研究センター

神経変性疾患の病態，すなわち脳内への異常な蛋白蓄積や神経細胞の減少には，さまざまな神経変性“因子”の関与が想定されている．そのなかでも活性酸素種(ROS)の発生増加による酸化ストレスは，細胞構成成分の酸化的損傷および原因蛋白の蓄積をもたらし，パーキンソン病(PD)など多くの神経変性疾患の病態に関与することが病理・基礎研究から示唆されている．酸化ストレス，すなわち酸化的損傷を引き起こすROSの大部分は，ミトコンドリア呼吸鎖不全による過剰な電子の滞留(過還元状態)による電子と酸素分子のアンバランスによって生じる．PETリガンドである⁶²Cu-ATSMは，過還元状態に陥った部位，すなわちミトコンドリア機能障害によるROS発生増加部位に特異的に集積するため，生体における酸化ストレスの非侵襲的・直接的な評価に用いることができる．我々は⁶²Cu-ATSMによるPETイメージングによって，患者脳内における酸化ストレスの可視化に世界で初めて成功し，種々の神経変性疾患における病態解明研究を実施している．これまで⁶²Cu-ATSM PETによって，ミトコンドリア病(MELAS)患者の脳卒中様発作病変，PD患者の脳線条体，筋萎縮性側索硬化症(ALS)患者の脳運動関連領域における酸化ストレス増強を明らかにした．さらにPDおよびALSにおいては，上記の病変部位への⁶²Cu-ATSM集積と，UPDRSやALSFRS-Rによる臨床的重症度との間に正の相関が認められ，酸化ストレス増強が神経変性の進行に関与することを示すことができた．さらに最近では，長半減期の⁶⁴Cu-ATSMおよび最新鋭PET/MRスキャナを導入し，より精度の高い酸化ストレスイメージングを開始している．現在は主にアルツハイマー病患者を対象に研究を実施しており，重症度やアミロイド沈着に関連した脳内の酸化ストレス増強が明らかになるなど，興味深い結果が得られつつある．これらの知見は，神経変性疾患における，酸化ストレスおよびミトコンドリア機能に対するイメージングを用いた直接的・リアルタイムな評価・病態解明の重要性を示している．さらに，病態機序への神経変性“因子”の関与が明らかになることで，これらの因子を標的とした新たな治療法開発の契機となることが期待され，イメージングは病態評価と創薬の双方にとって欠かせないツールとなりつつある．

【略歴】

2000年 福井医科大学医学部医学科 卒業，同附属病院 第2内科 研修医
2001年 聖隷浜松病院 総合診療内科 研修医
2003年 福井大学医学部附属病院 神経内科 医員
2005年 福井赤十字病院 神経内科 医員
2010年 福井大学医学部附属病院 神経内科 助教
2011年 福井大学大学院医学系研究科博士課程 修了，医学博士号 取得
2013年 米国 国立衛生研究所(NIH) Molecular Imaging Branch, NIMH 客員研究員
2018年 福井大学医学部 地域高度医療推進講座 講師
福井大学医学部附属病院 脳神経内科 副科長，同 遺伝診療部 副部長 兼任
福井大学高エネルギー医学研究センター 兼任教員

S-11-3 脳内代謝の分析・イメージング：MRSによるトランスレーショナル研究

○高堂 裕平

量子科学技術研究開発機構 量子医学・医療部門 放射線医学総合研究所 脳機能イメージング研究部



神経変性疾患の病態に関わる‘因子’として，近年，脳内における代謝の重要性が注目されている．脳における代謝は，脳機能や脳病態とともに変化するため，代謝分子の定量測定によって脳活動や病態を推測することができる．脳の代謝を正しく把握するには非侵襲に代謝を測定することが求められる．磁気共鳴スペクトロスコピー(MRS)は，磁気共鳴画像(MRI)装置によって，脳の一定領域における代謝を非侵襲に測定・イメージングすることで，脳機能や脳病態の評価を可能にすることができる手法である．近年のMRI装置の静磁場強度の増加，撮像法の改良，MRS解析手法技術の発展により，MRSによって測定できる代謝物の種類が増え，検討できる脳病態が格段に増えており，医療現場における関心が高まっている．

本講演では，はじめに，神経変性疾患の病態に関わる‘因子’としての脳代謝をMRSによって測定することで，いかなる脳病態を評価できるのかをお伝えする．続いて演者らが量研・放医研にて取り組んでいるMRSを用いた神経変性疾患(進行性核上性麻痺やアルツハイマー病)を対象としたトランスレーショナル研究の具体例を紹介させていただく．タウオパチー患者を対象としたMRSデータとタウ蓄積型モデルマウスを対象としたMRSデータを合わせて検討することで，タウオパチー病態における糖代謝異常の関与が示唆された．MRSをヒトと動物に用いて脳代謝を評価することで，他の手法では得られない知見を得ることができた例を示す．

神経変性疾患の克服のために脳神経内科医に求められる役割は様々であり，トランスレーショナル研究の推進もその一つである．動物で得られたシーズをヒトへとつなげていくことは重要であるものの，基礎と臨床には大きな隔りがあり，その隔りを基礎研究者(PhD)のみで埋めることは困難である．一方，臨床業務に多忙な医師(MD)のみで橋渡しを実現するのも現実的ではない．MRSはヒトと動物における共通分子を測定でき，それらを通じて種々の病態を評価するため，トランスレーショナル研究や創薬において，PhDとMDの間をつなぐ有用なツールとなる可能性がある．PhDのみならず，脳神経内科医が神経変性疾患の臨床および研究にMRSを有効に活用することは，脳疾患を対象とするトランスレーショナル研究の発展に重要であると考えられる．

【略歴】

2015年10月 - 現在 放射線医学総合研究所(現・量子科学技術研究開発機構) 脳機能イメージング研究部 研究員
2011年 - 2015年 スイス連邦工科大学ローザンヌ校 博士研究員
2010年 - 2011年 スイス連邦工科大学ローザンヌ校 スイス政府奨学金留学生/博士研究員
2006年 - 2010年 新潟大学脳研究所 統合脳機能研究センター 大学院生
2004年 - 2006年 秋田赤十字病院神経内科 研究員
2003年 - 2004年 新潟大学脳研究所神経内科 医員
2002年 - 2003年 小千谷総合病院 内科 研修医
2001年 - 2002年 新潟大学医学部附属病院 内科 研修医

S-11-4 アストログリオーシスの
イメージング

○菊池 昭夫

東北大学大学院医学系研究科 神経内科学分野

異常蛋白凝集体、神経受容体、トランスポーター、神経炎症などの様々なPETトレーサーが開発され可視化が可能になってきている。神経炎症は神経免疫疾患のみならず神経変性疾患などにもみられており、これらをターゲットしたPETトレーサーの開発は臨床応用や病態把握に非常に役立つと考えられる。今日まで神経炎症のPETイメージングでは、ミクログリアとアストロサイトのTSPO、GSK3、P2X₇、ミクログリアのROS、COX、アストロサイトのI₂BS、MAO-Bなどをターゲットとして様々なトレーサーが開発されている。特に、ミトコンドリア外膜に存在するTSPO (translocator protein)をターゲットとして開発された^[11C]PK11195は、アルツハイマー病やパーキンソン病などの疾患で利用されている。一方、アストロサイトのMAO-Bを標的としたPETトレーサーには^[11C]L-deprenyl-D2などがあるが、MAO-Bに不可逆的に結合しコントラストが悪いなどの問題点がある。そこで、我々は新規MAO-B PETトレーサーとして、^[18F]SMBT-1を開発した。既に薬物動態試験や毒性試験は終了し、海外にてアルツハイマー病患者を対象に^[18F]SMBT-1トレーサーの臨床評価を実施している。今後、様々な神経変性疾患や神経免疫疾患に拡大し有効性を検討する予定である。

【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 いわき市立総合磐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

次世代ALS治験：国内ALS医師主導治験から浮かび上がる課題とは？

座長：青木 正志 東北大学大学院医学系研究科神経内科学

相澤 仁志 東京医科大学 神経学分野

〈ねらい〉

1999年に国内承認されたRiluzole以来、長らく登場しなかった第2のALS治療薬が本邦発のEdaravoneであったことは大きなインパクトをもって世界に迎えられている。さらに2017年、同じ運動ニューロン疾患である脊髄性筋萎縮症(SMA)にはNusinersen、球脊髄性筋萎縮症(SBMA)にはLeuprorelinが相次いで承認され、ALS創薬の追い風となっている。実際、国内では現在5つのALS治験がいずれも医師主導で実施されており、これまでにない活況である。しかしながら、ALSにおけるシーズの探索、治験のデザイン、被験者エンロールメント、そして治験実施上の課題もまた明らかとなりつつある。本シンポジウムでは、ALSひいては神経変性疾患全体に対する創薬研究を見据え、次世代ALS治験に向けた重要課題を提示し合い、その克服戦略を会員と共に議論したい。

S-12-1 ALSに対する肝細胞増殖因子(HGF)脊髄腔内反復投与の第II相試験



○割田 仁

東北大学病院 脳神経内科

難治性疾患の代表、筋萎縮性側索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)は、主として運動ニューロンの変性により平均数年で全身へと骨格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ダラボンが承認されているものの生存期間延長効果は限定的なため、新たな治療法開発が強く求められている。

これまでに私たちは本邦発、運動ニューロン保護作用をもつ肝細胞増殖因子(hepatocyte growth factor, HGF)によるALS治療法開発を非臨床試験から治験へと進めてきた。ALSラットモデル脊髄腔内への組換えヒトHGF蛋白質(recombinant human HGF, rhHGF)投与による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)をもとに、軽症ALS患者を対象とした第I相治験にてrhHGF脊髄腔内投与の安全性および薬物動態を確認した(Warita, *et al. J Clin Pharmacol*, 2018)。この成果をもとに第II相治験プロトコルと脊髄腔内投与機器を開発し、2016年5月より東北大学病院および大阪大学医学部附属病院の2施設にてプラセボ対照二重盲検試験(医師主導治験)を実施中である。本治験は、第I相で確認した最高用量2.0 mg/回を2週に1回外来にて24週間投与する二重盲検期と、希望者のみ続けて24週間実薬を投与する継続投与期(オープン試験)からなる。ALSは初発症状や進行速度に大きな個人差を示す不均一な症候群である。そこで比較的小さなサンプルサイズで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示す被験者のみを本登録している。国内約1万人と希少で、しかも変性疾患としては速い進行を示すALSに対して国内5つの治験が併進する中、目標48症例の75%が本登録に至ってなお現在も実施中である(2019年12月末現在)。これまで最大の課題は被験者組み入れに時間を要し資金不足に難渋していることであるが、本治験の完遂によってALSに対するrhHGF脊髄腔内投与の早期薬事承認をめざしている。

【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(現 脳神経内科)・院内講師

S-12-2 孤発性ALSに対するAMPA受容体拮抗薬の臨床治験



○相澤 仁志

東京医科大学 神経学分野

筋萎縮性側索硬化症(ALS)の9割以上は孤発性であり、孤発性ALSの脊髄運動ニューロン変性の病態には、AMPA受容体を介したCa²⁺の持続的な細胞内流入増加が関与していることが知られている¹⁾。さらに、慢性的細胞質内Ca²⁺増加によるCa²⁺依存性カルパインの活性化はALSの神経病理学的特徴であるTDP-43陽性封入体形成を促す²⁾とともに核膜を障害し、その機能異常・形態異常も引き起こすと報告されている³⁾⁴⁾。従って、平均半減期が105時間と長いAMPA受容体拮抗薬である抗てんかん薬ペランパネルは、AMPA受容体を介した細胞内へのCa²⁺流入増加を持続的に阻止し、孤発性ALSの病態の進行を抑制する可能性がある。事実、孤発性ALSの病態モデルであるコンディショナルADAR2ノックアウトマウスにおいてペランパネルの臨床的有効性、病理学的進行抑制効果も認められている⁵⁾。以上のことから、ペランパネルは既存の治療薬とは異なり、孤発性ALSの特異的な病態を阻止しうるものであり、新規治療薬としてALSに対して効果を示す可能性が高いと考え、孤発性ALSを対象とした臨床治験を2017年4月より開始した。

治験デザインは多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較、第II相試験である。一次登録基準を満たした患者のうち12週間の観察期間の後に二次登録基準を満たした患者をプラセボ群、4mg投与群、8mg投与群の3群に無作為に割り付ける。目標症例数は総数60例(各群20例)である。48週の二重盲検投与期間に引き続きオープンラベル継続投与試験を行う。主要評価項目は二重盲検期における日本語版改訂ALS Functional Rating Scaleの投与開始時から最終投与時までの変化量で、安全性・忍容性についても評価する。2020年1月末には二重盲検期の結果が得られる予定である。謝辞：本研究はAMED(日本医師会)の課題番号JP18lk0201037の支援を受けた。

- 1) Hideyama T, et al. Neurobiol Dis. 2012;45:1121-8. doi: 10.1016/j.nbd.2011.12.033.
- 2) Yamashita T, et al. Nat Commun. 2012;3:1307. doi: 10.1038/ncomms2303.
- 3) Yamashita T, et al. Sci Rep. 2017;7:39994. doi: 10.1038/srep39994.
- 4) Aizawa H, et al. J Clin Neurol. 2019;15:62-67. doi: 10.3988/jcn.2019.15.1.62.
- 5) Akamatsu M, et al. Sci Rep. 2016; 6:28649. doi: 10.1038/srep28649

【略歴】

1982年 旭川医科大学医学部卒業 同大学病院 第一内科 研修医
 1985年 東京大学医学部 神経内科 医員
 1989年 国立精神神経センター 神経研究所 研究員
 1991年 マサチューセッツ総合病院 神経遺伝学研究室 研究員
 1997年 旭川医科大学 第一内科 助手
 2005年 旭川医科大学 第一内科 講師(神経内科長)
 2010年 国立病院機構東京病院 神経内科 部長
 2013年 東京医科大学医学部 神経学分野 主任教授 現在に至る

S-12-3 発症早期ALSに対する高用量メコバラミンの第III相試験(JETALS)

○和泉 唯信¹⁾、沖 良祐²⁾、
桑原 聡³⁾、梶 龍兒⁴⁾¹⁾ 徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床神経科学分野、²⁾ 徳島大学病院脳神経内科、³⁾ 千葉大学大学院医学研究院神経内科学、⁴⁾ 宇多野病院脳神経内科

【目的】高用量のメコバラミンは、筋萎縮性側索硬化症(Amyotrophic Lateral Sclerosis: ALS)の神経変性に対して保護作用を示す可能性がin vitro及びin vivoで示唆されている。発症3年未満のALS患者を対象とした臨床第II/III相試験では、主要評価項目(観察期終了時から治療期16週目までのALSFRS-R合計点数の変化量、非侵襲的呼吸補助装置の終日装着、侵襲的呼吸補助装置の装着又は死亡)において、プラセボ群に対してメコバラミン25 mg群及び50 mg群は優越性を示すことができなかったが、ALS発症1年未満の部分集団では、イベント発生までの期間の延長及びALSFRS-R合計点数の低下の抑制に用量反応性が認められた。このため、発症1年以内のALS患者を対象とするメコバラミン50 mgの有効性を検証することを目的とし、「高用量E0302の筋萎縮性側索硬化症に対する第III相試験-医師主導治験-(JETALS)(E0302-TOK-763)を計画した。

【方法】本治験は多施設共同(全国25施設)、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検並行群間比較試験であり、観察期・治療期(二重盲検期)・継続投与期(実薬投与期)の3期で構成される。主な選択基準は、発症1年未満、Updated Awaji基準にてdefinite, probable, probable-laboratory-supportedに該当、ALS重症度基準1度又は2度、観察期間中(12週間)にALSFRS-Rの合計点数が1.2点低下した患者である。被験者は治療期にメコバラミン50mgもしくはプラセボを週2回、16週間、筋肉内投与を受ける。継続投与期には、希望者に対してメコバラミン50 mgを投与し、自己注射または訪問看護による在宅注射も可とする。目標症例数は128例(メコバラミン50 mg群 64例、プラセボ群 64例)である。主要評価項目は割付日から治療期16週目までのALSFRS-Rの合計点数の変化量である。

【結果および考察】2017年11月より症例登録を開始し、約2年間で観察期 203例、治療期 130例を登録し、目標症例数を達成して2019年10月に登録を終了した。症例リクルートのためにホームページなどによる広報、市民向けセミナー、他診療科との合同カンファレンス、開業医に対する講演会などを実施した。診断基準については、徳島大学病院における観察期登録例 22例のうち、11例は従来のEl Escorial改訂Airlie House診断基準ではPossibleであり、Updated Awaji基準が被験者登録に有用と考えられた。

【略歴】

1989年3月 北海道大学理学部数卒業
 1995年3月 徳島大学医学部医学科卒業
 1995年4月 広島大学医学部附属病院第三内科(中村重信教授)
 1996年1月 翠清会梶川病院脳外科
 1996年4月 財団法人住友病院神経内科(龜山正邦院長)
 1998年8月 微風会ピハラー花の里病院神経内科
 2001年4月 徳島大学医学部附属病院神経内科(梶 龍兒教授)
 2004年4月 徳島大学医学部感覚情報医学講座神経情報医学分野 講師
 2011年4月 徳島大学病院神経内科 臨床教授
 2018年4月 徳島大学病院神経内科 特任講師
 2020年2月 徳島大学大学院大学院医歯薬学研究部臨床神経科学分野 教授

S-12-4 iPS細胞創薬に基づいた筋萎縮性側索硬化症(ALS)治療薬候補ロピニロールの第I/IIa相試験



○伊東 大介¹、森本 悟²、高橋 慎一³、
伊達 悠岳¹、岡田 健佑¹、岡野 栄之²、
中原 仁¹

¹慶應義塾大学病院 神経内科、

²慶應義塾大学医学部生理学教室、³埼玉医科大学国際医療センター脳神経内科・脳卒中内科

当大学生理学教室では、孤発性および家族性ALS患者由来人工多能性幹細胞(iPS細胞)から脊髄運動ニューロンを誘導し、疾患特異的な細胞生物学的病態の再現に成功した(Fujimori K, et al. Nat Med 2018)。これらの病態を指標に1232個の既存薬ライブラリーを検索し、ALSの治療薬候補としてロピニロール塩酸塩を同定した。2018年12月より、当大学病院神経内科にて「筋萎縮性側索硬化症(ALS)患者を対象としたロピニロール塩酸塩徐放錠内服投与による安全性・忍容性および有効性を探索するプラセボ対照、二重盲検期および非盲検継続投与期からなる第I/IIa相試験」を開始した。目標症例数は本登録として20例(実薬群15例、プラセボ群5例)である。主な選択基準を次に示す。(仮登録時:12週間の前観察期開始)(1)ALSの診断基準(世界神経学会改訂El Escorial基準)における「ALS可能性高し検査陽性」、「ALS可能性高し」または「ALS確実」に該当し、発症後60ヶ月以内、(2)ALSの重症度分類(厚生労働省特定疾患研究調査2007.1.1)が1または2、(3)同意取得時点の年齢が20歳以上かつ80歳以下である日本人、(4)ALSFRS-Rの全項目が2点以上、(5)%FVC \geq 70%。(本登録時:24週間の二重盲検期開始)(1)前観察期12週間のALSFRS-Rスコアの変化量が2~5点の範囲、(2)前観察期開始以降にリルゾールを新規導入、用量変更または中止していない、(3)前観察期開始以降にエタラボン、高用量メコバラミンを使用していない。

計29人の患者が仮登録となり、21人(男性13人)が二重盲検期に本登録された。同意取得時、患者の罹病期間は20.3 \pm 10.5ヶ月(平均 \pm SD)であった。ALSFRS-Rスコアは本登録時40.1 \pm 2.7であり、前観察期の間に平均3.0 \pm 1.1減少した。最終被験者の二重盲検期最終来院は2020年3月中旬を予定している。本試験は、iPS細胞技術を活用した創薬において先駆的な試験と位置づけられるとともにALSの疾患修飾薬実現につながるものである。

【略歴】

学歴 職歴
平成4年3月 慶應義塾大学医学部卒業
平成8年4月 慶應義塾大学医学部神経内科、助手
平成13年10月 Post-doctoral fellow, Department of Neurobiology, Pharmacology & Physiology, the University of Chicago
平成17年4月 慶應義塾大学医学部神経内科、助手
平成18年10月 慶應義塾大学医学部神経内科、専任講師
令和元年10月 慶應義塾大学医学部神経内科、准教授
現在に至る

賞罰

平成19年11月 三四会奨励賞
平成24年10月 日本認知症学会賞
平成29年4月 宇部興産学術振興財団奨励賞
平成31年12月 せりか基金賞

S-12-5 筋萎縮性側索硬化症(ALS)患者を対象としたボスチニブ第1相試験



○井上 治久

京都大学 i p s 細胞研究所

筋萎縮性側索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis: ALS)は、運動神経細胞の変性により生じる根本治療薬のない難治性疾患である。我々は、ALS患者iPS細胞から分化誘導した運動神経細胞を用いた化合物スクリーニングを行い、Src/c-Ablが潜在的治療標的分子であること、慢性骨髄性白血病の治療薬ボスチニブが運動神経細胞死抑制作用・異常タンパク蓄積抑制効果を有することを見出した(Imamura et al, Science Translational Medicine 2017)。ボスチニブは、Bcr-Abl チロシンキナーゼ及びSrc ファミリーキナーゼの選択的阻害剤として、前治療薬に抵抗性または不耐容の慢性骨髄性白血病に対して、経口投与されている薬剤である。2019年から我々はALSに対するボスチニブの安全性と忍容性を評価する目的で非盲検多施設第I相用量漸増試験を開始した(Induced pluripotent stem cell-based Drug Repurposing for Amyotrophic lateral sclerosis Medicine study: iDReAM試験)。本試験は、ALS患者に対してSrc/c-Abl阻害薬を使用する初めての試験である。本試験プロトコルは、Oncology領域とNeurology領域の試験を組み合わせた、ALS分子標的薬の開発における最初のステップを目指すデザインである(Imamura et al., BMJ Open 2019)。

【略歴】

1992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
1997年 国立精神・神経センター神経研究所 研究生、流動研究員
ペイチ医科大学神経病理学教室(ハンガリー)研究員
1999年 理化学研究所脳科学総合研究センター スタッフサイエンティスト
2004年 ハーバード大学医学部 博士研究員
2005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 助手、助教
2009年 京都大学物質・細胞統合システム拠点 iPS細胞研究センター 特定拠点准教授
2010年 京都大学iPS細胞研究所 准教授
2014年 京都大学iPS細胞研究所 教授(現職)
2017年 理化学研究所バイオリソース研究センター iPS創薬基盤開発チーム チームリーダー
理化学研究所革新知能統合研究センターiPS細胞連携医学的リスク回避チーム
客員主管研究員(併任)

【研究テーマ】

幹細胞技術を利用した中枢神経系の理解、病態の解明、臨床への還元。

ジストニアupdate

座長：桑原 聡 千葉大学医学部脳神経内科
長谷川一子 国立病院機構相模原病院 神経内科

〈ねらい〉

ジストニア研究は進歩が進んでいる領域であり例年シンポジウムに取り上げられている。本企画では近年のトピックである小脳性ジストニア、カテコラミン系障害によるジストニアを取り上げるとともに、脳深部刺激療法の進歩についてupdateを紹介する。

S-13-1 ジストニアupdate
- オーバービュー

○長谷川一子^{1,2}

¹NHO 相模原病院 脳神経内科、

²NHO 相模原病院臨床研究センター

ジストニアは単独で、あるいは他の不随意運動と同時にみられる不随意運動の中では頻度の高い病態である。一方、臨床像が多様であるため、診断や治療について難渋することが少なくない。ここでは臨床、病態を中心とした最近の知見についてオーバービューを試みたい。

臨床面では国際運動障害学会より、遺伝性運動障害疾患の命名を従来のDYTナンバーやPARKナンバーから現象面、次いで遺伝子名を標記する事が提案され、現在、名称の変更が試みられている。これはDYT=ジストニアのみ、PARK=パーキンソン症状のみではない事、リスク遺伝子と病因遺伝子の混在、同一遺伝子で様々な表現型が見られることに対する混乱を回避する意味で提案された。すなわち主症状がジストニアであればDYT-病因遺伝子とし、様々な臨床像を示す場合には例えばNBIA/DYT/PARK-PLA2G6と標記される。この標記は今後浸透していくと思われ、若干の解説を加えたい。遺伝性ジストニアでは旧来の命名でDYT-29まで登録され、病因遺伝子は20/27まで同定されてきている。ここでは遺伝性ジストニアは我が国で見られる遺伝性ジストニアと、NBIAについて概説する。なお、神経化学の側面からはジストニア発現には何らかのアミン系神経の異常が示唆されており、カテコラミン系神経系の異常に基づくジストニアを発現する疾患群については熊田先生にお願いした。

病態生理の側面からジストニアの最近の動向を俯瞰すると、従来ジストニアの発現部位とされていた大脳基底核のみならず、小脳、脊髄、末梢神経由来と思われるジストニアの報告がある。いずれも神経回路網を考慮すると何らかの大脳基底核との関連があり、単純に例えば小脳障害のみによるジストニアと断言することには慎重である必要がある。ジストニア発現の生理学的研究には動物実験が欠かせないが、一定の見解が得られているジストニアでの大脳基底核各部位の神経回路網の活動電位の異常が、小脳その他の部位で発現しているジストニアと同一か、否かについても興味が尽きない。この点については知見先生にお願いした。

治療については全身型ジストニアと局所性ジストニア、動作特異性ジストニアについて深部脳刺激療法と通常的定位脳凝固術の適応に関する問題、持続的な脳刺激によるジストニアの改善の機序など不明な点がある。手術適応から錐体路内側および外側下行路との関連については谷口先生にお願いした。

【略歴】

1977年 北里大学医学部卒業
1986年 北里大学医学部講師
2001年 国立相模原病院神経内科医長
2005~11年 ジストニア班班長
2009~15年 NHOパーキンソン病の精神症状-認知症、うつ、幻覚-の実態調査とQOL向上への提言班班長
2009年 ハンチントン病のバイオリソース構築に関する研究班長
2011年 PKANの疫学調査班班長
2014年~現在 NHO発パーキンソン病リハビリテーションプログラムTSPDの構築班長
2015年 MDSJ第9回大会長
2015年 国立病院機構相模原病院神経難病治療研究室室長

S-13-2 ジストニア症状発現の脳内メカニズム—大脳基底核と小脳はどのように寄与するのか?



○知見 聡美、南部 篤

自然科学研究機構生理学研究所生体システム研究部門

ジストニアはパーキンソン病と同様に、大脳基底核に責任病巣があると考えられている。ヒトジストニア患者における定位脳手術の際の神経活動記録から、淡蒼球外節・内節の両者において、自発発火頻度の低下とバースト発火を含む異常な発火様式が報告されている。また、私たちがDYT1ジストニアのモデルマウスから神経活動を記録したところ、ヒト患者で観られたのと同様な変化が確認された。大脳基底核の自発活動の変化に加え、大脳皮質—大脳基底核経路における情報伝達様式の異常も、ジストニア患者とモデルマウスの両者において観察されている(Nambu et al., 2011, Front Syst Neurosci)。

しかしながら、ジストニアのモデルげっ歯類における先行研究を見てみると、約半数は大脳基底核の異常によるが、残る半数は小脳の異常によることがわかる。最近、米国アルバート・アインシュタイン医科大学の Khodakhah 教授らのグループは、マウスの小脳にウアバインを投与すると全身性のジストニア症状が生じることを示し、異常な小脳出力が視床に伝達され、視床—線条体投射を介して大脳基底核に到ることにより、ジストニア症状が発現すると議論している(Cardelon et al., 2011, Nat Neurosci)。一方、全身に著しいジストニア症状を示すモデルマウス Wriggle Mouse Sagami を私たちが解析したところ、小脳皮質ブルキンエ細胞の形態異常と自発発火頻度の著しい減少など小脳の異常が観察されたが、大脳基底核の活動は正常であった。これらの結果は、ジストニア症状が大脳基底核の活動変化を介さず、小脳活動の異常によっても直接惹起されることがあることを示唆している。

本講演では、モデル動物の神経活動を中心に、大脳基底核および小脳の異常がジストニア症状を発現させるメカニズムについて考察したい。

【略歴】

1994年 3月 東京都立大学 理学部生物学科 卒業
1999年 9月 東京都立大学大学院 理学研究科 博士(後期)課程修了
1999年 9月 博士(理学)取得 東京都立大学大学院

2000年 4月 - 2001年 12月 東京都神経科学総合研究所 研究員
2002年 1月 - 2004年 12月 日本学術振興会 科学技術特別研究員
2005年 1月 - 2006年 3月 自然科学研究機構 生理学研究所 研究員
2006年 3月 - 現在 自然科学研究機構 生理学研究所 助教

S-13-3 モノアミン代謝異常によるジストニア (瀬川病ほか)



○熊田 聡子

東京都立神経病院 神経小児科

モノアミン代謝異常症の代表疾患である瀬川病(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未だ明らかでないが、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-D1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いて、D1ならびにD2両受容体の機能異常のあることが明らかにされ、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、従来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、病理学的には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の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。

その他のモノアミン代謝異常症には、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自体の生合成障害がある。通常これらの疾患の症状はより重篤で、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關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・治療や、最近注目されている知見について、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、小児科入局。
以後東京医科歯科大学附属病院小児科ならびにその関連病院に勤務。

1992年~94年 東京都立神経病院神経内科にて研修、日本神経学会専門医取得。

1997年 東京都立府中療育センター。

2004年 東京都立神経病院神経小児科医長。

2014年 同部長、現在に至る。

学会活動：日本小児神経学会 評議員、専門医委員、教育委員長。日本パーキンソン病・運動障害疾患学会理事

S-13-4 全身性ジストニアに対する両側淡蒼球DBS療法(GPi-DBS)の効果



○谷口 真¹、横地 房子²、
沖山 亮一²、熊田 聡子³、磯尾 綾子¹

¹東京都立神経病院 脳神経外科、

²東京都立神経病院 脳神経内科、

³東京都立神経病院 神経小児科

ジストニアは、今日症候名であって疾患名ではない。しかし、最初に Hermann Oppenheim が dys-tonia を定義した時はこれは、単一の疾患の病像、現代でいう DYT1 のそれを記述した言葉であった。すなわち、筋のトーンの dysregulation、主として hypertonic だが、時に hypotonic でもあるというのが最も重要な特徴である。後に、症例数が多く、hypertonic な部分だけを見ると共通の発症メカニズムを持つと思われる成人の局所性ジストニアを同じカテゴリーに含めたためにその後の定義や概念の混乱が発生した。

症状の分布範囲からみて成人型の局所性ジストニアが皮質脊髄路を異常信号の出力路とする大脳の疾患であるのは容易に想像出来るが、体幹や下肢伸筋群の筋緊張調節異常など皮質脊髄路と最も関係が薄いと思われる領域を主病像とする捻転ジストニア(DYT1)を同一のメカニズムで説明するのは無理がある。また、前者の特徴のひとつである sensory trick が後者で見られないことも単に筋緊張の程度の強弱では説明しがたい。脊椎動物の進化を考えると体幹、四肢近位、上肢帯、頸部、手はそれぞれ違う時代に発達した運動制御系のヒエラルギーによって成り立っている。ジストニアがより上位の運動制御系による旧来の制御系抑制からの逸脱であるという観点が、手術効果の予測、採用する手術術式決定に有効と思われる。

今日、遺伝子診断の進歩とともに多数のジストニアを症状の一部に含む病態がDBS手術による症状の改善を求めて我々にコンサルトされるが、残念ながら治療経験が絶対的に不足している現在、それぞれの病態について手術で改善が期待できるかどうかの判断は、疾患でよりはむしろ症候で判断している状況である。

発表では、遺伝性全身性ジストニアの原因遺伝子毎の症状の多彩さ、また同一遺伝子異常でも示される症状の多彩さを供覧し、またそれぞれについて治療前後の状態を提示することで、DBSが有効な症候について論じ、考えられる病態について論じたい。

【略歴】

昭和58年3月 東京大学医学部医学科卒
平成 9年~ 東京都立神経病院 脳神経外科 医長、平成18年~ 部長
平成15年~ 東京大学 脳神経外科 非常勤講師
平成18年~ 杏林大学 脳神経外科 非常勤講師 平成30年~非常勤教授

日本脳神経外科学会
平成 5年~ 専門医 平成23年~ 関東地方会評議員 平成25年~ 関東地方会理事
日本脊髄外科学会
平成16年~ 脊髄専門医、平成18年~ 指導医、平成22年~ 理事(令和2年会長)
日本定位機能神経外科学会
平成20年~ 理事、技術認定医
日本脊椎脊髄外科手術手技学会(JPSTSS)
平成19年~ 理事
日本運動器疼痛療法学会
平成25年~ 理事、痛み専門医療従事者
日本ニューロモデュレーション学会
平成25年~ 理事(平成29年 会長)

日本脳神経外科学会機関紙 NMC (Neurologia Medico-Chirurgica) 編集委員
日本脊髄外科学会機関紙 脊髄外科 平成28年~ 副編集長、平成31年~ 編集長
Asiaspine Official Journal Neurospine 平成30年~ deputy editor, editor in chief of Japan

平成24年~ 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 専門委員
平成18年~ 東京都国保連合会 審査専門部会委員

ニューロパチーにおける病態解明と治療の最前線

座長：神田 隆 山口大学大学院医学系研究科臨床神経学
小池 春樹 名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学

〈ねらい〉

末梢神経疾患(ニューロパチー)の多くは病態に応じた治療が可能であり、原因を正確かつ早期に診断することが重要である。この領域における近年の病態解明と治療の進歩は目覚ましく、複数の治療オプションの中から、それぞれの患者に適切な治療を選択する必要がある。本シンポジウムのねらいは、日常診療で遭遇する機会が多いニューロパチーにおける近年の病態解明と治療の進歩を、各疾患のエキスパートの先生方に初学者にもわかりやすくアップデートしていただき、今後の日常診療に役立てていただくことである。

S-14-1 ギラン・バレー症候群の最新治療の動向



○三澤 園子

千葉大学病院 脳神経内科学

ギラン・バレー症候群(GBS)は先行感染後に急性の四肢麻痺を呈する免疫介在性ニューロパチーである。免疫グロブリン療法と血漿浄化療法が標準治療として確立されている。しかし、良好に回復する例がいる一方、重症化する例も少なからず存在する。急性期に進展する神経障害を抑制し、重篤な後遺障害を予防することを目的とした新規治療の開発が進められている。現在、補体の活性化の抑制を目的とした、2系統の薬剤の開発が進められている。補体に対するモノクローナル抗体と、IgG degrading enzyme of *Streptococcus pyogenes* (IdeS)である。

補体に対するモノクローナル抗体の開発は、C5とC1qに対して進められている。C5に対するモノクローナル抗体、eculizumabは、英国と本邦で第II相試験が実施された。英国では目標症例数を集積できず、試験は中断された。本邦で実施された試験(JET-GBS)では、プラセボ群と比較し、エクリズマブ群において、神経症状の良好な回復が示唆された。今後、次相への展開が期待されている。C1qに対する抗体は、Ib相が終了し、忍容性、薬物動態等が確認され、神経症状への有効性の傾向が示唆された。今後、II相が進められる予定である。

IdeSはA群溶血性レンサ球菌の病原性因子である。免疫グロブリンをFab領域とFc領域の2つに切断する作用を持つ。現在、腎移植後の拒絶反応、GBSに対する開発が進められている。In vitroの実験では、IdeSを添加することで、抗GM1抗体に対する補体C3の沈着が生じなかったことが示されている。ヒトにおいては、現在、imlifidaseの第II相試験が、フランスを中心としたヨーロッパで進められている。

【略歴】

【学歴及び職歴】

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 神経内科学 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

【専門領域】

臨床神経生理学・末梢神経疾患・臨床試験・ボツリヌス治療
【受賞】

Brazier Award (国際臨床神経生理学会、2006年)、第52回 日本神経学会学術大会 優秀口演賞(2011年)、第24回 日本神経免疫学会学術集会 学会賞(2012年)、第110回 日本内科学会奨励賞(2013年)
第8回 日本臨床神経生理学会 奨励賞(2018年)、日本神経学会賞 学術部門(2019年)、日本医師会医学研究 奨励賞(2019年)など

S-14-2 自己抗体からみたCIDPの病態と治療法の選択

○海田 賢一

埼玉医科大学総合医療センター 神経内科



慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(CIDP)は筋力低下, 感覚障害で発症し, 2ヵ月以上にわたり慢性進行性に経過する免疫性脱髄性多発ニューロパチーと定義されるが, その病態は均一ではない。EFNS/PNSによるガイドラインではtypical, atypical CIDPに分類され, さらにatypical CIDPは遠位優位型(DADS), 多巣性脱髄性感覚運動型(MADSAM), focal, pure sensory, pure motorに分類される。これらの病型は単に障害される神経の分布, 機能が異なるのではなく, 背景にある病態が異なり, その結果治療反応性も異なることが報告されている。しかしながら, 各病型に関連するバイオマーカーは未同定であり, 治療反応性が診断を支持する根拠として考慮されることも少なくない。近年, CIDP患者の一部に傍絞輪部に局在する神経蛋白neurofascin 155, contactin1等に対する自己抗体が同定され, 抗体陽性例では比較的均一な臨床的特徴, および治療反応性を示すことから病態に関与していると考えられている。これらのIgG抗体のサブクラスはほとんどがIgG4であり, 補体活性化を介さず, 各分子の機能的障害, 軸索ミエリン結合の破壊などの機序で神経障害をきたすと考えられている。しかし, IgG3サブクラスが優位な例では補体活性化の関与も指摘されている。また, CIDPの約10%に陽性であるガングリオシドLM1およびLM1関連複合体抗原に対するIgG抗体については, 本抗体陽性例の生検神経ミエリンに活性化補体が沈着し, マクロファージによるミエリン貪食像がみられることから, IgG4抗体陽性CIDPとは異なる病態を有することが指摘されている。傍絞輪部蛋白に対するIgG4抗体陽性例はIVIg抵抗性であり, 難治例ではモノクローナル抗CD20抗体であるリツキシマブの有効性を示す報告があることから, CIDPにおける自己抗体の同定およびIgGサブクラスの解析は治療方針決定に重要な情報である。本講演では, CIDPにおける自己抗体の種類とその病的意義について整理し, 治療法選択への影響について解説する。

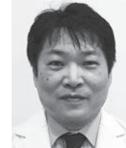
【略歴】

1990年 防衛医科大学校医学科卒業
 1993年 神経内科専門研修(防衛医科大学校病院)
 1996年 防衛医科大学校医学研究科(神経学)「免疫性ニューロパチーにおける抗糖脂質抗体の研究」
 2002年 防衛医科大学校第3内科 神経内科助教
 2007年 ジョージア医科大学留学(Robert K. Yu教授研究室)
 2009年 防衛医科大学校第3内科 神経内科 講師
 2011年 防衛医科大学校神経・抗加齢血管内科准教授(神経内科科長), 現在に至る

所属学会:

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), 日本神経免疫学会(評議員), 日本末梢神経学会(評議員, 理事), 日本神経治療学会(評議員), 日本自律神経学会, 日本宇宙航空環境医学学会(認定医), パーキンソン病・運動障害疾患学会(MDSJ), 日本神経感染症学会, 日本脳卒中学会, その他: 日本神経学会CIDP/MMN治療ガイドライン作成委員会委員, 日本神経学会ギラン・バレー症候群, フィッシャー症候群治療ガイドライン作成委員会委員

S-14-3 シャルコー・マリー・トゥース病と遺伝性圧脆弱性ニューロパチー: 診断の進歩と治療の試み



○岡本 裕嗣

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 脳神経内科・老年病学

遺伝性ニューロパチーの代表である Charcot-Marie-Tooth病(CMT)は末梢神経系が主に障害される遺伝性神経疾患である。次世代シーケンサーの登場により遺伝子診断の効率は飛躍的に上昇したが, 未解明な部分も多く, 有効な治療法は確立していない。本日のシンポジウムでは遺伝子診断の実情と頻度の高いCMTとHereditary neuropathy with liability to pressure palsy(HNPP)について述べ, これまで行われてきたCMTの治療について述べる。

我々の施設では, 次世代シーケンサーを用いてTarget resequencingもしくはwhole exome sequencing(WES)を行い, CMTの既知遺伝子の変異スクリーニングを行い, さらに原因未同定症例に対してはWESデータを用いて新規原因遺伝子を探索している。昨年度CMT 1005例中301例(30.0%)に病的変異を同定し, 地域別の疫学を明らかにした。また近年, 新規原因遺伝子COA7を同定し, 軸索型ニューロパチー以外に小脳失調症および錐体外路障害, 痙性, 認知機能障害, ミオパチーなど多系統の障害をきたすことが明らかにした。次に最も頻度の高いCMT1AとHNPPについて述べる。両疾患はPMP22の重複/欠失によりもたらされるが, 本邦においては, 多くの施設が医療保険内の検査を提出していると考えられるため包括的な疫学のデータが乏しい。最新のデータではCMT疑いの症例2842例中, CMT1Aが22.4%(637例), HNPPが5.5%(155例)であった。またゲノム再構成が明らかにされるにつれ, 重複/欠失が共存する症例なども発見され, 通常のFISH(Fluorescence in situ hybridization)法では同定されない症例があることも知っておく必要がある。またCMT2A2, CMT 1Bなど頻度の高いCMTについても本邦のまとめを紹介する。

治療については未だ有効な治療法は確立されていないが, ゲノム医療の開発は, 遺伝性疾患であるCMTにおいて根本治療に向けて必須の研究課題である。本日は, ゲノム医療の進行具合について述べると共に, これまで行われてきた薬理学的アプローチを主とする治療研究についての動向をまとめる。最後に最も臨床応用に近い薬剤として治験薬PXT3003について最近の動向を紹介する。

【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 鹿児島大学医学部 第三内科(現脳神経内科)入局
 H.13 国立療養所沖繩病院 神経内科
 H.15 鹿児島大学医学部・歯学部附属病院 脳・神経センター 神経内科
 H.23 米国テキサス州ヒューストン ベイラー医科大学分子人類遺伝学教室(Postdoctoral associate)
 H.25 鹿児島大学医学部・歯学部附属病院 脳・神経センター 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 神経病学講座 脳神経内科・老年病学 講師
 現在に至る

学会

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専門医
 日本末梢神経学会評議員

S-14-4 血管炎性ニューロパチー の新規治療薬と病態に合 わせた治療選択



○竹下 幸男

山口大学大学院医学系研究科臨床神経学

血管炎性ニューロパチーは、末梢神経の終動脈である小-細動脈の血管炎による虚血で引き起こされ、いわば末梢神経におけるtreatableな急性期疾患である。代表的な疾患としてANCA関連血管炎に含まれる顕微鏡的多発血管炎(MPA)、多発血管遠征肉芽腫症(GPA)、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(EGPA)が挙げられる。これらの神経障害は、生命予後に直接関与することは多くないが、完全に虚血に陥った末梢神経は、容易には再生しないため患者の長期に渡るADL低下を引き起こす。一方で早期診断と適切な治療ができれば、再発予防だけでなく、すみやかに末梢神経の機能回復が期待できる。早期診断と適切な治療法の選択には、解剖学的診断を想定した神経診察に加えて、電気生理・神経病理に基づいた病態把握が重要であるため、臨床現場では血管炎に脳神経内科医の介入は必須な現状となっている。

血管炎性ニューロパチーには、血管炎による血管閉塞による虚血、神経内鞘圧上昇による虚血進行の共通の病態が存在するとされている。近年、EGPAにおいて、IL-5を介した好酸球の直接浸潤による神経障害の新規病態が明らかとなりつつある。さらにIL-5の抗体製剤であるメボリズマブがEGPAの保険適応となり、その使用頻度が増加傾向となっている状況を踏まえると、血管炎性ニューロパチーの治療は、これまでのステロイド+免疫抑制剤の一辺倒だった治療から、病態に合わせた治療選択に大きく様変わりしてきている。

本シンポジウムでは、自験例を交えながら診断学・神経病理・電気生理学的の視点から血管炎性ニューロパチーの病態を示し、病態に合わせた急性期治療、再発予防治療の選択について紹介したい。

【略歴】

2007年3月 山口大学医学部医学科卒業
同年4月 山口大学大学院医学系研究科臨床神経学入局
山口大学大学院医学系研究科大学院入学(機能神経解剖学)
山口大学医学部附属病院研修医
2010年4月 日本学術振興会特別研究員(~2013年)
2011年3月 同大学院卒業
同年6月 Cleveland Clinic Neuroinflammation Research Center
Research fellow
2014年6月 山口大学大学院医学系研究科 臨床神経学 臨床助教
2018年4月 山口大学大学院医学系研究科 臨床神経学 助教
現在に至る

難治性頭痛の克服にむけて

座長：竹島多賀夫 社会医療法人寿会富永病院脳神経
内科・頭痛センター

鈴木 則宏 湘南慶育病院 脳神経内科

〈ねらい〉

一次性頭痛疾患の治療はエビデンスに基づきガイドラインも策定されているが、標準的治療では十分な治療効果が得られない難治性頭痛も多く、解決すべき課題として残されている。本シンポジウムでは難治性頭痛の克服にむけて現状をオーバービューし、今後の臨床研究、新規治療開発の方向性を探る。

S-15-1 難治性頭痛とは何か

○伊藤 康男

埼玉医科大学病院 脳神経内科



我が国の医療機関受診動機のうち、頭痛は最も多い訴え、症状のひとつである。今日、頭痛性疾患の分類、診断基準は「国際頭痛分類」として、また標準的治療法に関しても「慢性頭痛の診療ガイドライン」が確立され、一見成熟した感がある。しかし、頭痛診療の現状は、これらのいわゆる診断・治療マニュアルでステレオタイプに対応できるのは限られており、頭痛頓挫薬だけでは済まない難治性かつ慢性頭痛を決して頭痛専門医だけでなく、頭痛診療に携わるかかりつけ医の先生方も多く経験されていると思われる。バブル崩壊から続く慢性的な経済不況による仕事のストレスや、未曾有の想定外の自然災害を幾多も経験するなど、日々我々日本人は慢性的なストレス状態に暴露している。このストレスの積み重ねが慢性的なうつ状態を引き起こし、さらには頭痛患者に共存することで頭痛を慢性化、難治化へと突き進めていくことは想像に難くない。一方で、患者自身が難治性頭痛にいたる背景だけでなく、頭痛診療に携わる医師にも要因がある。つまり、医師-患者間の十分な信頼関係が構築できないと、頭痛で苦しむ患者はドクターショッピングを重ね、無駄な薬剤やCT、MRIなどの検査負担を強いられる。これらの不適切な診断、治療が患者をさらなる不安へと助長させ、薬物乱用頭痛(MOH)などの慢性難治性頭痛に陥らせて、長期入院管理を余儀なくされるといった負のスパイラルに巻き込んでしまうおそれがある。このように、多くの難治性頭痛患者が最適な頭痛医療にアクセスできておらず、不適切な頭痛診断、治療により、患者のQOLが阻害され、無駄な医療費が費やされ、わが国における労働、生産性が失われていると考えられる。片頭痛人口は840万人と考えられ、受診歴があるのは27%である。そのうち慢性片頭痛などは1/3以下と推定され、つまり、約10%が難治性片頭痛であり、慢性連日性頭痛(MOH、慢性緊張型頭痛など)も難治性頭痛に換算すれば有病率は1%ほど、つまり約100万人が難治性頭痛もちと推測される。慢性片頭痛、MOH、三叉神経・自律神経性頭痛、などの難治性頭痛は頭痛専門医の関与が必須であるが、わが国の頭痛専門医数は充足しているとは言えず、「絶対的マンパワー不足」の問題点も上げられる。さらに、専門医数の地域格差も如実であり、頭痛専門医が不在の地域では適切な頭痛治療をうけられない現実がある。難治性頭痛とは果たして何か? 考えていきたい。

【略歴】

2002(平成14年)3月 埼玉医科大学 医学部卒業
2004(平成16年)5月 埼玉医科大学 神経内科 助教
2011(平成23年)4月 埼玉医科大学 神経内科 講師
現在に至る

S-15-2 慢性片頭痛、薬物乱用頭痛の診断と治療

○今井 昇

静岡赤十字病院 脳神経内科



慢性片頭痛は、前兆のない片頭痛や前兆のある片頭痛などの反復性片頭痛が慢性化したもので、反復性片頭痛とは異なった病態生理がある独立した疾患として位置づけられている。慢性化に関する重要な因子として、頭痛日数の多さと薬剤の使用過多がある。薬剤の使用過多による頭痛(薬物乱用頭痛)は一次頭痛に対し頻回に頭痛薬を使用することにより慢性的に頭痛が起こる二次性頭痛であり、既存の一次性頭痛の8割は片頭痛である。このため慢性片頭痛と薬剤の使用過多の診断と治療は同時に行われることが多い。

慢性片頭痛と薬剤の使用過多による頭痛の診断は国際頭痛分類を用いて行うが、正確に診断するためには頭痛ダイアリーを患者につけてもらい頭痛の日数、片頭痛の発作回数と日数を確認することが重要となる。慢性片頭痛と薬剤の使用過多による頭痛両者の診断基準を満たす場合は両方の診断名を与え、後述する薬剤の使用過多による頭痛の治療後に、慢性片頭痛を再診断する。

慢性片頭痛の治療は、片頭痛慢性化因子の適切な管理を行うことである。薬剤の使用過多による頭痛を併発していればまずはこの治療を行う。具体的には原因となる頭痛薬の断薬を行い、薬物中止後に起こる反跳性頭痛への対処を行い、片頭痛予防薬を投与する。断薬する際は即時中止が推奨される。他の主な慢性化因子である肥満、ストレス、カフェインの過剰摂取、睡眠障害、アロディニアなどがあればこれらの管理を行う。共存症としてうつ病や不安障害などの精神疾患やリウマチなどの慢性疼痛疾患があればその治療も行う。

慢性片頭痛に対する予防薬として高い有効性が示されているものはトピラマートとA型ボツリヌス毒素であるが、わが国では保険適用がない。このため通常は保険適用のあるバルプロ酸、アミトリプチリン、プロプラノロール、ロメリジンが用いられる。しかしこれらの予防薬を投与し、片頭痛慢性化因子の適切な管理を行っても難治なことがある。欧米で上市されているCalcitonin gene-related peptide (CGRP) モノクローナル抗体や非侵襲的neuromodulationである経皮的迷走神経刺激療法や経皮的上眼窩神経刺激療法は難治性慢性片頭痛に対する有効性が示されており、わが国でも早期に使用できることが期待される。

【略歴】

昭和63年 産業医科大学卒業
平成 6年 北里大学内科助手
平成 7年 清水市立病院神経内科医長
平成13年 静岡赤十字病院神経内科副部長
平成19年 静岡赤十字病院検査部長
平成20年 静岡赤十字病院神経内科部長

S-15-3 慢性群発頭痛

○菊井 祥二、杉山 華子、
團野 大介、柏谷 嘉宏、
竹島多賀夫

富永病院 脳神経内科



群発頭痛(cluster headache;CH)は国際頭痛分類の三叉神経・自律神経性頭痛(trigeminal autonomic cephalalgias;TACs)に含まれる代表的な頭痛性疾患で、一側性の重度の頭痛が眼窩部、眼窩上部、側頭部のいずれか1つ以上の部位に発現し、15-180分間持続する。発作時に同側の眼球結膜充血、流涙、鼻閉、鼻汁、前頭部・顔面の発汗、縮瞳、眼瞼下垂などの自律神経症状を伴う。三叉神経領域の疼痛と副交感神経の活性化が中心的病態と考えられており、視床下部レベルの異常が示唆されている。発作頻度は1回/2日-8回/日で、発作中は落ち着きがなく、興奮した様子になることが多い。多くの患者で季節性や夜間睡眠後に出現する周期性の頭痛発作がみられる。CHは群発期と寛解期を繰り返す反復性CHと、1年を超えて発現し、寛解期が3カ月未満である慢性CHに分類される。急性期治療としてはスマトリブタン皮下注射、高濃度酸素吸入、予防療法としては短期間ステロイドやベラパミルが標準的である。慢性CHはQOLを低下させる難治性頭痛で、薬剤抵抗例も存在する。2014年、欧州頭痛連合はプラセボよりも有効性を示した3種類以上の予防療法が奏効せず、週3回以上のQOLに影響を与える重度のCH発作がみられる難治性慢性CHを定義するコンセンサスステートメントを発表した。アジアでは慢性CHの割合は約5%で欧米の約20%と比較して少ない。本邦での検討は少ないが、Imaiら(2011年)の報告では3.5%(3/86)で、当院の検討では4.2%(18/420)を占め、発症年齢は30.1±11.6歳(9-49歳、M:F=16:2)で、初発時からの慢性CHは9例で、反復性からの進展例は9例で、その期間は11.7±10.8年(2-30年)であった。1例は発作が消失し、2例は反復性に移行した。7例は慢性CHで継続通院中で発作頻度は減少している。難治性CHに対して、海外では抗calcitonin gene-related peptide抗体、neuromodulationとして、非侵襲的経皮的迷走神経刺激療法(gammaCore[®])、翼口蓋神経節(sphenopalatine ganglion; SPG)刺激療法などが注目されている。GalcanzumabやgammaCore[®]は反復性CHでは発作減少に有効性がみられた。SPG刺激療法は慢性CHでも偽刺激と比較し、発作頻度の減少が確認され、24ヵ月間の長期試験でも有効性が確認された。CHの激しい痛みは患者にとっては極めて深刻で、特に慢性CHではQOL阻害が著しい。今後のさらなる研究の進展とneuromodulationや抗CGRP抗体など新たな治療法の開発が待たれる。

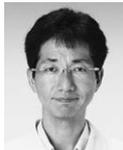
【略歴】

1994年 奈良県立医科大学医学部 卒業
1994年 奈良県立医科大学 神経内科 入局
1995年 奈良県立奈良病院(現 奈良県総合医療センター) 神経内科 医員
1999年 奈良県立医科大学 神経内科 医員
2001年 奈良公園中央病院(現 奈良西部病院) 神経内科 医長
2003年 奈良県立五條病院 神経内科 医長
2005年 奈良県立奈良病院(現 奈良県総合医療センター) 神経内科 医長
2011年 富永病院 神経内科(現 脳神経内科) 医員
2012年 同上 副部長 現在に至る

S-15-4 新規発症持続性連日性頭痛

○辰元 宗人

獨協医科大学病院 医療安全推進センター



新規発症持続性連日性頭痛(new daily persistent headache: NDPH)は、典型的には頭痛の既往のない患者が明瞭に想起できる頭痛の発現から持続的(3ヶ月を超える)に連日起こる稀な頭痛で、すぐに寛解することはなく、毎日起こるのが特徴である。患者は常に発症について正確に述べることができるので、述べられない場合はほかの診断を考慮しなければならない。痛みの特徴はなく、片頭痛様であったり、緊張型頭痛様であったり、両方の要素を持っていることもある。診断は、国際頭痛分類第3版(ICHD-3)の診断基準に則る。NDPHと鑑別を要する特に重要な二次性頭痛は、脳静脈血栓症、低髄圧による頭痛、特発性頭蓋内圧亢進、巨細胞性動脈炎がある。また、NDPHの診断基準に加えて、慢性連日性頭痛である慢性片頭痛、慢性緊張型頭痛、薬剤の使用過多による頭痛、持続性片側頭痛の診断基準を満たす場合はICHD-3の定義に従う。NDPHの予後は、治療なしで数ヶ月以内に頭痛が消失するタイプと積極的治療にも関わらず抵抗性を示す難治性タイプの2つに分けられる。難治性タイプのNDPHの長期予後は知られていない。

NDPHは一次性頭痛の中で最も治療抵抗性を示すことが知られているが、頻度が少ないため、二重盲検法などの検討は行われていない。NDPHの治療は、片頭痛や緊張型頭痛に準じた治療を行うが、通常効果はないか、部分的な効果に限られる。NDPH 30例を対象にした報告では、筋弛緩薬(チザニジンもしくはバクロフェン)で開始し、治療に反応しなかった場合、 Amitriptyline、SSRI(フルボキサミンもしくはパロキセチン)、バルプロ酸を用いたところ、とても効果あり(27%)、中等度効果あり(3%)、軽度効果あり(20%)、効果なし(50%)であった。頭痛専門医が行った検討では、 Amitriptyline、ノルトリプチリン、プロプラノロール、アテノロール、ガバペンチン、トピラマート、バルプロ酸と末梢神経ブロックなどの治療により効果がみられたと報告している。現時点において、NDPHは確立した治療法がないため、個別の症例に応じたテーラーメイドの治療を行っていくことが望ましい。

【略歴】

1995年3月 獨協医科大学 医学部 卒業
2007年4月 獨協医科大学 神経内科 講師
2012年4月 獨協医科大学 神経内科 准教授
2017年4月 獨協医科大学病院 医療安全推進センター 医療安全管理部門長
2019年4月 獨協医科大学病院 医療安全推進センター 教授

資格

日本神経学会専門医・指導医
日本内科学会総合内科専門医・指導医
日本頭痛学会頭痛専門医・指導医

所属学会

日本頭痛学会(幹事、総務委員会委員、役員選挙管理委員会委員、専門医試験小委員会副委員長、慢性頭痛の診療ガイドライン委員会委員・コアメンバー、Headache Master School Japan委員会委員)
日本神経治療学会(評議員)
日本神経学会(慢性頭痛ガイドライン2020作成委員会委員)
日本内科学会
医療の質・安全学会
照明学会(メラノプシン神経節細胞の光符号化に関連する研究調査委員会委員)

1969年茨城県生まれ。獨協医科大学卒業後、獨協医科大学神経内科へ入局。博士(医学)。片頭痛と過敏症(光・音・香り)の研究結果をもとに、体に優しい環境づくりから予防医学的ライフスタイルの提案を手がける。

S-15-5 慢性外傷後頭痛(低髄圧性頭痛を含む)

○鈴木 倫保^{1,2}¹ 山口大学 脳神経外科、² 山口大学 先進温度神経生物学

本稿では「頭痛」及び「頭部外傷」と、両者をつなぐ「Missing ring」について私見を述べる。

頭痛

国際頭痛分類を開けば、頭頸部外傷・障害による頭痛の原因はしばしば不明で、病理学的変化以外に心的・社会的ストレスも排除されていない。更に頭痛の既往、女性、精神障害の併存もリスクとされ、軽症での発症や、詐病も否定できない記載を発見すると、小生ならずとも皆様頭痛を覚えるだろう。分類本編では1)むち打ちによる持続性頭痛、2)開頭術による持続性頭痛の2項しか記載が無く、付録に3)頭部外傷や4)その他の頭頸部外傷による持続性頭痛の項があるのみで、何れも薬剤の使用過多による頭痛も考慮すべきとある。また、本邦で長年問題となっていた「いわゆる脳脊髄液減少」による頭痛は低髄圧性の頭痛に分類されており、その原因は外傷、硬膜穿刺、特発性と多様で有り、脳脊髄液「量」に関しては明確にされていない。

頭部外傷

日本脳神経外傷学会による頭部外傷治療・管理のガイドラインでは、外傷に伴う低髄圧症候群は詳述されている一方、「頭痛」や「むち打ち」の文言は目次や索引を見ても記載は無く、脳神経外科医や救急医は興味が無いようだ。しかし、実臨床では、頭部外傷後の慢性頭痛に悩む患者さんは多い。過去に社会問題となった「脳脊髄液減少症」に対してNPO法人脳脊髄液減少症患者・家族支援協会が設立されているが、この旧名は「鞭打ち症患者支援協会」であったことを、その証左の一つとして上げたい。

Missing ring

近年、軽症頭部外傷症例でも多くが脳蓋後症候群を発症し、20%内外は1年後も症状が残存し、頭痛/片頭痛subtypeの頻度が最多であることが明らかとなった。その原因の一つはCortical spreading depolarizationの発生、CGRP上昇、炎症の惹起等による三叉神経を介する片頭痛様の病態であることが明らかにされつつある。頭痛分類の頭頸部頭痛のriskが、軽症でも発症、頭痛の既往、女性と、片頭痛のriskと同じであることと符合する。これらの事実は、頭部外傷と頭痛のパズルで欠けていたMissing ringが片頭痛様病態である可能性を示すと共に、慢性外傷後頭痛に対するCGRP抗体等の片頭痛治療薬の可能性を強く示唆する。

【略歴】

東北大学医学部卒業
東北大学脳神経科学講座 助手
University of California at Irvine Department of Neuropathology, Psychobiology 留学
若手医科大学脳神経科学講座 助教授
山口大学大学院医学系研究科システム統合医学系学域脳神経科学分野 教授
研究分野
脳血管障害、神経外傷、血液脳関門、脳ドック、認知症
その他
日本脳神経外科学会専門医・指導医、日本脳卒中学会専門医・指導医、日本神経内視鏡学会技術認定医、日本頭痛学会専門医、高気圧酸素治療専門医、日本認知症学会専門医、日本脳卒中の外科学会技術指導医、日本小児神経外科学会認定医、日本脳卒中学会理事、日本脳循環代謝学会理事、日本高気圧環境・潜水医学会評議員、脳神経外科手術と機器学会理事、日本脳低温療法学会理事、日本小児神経外科学会理事、日本脳神経超音波学会理事、日本頭痛学会理事、日本脳神経外科救急学会理事、日本定位・機能脳神経外科学会理事、日本認知症学会代議員、スパズム・シンポジウム世話人
WFNS Mass Casualty Committee Chairman
日本神経外傷学会理事長、日本脳ドック学会理事長

Autoimmune epilepsy

Chairs : Akio Ikeda

Department of Epilepsy, Movement
Disorders and Physiology, Kyoto University
Graduate School of Medicine

Riki Matsumoto

Division of Neurology, Kobe University
Graduate School of Medicine

《Objective》

The epilepsy syndrome of autoimmune etiology, namely, autoimmune epilepsy has attracted attention in recent years. Neural-specific autoantibodies such as anti-NMDA-R and LGII antibodies were found, which cause autoimmune epilepsy. Seronegative patients are also existed, and a diagnostic algorithm is required for the diagnosis. Immune therapy should be started in the acute phase as soon as possible in addition to antiepileptic therapy. Especially, new-onset refractory status epilepticus (NORSE) is one of the most challenging status in terms of treatment of acute phase. On the other hand, the presence of smoldering type should be noted with clinical variabilities of autoimmune epilepsy. In this session, pathophysiology, proposal for diagnostic algorithm, management of acute phase, and clinical variabilities of autoimmune epilepsies will be presented by experts in this field.

S-16-1 Pathophysiology of autoimmune epilepsy

○ Bo Sun^{1,2}, Sarosh Irani¹

¹University of Oxford, UK, ²Association of
British Neurologists, UK



Autoimmune seizures are an increasingly recognised clinical phenomenon which may preferentially respond to immunotherapy over conventional anti-seizure medications. Acute and persistent seizures are common in a range of autoimmune encephalitis syndromes diagnosed by the detection of a causative neuronal targeting autoantibody. The most characteristic are the faciobrachial dystonic seizures observed in patients with LGII (Leucine-rich glioma-inactivated protein 1)-antibodies, and these patients have an increasing range of well-recognised frequent focal seizure semiologies. In addition, patients with GABABR and NMDAR antibodies have seizures which are preferentially responsive to immunotherapies.

The *in vitro* and *in vivo* study of serum immunoglobulins from patients with autoimmune encephalitis have elucidated potential pathogenic molecular mechanisms that contribute to synaptic dysfunction. Antibody-mediated blocking, internalisation and downregulation of neuronal surface receptors can modulate the synaptic landscape to favour epileptogenesis. To study the more fine-printed underlying pathophysiology of autoimmune epilepsy at an immunobiological level, we isolated and characterised 14 monoclonal antibodies (mAbs) from two patients with LGII-antibody encephalitis, through the ex-vivo culture of peripheral blood mononuclear cells (PBMCs). Antibodies targeted either the leucine-rich repeat (LRR) domain or the epitempin (EPTP) domain of LGII. We identified that different domain specificities conferred different effector functions, but that both promoted neuronal dysfunction. LRR-targeting mAbs internalised LGII when complexed to Disintegrin and metalloproteinase domain-containing protein 22/23 (ADAM22/23), whereas EPTP-targeting mAbs blocked LGII/ADAM interaction. The identification of dichotomous molecular mechanisms of LGII-specific autoantibodies may help identify the predominant effector function in future *in vivo* studies.

【Curriculum Vitae】

Dr Bo Sun is an academic clinical research fellow at the University of Oxford currently undertaking a DPhil in clinical neurosciences. He works within the renowned Oxford Autoimmune Neurology Group and is supervised by Associate Professor Sarosh Irani, Dr Patrick Waters and Dr Rachael Bashford-Rogers of the Wellcome Centre of Human Genetics. He was awarded the Association of British Neurologists' clinical research training fellowship in 2018 and is funded by the Patrick Berthoud Charitable Foundation Trust for his research into antibody-mediated autoimmune encephalitis. His research is focused on elucidating the immunobiology and pathogenesis of autoimmune encephalitis by using both molecular and genomic techniques to interrogate the neuronal-targeting autoantibody repertoire.

S-16-2 Diagnosis of autoimmune epilepsy○ Mitsuhiro Sakamoto¹,Riki Matsumoto², Akio Ikeda³

¹ Department of Neurology, Rakuwakai Otowa Hospital, Japan, ² Division of Neurology, Kobe University Graduate School of Medicine, Japan, ³ Department of Epilepsy, Movement Disorders and Physiology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan

In the most recent epilepsy classification proposed by ILAE (2017), the "immune etiology" was incorporated into the etiologies for the first time. Autoimmune epilepsy is generally regarded as a form furste of autoimmune encephalitis, and therefore a treatable disease with immunotherapy. Its early diagnosis is important, while accurate diagnosis is occasionally difficult without having autoantibody testing. Several researchers proposed tentative criteria without autoantibody testing, but diagnostic criteria for autoimmune epilepsy has not been established yet. We introduce recent proposals such as a scoring system (Dubey et al. 2017) and a diagnostic algorithm proposed by us (Sakamoto et al. 2017 and in preparation).

In our diagnostic algorithm, patients are initially screened by clinical features, and then proceed to laboratory investigations (CSF, MRI, EEG, FDG-PET). Patients are classified into 5 groups according to the number of abnormal laboratory findings. We applied this algorithm to 61 patients who was suspected to have autoimmune epilepsy and underwent autoimmune testing; when the immunostaining of the rat brain with patients' serum or CSF was positive, they were evaluated with 17 known neuronal antibodies.

Neuronal antibodies were positive in 15 out of 61 patients. Among them, 11 patients had known neuronal antibodies (6 anti-LGII antibody, 4 anti-GAD antibody and 1 anti-NMDA antibody). The cutoff analysis of the number of lab abnormalities through ROC curve showed that "2 lab abnormalities" was the best cut-off point associated with the autoimmune etiology. 3 out of 4 patients with positive screening but without known antibodies were classified into autoimmune etiology by using this cut-off value.

With an appropriate cut-off laboratory value, the proposed algorithm was able to predict the existence of autoimmune etiology without the results of neuronal antibodies. A prospective study with a larger cohort warrants the establishment of its clinical utility.

[Curriculum Vitae]

Education:
2007 Graduated from Kanazawa University School of Medicine (M.D.)
2015 - 2019 PhD course in Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine
Carrier:
2007 - 2009 Resident in Osaka City General Hospital
2009 - 2011 Department of Neurology, Osaka City General Hospital
2011 - 2013 Department of Neurology, Kitano Hospital
2013 - 2015 Department of Neurology, Japanese Red Cross Wakayama Medical Center
2019 - present Medical Director, Department of Neurology, Rakuwakai Otowa Hospital

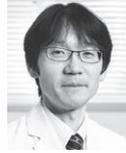
S-16-3 Clinical management for an acute phase of autoimmune epilepsy○ Yuto Uchida^{1,2}, Daisuke Kato³,
Kiyohito Terada⁴, Noriyuki Matsukawa¹

¹ Nagoya City University, Japan, ² Toyokawa City Hospital, Japan, ³ Nagoya University, Japan, ⁴ Yokohama Minoru Epilepsy&Developmental Clinic, Japan

After the discovery in a series of autoantibodies against neuronal cell surface antigens in the central nervous system, the concept of autoimmune epilepsy has emerged in recent years. We have entered a new era that we have to make a correct diagnosis and start appropriate immunotherapy based on initial neurological assessment and conventional tests, without being bothered by traditional fixed ideas or normal-appearing brain MRIs while waiting for neuronal antibody test results, since lots of neuronal antibodies are unavailable in Japan. According to the conceptualization of autoimmune epilepsy, a practical, syndrome-based diagnostic approach to autoimmune epilepsy has been proposed intensively. Especially, new-onset refractory status epilepticus (NORSE) is one of the most challenging status in terms of treatment for the acute phase autoimmune epilepsy. Although many issues need to be resolved, this session focusses on recent progress in management for an acute phase of autoimmune encephalitis closely related to clinical practice.

[Curriculum Vitae]

Apr 2009 - Mar 2010: Resident, Anjo Kosei Hospital
Apr 2010 - Mar 2011: Resident, Nagoya City University
Apr 2011 - Jun 2014: Senior Resident, Tosei General Hospital
Jul 2014 - Mar 2016: Neurologist, Toyokawa City Hospital
Apr 2016 - Today: Postdoctoral Researcher, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences; Neurologist, Toyokawa City Hospital

S-16-4 Clinical variability of autoimmune epilepsy

○ Kazutaka Jin

Department of Epileptology, Tohoku
University Graduate School of Medicine, Japan

Autoimmune epilepsy has attracted attention in recent years. Neural-specific autoantibodies such as anti-NMDA-R and LGII antibodies were found, which cause autoimmune epilepsy, and seronegative patients are also existed. Immune therapy should be started in addition to antiepileptic therapy for patients with autoimmune epilepsy. The patients may show acute, subacute, or even chronic onset. If patients had fever and neurological abnormalities such as impaired consciousness, cognitive impairment, psychiatric symptoms, involuntary movements, or autonomic dysfunction, as well as epilepsy, it would be highly suggestive of a diagnosis of autoimmune encephalitis/epilepsy. However, patients who only had epilepsy would be difficult to get an early diagnosis of autoimmune epilepsy. The presence of smoldering type should be noted in terms of underdiagnosis. Clinical variabilities of autoimmune epilepsy will be discussed with a presentation of two impressive cases.

Case 1: 36-years-old man had daily drug-resistant hyperkinetic seizures. MRI T2WI showed a small hyperintense lesion in right thalamus. Thus, CSF study was performed, which showed a slight pleocytosis, but no autoantibodies were detected. Steroid pulse therapy was effective for his seizures. Case 2: 63-years-old women had daily drug-resistant seizures of mouth automatism, falling, and dropping something being held, after generalized convulsive status epilepticus. Both MRI and CSF studies were normal. Long-term video EEG monitoring showed faciobrachial dystonic seizures (FBDSs) 9 months after the onset. Finally, anti-LGII antibody was positive. Steroid pulse therapy was effective for her seizures.

[Curriculum Vitae]

EDUCATION AND TRAINING:

1996: M.D., Tohoku University School of Medicine, Sendai, Japan

1996-1998: Resident (Neurology), Tohoku University Hospital

2007: Ph.D., Tohoku University Graduate School of Medicine

RESEARCH AND PROFESSIONAL EXPERIENCE:

2003-2007: Visiting Researcher, MEG Laboratory, Kohnan Hospital, Sendai, Japan

2006-2007: Assistant Professor, Department of Neurology, Tohoku University Graduate School of Medicine

2007-2010: Research fellow, Epilepsy center, Cleveland Clinic, Ohio, USA

2010-2011: Assistant Professor, Department of Epileptology, Tohoku University Graduate School of Medicine

2011-present: Current position

LICENSE AND BOARD CERTIFICATIONS:

Board Certification, Japanese Society of Neurology, 2000

Board Certification, Japan Epilepsy Society, 2011

Board Certification, Japanese Society of Clinical Neurophysiology, 2012

夢に描く難病医療と支援：難病法の下での課題と展望

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

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

〈ねらい〉

難病法の下、各都道府県では新拠点病院に難病診療連携コーディネーターが配置される体制となった。これまでの神経難病ネットワークは、重症神経難病を主な対象として療養相談、長期療養・レスパイト入院施設の確保、在宅支援ネットワークの構築等を行ってきた。難病法では全ての難病に対象が拡大され、小児慢性特定疾病特定児童の成人医療への移行期支援、未診断例の診断支援を新たに実施することとなった。一方、難病治療に分子標的薬や核酸医薬・遺伝子治療などが導入され予後が大きく改善する道筋が開けてきた。難病早期診断・治療開始とともに難病患者への診断時から始まる就学・就労支援が大切である。そのため、各自治体で難病相談支援センターの整備が進んでいる。これらの新規治療は超高額医療であるため、我が国の保険医療体制が持続できるようどう組み込んでいくかも大きな課題である。本企画ではこれら喫緊の課題をとりあげ、その解決策を討論したい。

後援：日本難病医療ネットワーク学会

S-17-1 難病法の下での難病医療提供新体制と全ての難病を対象とした支援



○吉良 潤一

九州大学病院 医学研究院神経内科学分野

平成27年1月に「難病の患者に対する医療等に関する法律」(難病法)が施行され、目指すべき難病の医療提供体制の方向性として、①早期に正しい診断ができる医療体制の構築、②難病患者が身近な医療機関で適切な医療を受けながら就学・就労ができる環境の整備、③小児慢性特定疾病児童が成人後も切れ目なく必要な医療を受けられるよう連携体制を充実させることなどが示された。これを受け、各都道府県では難病法下での難病医療提供体制の構築が始まった。

福岡県は平成10年度に難病患者入院施設確保事業に基づき福岡県難病医療連絡協議会を設置し、九州大学病院を拠点病院として神経系難病27疾病を対象として重症神経難病ネットワーク事業を行なってきた。病状や介護の状況に応じて、在宅療養ネットワークの構築や長期療養先・短期レスパイトケア入院先の紹介を行ってきた。平成18年には、本協議会は全ての難病(指定難病等361疾患)を対象とした難病相談支援センター事業を開始し、生活相談・就労支援、講演会・研修会、ホームページを通じた情報提供、難病患者交流会支援、ピアサポーター養成とピア相談などを実施してきた。平成27年には福岡県・福岡市小児慢性特定疾病児童等自立支援事業を開始し、小児の難病819疾病を対象として、就学・就労相談支援、教員・養護教諭・保育士・幼稚園教諭の研修会、患者家族交流会支援などを行なっている。現在は、九州大学病院内に「福岡県・福岡市難病相談支援センター」を置き、3事業を集約して6名の常勤相談員が、密接に連携して、毎年約5,000件程度の相談支援を行っている。

令和元年12月1日に福岡県では新難病診療連携拠点病院として九州大学病院が指定された。上記の役割に加えて、難病が疑われているが未診断の患者の相談を受け付け、速やかに診断が受けられるよう医療連携を図ることとなった。「未診断・未指定難病相談支援センター」を従来からの難病相談支援センターと同じ九大病院内のスペースに設置し、専門の相談員1名が福岡県下の未診断難病患者に対する相談支援を実施する体制となった。本事業により診断の難しい難病患者の円滑な診断が進むことが期待される。今後は、未診断時から診断後まで難病患者の切れ目のない支援が、全国どこでも格差なく受けられる体制を協力して作っていくことが大切である。

【略歴】

現職は九州大学大学院医学研究院神経内科学教授。1979年に九州大学医学部を卒業し、米国NIH留学等を経て、1997年に同大学医学部神経内科学教授に就任。専門は神経内科学、神経免疫学。1998年に福岡県難病医療連絡協議会会長に就任し、福岡県重症神経難病ネットワークと福岡県難病相談支援センターの運営にあたっている。日本神経免疫学会理事長、日本難病医療ネットワーク学会理事長、日本神経学会理事、日本内科学会理事、日本末梢神経学会理事、日本自律神経学会理事、日本脳卒中学会理事等を歴任。American Neurological Association corresponding member, Pan-Asian Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis Science Program Committee Chairman, International Society of Neuroimmunology Advisory Board Member, Clinical and Experimental Neuroimmunology誌Chief Editor、その他Multiple Sclerosis Journalなど多数の英文学術誌のeditorial board memberを務めた。

S-17-2 小児慢性特定疾病患者が円滑に成人医療へ移行するための移行支援体制の整備



○掛江 直子

国立成育医療研究センター生命倫理研究室

小児期発症の慢性疾患患者で、小児慢性特定疾病対策による医療費助成を受けている患者は年間約14万人以上いる。医学の進歩、医療技術の発展により、多くの疾患が治療可能となり、慢性疾患を抱えつつも成長し成人になっていく患者たちが飛躍的に増えている。しかしながら、医療体制ならびに社会支援体制はこの現状に対応出来ておらず、患者が成人した後も小児科を継続して受診する状況が続いている。このような状況について、国(厚生労働省)、医療機関、そして医療専門家の間で問題意識を共有するようになって久しく、現在様々な取組みが進められている。

小児慢性特定疾病対策の基本方針においては、小児期発症の慢性疾患を有して成人していく児童らの移行期支援が重要な課題の一つとして挙げられている。この移行期支援には、年齢に応じた適切な医療を受けられるようにするための小児科から成人診療科への転科等の課題と、自らの医療について自己決定できる自律的な患者を育てるという自律(自立)支援等の課題があると言われている。前者は、医療提供体制の課題として、難病法に基づく難病支援施策との連携や学会等における小児領域と成人領域の連携等の推進を期待しているところである。後者については、自立(自律)支援として、発症早期から患者本人に病名を伝え、小児期から年齢に合わせた情報提供等の働きかけを行うことにより、将来自らの健康管理を行なえるヘルスリテラシー(必要な健康・医療情法を入手し、理解し、効果的に利用する能力)を獲得し、自らの医療において自己決定ができる自律的な患者となることが望まれている。

本報告では、小児慢性特定疾病対策における移行期支援の取組み、日本小児科学会や小児医療機関での取組み等を紹介し、小児から成人まで切れ目のない難病支援を、制度を越えて皆さまとご検討したいと考えます。

【略歴】

1997年早稲田大学大学院人間科学研究科生命科学専攻修士課程を修了。同大学人間総合研究センター専任助手、国立精神・神経センター精神保健研究所流動研究員、国立成育医療センター研究所共同研究員を経て、2003年より現職(組織変更、室名等変更あり)。専門は、生命倫理学(バイオエシックス)、小児医療政策。

生命倫理学では、2000年より厚生労働省・文部科学省・経済産業省による「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」策定のための作業委員会をはじめ、生命倫理の専門家として厚生労働省ならびに文部科学省等の様々な委員会委員を務め、現在は厚生科学審議会 再生医療等評価部会、臨床研究部会、先進医療技術審査部会等の委員、AMEDの諸事業の評価委員等も務める。

また、小児医療政策では、2005年小児慢性特定疾患治療研究事業の法制化及び制度改正に携わり、対象疾患の追加や診断基準及び対象基準の整備、データベース化等を進めた。さらに2014年の児童福祉法の一部を改正する法律の成立に基づき新しくなった小児慢性特定疾病対策では、対象疾患の追加等に加え、自立支援事業や移行期医療支援等に携わり、難病事業との連携にも努める。

S-17-3 夢に描く難病医療と支援：難病法の下での課題と展望「当事者が期待していること」



○伊藤たてお

日本難病・疾病団体協議会

・「当事者」とは

「当事者」というのは様々な解釈があると思いますが、ここでは「患者とその家族」のこととして話を進めます。また単に「当事者」という場合と「当事者性」という切り口もありますが、ここでは「当事者性」を具現化する組織として「患者会」または「患者団体」を指すこととします。

ではその「患者会」とはいったい何をすると(組織)なのでしょう。

患者会には「三つの役割」があります(1981. なんれんNo23北海道難病団体連絡協議会)。**①病気を正しく知ること(科学的に把握すること)** **②励ましあい助け合うこと(生きる勇気と気概を持つこと)** **③本当の福祉社会を目指すこと(生きるための環境づくり)**としています。これがまさに患者会が持つ社会貢献なのだと思います。

患者会の共通の願いは1972年の難病対策要綱が作られたころから「一日も早く原因の究明と治療法の開発を」と「難病患者・障害者・高齢者が安心して暮らせる社会の実現」でした。

・難病法への期待したものと法の理念

「難病患者に対する医療等に関する法律」はなぜ翻訳も困難な「難病法」なのでしょう。難病法の第2条「基本理念」にその答えがあります。「難病の患者に対する医療等は、難病の克服を目指し、難病の患者がその社会参加の機会が確保されること及び地域社会において尊厳を保持しつつ他の人々と共生することを妨げられないことを旨として、難病の特性に応じて、社会福祉その他の関連施策との有機的な連携に配慮しつつ、総合的に行われなければならない。」としているところに現れています。

・医学・医療の進歩によって変わりゆく患者・家族の願いとそれを支える社会の環境。

科学技術の発展に伴って医学・医療も大きく変わっていきます。そのことによって患者・家族の願いもまた変わっていきます。ただし社会の環境や社会保障の制度が果たしてその変化についていけるのかどうか、支えることができるかという新しい課題が生じています。ゲノム編集(改変)に技術が人類の未来をどう変化させるか、人類はその変化に対応できるのか、社会はその結果を支えることができるのかどうかという新しい課題に直面し、患者会は今大きな戸惑いの中に置かれているのです。

患者は、危険を身をもって知らせるカナリアになるのでしょうか、それとも未来の世界に希望を持つことができるのでしょうか。私たちは今その分かれ道にいる。

【略歴】

1985年室蘭市生まれ 北海道立札幌南高等学校卒業

☆現在：一般社団法人日本難病・疾病団体協議会(JPA)、一般社団法人全国筋無力症友の会、特定非営利活動法人難病支援ネット・ジャパン、全国難病センター研究会、ゲノム編集技術等を用いたヒト受精胚等の臨床利用の在り方に関する専門委員会

☆主な歴任：厚生労働審議会疾病部会難病対策委員会、内閣府障害者政策委員会、社会保障審議会障害者部会、総合科学技術・イノベーション会議生命倫理専門調査会タスク・フォース構成員、平成24・25年度厚生労働学研究費「患者支援団体等が主体的に難病研究支援を実施するための体制構築に向けた研究」研究代表、財団法人北海道難病連元代表理事

S-17-4 超高額医療の難病医療への導入にどう向き合うべきか



○萩野美恵子

国際医療福祉大学病院 医学教育統括センター

近年の難病に対する治療薬の開発には目を見張るものがある。例えば脊髄性筋萎縮症では10年前には考えられなかった劇的な成果を上げている。この画期的なアンチセンス核酸医薬ヌシネルセンナトリウム(商品名スピラザ)は、米国では2016年12月1瓶1620万円で、欧州では17年5月ドイツにて1297万円、日本では昨年7月932万424円/瓶(投与初年度5592万円、初年度以降は2796万円)にて承認された。さらに米国では2019年5月24日単回静脈注射で有効となるAVXS-101(商品名ゾルゲンスマ)が世界最高の212万5000ドル(約2億3000万円)で承認され、欧州・日本(2018年11月先駆け審査指定制度指定品目)でも申請中である。1回の投与で一生涯の効果が期待できるためスピラザ5年分と同じ薬価でも、そのほうが費用対効果が良いという判断である。さらに、現在治療試験が行われている経口薬の中間成績でも先行薬同様に有効性を示すことができ、日本でも2020年の申請が予定されている。

これまで難病における高額医療はその希少性ゆえに医療費全体に与えるインパクトは小さいとして許容されてきた。しかし極少数の患者に対する超高額な治療が次々に上梓される中で、どこまで世論の指示を得ることができるのか、留意する必要があるのではないか。

難病法の施行は、医療費助成制度の財源基盤を確立したという意味で重要であった。成立前の「難病と障害は何が違うのか」という混沌とした議論に対し、筆者の難病医療費についての研究においても、なぜ難病を独立した法律にすべきなのか、という根拠を示したつもりである。しかし、今後ますます難しいかじ取りを求められる時代の医療政策において、今一度なぜ難病法なのか、まず私たち専門家が再認識する必要がある。そして、医療者自らが費用対効果をも考慮した上で、できるだけ持続可能な良質な医療を追求することが求められる。

【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20年~ 神奈川県補助金事業難病治療研究センターセンター長

平成26年12月 北里大学医学部附属新世紀医療開発センター横断的医療領域開発部門包括ケア全人医療学講師

平成29年3月 同准教授

平成29年4月 国際医療福祉大学医学部医学教育統括センター教授

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)

知っておきたい! 進化する難治性筋疾患の新展開

座長：杉江 和馬 奈良県立医科大学脳神経内科学講座
林 由起子 東京医科大学病態生理学

〈ねらい〉

近年、難治性筋疾患では、診断や治療において飛躍的な進化を遂げている。実際、15以上の多くの筋疾患が厚労省指定難病に採用されていて、多くの学会員が診療する機会が今後も増えてくることが十分予想される。特に、根治療法可能な疾患や、新たに疾患概念が確立した疾患も多く含まれている。しかし、希少疾患が多く、学会員にも十分周知されていない面がある。本シンポジウムを通じて、治療可能な疾患を見逃さないために、または、未診断の患者を見出すヒントを得るために、難治性筋疾患の現状の啓蒙と、学会員全体の診療レベル向上、さらに患者の療養状況改善に繋がる機会となれば、幸いである。

S-18-1 遠位型ミオパチーの最前線

○西野 一三

国立精神・神経医療研究センター 疾病研究第一部



本講演では、近年韓国から新たな遠位型ミオパチーとして報告されたADSSL1ミオパチーおよび最近原因遺伝子が明らかにされた眼咽頭遠位型ミオパチーに焦点を当てて概説したい。ADSSL1ミオパチーは、これまでに韓国から7家系9例が報告されているのみであった。我々は、国立精神・神経医療研究センターで筋病理診断を受けた症例を解析し、59家系63名の患者を同定した。多数例を集めることで明らかとなった本疾患の臨床・病理学的特徴を提示する。眼咽頭遠位型ミオパチーは、これまで原因が全く不明であったが、最近石浦らによりLRP12遺伝子5' UTR内のCGGリピート伸長を原因とすることが報告された(Nat Genet 2019)。しかしながら、相当数の眼咽頭遠位型ミオパチー症例でLRP12遺伝子のCGGリピート伸長を認めない。このことは、他の原因遺伝子の存在を示唆している。今後さらに原因遺伝子を同定していくことで、何らかの共通病態の存在について検討することが可能となると思われる。

【略歴】

1989年3月京都大学医学部卒業。京都大学医学部附属病院、舞鶴市民病院、和歌山赤十字病院(現、日赤和歌山医療センター)、東京都立神経病院で臨床研修。都立神経病院在籍中に国立精神・神経研究センターでの「筋病理セミナー」に参加し、榎中征哉先生と出会う。

1994年4月に榎中先生の研究部(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]神経研究所微細構造研究部)へ。以後一貫して筋疾患研究。2年間のコロンビア大学留学を経て、2000年4月より微細構造研究部・室長、2001年8月より疾病研究第一部・部長(現職)。メディカル・ゲノムセンター併任。

山梨大学医学部、マヒドン大学医学部シリラート病院(タイ)、高雄醫學大學(台湾)、北京大学第一医院(中国)等で客員教授。American Academy of NeurologyおよびAmerican Neurological AssociationのCorresponding Fellow (FAAN, FANA)。世界筋学会理事、アジアオセアニア筋学センター副代表等の学会役職。

S-18-2 封入体筋炎の診断と新たな治療に向けて



○青木 正志¹、鈴木 直輝¹、
井泉瑠美子¹、割田 仁¹、
森 まどか²、山下 賢³、橋口 昭大⁴、
梶 龍兒⁵、村田 顕也⁶、杉江 和馬⁷、
西野 一三⁸

¹東北大学大学院医学系研究科神経内科学、²国立精神・神経医療研究センター病院脳神経内科、³熊本大学大学院生命科学部神経内科学、⁴鹿児島大学大学院医歯学総合研究科脳神経内科・老年病学、⁵徳島大学病院神経内科、⁶和歌山県立医科大学神経内科、⁷奈良県立医科大学脳神経内科学、⁸国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究一部

封入体筋炎は主に50歳以上で発症する慢性進行性の筋疾患であり、欧米では50歳以上では最も多い特発性の炎症性筋疾患と云われている。わが国でも患者数が増えているという報告がある。臨床的には筋力低下および筋萎縮の分布が大腿四頭筋や手指・手首屈筋に見られるという特徴があるが、診断の難しさや受診の遅れなどから初発症状から5年以上診断がつかない症例も少なくない。また、進行性の嚥下障害のみが先行する例などもあり、筋萎縮性側索硬化症などの神経変性疾患との鑑別が時に難しい。診断には筋生検による筋病理が重要であり、炎症の要素を反映して筋内鞘への単核球浸潤を伴っている。特徴的な所見として緑取り空胞を伴う筋線維および、非壊死線維や筋内鞘への単核球の侵入や単核球による包囲が見られる。いわゆる難病新法の制定により開始となった「指定難病」にも指定され、厚労省の研究班により指定難病の認定基準である診断基準の作成も行われた。

封入体筋炎は上述のように炎症性筋疾患に分類され、本患者血清中に見出されたcytosolic 5'-nucleotidase 1A (NT5C1A) に対する自己抗体は、病態解明の端緒となることが期待されている。一方で、一般的に免疫治療に対する反応性は悪く、筋病理学的に観察される緑取り空胞が蛋白分解経路の異常など変性の関与を疑わせる。TAR DNA-binding protein of 43 kDa (TDP-43) は多くの組織や細胞で恒常的に発現するRNA結合蛋白であるが、封入体筋炎の骨格筋では筋核内のTDP-43が減少し、筋形質内に蓄積する。さらには選択的オートファジーに関与するp62蛋白も、高頻度に筋線維内に凝集する。これらの筋の変性疾患の側面が治療を困難にしていると推定されているが、わが国を含めて国際的には様々な治験が行われており、病態の解明と共に治験の結果が待たれる。

【略歴】

平成 2年3月 東北大学医学部卒業
同 4月 東北大学医学部神経内科へ入局
平成 6年3月 東北大学大学院医学研究科卒業
平成 8年4月 米國ボストンのハーバード大学マサチューセッツ総合病院神経内科(Prof. Robert Brown)へ留学
平成10年9月 東北大学医学部附属病院神経内科助手
平成19年6月 東北大学病院講師
平成23年2月 東北大学大学院医学系研究科神経内科教授
平成24年4月 東北大学病院臨床研究推進センター副センター長
平成29年4月 東北大学病院地域医療連携センター長

専門分野

筋萎縮性側索硬化症(ALS)、筋疾患などの神経・筋疾患の病態の解明と治療法の開発、再生医療、トランスレーショナルリサーチ

S-18-3 成人で見られる先天性ミオパチーの診断と治療へのアプローチ



○林 由起子

東京医科大学 病態生理学

先天性ミオパチーは生下時あるいは乳児期早期から筋緊張低下、筋力低下を示す筋疾患で、ネマリンミオパチー、セントラルコア病、中心核ミオパチー、還元小体ミオパチーなど、筋病理学的特徴によって分類される疾患群である。これまでに多くの原因遺伝子が同定され、同じ遺伝子の変化が様々な筋病理所見を示すことが明らかとなってきていることから、遺伝学的要素も加えた分類が必要となってきている。臨床的にも多彩で、生後まもなく呼吸障害、嚥下障害を示し、予後不良な「乳児重症型」、発達の遅れはあるものの緩徐進行性、あるいは非進行性の経過を示す「良性先天型」の他、「成人型」も知られている。「成人型」には「良性先天型」の症状がさらに軽く、成人になってから筋力低下が明らかとなるものと、何らかの基礎疾患により、ネマリン小体などの先天性ミオパチーに特徴的な筋病理所見が認められるものに分けることができる。本演題では、成人期に認められる先天性ミオパチーを見逃さないよう、その臨床的、筋病理学的、遺伝学的特徴と鑑別診断、治療への取組みなどについて紹介する。

【略歴】

(1)学歴・他

1986年 3月 東京医科大学医学部医学科 卒業
1986年 6月~1991年 2月 順天堂大学 脳神経内科
1991年 3月~1991年 5月 順天堂大学 脳神経内科 助手
1991年 6月~1999年10月 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 疾病研究第一部 研究員
1995年 2月 医学博士(順天堂大学神経学教室)
1999年11月~平成25(2013年)7月 NCNP神経研究所 疾病研究第一部 室長
2013年 8月~ 東京医科大学 病態生理学分野 主任教授
2018年10月~ 東京医科大学 学長

(2)資格、他

日本内科学会 認定内科医・認定内科専門医
日本神経学会 評議員、認定医・指導医
日本生理学会 理事、エデュケーター
日本人類遺伝学会 評議員、臨床遺伝専門医・指導医
日本筋学会 理事
日本学術会議 連携会員
アジア・オセアニア筋学会 理事
Editorial Board member for Neuromuscular Disorders
Editorial Board member for the Journal of Physiological Sciences

S-18-4 オートファジー関連筋疾患：Danon病の診療最前線



○杉江 和馬

奈良県立医科大学病院 脳神経内科

オートファジー関連筋疾患は、筋病理学的に自己食空胞の出現により定義され3群に分類される。第1にライソゾーム内の酵素異常によるポンペ病、第2に縁取り空胞が出現する疾患群、そして第3に筋細胞膜の性質を有する疾患特異性の高い自己食空胞 (autophagic vacuoles with sarcolemmal features: AVSF) を認める疾患群、がある。このAVSF関連ミオパチーの代表として、Danon病と過剰自己食を伴うX連鎖性ミオパチー (X-linked myopathy with excessive autophagy: XMEA)がある。本シンポジウムでは、Danon病の診療最前線について解説する。

Danon病は、致死性心筋症を来す予後不良な希少難治性筋疾患で、依然発症機序は未解明で治療法は未確立である。ライソゾーム膜蛋白LAMP2をコードするLAMP2遺伝子変異によるX連鎖優性遺伝病である。LAMP2はオートファゴソームとの融合に関与し、オートファジー機能不全が推測されている。男性では、心筋症、ミオパチー、精神遅滞を、女性では心筋症を呈し、男性は10歳前後で発症し20歳頃死亡、女性は30歳までに発症し40歳頃死亡する。肥大型心筋症やWPW症候群が特徴で、死因は心不全や突然死である。根本治療は現在心臓移植のみで、心不全発症後2年以内の移植が望まれる。また、補助人工心臓やカテーテルアブレーション、ICD埋込み術などを早期に考慮する必要がある。海外ではこれまでに約70家系の報告がある。私たちが実施した全国実態調査では20家系39例(男性17例、女性22例)の患者を見出し、女性1例で心臓移植が行われていた。

Danon病とXMEAは「自己食空胞性ミオパチー」として2015年より第一次指定難病に選定された。特にDanon病は致死性心筋症を来し、女性では突然死の原因としても注目されていることから、診断基準や診療の手引きを作成して未診断の患者の新規同定にも取り組んでいる。また、現在Danon病を対象に、私たちが実施している脳オルガノイドや患者iPS細胞を用いた治療法開発に向けた研究についても紹介する。

【略歴】

1989年 東大寺学園高等学校 卒業
 1995年 奈良県立医科大学 卒業
 1995年 同 附属病院研修医(神経内科)
 2001年 奈良県立医科大学大学院医学研究科 修了
 2001年 国立精神・神経医療研究センター 研究員
 2003年 りんくう総合医療センター神経内科 副医長
 2004年 奈良県立医科大学神経内科 助手
 2006年 同 講師
 2014年 同 准教授
 2017年 奈良県立医科大学脳神経内科 教授
 奈良県立医科大学脳卒中センター 副センター長(兼任)
 国立精神・神経医療研究センター 客員研究員(兼任)

【主な学会活動・資格】

日本神経学会(代議員・専門医・指導医)、日本内科学会(評議員・総合内科専門医・指導医)、日本脳卒中学会(評議員・専門医・指導医)、日本神経病理学会(代議員・認定医・指導医)、日本頭痛学会(評議員・専門医・指導医)、日本脳血管・認知症学会(理事・評議員)、日本神経感染症学会(監事・評議員)、日本末梢神経学会(監事・評議員)、日本脳サブプライメント学会(理事)、日本神経治療学会(評議員)、日本認知症学会(専門医・指導医)、日本人類遺伝学会(臨床遺伝専門医)、World Muscle Society (Active member)

世界をリードするプリオン病研究、さらなる高みを目指して

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(脳神経内科学)

佐藤 克也 長崎大学医歯薬学総合研究科医療科学専攻保健科学分野(脳神経内科学専攻)

〈ねらい〉

プリオン病研究ではプリオン病サーベイランスの充実により臨床症状・画像検査・髄液検査・治療・病理などのエビデンス構築が飛躍的な進歩を遂げている。プリオン病の研究分野について過去の報告を踏まえ、最新のトピックスを紹介し、新たな研究課題を提起する。

後援：日本神経感染症学会、アジア・パシフィックプリオン研究会

S-19-1 クロイツフェルト・ヤコブ病/ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病



○三條 伸夫

東京医科歯科大学病院脳神経病態学分野(脳神経内科)

プリオン病は正常プリオン蛋白が伝播性を有する異常プリオン蛋白に変化し、主に中枢神経内に凝集・蓄積することにより急速に神経変性をおこす疾患であり、特発性、プリオン蛋白遺伝子変異による遺伝性、他のプリオン病からの感染による獲得性に分類される。プリオン病は1年間に100万人に1-2人程度の割合で発症する。人畜共通感染症として我が国では五類感染症に指定されており、診断後7日以内に保健所へ報告が義務づけられている。

わが国のプリオン病サーベイランス委員会では、平成11年4月1日から令和1年9月までに7229例の臨床情報をもとにサーベイランス調査を行い、サーベイランス委員会にて合計3639例をプリオン病と診断した。内訳は孤発性CJDが2789例(76.6%)と最多で、遺伝性プリオン病のうち遺伝子変異の確認されている遺伝性CJDが593例(16.3%)で、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病(GSS)が144例(4%)、致死性家族性不眠症(FFI)が4例であった。わが国の遺伝性プリオン病では、PRNPコドン180や105の変異など、他の国ではほとんど認められないタイプの変異遺伝子が多い傾向がある。

孤発性プリオン病では、PRNPコドン129がメチオニンのホモ接合で、蛋白分解酵素で処理した際の泳動パターンがタイプ1型の異常プリオン蛋白によるMM1型が大多数を占める。1-2ヶ月で急速に進行する認知症に加え、錐体路徴候、小脳失調、ミオクロースス等が出現する。脳波検査ではミオクローススが頻繁に出現する極期に1Hz程度の周期性同期性放電(periodic synchronous discharge: PSD)が出現する。脳MRIの拡散強調画像(diffusion weighed image: DWI)やFLAIR(fluid attenuated inversion recovery)画像での大脳皮質や基底核のリボン状高信号変化は広く知られており、MRI画像がきっかけでCJDを疑われる症例は少なくない。脳萎縮は発症から数ヶ月後より顕在化してくる。遺伝性CJDのうち、コドン200に変異では古典型と同様に経過をとるが、コドン180に変異を有する場合は進行が遅い。

GSSで最も頻度が多いのがPRNPコドン102の変異で、平均発症年齢は55歳で、初発症状の約90%が小脳失調症状で、歩行障害を主訴とし、その後に認知症を伴って両者が緩徐に進行する。脳波の異常や頭部MRIで高信号が認められない。コドン105に変異を有するGSSは痙性対麻痺、パーキンソン症候群、精神症状などで発症することが知られている。

【略歴】

1990年 3月 東京医科歯科大学医学部医学科卒業
 1990年 6月 旭中央病院 内科研修医
 1998年 3月 東京医科歯科大学大学院 医学系研究科大学院修了
 2002年 4月 カナダ トロント大学 神経変性疾患研究センター Post-doctoral fellow
 2004年11月 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野 助手(現 助教)
 2011年 2月 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野 講師
 2016年 4月 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野 准教授
 2016年 8月 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野 プロジェクト教授

S-19-2 プリオン病の画像検査

○藤田 浩司

徳島大学病院 神経内科



進行性認知症などでプリオン病が疑われる患者の初期評価において画像検査の果たす役割は大きい。主なモダリティはMRIと脳血流シンチグラフィである。まず鑑別診断が問題となり、非プリオン病、プリオン病それぞれを示唆する所見を並行して確認する。MRIでは拡散強調像(DWI)、見かけの拡散係数(ADC)、FLAIR像、T1強調像、arterial spin labelingなどを組み合わせて評価する。ADC上昇や脳血流上昇は非プリオン病を示唆し、Creutzfeldt-Jakob病ではDWI高信号・ADC低下、FLAIR軽度高信号、脳血流低下が一般的である。Gerstmann-Sträussler-Scheinker病は初期にはMRIで異常を認めないことが多いが、脳血流シンチグラフィでは大脳皮質などの脳血流低下が特徴的である。

プリオン病の治療開発研究において、早期に介入を開始するために早期診断が肝要であり、治療効果を検出するために進行を反映するバイオマーカーの創出が望ましい。早期診断における画像検査の役割は上述したが、治験を行う上では早期診断のための基準の策定が必要であろう。進行マーカーとしてMRIではDWI(高信号の範囲・強度)、3D T1強調像(容積)が候補であり、撮像・評価法の標準化が求められる。

【略歴】

2002年3月徳島大学医学部医学科卒業。徳島大学医学部・歯学部附属病院研修医、国立精神・神経センター国府台病院レジデントを経て、2005年10月より徳島大学病院神経内科。2011年3月徳島大学大学院医学部博士課程修了。2014年8月~2018年3月Center for Neurosciences, The Feinstein Institute for Medical Research (New York) 留学。2018年4月より徳島大学病院神経内科に勤務し現在に至る。所属学会は日本内科学会(認定内科医・総合内科専門医・内科指導医)、日本神経学会(神経内科専門医・神経内科指導医)、日本脳卒中学会(脳卒中専門医・脳卒中指導医)、日本神経感染症学会(評議員)、Asian Pacific Society of Prion Research (Councilor)、American Academy of Neurology等。科研費、AMED、Dystonia Medical Research Foundation等の助成によりプリオン病、ジストニア等の研究を進めている。

S-19-3 プリオン病の髄液診断

○佐藤 克也¹、西田 教行²、
調 漸³

¹長崎大学医歯薬学総合研究科医療科学専攻保健科学分野(脳神経内科学専攻)、²長崎大学医歯薬学総合研究科感染分子解析学、³長崎大学病院へき地病院再生支援・教育機構

プリオン病の髄液診断は以前全く注目されていなかった。1996年アメリカのHsichらとドイツのZerrらが髄液中の14-3-3蛋白の有効性を示し、1998年WHO診断基準の補助項目の一つとなったために、プリオン病における髄液検査が重要視されるようになった。

2000年より日本において髄液中の14-3-3蛋白の検査が開始されたが、2002年より長崎大学において髄液中の14-3-3蛋白を含めたバイオマーカーの検査を開始した。我々は14-3-3蛋白以外の総タウ蛋白、NSE、S-100蛋白など様々のバイオマーカーについて報告した。又2007年日本におけるプリオン病の髄液解析センターとして日本全国のプリオン病患者の髄液を集積・解析した。さらに2011年プリオン病患者の髄液からのリアルタイムQUIC(RT-QUIC: real-time quaking-induced conversion)法と呼ばれる方法にて異常プリオン蛋白の検出に成功した。又2011年からプリオン病患者の髄液からの異常プリオン蛋白の検出を含むバイオマーカーの検討を行っている。さらに2011年以降からRT-QUIC法を応用してプリオン病患者の臓器から異常プリオン蛋白の検出に成功した。RT-QUIC法を応用してプリオン病以外の神経疾患についての異常蛋白増幅方法に成功した。これまでの研究成果について詳細に説明する。

【略歴】

1995年 長崎大学医学部卒業
1995-1996年 長崎大学医学部附属病院・北九州市立八幡病院・長崎原爆病院にて研修
1997年 長崎県離島医療組合富江病院勤務
1998-2002年 東北大学大学院講座病態神経講座 大学院
2002-2005年 長崎大学医学部 第一内科 神経グループ 客員研究生
2006年 長崎大学医学部・歯学部附属病院 へき地病院再生支援・教育機構・助教
2007-2009年 長崎大学医学部 第一内科 神経グループ助教
2009-2015年 長崎大学医歯薬学研究科 感染分子 講師・准教授
2015年— 長崎大学医歯薬学研究科 教授 現職
(旧運動障害リハビリテーション学講座・教授)

S-19-4 プリオン病の病理

○岩崎 靖

愛知医科大学 加齢医学研究所



プリオン病の確定診断には病理学的検索が必須であるが、本邦におけるプリオン病の剖検率は欧米に比して低く、約15%である。プリオン病の詳細な分類や病態検討のためには、臨床所見、神経病理所見だけでなく、プリオン蛋白(PrP)遺伝子解析、凍結脳を用いたプロテアーゼ抵抗性PrPのウェスタンブロット(WB)解析も含めた網羅的な検討が必要である。典型的な臨床所見を呈する古典型のクロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)症例の多くはMM1型孤発性CJDに対応し、非典型例はMM2-皮質型、MM2-視床型、MV2型、MM1+2型、遺伝性CJDなどに対応し、臨床診断が困難な症例も多い。MM1型孤発性CJDの大脳皮質病変はPrP沈着、次いで海綿状変化(spongiform change)で始まり、経過とともにグリオシス、肥胖性アストロサイトの増生、神経線維網の粗鬆化、Ballooned neuronの出現、神経細胞脱落を呈し、長期経過例では荒廃した海綿状態(status spongiosus)に至る。PrP沈着や海綿状変化を呈するものの、まだ臨床的に神経症状が出現していないpreclinical stageの存在が推定されている。DWIの大脳皮質高信号は海綿状変化に対応し、臨床症状発症前に病変の存在を指摘することが可能である。ミオクロウスムと脳波での周期性同期性放電の出現は肥胖性アストロサイトの増生、神経線維網の粗鬆化、Ballooned neuronの出現に対応すると考えられ、無動性無言に至る時期は、神経線維網の粗鬆化が進行し、神経細胞脱落に至る時期に対応する。MM1型孤発性CJDで認められる大脳皮質の典型的な海綿状変化は小型、境界明瞭で癒合傾向を示さないfine vacuoleであり、MM2-皮質型では大型で癒合する特徴的なlarge confluent vacuoleを呈する。免疫染色ではfine vacuoleを呈する部位はびまん性、微細顆粒状のシナプス型(synaptic-type)PrP沈着を、large confluent vacuoleの部位は空胞周囲のPrP沈着(perivacuolar-type)や粗い斑状のPrP沈着(coarse-type)を認める。CJDの亜型分類には遺伝子とWBの解析が必要であるが、詳細な病理学的検索を行えば、PrP型を含めた各亜型をある程度推定可能である。本邦の孤発性CJDはMM型が大部分を占めるが、神経病理学的に詳細に検討すると1型PrPと2型PrPの混在例(MM1+2型)が多数存在し、1型PrPと2型PrPの混在する割合は症例によって様々である。少量の凍結サンプルを解析するWB解析よりも、広範に病変を観察可能な病理学的検索の方が、混在例の診断には有用である。

【略歴】

平成 4年 3月 高知医科大学医学部医学科卒業
 平成 4年 5月 医師免許取得
 平成 4年 6月 春日井市民病院 研修医
 平成 6年 4月 春日井市民病院神経内科 常勤医
 平成12年 4月 国立療養所東名古屋病院 レジデント
 平成13年 4月 名古屋大学医学部 医員(神経内科学講座)
 平成17年10月 博士(医学)学位取得(名古屋大学)
 平成19年 4月 小山田記念温泉病院神経内科 常勤医
 平成21年 4月 同 部長
 平成23年 9月 愛知医科大学医学研究所 講師
 平成26年11月 同 准教授
 平成27年 4月 同 プリオン病解剖部門長(兼任)

S-19-5 プリオン病の治療

○坪井 義夫

福岡大学病院 脳神経内科



プリオン病は伝播性海綿状脳症とも呼ばれる致死性の神経変性疾患である。1982年Prusinerが伝播性のある病原体は核酸を有さず、蛋白のみから構成されるプリオン蛋白であると報告し、プリオン病患者の脳には不溶性の変性プリオン蛋白(PrPSc)が沈着することで神経変性が生じる。プリオン病モデル動物において薬剤がスクリーニングされ、プリオン病患者への効果が検証されてきたが、臨床研究に参加した患者数は少なく二重盲検によるランダム化試験はほとんど行われていない。アンホテリシンBはモデル動物で脳へのPrPScの沈着を遅らせたが、臨床的に効果はみられなかった。キナクリンは、スクレイパー持続感染培養細胞でPrPSc生成抑制の効果が認められ、日本の非盲検試験、英国でのPRION-1 Study、米国でのランダム化試験が行われたがいずれも効果は証明されなかった。神経保護作用を期待されたフルチリピンはドイツで二重盲検試験が行われ、プラセボ群と比較してADA-cogの点数で有意差がみられ、認知機能低下を抑制する可能性が示唆された。ペントサンポリサルフェート(pentosan polysulphate: PPS)はモデル動物において発症遅延効果が証明されたことから、日本と英国で脳室内持続投与による観察研究が行われた。両試験において、通常のプリオン病としては長い生存期間がえられたが、観察研究であることや、英国の研究においては一般的に予後が良好とされる若年発症の変異型CJD患者が多かったことが指摘されている。ドキシサイクリンはテトラサイクリン系化合物であり、PrPScと結合しプロテアーゼによる分解を促進する作用を有し、モデル動物でも発症遅延効果と生存期間の延長がみられた。イタリアとフランスでドキシサイクリンの二重盲検プラセボ対照試験が行われたが、生存期間を延長する効果は示せなかった。FFIのイタリア大家系の、未発症の変異遺伝子保有者に対するドキシサイクリンの臨床研究が始まった。細胞培養モデルや動物実験にて抗プリオン効果がみられ今後臨床研究への応用が期待される化合物は複数あり、桑田らは、PrPScの産生を効率的に抑制する化合物を発見し前臨床試験が行われている。免疫療法や遺伝子療法の研究も試みられている。試験デザインの高難易度から自然歴調査など基礎的研究を積み重ね効果の検証をいかに行うかが課題である。

【略歴】

昭和 61年 4月 千葉大学医学部卒業
 61年 5月 千葉大学医学部付属病院 内科臨床研修医
 62年10月 成田赤十字病院神経内科臨床研修医
 平成 63年 6月 成田赤十字病院神経内科医師
 平成 元年 4月 千葉大学医学部付属病院神経内科医員
 2年 4月 千葉労災病院神経内科医師
 5年10月 松戸市立病院神経内科医長
 8年10月 久留米大学医学部ウイルス学助手
 9年 4月 福岡大学病院神経内科・健康管理科助手
 12年 4月 Mayo Clinic, Neurology 留学
 15年 4月 福岡大学病院神経内科・健康管理科講師
 17年 4月 福岡大学神経内科学教室 助教授→准教授
 23年10月 福岡大学神経内科学教室 教授
 27年12月 福岡大学病院、副病院長(併任:令和元年11月まで)
 31年 4月 福岡大学病院認知症疾患医療センター長(併任)

所属学会 日本神経学会、日本内科学会、日本脳卒中学会、日本神経感染症学会、日本神経治療学会、日本ボツリヌス学会、Movement Disorder Society Japan、American Academy of Neurology、Movement Disorder Society、American Neurological Association

脳卒中・循環器病対策基本法と日本神経学会

座長：卜部 貴夫 順天堂大学医学部附属浦安病院脳神経内科
横田 千晶 国立研究開発法人国立循環器病研究センター脳血管リハビリテーション科

〈ねらい〉

2018年に成立、2019年に施行される脳卒中・循環器病対策基本法は、国レベルで脳卒中ならびに循環器病対策を推進するものであり、世界に類を見ない取り組みである。脳卒中を主要対象疾患の一つとする日本神経学会にとっても重要な法律である。本シンポジウムでは、本法成立までの経過、現状、今後の取り組みを概説し、日本神経学会の役割と課題を明らかにしたい。

S-20-1 総論：これまでの経緯と今後の展開

○峰松 一夫^{1,2}¹医療法人医誠会本部、²公益社団法人日本脳卒中協会

2018年12月10日、「健康寿命の延伸等を図るため脳卒中、心臓病その他の循環器病に係る対策に関する基本法」、いわゆる「脳卒中・循環器病対策基本法(以下、本基本法)」が成立し、2019年12月1日に施行された。

1. 成立までの経緯

2008年、日本脳卒中協会(以下、本協会)内に「脳卒中对策特別委員会」が設置された。そこでの議論を経て、「脳卒中对策基本法要綱案」が策定され、「脳卒中对策基本法」法制化運動がスタートした。2度の政権交代、東日本大震災などの影響で作業は難航した。2013年、「脳卒中对策を考える議員の会」が発足、2014年の参院厚労委員会で法案が発議されたものの、同年秋の衆院解散・総選挙で廃案になった。

この間、個別疾患の基本法案に対する批判、日本循環器学会(以下、日循)等からの申し入れもあり、2016年に本協会と日循とが事務局機能を分担する「脳卒中・循環器病対策基本法の成立を求める会」が発足した。以後、ホームページ開設、3度の国会集会、関連団体や各政党、議員への働きかけ等が精力的に行われ、本基本法成立に至った。

2. 本基本法の概要

本基本法の基本的施策は、①啓発と予防の推進、②発症時の搬送及び受け入れ医療機関体制整備、救命救急士等への研修機会の確保、③専門医療機関の整備、④後遺症を有する患者の生活の質の向上、⑤保健・医療・福祉サービス提供機関の連携協力体制整備、⑥保健・医療・福祉業務従事者の育成と質の向上、⑦情報の収集・提供体制整備、患者相談支援の推進、⑧研究推進である。附則として⑨失語症等の脳卒中後遺症を有する者への施策も明記された。

3. 今後の展開

現在、国(厚生労働省)に「循環器病対策推進協議会」が設置され、「循環器病対策推進基本計画」策定中である。2020年6~7月ごろ、本基本計画は閣議決定、公表される。その後、各都道府県で「循環器病対策推進計画」が策定され、2021年度には具体的施策が実施され始める見込みである。

日本神経学会は、「脳卒中对策基本法要綱案」策定段階から支援団体として、本基本法の成立に貢献した。今後の予防・啓発活動、急性期から維持期(生活期)の各段階での医療、患者・家族支援、研究開発、情報収集・提供の施策実施段階で、神経内科医の果たすべき役割は大きい。

【略歴】

1977年 九州大学医学部卒業、第二内科(尾前照雄教授)入局
'79年 国立循環器病センター内科レジデント
'82年 内科脳血管部門医師
'87年 同センター研究所
'89年 同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
2018年 定年退職、名誉院長。医療法人医誠会法人本部常務理事・臨床顧問。

所属学会等：日本脳卒中協会(理事長)、日本脳卒中学会(名誉会員、2017年第42回学術集會会長)、世界脳卒中機構(前理事、Fellow)、日本脳神経超音波学会(名誉会長)、日本循環器代術学会(名誉会員)、日本神経学会(名誉会員)、他

業績：原著約550編(英文420編)

受賞歴：2010年度公益信託美原脳血管障害研究振興基金「美原賞」受賞

S-20-2 「健康寿命の延伸等を図るための脳卒中、心臓病その他の循環器病に係る対策に関する基本法」の成立を受けて



○石上 晃子

国立循環器病研究センター 脳血管内科 / 研究振興部研究医療課

我が国において、循環器病は、悪性新生物に次ぐ主要な死亡原因かつ介護が必要となる主な原因のひとつであり、社会的な影響が大きい疾患群といえる。また、循環器病は、急性期には発症後早急に適切な治療を開始する必要があり、回復期、維持期にも再発や増悪を来しやすいといった特徴がある。これらから、循環器病には、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、循環器病の診療提供体制の在り方について議論を行い、平成29年7月に報告書がとりまとめられた。また、平成31年1月、「非感染性疾患対策に資する循環器病の診療情報の活用に関する検討会」を設置して議論を行い、令和元年7月に報告書がとりまとめられた。

このようななか、平成30年12月に、議員立法により、「健康寿命の延伸等を図るための脳卒中、心臓病その他の循環器病に係る対策に関する基本法」が成立し、令和元年12月1日に施行された。今後は、基本法に基づき、循環器病対策推進協議会の議論を踏まえて策定される循環器病対策推進基本計画をもとに、対策を進めていくこととなる。当課としては、引き続き関連団体等と連携しながら、予防や急性期から慢性期までの幅広い対策の推進に努めたい。

【略歴】

2007年 大阪医科大学 卒業
2007年 大阪医科大学附属病院 臨床研修医
2009年 国立循環器病研究センター(現 国立循環器病研究センター) 脳血管内科
2014年 大阪府済生会中津病院 神経内科
2016年 厚生労働省 健康局がん・疾病対策課
2017年 国立循環器病研究センター 脳血管内科/政策医療部
2019年 厚生労働省 健康局がん・疾病対策課 現在に至る

S-20-3 今求められていることは？：患者・家族支援の立場から



○竹川 英宏^{1,2}、豊田 章宏³、
秋山 美紀⁴、岡村 智教⁴、板橋 亮⁵、
中山 博文¹、山口 武典¹、峰松 一夫¹

¹ 日本脳卒中協会、² 獨協医科大学、

³ 労働者健康安全機構 中国労災病院、⁴ 慶応義塾大学、

⁵ 岩手医科大学

2018年12月10日に「健康寿命の延伸等を図るための脳卒中、心臓病その他の循環器病に係る対策に関する基本法(通称:脳卒中・循環器病対策基本法)」が成立し、2019年12月1日に施行された。本法の最大の目的は、日本国民の死亡と介護が必要となる主な原因である脳卒中・循環器病を予防し、健康寿命の延伸ならびに医療・介護の負担軽減を図ることである。では本法が規定する、脳卒中を発症した患者および介護者(家族)に向けた施策にはどのようなものがあるだろうか。

基本的施策の第15条には「後遺症を有する患者の福祉増進, 社会的活動への参加促進, 生活の質の維持向上」とあり、第18条1項には「保健, 医療及び福祉に関する情報収集と提供, 相談支援の推進」が記されている。これらの施策によって患者, 介護者の状況を改善するために取り組むべき課題について検討した結果, 患者, 介護者の社会参加や生活の質の向上を目指す上で制度と人材の問題があると考えられた。

制度の問題: ①回復期リハビリテーションの時間的制限; 失語症などの高次脳機能障害は発症後1年から2年かけて回復することも知られているが, 回復期リハビリテーション病院退院後は主に介護保険によるリハビリテーション治療となり, 十分な高次脳機能に対する治療が難しい。②維持期リハビリテーションの課題; 加齢に伴うADLの低下に対するメンテナンスケア入院・外来や, 短期的な入院リハビリテーション医療体制が構築されていない。③レスパイト入院体制の未整備; 介護者のQOLを向上させるためのレスパイト入院体制が整っていない。④相談支援のギャップ; 急性期から回復期への転院に際し, 一貫した相談支援が得られにくい。

人材の問題: ①在宅患者の相談支援; 在宅患者の相談支援は介護保険領域のケアマネージャーや障害者相談支援員が担当しているが, 医療ソーシャルワーカーと同等の量・質を備えた情報提供をできる人材が少ない。②就労支援の人材不足; 働き盛りの年代においては職場に復帰することが望ましいが, 就労支援の幅広い知識を持つ支援者が不足している。

本発表では, 日本脳卒中協会が行なった「患者・家族へのアンケート調査」を踏まえて, 患者・介護者(家族)の状況を改善するために本法によって取り組むべき課題について論ずる。

【略歴】

1998年 3月 獨協医科大学卒業
1998年 5月 獨協医科大学 神経内科 臨床研修医
2000年 4月 獨協医科大学 大学院 内科学(神経)入学
2004年 3月 獨協医科大学 大学院 内科学(神経)修了
2004年 4月 獨協医科大学 内科学(神経)講座 助手
2007年 4月 獨協医科大学 内科学(神経)講座 助教(職名変更)
2009年 4月 獨協医科大学 内科学(神経)講座 講師
2012年 4月 獨協医科大学 内科学(神経)講座 准教授
2014年 4月 獨協医科大学病院 超音波センター長(兼任, 現在に至る)
2018年 4月 獨協医科大学病院 脳卒中センター長(出向, 現在に至る)
2018年10月 獨協医科大学病院 脳卒中センター 教授(現在に至る)

S-20-4 日本神経学会の役割と課題



○橋本洋一郎

熊本市市民病院 神経内科

脳卒中と循環器病は「専門性」と「時間との闘い」の2つの面を両立させる形で対応しなければならない疾患である。両疾患の原因と予防策には共通点が非常に多く、いずれも発症直後の迅速な治療が改善の鍵となり、リハビリテーションや再発・重症化予防が患者の生活の質の改善に繋がり、診療の均てん化が必要である。

2016年12月に日本脳卒中学会と日本循環器学会が中心に「脳卒中と循環器病克服5ヵ年計画 ストップCVD(脳心血管病)健康長寿を達成するために」を発表した。2017年7月に厚生労働省より「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」について報告書がだされた。2018年12月に「健康寿命の延伸等を図るための脳卒中、心臓病その他の循環器病に係る対策に関する基本法」(脳卒中・循環器病対策基本法)が成立した。立法府、行政府、学会が三位一体となって脳卒中・循環器病対策のできる体制が整った。

日本神経学会の役割と課題は以下のようなことが考えられる。脳卒中に関しては日本脳卒中学会と日本脳卒中協会が今後も主導的役割を果たすことになる。この2つの団体での脳神経内科医が活躍できるような支援が必要である。日本脳卒中学会は基本診療科としては内科と脳神経外科を中心にリハビリテーション科、救急科、放射線科の医師による学会である。内科の主力は脳神経内科である。脳卒中の診療・教育・研究・社会の啓発に関して脳神経内科が内科的な役割を担わなければならない。日本循環器学会との連携も必要である。学会会員に日本脳卒中学会への入会、専門医取得を推奨する。脳卒中を専門とする場合は日本血管内治療学会への入会、専門医取得を勧める。脳神経内科の通常の研修を受ければ、脳卒中専門医までは取得可能な研修体制を構築する。なお脳神経外科では脳神経外科コンgresという教育の学会がある。脳卒中診療を行っている内科医へ日本神経学会への入会を勧める。基本法と克服5ヵ年計画についての会員への広報を行う。脳卒中の診療ではマンパワーが必要なため脳神経内科を目指す医師を増やす。地域の実情に応じて均てん化を図るとともに集約化も必要である。都道府県脳卒中対策推進委員会の内科の先生にしっかりと地域の実情を把握していただき、対策を練っていただきたい。立法府、行政府、学会の緊密な連携が必要であり、関わっている脳神経内科医への支援、連携、情報共有を行う。

【略歴】

1981年 鹿児島大学医学部 卒業
 1981年 熊本大学医学部 第一内科
 1984年 国立循環器病センター 内科 脳血管部門
 1987年 熊本大学医学部 第一内科 助手
 1993年 熊本市立熊本市市民病院 神経内科 医長
 1998年 同上 部長
 (1998年9月~12月ドイツのハイデルベルグ大学医学部神経内科)
 2011年 同上 診療部長
 2014年 同上 首席診療部長
 学 会
 日本神経学会(代議員、専門医、指導医)、日本脳卒中学会(理事、代議員、評議員、専門医)
 日本頭痛学会(理事、代議員、専門医、指導医)
 日本禁煙学会(理事、評議員、禁煙指導専門医、2015年会長)
 日本栓子検出と治療学会(理事、評議員、2005年会長)
 日本リハビリテーション医学会(代議員、専門医、指導責任者、2015年九州地方会会長)
 日本静脈経腸栄養学会(認定医、NST専門療法士認定教育施設指導医)
 日本プライマリ・ケア連合学会(認定医、指導医)
 日本内科学会(認定医、指導医)、日本心血管脳卒中学会(評議員)
 日本神経治療学会(評議員)、日本脳神経超音波学会(評議員)
 日本脳ドック学会(評議員)、医療マネジメント学会(評議員)

神経内科医が知っておきたい神経病理の基礎知識

座長：村山 繁雄 東京都健康長寿医療センター 神経内科・バイオリソースセンター・高齢者ブレインバンク・神経病理
高尾 昌樹 埼玉医科大学国際医療センター 神経内科・脳卒中内科

〈ねらい〉

神経病理は、臨床神経学における位置づけは、依然として重要である。しかし、近年は、神経病理自体に触れる機会が極端に減少していることから、とんでもない誤解がみられることもある。正しい知識は、患者さんの治療という観点からも重要であるので、基本的な病理所見に関して、あらためて見直そうとするもの。対象は、新人からベテランまでを広く設定する。

後援：日本神経病理学会

S-21-1 神経・筋病理

○村山 繁雄^{1,2}

¹ 東京都健康長寿医療センター 神経内科・バイオリソースセンター・高齢者ブレインバンク (神経病理)、² 大阪大学連合小児発達学研究所



神経・筋生検は、通常標本で病理学的に診断がつくのは血管炎、サルコイドーシス、アミロイドーシスで、神経生検は電顕検査、筋病理は凍結筋組織化学が国際標準である。神経内科医の関与として、生検を担当すること、神経症状による経過フォローが主務なので、病理学的理解は必須である。本講演では通常標本の病理をまず呈示する。

神経生検においては電顕標本が国際標準であり、厚切り標本が基準となる。神経外膜、周膜、内膜の順に血管を含む間質を評価する。ついで神経束間の所見差の有無、ミエリンオポイド、髄鞘の薄い線維、オニオンバルブ、小径有髄のクラスターの観察に続き、有髄線維密度、大径・小径線維比率の計測が必須となる。電子顕微鏡観察では基底膜、無髄線維の評価が対象となる。

筋生検においては筋生検凍結組織化学が国際標準であり、hamtoxylin eosin (H.E.)、Gomori Trichrome (GT)、NADH-TR染色が基本となる。ジストロフィン免疫染色、抗体三種としてHLA-ABC、CD8、C5bQは保険適用になるので、迅速診断が出来る施設では、ここまでは病理診断科で対応が可能である。H.E染色は基本であり、大小不同、中心核、間質の拡大、壊死、再生、細胞浸潤の有無が重要である。GT染色では間質の開大、細胞内異常構造物としてミトコンドリア異常に伴う赤色ぼろ線維、ネマリン小体、cysoplasmic body等の有無を確認する。NADH-TR染色はミトコンドリア内膜に存在する酵素で、ミトコンドリアは筋原線維に沿って整列しており、慢性筋肉疾患では筋原線維の配列が乱れ、筋原線維間網の乱れとして評価される。ターゲット線維、ターゲットイド線維、ringbinden、sarcooplasmic mass等は、いずれも意味がある。

ATP ase染色は以前は通常染色であったが、米国の筋肉ラボでははずされておらず、煩雑であることが大きな理由である。中央施設での対応で良い可能性がある。Type grouping, type specific atrophyを含め、小児疾患では必須である。

免疫染色は、筋炎疾患は上記三種は必須だが、他にも炎症評価に多くのマーカーがある。ジストロフィー関係ではパネル染色が必要である。

【略歴】

職歴：1979年 3月東京大学医学部医学科卒業。1979年 6月 東京大学医学部神経内科。

1985年11月 東京大学医学部神経病理。1988年 6月東京大学医学博士。「Pick病の免疫組織科学的・超微形態的研究」。1988年 7月米国ノースカロライナ大学チャペルヒル分校クリニカルフェロー。1991 米国ノースカロライナ州医師免許。1992年10月 東京大学医学部附属病院神経内科。1999年6月 東京都老人総合研究所神経病理部門室長。2013年4月 より機構改革で現職。

学会：日本神経病理学会理事、アジアオセアニア神経病理学会理事、国際神経病理学会副理事長、米国神経病理学会誌副編集長。

教職：大阪大学大学院常勤特任教授(内定)、脳科学研究科、徳島大学・広島大学・大阪市立大学・東京医科大学神経内科客員教授。

神経病理コンサルタント：国立国際医療研究センター、国立東京・下志津・沖縄病院・刀根山・静岡てんかん・広島西医療センター、虎ノ門・横浜労災病院・亀田総合・NTT東日本関東・近森・香川大学医学部附属病院。

S-21-2 神経内科医が知っておきたい神経病理の基礎知識 「脳腫瘍」



○西村 広健

川崎医科大学病理学

【はじめに】

脳腫瘍の中には、非腫瘍性神経疾患を思わせる臨床像/画像所見を呈するものもあり、神経内科診療において脳腫瘍の知識が必要となるものと考えられるが、現在脳腫瘍は膨大な数の組織型があり、病理所見のみならず遺伝子異常も含めた理解が必要で、脳腫瘍病理の全てを網羅することは困難である。また、病理診断に必要な・有用な免疫染色用の抗体も多岐にわたり使用されており、全てを理解することも難しい。今回は、知っておくと役に立つキーワードとして、脳腫瘍病理検索に有用となる代表的な免疫染色について紹介する。また逆に、非腫瘍性神経疾患であるものの、脳腫瘍の臨床像を呈する疾患にも注意が必要であり、代表的な疾患を提示する。脳腫瘍、非腫瘍性疾患いずれにおいても、脳生検による診断が必要となる場合には、生検部位の選択が難しいが、実際の症例を提示して問題点を共有したい。

【脳腫瘍病理検索に有用な免疫染色】

いわゆる「免疫染色」は、各種抗体を用いる病理学的検索法である。1) 神経膠腫の診断にはmIDH1, ATRX, p53が重要で、遺伝子検索のサロゲートマーカーとはならないとされているものの、実臨床では非常に有用である。グリオーマかグリオーマかの鑑別にも役に立つ場合があり得る。2) 脳悪性リンパ腫の多くはB-cell系統であり、診断にはCD20, CD79aが重要である。血管内リンパ腫(IVL)の検索には皮膚生検が有用で、特に老人性血管腫の生検がIVLの検出率が高い。3) 髄膜腫の良いマーカーとしてMUC4, SSTR2aが報告され、孤立性線維性腫瘍との鑑別についてSTAT6を含めて検索することで確診可能となった。

【脳腫瘍の臨床像を呈する非腫瘍性神経疾患】

代表的には感染症(トキソプラズマ, 進行性多巣性白質脳症), 脳血管障害(アミロイドアンギオパチー, 皮質下出血), 脱髄疾患などが遭遇する可能性が高く、注意が必要である。

【脳生検部位の選択】

生検部位に病変が含まれているかどうかの判断が最も難しく、術中病理検査以外に判断することは事実上不可能であるものの、病理検査でも判断が難しい症例が多く、簡単にはいれない。病理を含めた臨床各科における術前の情報共有がきわめて重要である。

【略歴】

所属は全て川崎医科大学 / 同附属病院
2001年 3月 川崎医科大学卒業, 2001年4月~ 附属病院 初期研修医
2003年 4月~ 病理学 臨床助教 / 病院病理部 シニアレジデント
2012年10月~ 附属病院 卒後臨床研修センター長補佐,
2013年3月 大学院 終了
2013年 4月~ 病理学 講師 / 病院病理部 医長

【専門領域】神経病理学(剖検脳, 末梢神経・筋生検), 胎盤病理学

【学会活動】日本病理学会, 日本神経病理学会, 日本神経病理学会中国四国地方会, 臨床神経病理懇話会, 日本筋学会, 日本胎盤学会など

S-21-3 神経変性疾患の病理



○高梨 雅史、服部 信孝

順天堂大学医学部 脳神経内科

神経病理学における"変性"とは、虚血、炎症、新生物など明らかな原因が特定されずに引き起こされる神経細胞脱落、アストログリオシスの現象である。

神経変性は中枢神経系いずれの部位でも起こり得るが、疾患ごとに変性を来す部位がある程度決まっており、それらの部位は解剖学的な系統に沿った連なりをしている。変性疾患と臨床病理学的に理解する上では病理学的な系統変性を理解することが重要である。

また神経変性の多くは疾患特異的な異常タンパクの凝集体が出現する。これらの異常タンパクの凝集が神経変性の病態に関与していることが推測され、近年神経変性疾患の分類はこれに基づき大きく変化をしている。

さらに、神経変性疾患病理を解剖学的系統変性とタンパク凝集を並列させて理解することは、現在神経変性疾患の進展病態として推測されている伝播(propagation)様式を考える上でも重要なことである。

本講演では神経変性疾患の病理について、各疾患を神経系統による分類と関連異常タンパクによる分類で対比し疾患と病理像の関連を理解できるようにlectureするとともに、異常凝集タンパク伝播に関連した解説をする。

【略歴】

1995年筑波大学医学専門学群卒業
1995年より順天堂大学脳神経内科医局入局
2003年順天堂大学大学院卒業、医学博士取得
2003年順天堂大学脳神経内科助手
2005年順天堂大学脳神経内科講師
2007年順天堂大学脳神経内科准教授
2014年順天堂大学脳神経内科医局長
2016年順天堂大学越谷病院脳神経内科先任准教授
2019年順天堂大学脳神経内科先任准教授

所属学会

日本内科学会
日本神経学会
日本神経病理学会
日本認知症学会

資格・役職

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
日本神経病理学会評議員
日本認知症学会専門医

S-21-4 脳血管疾患の神経病理

○高尾 昌樹

埼玉医科大学国際医療センター 神経内科・脳卒中内科



近年、脳血管疾患の病理所見を直接見る機会が減少したが、代表的な疾患の病理所見を把握しておくことは、治療に携わる上でも重要である。ここでは、脳血管疾患のなかで、脳梗塞と脳出血の基本的な病理所見をまとめる。脳梗塞急性期8時間程までは、肉眼的には明らかな所見は指摘できない。しかし、皮質と白質との境界が不明瞭になる場合がある。24~48時間すると、脳腫脹(脳浮腫による)、梗塞範囲の色調変化がみられる。顕微鏡観察下では、急性期脳梗塞の病変にある神経細胞は、ヘマトキシリン・エオジン染色(HE染色)で、神経細胞の細胞質が好酸性を呈し核は濃縮する。アテローム血栓性梗塞は、内頸動脈や中大脳動脈起始部などに、アテローム性動脈硬化がみられる。血管壁には、脂質の沈着、出血、石灰化がみられ内膜は肥厚する。ラクナ梗塞は脳基底核や脳幹の穿通枝が閉塞して生じ、後述する高血圧性脳出血との関連がある。心原性脳塞栓症は、非弁膜性心房細動に起因するものが多い。高齢者における大動脈弁狭窄症において、大動脈弁に付着する血栓が塞栓源となることもある。血栓以外では、心臓の粘液腫、長管骨の骨折などに伴う脂肪塞栓、あるいはカテーテル操作中の空気塞栓などもある。したがって、病理解剖によって、塞栓源が推定できることもある。高血圧性脳出血においては、小動脈の中膜壊死を背景とする血管破綻がよく知られているが、微小な動脈瘤が原因となることもある。前者の血管病理に関しては、ラクナ梗塞の原因にもなると考えられる。嚢状動脈瘤の破綻によるくも膜下出血では、瘤の壁は平滑筋層が消失し菲薄化している。椎骨動脈などにみられる解離性動脈瘤による出血では、内弾性板と平滑筋層が破綻し、血腫が血管内腔から外膜側へ進展している所見がみられる。上記以外、頭部外傷、遺伝性疾患であるCADASILやCARASILなども簡潔に呈示する予定である。

【略歴】

1990 (平成 2)年 3月 慶應義塾大学医学部卒業
 1992 (平成 4)年 4月 水戸赤十字病院内科
 1994 (平成 6)年 6月 慶應義塾大学医学部助手(専修医)(内科学)
 (神経内科)
 1999 (平成11)年11月 米国インディアナ大学リサーチフェロー
 2005 (平成17)年 2月 財団法人脳血管研究所美原記念病院 部長(神経内科)
 2005 (平成17)年 7月 慶應義塾大学専任講師(医学部内科学)
 2006 (平成18)年 5月 慶應義塾大学専任講師(法医学教室)
 2007 (平成19)年10月 財団法人脳血管研究所講師
 2010 (平成22)年 9月 東京都健康長寿医療センター・専門研究部長
 2013 (平成25)年 4月 東京都健康長寿医療センター・研究部長
 2014 (平成26)年11月 埼玉医科大学国際医療センター 神経内科・脳卒中内科 教授
 2015 (平成27)年 4月 同 神経内科・脳卒中内科 教授・診療部長
 (現在に至る)

Latest Advances in the Treatment of Ischemic Stroke

Chairs : Kazuo Kitagawa

Department of Neurology, Tokyo Women's Medical University

Toru Yamashita

Department of Neurology, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences

《Objective》

Advances in endovascular treatment, there is a number of topics including prevention of ischemia reperfusion injury, neuroprotection therapy, cell transplantation therapy, in the field of cerebral ischemic pathological mechanism. In this symposium, we focus on modulation of post-stroke inflammation, promoting collateral circulation and cell replacement therapies, discussing the future applications of in post-stroke patients.

S-22-1 Therapeutic strategies modulating post-stroke inflammation



○ Takashi Shichita

Stroke Renaissance Project, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, Japan

Inflammation is an essential step for the ischemic stroke pathologies. Since the brain is a principally sterile organ, post-ischemic inflammation will be triggered by endogenous molecules (DAMPs: damage-associated molecular patterns) released from dying brain cells. High mobility group box 1 (HMGB1), peroxiredoxin (PRX), and DJ-1 proteins have been identified as DAMPs in the ischemic brain tissue. HMGB1 promotes the disruption of the blood-brain barrier; on the other hand, PRX and DJ-1 directly activate infiltrating macrophage/neutrophil to induce the production of inflammatory cytokines through the stimulation of Toll-like receptor 2 (TLR2) and TLR4. Both the extracellular release of PRX and the number of infiltrating myeloid cells reach the peak within 1 to 3 days after the ischemic stroke onset and thereafter they decrease, suggesting that the cerebral post-ischemic inflammation will be resolved by some specific molecular mechanisms.

We have clarified the molecular mechanism for the clearance of DAMPs from the ischemic brain. Using myeloid cell lines with random mutagenesis method, MSR1 and Mafk can be identified as key factors for DAMP clearance. MSR1 expression levels in infiltrating mononuclear phagocytes increase from day 1 to day 3 after stroke onset, which is dependent on Mafk. These MSR1-high mononuclear phagocytes remove DAMPs efficiently and produce a neurotrophic factor, IGF-1 for neural repair. The deficiency of Msr1 or Mafk in infiltrating immune cells resulted in the exacerbation of inflammation and neuronal cell death after ischemic stroke.

Thus, DAMPs regulate not only the induction but also the resolution of cerebral post-ischemic inflammation. The novel neuroprotective strategy for ischemic stroke can be developed by accelerating the endogenous pro-resolving mechanisms to prevent the excess inflammatory responses.

[Curriculum Vitae]

Education:

2004 M.D. Faculty of Medicine, Kyushu University
2010 Ph.D. Department of Medicine and Clinical Science, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

Appointment:

2004-2007 Resident Departments of Cerebrovascular disease, Kyushu Medical Center, Cerebrovascular center
2011- Researcher Precursory Research for Embryonic Science and Technology (PRESTO), Japan Science and Technology Agency
2015- Lecturer Department of Microbiology and Immunology, School of Medicine, Keio University
2017- Project Leader Stroke Renaissance Project, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science

S-22-2 Therapeutic strategies promoting collateral circulation

○ Satoru Ishibashi

Department of Neurology, Tokyo Medical and Dental University Hospital, Japan

In acute ischemic stroke, collateral circulation plays an important role in maintaining blood flow to the tissue that is at risk of progressing into ischemia. Well-developed collateral circulation is reported to be associated with smaller infarct volume and better long-term neurological outcome, independent of the re-canalization status of the occluded cerebral arteries.

The leptomeningeal collateral circulation is an arterial network on the surface of the brain that connects branches of the anterior, middle and posterior cerebral arteries. In the setting of severe stenosis or occlusion of major cerebral arteries, the fluid shear stress (FSS) is increased in these leptomeningeal arteries between the territories of stenotic/occluded arteries and those fed by surrounding intact arteries. This increased FSS results in the formation of well-developed collateral arteries due to the proliferation of endothelial and smooth muscle cells, which seems to be prompted by some cytokines, vascular trophic factors, or inflammatory cells.

Contrary to the belief that collateral vessels develop over time in chronic stenotic condition, there exists a phenomenon that collateral circulation develops immediately in acute occlusion of the major cerebral arteries and it also seems to be triggered by FSS. The mechanosensing proteins on endothelial cells sense the physiological forces including FSS, and stimulate down-stream signaling pathway, which in turn, rapid dilation of leptomeningeal collateral arteries. This acute development of collateral circulation is believed to be a target of novel therapeutics in acute ischemic stroke. We introduce basic mechanisms of chronic and acute collateral development in the setting of cerebral perfusion failure, and refer our recent attempt in enhancing acute collateral circulation after ischemic stroke by modulating sphingosine-1-phosphate receptor 1 signaling, which is a known FSS mechanosensing protein.

[Curriculum Vitae]

2018- Associate Professor, Dpt of Neurology, Tokyo Medical and Dental University (TMDU), Tokyo, Japan
 2016- Junior Associate Professor, Dpt of Neurology, TMDU
 2008- Assistant Professor, Dpt of Neurology, TMDU
 2006- Visiting Fellow, Stroke Branch, NINDS, NIH, Bethesda, USA
 2006- Assistant Professor, Dpt of Neurology, TMDU
 2005- Postdoctoral Fellow (PD2), The Japan Society for the promotion of Science
 2001- Graduate student, Dpt of Neurology and Neurological Science, Graduate School of Medicine, TMDU
 2000- Chief Resident, Dpt of Neurology, Tokyo Medical and Dental University Hospital, TMDU
 1998- Chief Resident, Division of Neurology, Asahi General Hospital
 1997- Resident, Division of Internal Medicine, Yokosuka Kyosai Hospital
 1996- Resident, Dpt of Neurology, Tokyo Medical and Dental University Hospital, TMDU
 Education
 1996 M.D. Department of Medicine, Gunma University, Gunma, Japan
 2005 Ph.D. Tokyo Medical and Dental University

S-22-3 Muse Cell Therapy for Cerebral Ischemia○ Kuniyasu Niizuma^{1,2,3},
Teiji Tominaga³

¹ Department of Neurosurgical Engineering and Translational Neuroscience, Graduate School of Biomedical Engineering, Tohoku University, Japan, ² Department of Neurosurgical Engineering and Translational Neuroscience, Tohoku University Graduate School of Medicine, Japan, ³ Department of Neurosurgery, Tohoku University Graduate School of Medicine, Japan

Multilineage-differentiating stress enduring (Muse) cells which are endogenous non-tumorigenic stem cells exhibiting pluripotency, collectable as pluripotent surface marker, SSEA-3, from various kinds of sources such as the bone marrow (BM), peripheral blood, and connective tissue. While their proliferative activity is not exponential, their doubling time is ~1.3 day/cell division, and therefore, clinical scale is available in Muse cells. After transplantation, Muse cells recognize and migrate to the injured site through SIP-SIP receptor 2 signaling, and repair the tissue, delivering functional and structural regeneration. Based on these unique properties, the simple strategy; collect Muse cells by SSEA-3, expand them and treat patients by systemic administration, rendering gene introduction and/or induction into purposive cells in cell processing center unnecessary, is available. We reported that Muse cells not only preferentially integrated into damaged area, but they also spontaneously differentiated into neuronal cells, extended neurites from the cortex into the spinal cord that reformed synapses with host neurons and conducted the reconstruction of pyramidal tract with pyramidal decussation as well as the sensory circuit after middle cerebral artery occlusion in rats. They also repaired neural circuits and improved neural function after subcortical infarction in rats in the subacute phase. Clinical grade Muse cell-based product CL2020 also demonstrated to improve neurological functions after mouse subcortical infarction. CL2020 was intravenously administered at the subacute phase (9±1 days) or chronic phase (30±1 days), and the treated animals showed stable functional recovery. After verifying the proof-of concept, we have launched a phase II clinical trial for subacute brain infarction.

We will present our development of Muse cell therapy for cerebral ischemia.

[Curriculum Vitae]

Education
 1997-2003 M.D., Tohoku University School of Medicine
 2005-2009 Ph.D., Tohoku University Graduate School of Medicine
 Postgraduate Training and Fellowship Appointments
 2003-2010 Resident in Neurosurgery, Tohoku University (Japan)
 2006-2009 Postdoctoral Fellow, Department of Neurosurgery, Stanford University School of Medicine (Stanford, USA)
 Faculty Appointments
 2010 Assistant Professor, Department of Neurosurgery, Tohoku University Graduate School of Medicine
 2012 Clinical Associate Professor, Department of Neurosurgery, Tohoku University Graduate School of Medicine
 2014 Assistant Professor, Department of Neurosurgery, Tohoku University Graduate School of Medicine
 2017 Lecturer, Department of Neurosurgery, Tohoku University Graduate School of Medicine
 2018-Present Professor, Department of Neurosurgical Engineering and Translational Neuroscience, Graduate School of Biomedical Engineering, Tohoku University

S-22-4 iN cell therapy for cerebral ischemia

○ Toru Yamashita, Koji Abe

Department of Neurology, Okayama
University Graduate School of Medicine, Dentistry and
Pharmaceutical Sciences, Japan

Somatic cells including intracerebral glial cells can be directly converted into induced neuronal cells (iNc) by enforced specific transcriptional factors. Recently, we reported in vivo direct reprogramming by enforced transcriptional factors (Ascl1, Sox2 and NeuroD1) in the post-stroke mouse brain. The reprogrammed cells first expressed neuronal progenitor marker Dcx, then expressed mature neuronal marker NeuN, accompanied with morphological changes including long processes and synapse-like structures.

The present study provides a future novel self-repair strategy for ischemic stroke with beneficial modifications of inducer-suppressor balance.

[Curriculum Vitae]

Education:

- 2001 M.D. Okayama University Medical School, Okayama, Japan
2006 Ph.D. Graduate School of Medicine, Okayama University, Okayama, Japan (Prof. Koji Abe)

Appointments:

- 2001-02 Resident, Okayama University Hospital
2002-03 Resident, National Hospital Organization Okayama Medical Center
2003-06 Research fellow, Department of Physiology, Keio University School of Medicine
2006-09 Physician, Department of Neurology, Okayama University Hospital
2009-12 Postdoctoral Scientist, Columbia University, New York, USA
2012-9 Assistant Professor, Department of Neurology, Okayama University Medical School
2013-9 Senior Assistant Prof., Department of Neurology, Okayama University Medical School

Awards:

- 2010 The Japan Stroke Society Young Scholar's Award
2010 Okayama Medical Association Award

神経疾患の新しい臨床症状評価・診断法

座長：寺尾 安生 杏林大学医学部 病態生理学教室
長峯 隆 札幌医科大学医学部神経科学講座

〈ねらい〉

本シンポジウムでは神経学的診察や従来の電気生理学的な検査法だけでは評価が困難な、それにもかかわらず臨床的に重要な病態の評価やそれに基づいた診断法についてお話しいただく。「小脳運動失調症の定量的評価と臨床への応用」では診察だけでは難しい小脳症状の客観的・定量的な評価方法を、「神経疾患の歩行解析」では簡便ながら神経疾患患者に広く応用できる詳細な定量的歩行解析法を、「ビデオによる嚥下障害の解析」では体表からの臨床的観察では難しい嚥下障害のビデオを用いた解析についてお話しいただく。「脊髄脳磁計による脊髄伝導の診断」では脊髄機能の非侵襲的な新しい評価法についてご紹介いただく。いずれも最新の臨床生理学的なアプローチで神経疾患の病態や診断に迫るものであり、日常診療に関わる神経内科医にも十分役立つ最新知見が得られると思われる。

S-23-1 小脳運動失調症の定量的評価と臨床への応用



○寛 慎治¹、本多 武尊¹、
李 鍾昊²、三苦 博³、
Mario Manto⁴、水澤 英洋⁵

¹ 東京都医学総合研究所、² 公立小松大学、³ 東京医科大学、
⁴ モンス大学、⁵ 国立精神・神経医療研究センター

Scale for the assessment and rating of ataxia (SARA) (Schmitz-Hübsch et al., 2010) は運動失調症の評価に最もよく用いられている簡便な指標である。しかし現行のSARAには量子化誤差と感度不足の2つの問題がある。量子化誤差は判定をスコア化する際に生じる。例えば鼻指試験では振戦の振幅の2cmと5cmにスコアの分岐点がある。分岐点を越すか否かの判断は少なくとも1mmの精度が必要であるが、目視ではcm単位が限界であり、スコア1点の信頼性は高くない。その他の項目も同様である。2番目の問題はSARAの低感度である。脊髄小脳変性症では総スコアが年平均たった1点しか変化しない (Jacobi et al., Lancet Neurol, 2015)。これは上述の1項目の誤差にすぎずS/N比が極めて低い。現状では、仮に有効な治療法が登場しても「効果なし」と誤判定される可能性が高い。SARAの感度を高め、治療効果の検出感度を高める対策が喫緊の課題である。

そこで我々は、SARAの動き計測のデジタル化に取り組んできた。いまや運動をデジタル計測することは容易であり、SARAと異なる新規の評価方法を提案する先行研究も多い。しかし我々はSARAの計測・評価のみをデジタル化し、互換性にこだわる。それが臨床での評価法の断絶を回避し、導入の利点になると考えるからである。なお、開発に当たり市販のセンサー (Kinect ver2) を活用して低コストでの高精度化を実現し、普及にも配慮した。

しかしデジタル化がゴールではない。小脳機能を総合的に評価するには、各項目は独立した機能を評価することが理想である。しかし現行のSARAには「指追い試験」と「鼻指試験」のような類似項目が含まれる。データサイエンスの観点からより合理的な次世代のSARAをデザインするためには8項目間の独立性の分析が欠かせない。

本シンポジウムでは我々のSARAのデジタル化の現状について報告し、より発展的な小脳機能評価についても紹介したい。

【略歴】

1986年3月 東京医科歯科大学医学部医学科卒業
1990年3月 東京医科歯科大学大学院医学研究科修了(医学博士)
1990年4月～1999年4月 東京医科歯科大学医学部助手(篠田義一教授)
1996年8月～1999年4月 ニューヨーク州立大学医学部ポスドク(Peter Strick教授)
1999年5月～2001年3月 科学技術振興事業団戦略的基礎研究推進事業 研究員
2001年4月～2004年12月 東北大学大学院・生命科学研究所・助教
2005年1月～2011年3月 東京都神経科学総合研究所・認知行動研究部門・部門長
2011年4月～ 東京都医学総合研究所(移転改組)・運動障害プロジェクト・プロジェクトリーダー 現在に至る
専門： 運動感覚システムの神経生理学・臨床神経生理学
所属学会：日本生理学会、日本神経科学学会、Society for Neuroscience (米国)、日本神経学会、日本臨床神経生理学会

S-23-2 神経変性疾患の歩行解析

○三苦 博

東京医科大学 医学教育学分野



変性疾患等による歩行障害は、主に10mの歩行を対象にして解析され、また、その指標も、歩行速度、歩行周期・率、歩幅・歩隔、両脚支持期などが用いられてきた。しかし、10m歩行は注意度による影響を受け、日常の歩行障害とは必ずしも相関しない。また、これらの指標はいずれも障害部位特異的な変化を反映するものではなく、非特異的な変化を示すものである。したがって、「日常生活の歩行における障害部位特異的(基底核、小脳等)な指標」を抽出するアルゴリズムが求められている。我々は、加速度計を内蔵した計測器を用いて、歩行加速度を抽出し、その歩行加速度-周期曲線を計算するアルゴリズムを開発してきた。その結果、1) パーキンソン病では歩行加速度-周期曲線の変動幅が減少し、dynamic rangeの狭小化が起きること、2) アルツハイマー病では歩行加速度-周期曲線は正常なもの、その切り替えモードが障害を受け、注意・認知機能の障害を反映していることが明らかとなった。また、小脳失調症では、予測機能の障害も示唆されている。以上から、日常歩行の歩行加速度-周期曲線の変化を検討することで、障害部位特異的病態が明らかになることが示唆された。

【略歴】

1985年 3月 東京医科歯科大学医学部卒業
 1989年 3月 東京医科歯科大学大学院医学研究科修了(生理学)
 1990年 4月 - 1995年 7月 東京医科歯科大学医学部神経内科 医員
 及び関連病院
 1995年 8月 - 1999年 8月 三菱化学生命科学研究所 研究員
 1999年 9月 - 2009年 7月 みとま神経内科 院長
 2006年11月 - 2016年11月 東京医科大学 医学教育学分野 兼任教授
 2016年12月 - 2018年 7月 東京医科大学 医学教育推進センター
 教授
 2017年 1月 - 東京医科大学 医学教育推進センター センター長
 2018年 8月 - 東京医科大学 医学教育学分野 主任教授

S-23-3 ビデオによる神経疾患の嚥下機能解析

○平野 牧人

近畿大学医学部 脳神経内科



嚥下障害は、誤嚥性肺炎、窒息、栄養障害の原因となるため、多くの神経筋疾患の死因につながる重要な徴候である。例えば、パーキンソン病の死因は、50%以上が嚥下障害に関連する。嚥下機能は、臨床評価項目としても重要であり、球脊髄性筋萎縮症へのリユプロレリン臨床試験では、嚥下機能で有意な治療効果がみられた。これほど重要な徴候であるにもかかわらず、問診やアンケートによるスコア化では、嚥下障害を確実にとらえることは容易ではない。特に、不顕性誤嚥(むせのない誤嚥)を呈する場合には、患者本人や家族が誤嚥に気づかないことがある。この不顕性誤嚥は、パーキンソン病や関連疾患に多いとされているが、筋萎縮性側索硬化症(ALS)や重症筋無力症でもしばしば報告されている。嚥下の精密検査として耳鼻咽喉科医がしばしば行う嚥下内視鏡検査は、ベッドサイドでも行え、咽喉頭の状態を直接検査できるが、口腔期や食道期などの状態は分からない。また、咽頭期でも、嚥下反射で咽頭が収縮すると、カメラが粘膜面に近接して観察画面が見えなくなるホワイトアウトが生じるため、誤嚥の瞬間や程度を正確には把握できないことがある。もう一つの精密検査である嚥下造影(VF)では、透視下で造影剤を嚥下して、口腔・咽頭・食道期の全てを観察でき、ビデオで録画するので後日詳細に解析が可能となる優れた検査方法である。嚥下障害を総合的に診断可能で、誤嚥量も観察できる。ただし、被ばくの問題や、指示による嚥下であるために日常の状態を示していない可能性も考慮する必要がある。ここでは、VFの正常所見を用いて、嚥下機能を概説後、種々の神経筋疾患の評価と治療前後での所見を、わかりやすく解説する。また、評価の半定量方法として摂食嚥下リハビリテーション学会推奨の方法や国際尺度であるDysphagia Outcome and Severity Scale (DOSS)、定量方法として、口腔通過時間や咽頭通過時間を中心に説明する。疾患としては、ALS、特に、最近私たちがその存在を発表し、病理学的確診例も見出した脊髄小脳萎縮症8型の原因遺伝子ATXN8OSに関連するALS、皮質下梗塞と白質脳症を伴う常染色体優性脳動脈症(CADASIL)、パーキンソン病および関連疾患、脊髄小脳変性症のVF動画を紹介し、最新の知見や治療効果等も併せて提供する。

【略歴】

平成 2年 大阪大学医学部卒業
 同年 大阪大学第二内科 研修医
 平成 3年 東京大学神経内科 研究員
 平成 5年 大阪大学神経内科学大学院
 平成11年4月 米国ノースウェスタン大学(シカゴ) 神経内科 留学
 平成14年4月 奈良県立医科大学助手
 平成15年1月 同 講師
 平成17年4月 同 助教授/准教授
 平成22年4月 近畿大学医学部堺病院 神経内科准教授
 平成25年2月 近畿大学医学部 神経内科准教授兼任
 平成29年4月 近畿大学医学部 神経内科准教授
 難病患者在宅医療支援センター 副センター長 現在に至る

S-23-4 神経磁界計測による脊髄・末梢神経の伝導診断



○川端 茂徳¹、赤座 実穂²、
橋本 淳³、佐々木 亨³、
宮野 由貴⁵、渡部 泰士^{3,5}、関原 謙介¹、
星野 優子¹、足立 善昭⁴、大川 淳³

¹東京医科歯科大学病院 先端技術医療応用学講座、²東京医科歯科大学大学院 呼吸器神経系解析学分野、
³東京医科歯科大学大学院 整形外科学、⁴金沢工業大学 先端電子技術応用研究所、⁵株式会社リコー

神経磁界計測は神経の電気活動により発生する磁界を体表から測定し逆算することで、神経活動を単純X線やMRI画像に重ね合わせ表示できる次世代の電気生理学的検査法である。脳分野では脳磁計として既に臨床応用されているが、脊髄・末梢神経については技術的な課題があり、これまで臨床応用は困難だった。我々は1999年から脊髄・末梢神経用の磁界計測装置および信号解析法の開発をおこない、近年臨床応用が可能なレベルに近づいてきた。

神経の局所の伝導障害の診断には、神経走行に沿って電極を設置し神経誘発電位を測定するインチング法が有用であるが、従来の電位計測では周囲組織の電気抵抗の影響を強く受けるため、神経走行が浅い部位、もしくは手術中に神経近傍に電極を設置することでしか検査することができない。一方、神経の電気活動により発生する磁界は生体組織の影響を受けない。この磁界を体外から測定し、発生源の電流を逆に計算することで、体の深部かつ骨組織の中にある脊髄でさえ、神経電気活動をインチング法同様に詳細に評価することができる。

我々はこれまでに金沢工業大学、株式会社リコーと共同開発中の超伝導量子干渉素子センサを用いた132ch生体磁気計測装置を用いて、健常者の末梢神経刺激後に、頸椎での脊髄・神経根、腰椎での馬尾・神経根および、腕神経叢、手根管の神経電気活動を可視化できることを報告してきた。現在、頸髄症、腰部神経根症、手根管症候群、肘部管症候群の患者の測定をおこない、神経磁界計測の有用性を検討している。まだデータ収集中ではあるが、神経信号が減弱している患者群においても、ほとんどの症例で神経磁界の検出が可能であり、診断に有用な神経機能情報が取得できている。頸椎・腰椎疾患の神経伝導障害部位を診断できる装置はこれまでになく、有用であるのは間違いないが、手根管症候群や肘部管症候群において、従来のMCV, SCVなどの神経伝導検査で正常とされた症例でも磁界計測では局所的な伝導遅延を検出できる例があり、感度の高い検査法として期待している。

脊髄磁界・神経磁界は、これまで評価できなかった深部の神経機能情報を形態画像に融合できる革新的な検査法である。無侵襲であることから、神経障害の部位診断のみならず、病態解明や治療法の効果判定など、神経疾患医療に幅広く貢献することが期待される。

【略歴】

学歴	平成5年 3月 東京医科歯科大学医学部卒業	平成27年 4月 東京医科歯科大学先端技術医療応用学講座 特任教授
	平成10年 4月 東京医科歯科大学大学院医学系研究科入学	専門 脊椎外科、脊髄・神経機能診断
	平成14年 3月 東京医科歯科大学大学院医学系研究科卒業	所属学会及び役職等 日本整形外科学会 財務委員会 委員長 脊椎脊髄病委員会委員
職歴	平成5年 5月 東京医科歯科大学整形外科入局	日本脊椎脊髄病学会 脊髄モニタリングワーキンググループメン
	平成15年 1月 東京医科歯科大学整形外科助手	パー
	平成15年10月 ドイツ、マグデブルグ大学 clinical fellow	日本臨床神経生理学会 専門制度委員会委員
	平成23年 6月 東京医科歯科大学整形外科講師	試験委員会委員 術中脳脊髄モニタリング委員会委員

いつまで治療を続けるのか?

座長：深浦 彦彰 埼玉医科大学 総合医療センター 神経内科
鈴木千恵子 弘前大学医学部脳神経内科

〈ねらい〉

神経疾患の患者の治療は、いつまで、そしてどのように継続することが必要なのか? 病態の時間軸における変化に患者の治療選択の意思は反映されているのか。若年発症の免疫性神経疾患 (MG, MS, NMOなど) は、免疫抑制薬や疾患修飾薬の早期治療開始が疾患の進行予防や患者QOLを維持するため重要だが、罹病期間が長くなり疾患活動性が低下した時点では治療の変更や中止は病態生理学的にも必要なのか? 高齢で発症する神経変性疾患 (パーキンソン病など) や認知症は、病状をコントロールする薬剤治療が継続して行なわれるが、病状が進行してベッド上での時間が多くなった段階ではどのような治療戦略が必要なのか? 一方、ALSなど有効な治療方法が未開発の疾患では、がん患者治療に準じた緩和ケアなど終末期医療が必要なのではないのか? 脳血管障害の発症と再発予防では抗凝薬・抗血小板薬が用いられる。高齢化に伴い腎機能、肝機能が低下した時点では、治療目標や治療戦略の変更は必要なのか? 1) 基本的治療プラットフォームが異なる4つの疾患の治療戦略を見える化。2) shared decision making など患者の治療選択権尊重への配慮。3) 少子高齢化の日本で限られた医療資源の現実的な分配。3点を中心に神経疾患の治療のあり方をアップデートする。

S-24-1 多発性硬化に、いつまで疾患修飾薬の治療を続けるのか?



○清水 優子

東京女子医科大学病院 脳神経内科

多発性硬化症 (multiple sclerosis:MS) の患者に疾患修飾薬 (disease modifying drug:DMD) の必要性を説明した際に「治療が必要なことはよくわかりました。でも、いつまで治療を続けるのですか?」という質問をうけることはよく経験する。そして、我々医療従事者も、DMDを開始し、長年にわたり臨床症状やMRI画像診断において再発はなく、EDSSで低スコアを維持し、治療効果が認められている患者に対して、「いつまでDMDを続けられればいいのか?」という疑問が生じ、明確な回答がないことを実感する。

日常臨床で、一時的にDMDが中断になる理由は、有害事象 (PML含む)、拳児希望、もしくは妊娠が判明、他のDMDへの変更、自己中断、経済的な問題、があげられる。また、DMDで治療効果が得られない、病状が進行する場合はDMD中止も検討される。

近年、欧米ではMS患者1人あたりのDMDに年間10,000~50,000ユーロの医療費がかかっており、医療経済的観点から「いつまでDMDを続けるのか?」という問題が上がり「患者の予後を考慮したエビデンスに基づくDMD中止」について、検討が行われている。

その取り組みとして、DMD中止の年齢に関する研究が報告されている。DMDの治験では、ほとんどの患者対象年齢は55歳以下で、治験にエントリーしたMS患者の平均年齢は50歳未満であった。MSBaseでは、注射薬DMDの検討を行い、DMDを中止した平均年齢45歳の患者群は、DMD継続群と比較し、再発リスクは高くならなかったが、若干進行した。また、ナタリズマブ休業による解析では、臨床経過やMRIによる疾患活動性が確認され本剤を再開したMS患者の平均年齢は50歳以下であった。Hua LHらは、60歳以上のMS患者でDMD中止について後ろ向き観察研究を行い、その結果60歳以上のMS患者では、DMD中止が継続できたと報告している。

DMD中止において、年齢を考慮する根拠は、加齢に伴い悪性腫瘍、糖尿病、高血圧、感染症、JCV陽性のリスクが生じること、そしてフィンゴリド、フマル酸ジメチルによるPMLは50歳以上が多い、などである。

現時点で、「DMD中止のエビデンス」について、確立していないが、「55歳~60歳以上の年齢」は、その指標になる可能性がある。欧米では、DMDを中止した再発寛解型および二次進行型MS患者を対象とした無作為コントロール臨床試験が行われている。

「MS患者に、いつまでDMDを続けるのか?」について、海外の動向と最新知見を述べたいと思います。

【略歴】

1987年3月 東京女子医科大学医学部卒業
1987年5月 同 神経内科学教室入局
1991年6月 同 神経内科 助手
1992年2月~1993年12月 米国Cornell大学医学部North Shore研究所リウマチ・アレルギー臨床免疫学教室Research fellowとして研究留学
1994年3月 医学博士学位取得
2005年5月~2007年4月 東京都板橋中央総合病院 神経内科部長
2007年8月 東京女子医科大学神経内科講師
2012年5月 同 准教授
2013年4月 上智大学大学院外国語学科研究科言語学専攻非常勤講師 兼務
2018年8月 東京女子医科大学脳神経内科特命担当教授
現在に至る

9月1日(火) 9:00 ~ 10:30

第09会場(岡山県医師会館 4F 402会議室)

S-24-2 Late stageのパーキンソン病診療



○前田 哲也

岩手医科大学医学部内科学講座脳神経内科・老年科分野

パーキンソン病の運動症状に対する治療をいつまで続けるべきであろうか。歴史的にドパミン補充療法が開発される以前のパーキンソン病は、重症化および死亡率は発症5年以内の早期でも約30%、10年では60%、15年では80%にも上るほど、予後不良な疾患であった。薬物療法が充実している現代からは想像できない数字である。1960年前後の当時、パーキンソン病治療はむしろ如何に生命予後を改善するかが最大の課題であったが、生命予後は改善され日常生活動作も長期に維持が可能となった現代では、逆に本シンポジウムのような命題が治療の現実となりうる。進行期パーキンソン病で治療抵抗性かつ頻度の増加する転倒、幻視、認知症、施設入所といったマイルストーンについて、英国ブレインバンクの剖検症例で後方視的に検討した研究が報告されている。おおよそ全てのマイルストーンは死亡5年前頃から増え始めることが明らかにされ、進行期のその先にある臨床病期としてlate stageが提唱されるに至った。薬物療法への反応性が低下するためADL重視の治療方針からより安全な生活を求め、QOL重視へと舵取りをする時期と捉えられる。あるいは既に転倒、骨折などによりADL低下が著しい患者や、順調な治療経過ゆえに超高齢化してゆく長期罹患患者、発症年齢自体が超高齢の患者の増加、認知症を発症したあるいは既に発症しながらにパーキンソン病を発症する患者などはその経過自体がlate stageと捉えざるをえないこともある。患者を抱える家族の側にも問題があり、核家族化による独居老人の増加と若い世代の介護の手の不足を背景に生じる経済的な問題は高額な薬物療法はもとより施設入所費用の継続にも支障を来すこととなる。こうした問題を背景とした医療費負担の現実、さらに実際のADLレベルとの費用対効果など、治療の継続には患者個々に多様な問題が存在するものと思われる。本講演ではlate stageの診療に対して、幾つかの論点をあげて議論したいと考えている。

【略歴】

学歴
1993年 弘前大学医学部卒業
1997年 弘前大学大学院医学研究科修了、博士(医学)取得
研究歴
1993年 弘前大学医学部第三内科および附属脳神経疾患研究施設臨床神経部門
2001年 滋賀医科大学解剖学第一講座
2002年 弘前大学医学部附属病院第三内科 助手
2003年 秋田県立脳血管研究センター 神経内科
2006年 同 神経内科診療科長
2009年 同 神経内科診療部部長
2016年 岩手医科大学医学部内科学講座神経内科・老年科分野 特任准教授
2019年 同 教授

S-24-3 ALSの終末期はどこまで治療するのか



○萩野美恵子

国際医療福祉大学病院 医学教育統括センター

現代はそう簡単には死ねない時代になった。心臓ですら補助人工心臓を用いれればすぐに心臓死になるわけではない。臓器移植待機のために用いた人工心臓であったが、待っているうちに別の疾患で多臓器不全になり補助人工心臓の交換術の適否が問題となった例があったとき。その後の人生の終焉が難しい判断にゆだねられるものになってしまうという事態が実際に起きている。医学の進歩は様々な恩恵をもたらすとともに苦悩を生じる事にもなった。自分の命の限りをどのように捉えるのか、という問いを突き付けられる状況はしばしばみられるのだ。

ALSもそのような疾患の一つともいえる。というよりも終末期をどこで捉えるのかの幅が非常に大きい。そして、誰がそれを決めてよいのかという事もあいまいである。倫理原則の一番とされるのは自律尊重であることは近代倫理学の基本であり、日本においても近年制定された様々なガイドラインの基本は自律尊重である。しかし、実際に臨床現場でクリティカルな状況に接していると、自己決定の危うさにも多く遭遇する。そして、そのような場面に関わるものとして、ひとつひとつの言葉を選ぶにも内心冷や汗をかきながら話すのである。私に恣意性はないのか、パターンリズムになっていないか、オバタリアンパターンリズムであればいいのか、その判断根拠は正当化されるのか、いちいち検証しながら会話を紡いでいくのである。

「どこまで治療するのか」という問いは、逆にいうと「どうなったら治療しなくてよいのか」という問いである。ここでいう「治療」は根治術だけの事ではない。その意味では最期まで治療は続けるべきである。そしてどの治療を続けるのかは、自律尊重にゆだねるしかない。医療者には、どのようにすれば自律尊重といえるのか、という問題に対峙するだけのスキルが必要であるが、これまでの日本における医学教育においてはこのようなスキルの獲得は不十分であったといわざるを得ない。もちろん緩和ケアのスキルも十分でなければ選択肢を提示できない。ALSを例として、なぜこのことが特に今後の日本において重要であるのかにも言及したい。

【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20年~ 神奈川県補助金事業難病治療研究センターセンター長
平成26年12月 北里大学医学部附属新世紀医療開発センター横断的医療領域開発部門包括ケア全人医療学講師
平成29年 3月 同准教授
平成29年 4月 国際医療福祉大学医学部医学教育統括センター教授
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)

9月1日(火) 9:00 ~ 10:30

第09会場(岡山県医師会館 4F 402会議室)

S-24-4 脳血管障害の再発予防の治
療はいつまで継続するのか

○寺山 靖夫

湘南慶育病院 脳神経内科

脳卒中発症の危険因子には高血圧、糖尿病、脂質異常症、心房細動など何らかの医療行為によって修飾・改善可能なものと、年齢、性別、人種、遺伝などのように修飾・改善が困難なものがある。

修飾・改善が不可能な危険因子に起因する脳卒中の発症も修飾可能な因子の大きな影響をうける。例えば、血管は加齢に伴い脆弱化が進展するため、抗血小板薬による血栓予防に加えて血圧、脂質などの修飾可能な因子のコントロールがアテローム血栓症の新規発症を抑制することが知られている。また、非弁膜症性心原性脳塞栓の主要な原因である心房細動において加齢は新規発症のリスクでありDOACの投与は有効である。

このことは脳卒中再発予防においても同じであり、慢性期脳梗塞患者において抗血小板薬の中断は中断後30日以内の再発リスクを明らかに上昇させ、高血圧症・糖尿病・脂質異常症に対する治療の中断は治療を続ける患者に比べ有意に再発が多いというエビデンスもある。高齢化社会における脳卒中再発予防は年を重ねるごとに重要であり、脳卒中の再発予防は年余にわたり継続が必要な方策であると考えられる。

しかし、これらの危険因子の管理は死ぬまで続けるのかという問いに対するエビデンスレベルの高い答えは残念ながら現状では存在しない。

現状では脳卒中再発予防において、修飾可能な危険因子に対する治療を継続または中断するべきか否かの判断は、長期のDAPTによる出血性事象の発生や腎機能の増悪によるDOACの減量・中止など、再発予防手段そのものが脳卒中発症のリスクとなり、それが再発予防によって得られる恩恵(benefit)を上回るような状況に限られている。これらのエビデンスも限られた年齢層を対象とする臨床研究に基づいており、人口の20%以上を形成する75歳以上を対象者としたエビデンスは稀有である。すでに75歳以上が人口の20%以上を形成する我が国のような高齢化社会においては、超高齢者をも対象にした、加齢に伴う血圧、血糖、脂質プロファイルの変動や認知症発症による薬剤 adherenceの変動などに基づくレベルの高い脳卒中発症リスクの研究が必須である。

ここでは高齢者を対象にした脳卒中再発予防に関する最近の研究を紹介し、その継続の意義と問題点を明らかにしたい。

【略歴】

1979 (S54) 年 3月 岩手医科大学医学部卒業
 1979 (S54) 年 4月 慶應義塾大学医学部 内科学教室入局
 1983 (S58) 年 5月 慶應義塾大学医学部 神経内科 助手
 1990 (H2) 年 1月 医学博士(慶應義塾大学医学部医学研究科)
 米国 Baylor 医科大学 神経内科 Research Associate
 1992 (H4) 年10月 清水市立病院 神経内科 医長
 1994 (H6) 年 8月 同 神経内科 部長
 慶應義塾大学 客員講師
 1996 (H8) 年11月 米国 Baylor 医科大学 神経内科
 脳循環研究室 Associate Director
 1997 (H9) 年10月 横浜市立脳血管医療センター 開設準備室 担当課長
 1999 (H11) 年 8月 横浜市立脳血管医療センター 神経内科 医長
 2003 (H15) 年 5月 岩手医科大学 医学部 神経内科学講座
 (現:内科学講座 神経内科・老年科分野) 教授
 2016 (H28) 年 4月 慶應義塾大学医学部 神経内科 客員教授
 2019 (H31) 年 4月 医療法人社団健育会 湘南慶育病院
 副院長・脳神経センター長
 現在に至る

9月1日(火) 9:00 ~ 10:30

第10会場(岡山県医師会館 2F 三木記念ホール)

1
日

The Implication of Autophagy in Alzheimer's disease and Dementia

Chairs : Yumiko Motoi

Juntendo University School of Medicine,
Dept of Diagnosis, Prevention, and
Treatment of Dementia

Tadanori Hamano

Department of Neurology, University of
Fukui

《Objective》

The deposition of abnormally misfolded proteins, amyloid β protein ($A\beta$), and tau protein is pathogenic mechanisms of Alzheimer's disease (AD). $A\beta$ forms senile plaques, and tau aggregates forms neurofibrillary tangles. Misfolded α -synuclein is observed in dementia with lewy bodies (DLB), and aggregated α -synuclein forms Lewy bodies. Autophagy is the main conserved pathway for the degeneration of aggregated proteins, $A\beta$, tau, and dysfunctional organelles in the cell. α -synuclein is also degraded in autophagy. Many animal model studies have demonstrated that autophagy normally functions as the protective factor against AD, and DLB. So, the upregulation of autophagy can be favorable in AD, or DLB treatment. The cellular and molecular machineries of autophagy, their function in the pathogenesis of AD and DLB, and current drug discovery strategies will be discussed.

S-25-1 Degradation of amyloid β protein and tau in Autophagy



○ Tadanori Hamano

Department of Neurology, University of Fukui, Japan

The deposition of abnormally misfolded proteins, amyloid β protein ($A\beta$), and tau protein is pathogenic mechanisms of Alzheimer's disease (AD). $A\beta$ forms senile plaques, and tau aggregates forms neurofibrillary tangles. Autophagy is the main conserved pathway for the degeneration of aggregated proteins, $A\beta$, tau, and dysfunctional organelles in the cell. Many autophagy related proteins were discovered, including LC3, Beclin1, Atg5, and FIP 200. Many animal model studies have demonstrated that autophagy normally functions as the protective factor against AD. Recently, it was reported that LC3 associated endocytosis in microglia is also crucial to degrade $A\beta$ via microglia and prevent neurodegeneration in AD mice model. So, the upregulation of autophagy or endocytosis can be favorable in AD treatment. The cellular and molecular machineries of autophagy, their function in the pathogenesis of AD, and current drug discovery strategies will be discussed.

【Curriculum Vitae】

Fukui Medical School, Japan	M.D.	1990	Medicine
Fukui Medical University, Japan	Ph.D.	1997	Biochemistry

2013- Associate Professor, 2nd Dept. of Internal Medicine, University of Fukui, Japan

Neurologist in Chief, University of Fukui Hospital, Japan

2006- Senior Assistant professor, 2nd Dept. of Internal Medicine, University of Fukui, Japan

2004-2006 Visiting Scientist in Mayo Clinic Jacksonville, FL, USA. Supervisor Prof Yen

2000- Assistant Professor, 2nd Dept. of Internal Medicine, University of Fukui, Japan

1993-1997 Graduate Student, 2nd Dept. of Internal Medicine, University of Fukui, Japan. Supervisor Prof. Kuriyama, Fukui Medical School, and Prof.

Ihara, Dept of Neuropathology, University of Tokyo, Japan

1992 Resident in the Dept. of Neurology, Meitetsu Hospital, Japan

1990 Resident in 2nd Dept. of Internal Medicine, Fukui Medical School, Japan

9月1日 (火) 9:00 ~ 10:30

第10会場(岡山県医師会館 2F 三木記念ホール)

S-25-2 A Role of Lithium on Autophagy in Tau Propagation Cell Models○ Yumiko Motoi^{1,2}, Udin Mohhammad¹, Shotaro Shimonaka¹, Montasir Elahi¹, Nobutaka Hattori²¹ Juntendo University, Dept. of Diagnosis, Prevention, and Treatment of Dementia, Japan, ² Juntendo University, Dept. of Neurology, Japan

Aggregation-prone tau protein generated in the cytoplasm can be degraded by quality control systems composed of macroautophagy. Lithium has been used clinically to treat bipolar disorders for over half a century, and various neuroprotective and neurotrophic properties have been described. In cellular models, lithium has been shown to promote autophagy and reduce aggregation-prone proteins such as Huntingtin, α -synuclein, and Prion protein. In this report, we have investigated lithium effects on intracellular tau degradation system using tau propagation cell models of SH-SY5Y cells overexpressing Tau-CTF24 (244-441) introduced by human tauopathies brain seeds. After 10 mM LiCl addition for 2 days, cells expressing Tau-CTF24 exposed to Alzheimer's brain (AD) seeds showed decreased amount of insoluble tau accompanied with LC3II elevation. Electron microscopic analysis demonstrated the increase of multilamellar bodies and autophagic vacuoles. Therapeutic concentration of LiCl (0.2-1.0mM) also showed decreased tendency of insoluble tau in a dose-dependent manner. Another autophagy inducer, rapamycin, decreased the amount of insoluble tau and LiCl addition enhanced the effect. Autophagy inhibitor, 3-Methyladenine (3-MA), antagonized LiCl effect. It has been shown that lithium action on bipolar disorder has associated with inositol phosphate signaling by inositol monophosphatase (IMPase) reduction. Another IMPase inhibitor, L690, 330 also decreased insoluble tau in cell models. Interestingly, the LiCl effect on insoluble tau reduction was much smaller in Corticobasal degeneration seeds than AD seeds. These results suggest that aggregated tau protein is degraded by lithium-induced autophagy in a strain-specific manner implying that the mechanism may include inositol phosphate signaling cascade.

[Curriculum Vitae]

1989 Graduated from Sapporo Medical College
1989 - 1991 Junior resident in Sapporo Medical College
1992 - 1995 Senior resident in Juntendo University School of Medicine
2012 Associate Professor in the Department of prevention, diagnosis, treatment of Dementia, Juntendo University School of Medicine
2018 A specially Appointed Professor in the Department of prevention, diagnosis, treatment of Dementia, Juntendo University School of Medicine
2019 Director of Tokyo Medical Center for Dementia

S-25-3 Granulovacuolar degeneration in neurodegeneration○ Koki Makioka¹, Tsuneo Yamazaki², Masamitsu Takatama³, Koichi Okamoto³, Yoshio Ikeda¹¹ Department of Neurology, Gunma University Graduate School of Medicine, Japan, ² Gunma University School of Health Sciences, Japan, ³ Geriatrics Research Institute and Hospital, Japan

Granulovacuolar degeneration (GVD) is 3-5mm granule-containing vacuoles in neurons, which was described by Simchowicz in 1991. GVD most commonly emerges in cytoplasm of neurons, predominantly in CA1 in Alzheimer's disease (AD) and aged brains. Because of difficulty to purify GVD for biochemical analysis, it is hard to identify the component of GVD. We still have to rely on immunohistochemical methods including electronic microscopy to investigate about GVD, so there is still controversy about what kind of organelle GVD is. Immunohistochemical studies have revealed that GVD contains Tau, neurofilaments, lysosomal, stress granule's and necrosomal proteins etc. Okamoto et.al. observed GVD has double membranes in electron microscopic finding. According to this, GVD is considered as one of the autophagic structures, which are the only organelle with double membranes.

In AD, distribution of GVD is very similar to that of neurofibrillary tangles (NFTs) whose main component is Tau. GVD co-occurs with Tau, especially in pre-tangles which is considered as NFTs in early stages of neurodegeneration. This implies that GVD is the early sign of neurodegeneration relating with Tau pathology in AD. In addition to AD, GVD has been observed in neurons of other neurodegenerative diseases, including Pick's disease, parkinsonism-dementia complex of Guam, Down's syndrome and progressive supranuclear palsy. We reported GVD like structures in oligodendroglia in MSA brains, which are morphologically very similar to GVD (granule-containing vacuoles) and many GVD markers (ER-stress proteins, p-TDP43, p-GSK-3, pSmad2/3) are also positive. These structures occur in oligodendroglia with α -synuclein at early stages of the pathology. GVD might be the signal of cell death in early stages of neurodegenerations with main pathological component proteins in injured cells. In this session, I will focus on the nature and components of GVD and GVD-like structures in oligodendroglia in MSA.

[Curriculum Vitae]

1994-2000 Shimane Medical University (Izumo/Japan)
2000 Resident of Neurology; Gunma University Hospital
2006-2009 Gunma University Graduate School of Medicine (Maebashi / Japan)
2011-2016 Research Associate; Gunma University Hospital
2016-2019 Research Fellow; Brigham and Women's Hospital
2019- Research Associate; Gunma University Hospital

S-25-4 Alteration of autophagy-related proteins in synucleinopathies



○ Yasuo Miki

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

Macroautophagy (herein referred to as autophagy) is a highly conserved degradation pathway through which abnormal macromolecules and organelles are sequestered and delivered to the lysosomes. Autophagy consists of several steps: initiation of autophagy, formation of autophagosomes to engulf proteins selected for degradation, and degradation of engulfed proteins after fusion with the lysosomes. These processes are strictly regulated by multiple autophagy-related genes and the dysregulation of autophagy can result in accumulation of aberrant proteins and neuronal cell loss. Thus, it is of paramount importance to maintain autophagy for cellular survival.

Dysregulation of autophagy is now a common feature in many neurodegenerative diseases including Parkinson's disease (PD) and multiple system atrophy (MSA), both of which are categorized as synucleinopathy based on the abnormal accumulation of α -synuclein. PD is characterised by the presence of Lewy bodies, phosphorylated and fibrillated form of α -synuclein in the neuronal cytoplasm and processes. In contrast, in MSA, phosphorylated α -synuclein accumulates predominantly in the cytoplasm of oligodendroglia and, to a lesser extent, neuronal cytoplasm. In addition, accumulation of abnormal α -synuclein can also be found in the nucleus of oligodendroglia and neurons. Our previous studies have shown the impairment in various steps of autophagy among these diseases; however, its pattern of impairment was different.

In this symposium, we will demonstrate our previous findings in the impairment of autophagy in synucleinopathies. In addition, we have recently generated a mouse model of MSA, which enables us to understand its initial disease progression. We would also like to discuss a potential alteration of autophagy especially in the early stage of MSA.

[Curriculum Vitae]

[Professional Experience]

2018-2020 Research Associate, Queen Square Brain Bank for Neurological Disorders, UCL Queen Square Institute of Neurology, UK
2013-2018 Assistant Professor, Department of Neuropathology, Hirosaki University Graduate School of Medicine, Japan
2007-2013 MD, Department of Neurology, Aomori Prefectural Central Hospital, Japan

2005-2007 MD, Yodogawa Christian Hospital, Japan

[Education]

2011 PhD, Hirosaki University Graduate School of Medicine, Japan
2005 MD, Hirosaki University School of Medicine, Japan

[Honors and Awards]

2019 JSNP Award, the Japanese Society of Neuropathology
2017 Hirosaki University Outstanding Young Thesis Award, Hirosaki University
2015 JSNP Award, the Japanese Society of Neuropathology

[Research Interests]

Neuropathology of neurodegenerative diseases including synucleinopathies

認知症診療のピットフォール

座長：玉岡 晃 筑波大学神経内科
葛谷 聡 京都大学大学院医学研究科 臨床
神経学

〈ねらい〉

認知症は脳病変による器質性疾患であり、それぞれの疾患の脆弱部位に由来する一定の症候学的なパターンを呈する。また、個々の認知症患者の症候学のパターンを把握することによって、原因疾患の診断に結びつき、各々の患者でどの症状が問題なのかを明らかにすることによって、治療法や介護法の方針決定に役立つ。特に神経症候は重要であり、アルツハイマー型認知症と非アルツハイマー型認知症との鑑別、日常生活活動における問題点の把握、治療や介護の工夫、生命予後の見通しに有用である。従って、認知症の診療は、症候学分析により鑑別診断・治療・介護に寄与する臨床医冥利に尽きる分野であり、内科の基礎を有し神経診断学に精通した神経内科医が携わるべき、やり甲斐のある分野である。本シンポジウムでは、認知症診療のピットフォールについて紹介することにより、神経内科における認知症診療の質の向上を目指したい。

S-26-1 アルツハイマー病診療におけるピットフォール



○嶋田 裕之

大阪市立大学病院 認知症臨床研究センター

日常診療における認知症の診療においては、病歴の問診や心理検査による認知機能の低下の確認、そして鑑別診断のための神経診察とともに、画像診断や血液、髄液などの生化学検査などが行われる。しかしアルツハイマー病(AD)は、従来のCTやMRIを用いた画像検査では萎縮以外に有意な変化に乏しく、ある程度進行して萎縮が明瞭になると診断する根拠となるが、MCIを含めた早期のADの診断においては有用度が低い。また神経症候および血液や髄液検査においては正常が基本であり、診断の根拠とする異常が認められない。そのため従来から確定診断は病理診断とされていたのである。しかし近年PETを用いた分子イメージング技術の進歩により、生前に脳内病理を推測することが可能となった。特に2004年に実用化したアミロイドイメージングの登場は、アルツハイマー病診断に画期的な進歩をもたらした。また近年はタウイメージングも可能となってきている。一方血液髄液におけるバイオマーカーも進化し、脳内のアミロイド蓄積を正確に反映するマーカーが実用化しつつある。そのような進歩が臨床現場で応用されるようになって、いままで日常臨床レベルでADと診断されていた患者の2割近くがアミロイド陰性の非AD疾患であることがわかってきた。一方日常診療では病歴聴取や診察が不十分であったりすると、非認知症疾患がADと診断されることも指摘されるようになってきた。これらは未だ日常臨床の現場で使えるAD特異的な診断技術やバイオマーカーなどが確立されていないため生じることを理解し、その確定診断には注意が必要であると思われる。本講演では、日常臨床でADと診断されやすい病態を解説しながら、AD診療におけるピットフォールについて考えたみたい。

【略歴】

昭和61年 大阪市立大学医学部 卒業
昭和63年 大阪市立大学大学院 医学研究科 第二内科学入学
平成 4年 大阪市立大学大学院 医学研究科 第二内科学卒業
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。

9月1日(火) 9:00 ~ 10:30

第12会場(岡山国際交流センター 8F イベントホール)

S-26-2 血管性認知症診療のピットフォール

○長田 乾¹、山崎 貴史²、
高野 大樹²¹横浜総合病院 臨床研究センター、
²横浜総合病院 神経内科

血管性認知症はさまざまな脳血管障害を基盤とする認知症の総称である。血管性認知症の臨床像は、脳卒中により失語症や半側空間無視などの神経脱落症状を後遺する脳卒中後認知症、小梗塞や小出血の集積、鬱血性心不全や徐脈に起因する低灌流、さらにはアルツハイマー病に軽症の脳血管障害を合併する場合など多岐にわたる。とくに高齢者においては脳血管障害とアルツハイマー病の並存など複合病理を示す症例が高率に認められることから、脳血管障害を予防することで、認知症の予防や進行を抑制できると考えられており、こうした観点から脳血管障害の存在意義が見直されている。米国内臓協会によれば、中年期のLife's Simple 7、すなわち、禁煙、ダイエット、運動習慣、体重、血圧、血糖、血清脂質の合計7因子から成る心血管健康スコアが高い群は、低い群と比較して冠動脈疾患や脳卒中の発症リスクが低く、さらに最近のコホート研究では老年期の認知症の発症リスクも低いことが示されており、血管性危険因子の管理・治療の重要性が再認識されている。心房細動を有する集団は有しない集団と比較して認知症の発症率が高いことから心房細動と認知症の関連性が注目されているが、患者背景を見ると、心房細動を有する集団は、一般に高齢で、教育歴が短く、高血圧、糖尿病、血管疾患の合併率が高い場合が多くハイリスク集団である。心房細動に関連する認知症は、心原性脳塞栓による脳卒中後認知症に加えて、合併する鬱血性心不全や徐脈などに起因する低灌流性血管性認知障害、小梗塞や皮質微小梗塞がアルツハイマー病の病態を修飾する場合などが想定される。心房細動による抗凝固薬療法には約50年間にわたり唯一の治療薬としてワルファリンが使われてきたが、治療域・安全域が狭く、日本人を含むアジア人は服用中の頭蓋内出血の発症率が高いことなどの問題を抱えていた。さらにワルファリン服用中は、ビタミンKを多く含む緑黄色野菜や発酵食品の摂取を制限し、ビタミンKの血中濃度は低く維持される。ところが、ビタミンKは、凝固因子の合成のみならず、骨代謝や動脈硬化、細胞膜を構成するスフィンゴ脂質などにも影響を及ぼすことから、ビタミンK欠乏状態は、骨粗鬆症や動脈硬化を悪化させ、さらには認知機能低下につながることから、高齢者の認知機能を維持する観点からは、ビタミンKの摂取を制限するべきではないと指摘されている。

【略歴】

65歳、横浜総合病院臨床研究センター長、1978年に弘前大学医学部を卒業、財団法人脳血管研究所美原記念病院にて神経内科を研修、1983年に米国コロラド大学に留学、1984年から秋田県立脳血管研究センター神経内科学研究部で脳卒中や認知症の臨床研究に従事、2016年から現職、専門領域は、脳卒中、認知症、画像診断、神経心理学

S-26-3 Lewy小体型認知症診療におけるピットフォール

○長濱 康弘



医療法人花咲会かわさき記念病院

Lewy小体型認知症 (Dementia with Lewy bodies, DLB) は Alzheimer病 (AD) に次いで頻度が高い認知症疾患で、臨床診断では一次性認知症の10~15%を占める。進行性の認知機能低下に加え、中核的臨床特徴として注意や覚醒レベルの顕著な変化を伴う認知機能の変動、具体的で詳細な内容の繰り返し出現する幻視、レム睡眠行動異常症 (REM sleep behavior disorder, RBD)、特発性パーキンソニズムが挙げられており、そのうち2つが確認されればprobable DLBと診断できる。

典型的症例の診断は容易だが、発病初期やprodromal stage、非定型例を診断するには慎重な鑑別を要することがある。抑うつは既往を含めるとDLBに合併する頻度が高く、約70%の症例では他の症状に数年先行して発症する。高齢発症のうつ病はDLB、ADなど器質疾患に関連することが多いので、慎重に経過観察することが望ましい。RBDはシヌクレイノパチーの前駆症状として有名だが、全てのRBDが神経疾患に進む訳ではなく、Parkinson病/DLBに進行する可能性が高いかどうかを見極める必要がある。またRBD以外の睡眠時行動障害とRBDとの鑑別も意識しなければならない。DLBでは初期から多彩な精神症状がみられ、認知症が軽い時期から幻視がみられる場合はDLBの可能性が高い。しかし幻視以外の症状についてはADなど他疾患でも生じるため、誤認や被害妄想が目立つADをDLBと診断しないよう留意すべきである。DLBのパーキンソニズムは振戦が少なく無動、左右対称性の筋強剛、易転倒性が目立つため、非定型パーキンソニズム、特に進行性核上性麻痺との鑑別に苦慮することがある。その他、頻度は低いがセネストパチーを呈する症例、前頭側頭型認知症類似の行動障害を呈する症例、大脳皮質基底核症候群を呈する症例などがある。

鑑別診断は容易でないこともあるが、非定型例でも詳細に臨床症状を評価して必要なバイオマーカーを調べることにより、正確な診断に近づくことが可能となる。

【略歴】

1990年 京都大学医学部 卒業、京都大学病院神経内科入局
1993年 - 1997年 京都大学脳病態生理学講座にて医学博士号取得
2000年 滋賀県立成人病センター老年神経内科 医長
2010年 滋賀県立成人病センター老年内科 副部長
2013年 滋賀県立成人病センター老年内科 科長
2015年6月 かわさき記念病院 診療部長
2016年4月 かわさき記念病院 副院長
2004年 - 2009年 京都大学脳病態生理学講座臨床脳生理学 非常勤講師

所属学会：

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 幹事
日本神経心理学会 理事
日本神経精神医学会 評議員
日本老年精神医学会
Corresponding Fellow, American Academy of Neurology

受賞歴：

平成24年度日本認知症学会学会賞：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-26-4 前頭側頭葉変性症の診療
におけるピットフォール

○谷向 知

愛媛大学大学院医学系研究科地域健康システム看護学講座老年精神地域包括ケア学

前頭側頭葉変性症(FTLD)は前頭側頭型認知症(FTD)、意味性認知症(SD)、進行性非流暢性失語(PNFA)の3つ病型からなる疾患群であり、PNFAを除く2病型が2015年7月以降、新たに難病に指定された(指定難病127)。SDでは、病初期には意味記憶障害が中心で行動心理学的症候(BPSD)が目立たないケースは少なくないが、発症後3-5年の経過で常同行動や脱抑制、無無頓着、食行動異常などFTDでみられるようなBPSDがみられはじめる。

2011年以降、記憶障害、実行機能障害、失語、失行、失認にくわえ、社会的認知障害(共感の減少、抑制の減少、落ち着きのなさ等)が明記されたことや、窃盗行為がみられる認知症の報道などで前頭葉症状を伴う認知症に関心が向けられた結果、初期のSDを除きFTLDを見逃すケースは少なくなっていると思われる。一方、常同行為や脱抑制などがみられると即座にFTLDと診断されてしまうケースも散見され、むしろover diagnosis される傾向があることが懸念される。たとえば、神経内科領域の変性疾患では進行性核上性麻痺では当初は神経所見を欠き、数年後に垂直性眼球運動障害や体幹の筋強剛があげられる。また、最近では早期受診を勧められたり、若年性認知症の啓発などの影響か、認知機能障害は軽度で、前頭葉症状がみられる強迫性障害や双極性気分障害(躁うつ病)、さらには発達障害などがFTLDの診断を受け受診するケースも少なくない。精神疾患など除外診断の部分を除けば、FTLDの診断基準の項目を十分満たすため、確かにこれらの疾患を鑑別するのは容易ではない。

前頭葉症状は気付かれやすいものであるが、他の症状にも注目して多角的に診療を行うことが大切である。

【略歴】

1989年 大阪大学医学部 卒業 大阪大学医学部附属病院 神経科精神科入局
1994年 大阪大学大学院医学研究科博士課程 修了
1997年 兵庫県高齢者脳機能研究センター 臨床研究科 老年精神医長
2000年 国立療養所中部病院(現 国立長寿医療研究センター)精神科・もの忘れ外来の立ち上げ
2003年 筑波大学臨床医学系 精神医学 講師
2007年 愛媛大学大学院医学系研究科 脳とこころの医学 准教授
2014年 愛媛大学大学院医学系研究科 地域・高齢者看護学 教授
2015年 現職

研究

日本医療研究開発事業「若年性認知症の有病率・生活実態把握と多面的データ共有システムの開発」分担研究者(平成29-令和元年度)

日本医療研究開発事業「BPSDの解決につなげる各種評価法と、BPSDの包括的予防・治療指針の開発 笑顔で穏やかな生活を支えるポジティブケア」分担研究者(平成29-令和元年度)

科学研究費助成事業「認知症の同意・判断能力の簡易判定法の確立」主任研究者(平成29-年度)

S-26-5 特発性正常圧水頭症の診療
におけるピットフォール

○玉岡 晃

筑波大学 医学医療系 神経内科学

特発性正常圧水頭症(idiopathic normal pressure hydrocephalus: iNPH)は、先行疾患がなく、歩行障害を主体として認知機能障害、排尿障害をきたし、高齢者に多くみられ、緩徐に進行する脳脊髄液吸収障害に起因した病態である。iNPHは適切な脳脊髄液シャント術(近年では特に脳を穿刺しない低侵襲のLPシャント)によって症状の改善が得られる可能性があるため、非典型例においても本疾患を疑うことが重要である。iNPHの診断においては、まず特徴的な臨床所見の有無に注意する。歩行障害では、小刻み歩行、磁石歩行、開脚歩行が特徴的であり、歩行速度は低下し、不安定で転倒しやすい。また、外股、及び腰、歩幅の変動、すくみ足も認められる。パーキンソン病との鑑別には、抗パーキンソン病薬の効果が乏しく、号令や線による改善効果も少ない点が挙げられる。認知機能障害の特徴としては、前頭葉機能障害が中心であり、記憶障害は比較的軽度であり、注意力障害、思考速度緩慢、無為、無関心が目立つ。アルツハイマー型認知症の記憶障害との鑑別としては、再認障害が軽度である点が挙げられる。排尿障害の特徴は無抑制膀胱であり、初期には頻尿、進行すると尿失禁が出現する。画像所見の特徴としては、Evans indexが0.3を越える脳室拡大があり、典型例では、高位円蓋部のくも膜下腔が狭小化するがシルビウス裂は開大するDESH(disproportionately enlarged subarachnoid-space hydrocephalus)が認められる。典型的な画像所見が得られない場合はタップテストが重要となる。脳脊髄液の圧・性状が正常範囲であり、タップテストが陽性であるか、DESHを認め、かつ典型的な歩行障害がみられれば、シャント術を検討することになる。iNPHは高齢者に多いため、他の疾患との鑑別に苦慮する例や併存により評価が難しい例が多い。自験例では、アルツハイマー型認知症、血管性認知症、レビー小体型認知症、パーキンソン病、多系統萎縮症、進行性核上性麻痺などの神経疾患の併存例があった。これらの併存例では、シャント術による効果が乏しかったり、長続きしなかったりする可能性があるものの、改善しうる症状によっては生活の質の改善に繋がる。シャント術施行の決定には、タップテストなどにより改善しうる症状を明確にし、患者・家族の十分な理解を得ることが重要である。以上に関連したiNPHの診療におけるピットフォールについて自験例をもとに紹介する。

【略歴】

1980年 3月	東京大学医学部医学科 卒業	2010年 4月	筑波大学附属病院副院長、ISO・医療業務支援部長(兼任)
1980年 6月	東京大学医学部附属病院内科研修医	2018年 4月	筑波大学附属病院難病医療センター部長(兼任)
1982年 6月	東京大学医学部附属病院神経内科学科医員		【専門】 臨床神経学 神経生化学(特に、神経変性疾患の分子病態) 【学会・資格・学位】 日本認知症学会理事・専門医・指導医 日本内科学会評議員・認定内科医・総合内科専門医 日本老年医学会評議員・老年病専門医・指導医 日本神経学会専門医・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 日本神経治療学会評議員 日本神経精神医学会評議員 日本神経感染症学会評議員 医学博士
1983年 8月	国立病院医療センター神経内科医師		
1986年 6月	東京都老人総合研究所プロジェクト研究部研究員		
1989年 7月	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 4月	筑波大学臨床医学系(神経内科)講師		
1997年 4月	筑波大学臨床医学系(神経内科)助教授		
2004年 4月	筑波大学大学院人間総合科学研究科助教授		
2005年12月	筑波大学大学院人間総合科学研究科教授		

自己免疫性脳炎の最前線

座長：亀井 聡 上尾中央総合病院脳神経内科神経感染症センター
 山村 隆 国立精神・神経医療研究センター神経研究所免疫研究部

〈ねらい〉

自己免疫性脳炎は治療可能な疾患である。早期の診断・治療が予後に直結し、脳神経内科医の知識とスキルが必要とされる領域である。本シンポジウムでは、自己免疫性脳炎の国内動向をオーバービューするとともに、今後我々が押さえるべき、新たに確立されつつある自己免疫性脳炎の病態と臨床的特徴、新たな自己抗体の迅速検査システムの構築を紹介する。

S-27-1 自己免疫性脳炎の国内動向：全国調査の結果から



○古賀 道明、大石真莉子、
 神田 隆

山口大学大学院医学系研究科臨床神経学

自己抗体の同定を契機として、自己免疫性脳炎の重要性が広く知られるようになった。しかし、自己免疫性脳炎の診断に必要な自己抗体測定や免疫療法の多くは、本邦で保険収載されていない。このように、一連の研究成果が日常診療に十分に生かすことができない現状を改善することを最終目標に、まず本邦での自己免疫性脳炎の実態把握をすべく、全国疫学調査を行った(ピッカースタッフ脳幹脳炎とループス脳炎は対象から削除)。

その結果、2013年10月から2016年9月までの三年間における本邦での自己免疫性脳炎の患者数は2,700人と推測された。自己抗体が陽性であった症例は53%あり、検出された自己抗体の中ではNMDAR抗体が最多で、次いでVGKC複合体抗体やNAE抗体の頻度が高かった。NMDAR抗体脳炎は自己免疫性脳炎の48%を占め、(1)若年女性に多く(女性が74%、平均年齢28歳)、(2)腫瘍合併率は42%で卵巣奇形腫が最多、(3)脳波異常は84%の症例でみられたのに対し脳MRIでの異常はわずか38%の症例でみられたのみ、(4)初期治療としてほとんどの症例でmPSLパルス療法が選択され、二次治療としてはIVIgや血漿浄化療法が行われていた、(5)ピーク時の平均mRSは4.7と重症化しやすい一方で、退院時には1.8にまで回復していた。VGKC複合体抗体脳炎は自己免疫性脳炎の11%を占め、NMDAR抗体脳炎と比べて高齢(平均53歳)で男性に多く(男女比6:4)、脳MRIで異常所見が90%の症例でみられ、ピーク時のmRSは低い傾向を示した(平均3.4)。

今後、これらのデータを生かし、自己免疫性脳炎の診療の基盤づくりを進めていく予定である。

【略歴】

1994年3月	山口大学医学部医学科卒業
1994年5月～1995年3月	山口大学医学部附属病院研修医(神経内科)
1995年4月～1996年3月	山口県立中央病院研修医(内科)
1996年4月～1999年3月	山口大学大学院医学研究科
1999年4月～2000年3月	獨協医科大学神経内科助手
2000年4月～2003年3月	日本学術振興会特別研究員(PD)
2003年4月～2006年3月	獨協医科大学神経内科助手
2006年4月～2010年3月	山口大学大学院医学系研究科神経内科学助教
2010年4月～現在に至る	山口大学大学院医学系研究科臨床神経学講師

S-27-2 脳炎患者に対するtissue-based assayを用いた迅速抗体診断体制の構築



○原 誠、中嶋 秀人、
亀井 聡

日本大学医学部 内科学系 神経内科学分野

現在までにNMDA受容体抗体を含む十数種類に及ぶ神経細胞表面抗体が関与する自己免疫性脳炎が報告され、それらの臨床スペクトラムと病態生理に関する報告が集積されてきた。また近年、これらの自己抗体が単純ヘルペス脳炎後に惹起される自己免疫性脳炎、あるいは脱髄疾患と自己免疫性脳炎とのoverlap症候群などの病態形成に密接に関与することが示されている。しかし、これらの神経細胞表面抗体を迅速かつ効率的に診断する体制は未だ確立されておらず、早期の抗体診断に基づく治療介入に限界があった。自施設ではこれらの脳炎診療上の課題を克服するため、ラット凍結脳を用いた網羅的な抗体検出法であるtissue-based assay (TBA) による迅速抗体スクリーニング体制を構築し、confirmation testであるcell-based assayと組み合わせることで、自己免疫性脳炎に対する早期の診断・治療介入を実現してきた。典型的なTBA陽性例では海馬のneuropilが濃染されるneuropil patternを特徴とするが、LGIIやGABA受容体などに対する幾つかの抗体種では小脳皮質も濃染されるため、染色パターンから抗体種の絞り込みを行うことが可能である。また、LGIIやCaspr2に対する抗体はIgG4分画を有することから、IgG分画特異的な免疫染色も抗体種の判別に応用可能である。さらにTBAを利用して簡便に抗体価の推移を追跡できることから、治療効果判定や再発の診断などについても臨床応用が可能となっている。これらを踏まえて、本演題では自施設で構築してきたTBAによる迅速抗体診断体制の実際を示し、さらなる臨床応用の可能性について議論したい。

【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 パ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 帰国後、日本大学 助教 現在に至る。

S-27-3 自己免疫性GFAPアストロサイトパチー



○木村 暁夫

岐阜大学大学院医学系研究科 脳神経内科学分野

近年、一部の炎症性中枢神経疾患患者の髄液中において、アストロサイトに豊富に存在する中間径フィラメントの一つであるglial fibrillary acidic protein (GFAP)に対する自己抗体 (GFAP-IgG) が検出され、その後の抗体陽性患者の臨床像の検討により、自己免疫性GFAPアストロサイトパチーという疾患概念が提唱された (Fang B, et al. 2016)。本疾患は、頭痛や発熱で発症し、亜急性の経過で髄膜脳炎・髄膜脳脊髄炎の症状を呈する。主な症状は、髄膜刺激徴候、不随意運動 (振戦、ミオクローヌス)、運動失調、腱反射亢進、自律神経障害であるが、精神症状、認知機能障害、脳幹障害、視神経乳頭浮腫を合併し霧視を訴えることもある。原因不明の髄膜脳炎や髄膜脳脊髄炎と臨床診断されることが多い。一部の症例では、腫瘍を合併し傍腫瘍性神経症候群として発症する。卵巣奇形腫は最も多い合併腫瘍であり、その場合は抗NMDA受容体抗体を合併することもある。髄液検査では、リンパ球優位の細胞増多を認め、数ヶ月にわたり遷延することもある。頭部造影MRIでは、約半数で側脳室周囲に放射状に広がる血管周囲の線状造影病変を認める。脊髄炎合併例では、脊髄MRIにて境界不明瞭かつ腫脹を伴わない、3椎体以上にわたる長大な脊髄病変を呈することがある。確定診断は、免疫組織学的検査と、GFAPαを発現させた培養細胞を用いたcell based assayの両者により、患者の髄液中にGFAP-IgGを確認することである。本疾患の病態機序に関しては、十分に解明されていないが、神経病理学的な検討では、髄膜・血管周囲にT細胞、B細胞、形質細胞の浸潤が報告されている。特にGFAP特異的CD8+ T細胞が、本疾患の病態において重要な役割を担っていることが推測されている。一方、GFAP-IgGは、GFAPが細胞内抗原であり、抗体が病態に直接的に関与している可能性は乏しく、アストロサイトを主な標的とする免疫病態の過程で産生されると推測され、バイオマーカーとして重要である。治療に関しては、ステロイドに対する反応性は良好であり、早期に診断し治療を開始すれば予後も良い。一方、稀ではあるが、重篤な後遺症を残した症例や、死亡例も報告されている。また、20~50%の頻度でステロイド減量中に再燃・再発をきたすとされ、長期にわたるステロイドの内服や免疫抑制剤が必要になることもある。本疾患は、見逃してはならない治療可能な自己免疫性中枢神経疾患の一つである。

【略歴】

1995年3月 国立浜松医科大学 医学部医学科卒業
1995年5月 公立陶生病院 (愛知県瀬戸市) 研修医
2001年4月 国立精神神経センター国府台病院神経内科レジデント
2003年5月 岐阜大学医学部附属病院助手 (神経内科・老年内科)
2010年9月 岐阜大学大学院医学系研究科兼任講師 (神経内科・老年学)
2012年4月 岐阜大学大学院医学系研究科准教授 (神経内科・老年学)
2019年4月 岐阜大学大学院医学系研究科准教授 (脳神経内科学)

S-27-4 免疫性神経疾患としての 筋痛性脳脊髄炎・慢性疲 労症候群 (ME/CFS)



○山村 隆、佐藤和貴郎

国立精神・神経医療研究センター 免疫研究部

筋痛性脳脊髄炎 (Myalgic encephalomyelitis: ME) は、従来、慢性疲労症候群 (Chronic fatigue syndrome; CFS) の名称で記載されてきた症候群であり、先行感染に続発して発症する高度の疲労症状や労作後消耗に加えて、睡眠障害、記憶力低下、認知機能低下など、さまざまな中枢神経症状が出現する。それらは患者や家族の生活を破壊するほどの深刻な症状であるが、基幹病院で実施可能な一般検査では異常を検出しにくいことから、適切な治療が受けられないことが多い。近年、脳画像解析の結果から、脳血流低下、脳内炎症・グリア細胞活性化、右上縦束の異常などを示唆する所見が報告され、多くの研究者は脳器質異常がME/CFSの一次的な原因であると考えているに至っている。診断基準は複数存在するが、その誤った適用による誤診例も多く、それが混乱を産み、確実なME/CFS症例を経験したことのない医師にとっては、対応がきわめて難しい疾患になっている。

ME/CFSではNK障害活性低下、抗自律神経系抗体の上昇などの免疫異常が以前から報告され、海外では抗CD20抗体によるB細胞除去が有効であるという結果も発表されている。我々は本疾患の免疫異常の実態解明を目指し、フロー・サイトメーターによる末梢血リンパ球解析、自己抗体測定、次世代シーケンサーを応用したB細胞レパトア解析などを実施し、本疾患の診断や治療に有用な情報を集積している。その結果、過剰な免疫応答にブレーキをかける"制御性T細胞"が減少していることや、B細胞のV遺伝子使用偏倚などを確認し、免疫性神経疾患として把握されるべき症候群であると考えているに至った。本講演では、国内に10万人の患者が存在すると推定される難病ME/CFSについて、我々の研究成果や内外の研究動向を紹介する。ME/CFSは根本治療を目指すべき免疫性神経疾患であり、より多くの医師がこの疾病に関する理解を深めるべきであることを強調する。

【略歴】

- 1980年 京都大学医学部卒業
京都大学医学部付属病院老年科・神経内科研修医
- 1981年 財団法人住友病院神経内科医員
- 1984年 国立武蔵療養所神経センター(現:国立精神・神経医療研究センター(NCNP))
- 1987年 フンボルト財団奨学金により西ドイツMax-Planck研究所へ留学
- 1989年 Harvard大学客員研究員
- 1990年 国立精神・神経センター疾病研究第六部第一研究室長
- 1999年 国立精神・神経センター神経研究所免疫研究部長
- 2010年 多発性硬化症センター長併任(国立精神・神経医療研究センター病院)
- 2016年 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 特任研究部長

小児期発症神経・筋疾患の小児-成人移行医療における現状と課題

座長：尾方 克久 国立病院機構東埼玉病院 神経内科／臨床研究部

齊藤 利雄 国立病院機構大阪刀根山医療センター神経内科・小児神経内科

〈ねらい〉

小児慢性特定疾病には神経症状を呈するものも多く、また指定難病で最多の神経・筋難病には小児期発症例が少なくない。医療の進歩に伴い寿命が延び、医学的管理を受けつつ長く生活する小児発症難病患者が増えた。患者がより良い人生を送るため、患者の成長や加齢を念頭に置き、疾病特性を踏まえ、小児科医と成人科医の相互理解の基に連携しながら医療を移行することが望ましい。しかし現状では、小児医療と成人医療の連携が医療制度上も専門医教育でも軽視され、現場の医師が対応を模索している。第61回日本小児神経学会学術集会での移行医療シンポジウムでは、小児神経科医と神経内科医の移行医療に対する見方の違いが浮き彫りになった。このシンポジウムでは、小児神経科医と神経内科医が各々の立場から小児-成人移行医療の問題点を抽出し、お互いの視点での課題を知るとともに、より良い移行医療を提供するため共に検討する機会とした。

後援：日本小児神経学会

S-28-1 小児-成人移行医療の現状と課題：総合医療療育施設の成人診療科での経験から



○望月 葉子

東京都立北療育医療センター 内科・神経内科

当院は障害児・者に対する総合医療療育施設で、当初から内科が設置されており、神経内科医が外来・入院診療に加えて、障害福祉サービスとしての短期入所（ショートステイ）、指定生活介護（旧重症心身障害者通所施設）および医療型障害児入所施設（旧重症心身障害児施設）利用者への医療を提供している。2017年8月～2018年3月に当院内科で診療した患者の診療録より、小児科からの紹介を持参された症例を移行例とし、診療内容を調査した。その結果、移行例は近年増加しており、その多くは小児科医の勧めによりものであった。多くの患者にてんかんが合併し、また、神経難病患者もあったので、移行医療は神経内科医が必要とされる領域であり、移行医療のために必要とする診療時間、小児科医師と成人診療科医師との情報共有のための手段が必要であること、そして小児科と成人診療科での診療報酬や小児慢性特定疾病事業と難病制度の対象疾患の違い等を認識した（臨床神経2019;59:279）。その後、院内の小児科医と神経内科医による移行カンファレンスを開始し、移行対象者の事前検討と、移行後の経過報告を行っている。カンファレンスの事前準備等の負担はあるが、移行前後の情報共有に有効で、また、両科の医師が移行に関するお互いの考え方を十分に理解していない現状も明らかになった。現在は、作成した移行チェックリストの活用を試みている。

移行カンファをしたが移行できなかった患者の経験から、小児科医および家族が成人期診療の必要性を念頭に置いて、将来的な見通しを患者・家族と共有して診療をすることが重要であること、移行への不安が強い場合は、成人診療科と併診するなどの段階的移行も必要であることが明らかになった。一方、移行できた例について調査すると、移行が診断・治療を見直すきっかけとなり、神経難病の診断がついた例もあった。そして、患者・家族の病状の理解を向上させ、適切な医療・福祉サービス利用につながった。小児科医、神経内科医、医療ソーシャルワーカー、在宅支援室看護師などの多職種のかかわりが、移行をより良いものにすることができることも明らかになった。

地域医療機関や行政・福祉サービス、急性期医療機関とも適切に連携しながら、より良い移行医療を提供できればと考えている。

【略歴】

1984年 日本大学医学部卒業
 同年から日本大学医学部附属板橋病院、翌年、横浜南共済病院で臨床研修
 1988年 日本大学大学院医学研究科博士課程修了(医学博士)
 1984年から2002年
 日本大学医学部神経内科(日本大学医学部附属板橋病院、日本大学医学部附属練馬光が丘病院、関連病院勤務)
 2002年 東京都立北療育医療センター内科医長
 2002年から2016年
 東京都立神経病院検査科・神経病理兼務
 2015年 東京都立北療育医療センター内科部長
 2016年 日本大学医学部病態病理学系人体病理学分野兼任講師

9月1日(火) 10:45 ~ 12:15

第05会場(岡山コンベンションセンター 3F 302会議室)

S-28-2 小児-成人移行医療の現状と課題：地域中核病院の脳神経内科での経験から



○崎山 快夫、堤内 路子

自治医科大学附属さいたま医療センター 脳神経内科

医療の進歩により、近年では小児期発症疾患を有する患者の約9割が成人期を迎えるようになった^{1), 2)}。患者の加齢に伴い原疾患の病態が変化し動脈硬化性疾患や悪性腫瘍などの合併症が発生した場合、小児診療科のみでは十分対応できない可能性があること、また、患者の自律と社会参加を計画的に支援するために成人診療科への移行のための医療が必要である。

我々の施設は高度急性期病床を有する地域中核病院であるが、近隣の小児医療センター移転に伴い脳神経内科への移行症例が増加している。てんかんを有する患者が多く4割が脳性麻痺や先天代謝異常・ミトコンドリア病などの重症心身症者である。てんかん患者では精神遅滞の合併が多く、重症心身症者では気道管理・経管栄養などの医療処置を要する症例が多く、救急搬送への対応力と脳神経内科の専門医療の観点から移行患者選定がされていると思われる。てんかん患者では怠業により頻回の発作を起こす例があり、患者自律に課題があった。重症心身症者では気道感染症による入院が多く、環境整備や地域医療と連携面で複雑な対応を要することが多かった。

当科で実施したアンケート調査では、当施設への移行症例の7割は療育手帳を有し、自律困難と考えられ、6割以上が転医に不安を抱いていた。

「ずっと診て行きます」から「最もよい診療をともに考え、他の医療機関への紹介・連携を含めて医療の選択肢を提供します」に小児科の方針変更が打ち出されているが、脳神経内科領域では自律困難例が多く移行困難例が多いのが現状と思われる。しかし、移行のための準備期間を設け、小児科-成人診療科間のカンファレンスの開催や段階的移行などを行っているのが現実的対応と思われる。

1) Blum RW. Transition to adult health care: setting the stage. J Adolesc Health 1995; 17: 3-5.

2) 横谷進, 他. 小児期発症疾患を有する患者の移行期医療に関する提言. 日本小児科学会雑誌 2014; 55 (Suppl 3): 37-40.

【略歴】

1998年 東京大学医学部卒業
 初期研修(東京大学医科学研究所附属病院, 東京大学医学部附属病院, 日本赤十字社医療センター)
 後期研修(横浜労災病院, 東京都健康長寿医療センター, 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月より 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月より 同講師・診療科長
 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・指導医
 その他: 日本運動障害研究会 (<http://undoshogai.umin.jp/>) 事務局

S-28-3 小児成人期医療の現状と課題：広域専門医拠点(国立病院機構)での経験から



○高橋 和也

独立行政法人国立病院機構医王病院 統括診療部

【はじめに】2014年1月に小児科学会より「小児機発症疾患を有する患者の移行期医療に関する提言」が発表され、移行期医療には医療介入中止を除いて、1.成人診療科に完全に移行する場合、2.小児科と成人診療科の両方を併診する場合、3.小児科に継続して受診する場合の3パターンが提唱された。一般的に気管支喘息、糖尿病やアトピー性皮膚炎などは1のパターン、筋ジストロフィー症などは2のパターン、長期入院を行なっている重症心身障害児・者などは3のパターンで移行期医療を行なっていることが多い。一方で、国立病院機構は政策医療の提供として積極的に重症心身障害児・者や筋ジストロフィー患者の受け入れを行なっている。今回、地方の重症心身障害や筋ジストロフィー専門病院で行われている移行期医療への関わりを脳神経内科医の立場から述べたい。

【筋ジストロフィー】デュシェンヌ型筋ジストロフィー症(DMD)患者は主に確定診断後当院小児科に紹介受診される場合が多い。しかしDMDは遺伝性疾患であり患児だけでなく母の保因者診断などの問題も生じるため、初期から多職種での診察チームが関わっている。多職種チームは遺伝カウンセリング部門を構成するメンバーが中心となるが、その中には脳神経内科医が含まれており、患者や両親に比較的早期から接するようにしている。小、中、高等学校などでの指導は小児科中心となってくるが、呼吸器導入、心筋症の治療などや特に終末期の緩和医療的薬剤の選択には積極的に脳神経内科医が関与している。

【重症心身障害】先天性代謝障害や多発奇形などがある患者が多くDMDと異なり現在でも長期にわたり小児科医が診療している場合が多い。しかし多くの患者が40歳を超えるようになり、認知症の発症や各種癌の発症など小児科単独での診療は難しくなっている。成長段階での運動機能や認知機能の変化(発達)ではなく老化としての運動機能や認知機能の変化の評価は脳神経内科医が行い、食事内容の見直しや抗てんかん薬の見直しなどに関与している。またDMDの場合同様終末期の緩和医療は脳神経内科医が積極的に薬剤調整などに関与している。

【おわりに】小児神経領域から脳神経内科への移行は、喘息などと異なり難しい場合が多い。しかし移行期医療以外にも多職種が連携して医療を行うように求められてきており、筋ジストロフィー症や重症心身症医療は多職種連携医療のモデルケースとなりうる。

【略歴】

平成6年 3月 金沢大学医学部医学科 卒業
 平成15年 1月 京都大学医学博士
 平成6年 4月 京都大学医学部附属病院(神経内科研修医)
 平成6年 8月 天理よろづ相談所病院(神経内科医員)
 平成10年 5月 国立精神・神経センター神経研究所
 平成14年12月 European Neuroscience Institute (Neuroimmunology unit
 Bonn University)
 平成17年 4月 金沢大学医学部附属病院(神経内科医員)
 平成17年10月 金沢大学医学部附属病院(神経内科助教)
 平成18年 4月 金沢大学医学部附属病院(神経内科助教)
 平成20年 4月 国立病院機構医王病院(神経内科医長)
 平成22年 4月 国立病院機構医王病院(第1診療部長)
 平成28年 5月 国立病院機構医王病院(統括診療部長)

S-28-4 小児—成人移行医療の現状と課題：小児神経専門医の立場から



○藤井 達哉^{1,2}

¹滋賀県立小児保健医療センター 小児科、²大阪刀根山医療センター 小児神経内科

神経小児科(小児神経内科)に通院する成人に達した慢性疾患患者の医療を、脳神経内科など成人診療科へ移行することが望ましい理由は、ひとつはガンなど成人疾患の診断・治療に小児科医が不慣れであることであり、もうひとつは小児診療科での診療継続が、患者の成人としての自立への妨げとなることにある。しかし患者の基礎疾患が小児期に発症する希少疾患の場合、当該疾患の診療経験のない成人診療科医師に移行後の主治医としてのフォローを依頼することは困難であり、このような例では少なくとも基礎疾患については小児神経専門医が診療を続けざるを得ないことも希ではない。一方患者・保護者にとっては、長期に渡って診療を受ける中で築かれた小児診療科のスタッフとの絆から離れる不安は強い。また神経筋疾患のリハビリテーションは、成人の中途障害に対するリハビリテーションのように、急性期・回復期・維持期の各リハビリテーションを役割分担された医療機関で受けるシステムではなく、早期から発達に応じた機能獲得や機能低下予防をめざすリハビリテーションを年余にわたって同一の専門医療機関が行うことが多く、他院でのリハビリテーションへの移行への納得にも時間がかかる。このように様々な課題のある移行医療を成功に導くためには、患者が成人に達してからではなく、できれば12歳頃から将来の移行への説明やプランの提示を本人および保護者に行い、十分な準備期間を提供することが必要とされるが、そこには病名告知の問題もあり、我々の施設での実態を含めてまだ移行準備支援は不十分と思われ、今後の課題である。さらに具体的に移行を進めるためには、受け入れ先を見つけなければならないが、受け入れ可能な医療機関の検索を主治医や患者家族だけで行うのは困難であり、コーディネーターの必要度は極めて高い。また移行には、基礎疾患の診療を主体に行う専門医への移行も重要であるが、地域診療所のかかりつけ医の確保も極めて重要であり、紹介元小児医療機関—かかりつけ医—移行先専門医療機関間の連携・情報共有が重要となる。このように、トランジションには患者の小児期から始まる多職種が関わる移行支援プログラムの確立が重要であるが、その道のりは長い。今回のシンポジウムでは、多職種の連携で移行に成功した具体例、移行困難であった例などを提示し、成人医療へのシームレスな移行について討論したい。

【略歴】

1979年 京都大学医学部医学科卒・京都大学医学部小児科研修医
1980年 新潟県立中央病院小児科医員
1987年 京都大学医学部小児科助手
1991年 コーネル大学バーク医学研究所研究員
1992年 コロンビア大学神経内科小児神経部門研究員
1994年 京都大学医学部小児科助手
1995年 滋賀県立小児健医療センター小児科医長
2007年 同院病院長
2020年 定年退職し現職

Preparing for disease-modifying therapies in PD – From biomarkers, animal models to novel therapeutic approach

Chairs : Carolyn Sue

The University of Sydney

Shigeki Arawaka

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

《Objective》

For the realization of disease-modifying therapies (DMT) in PD, appropriate animal models for the preclinical study and early and progression biomarkers in PD are essential. As a target of DMT much attention have been paid for mitochondria and alpha synuclein, especially. The aim of this symposium is, 1) to update recent findings in biomarkers and animal models in PD including its prodromal stage, and 2) to introduce novel therapeutic approach, focusing on mitochondria and alpha-synuclein which are the key players in idiopathic PD.

S-29-1 Updates of Liquid biomarkers in PD



○ Chin-Hsien Lin,
Chau-chung Wu,
Ming-jang Chiu

National Taiwan University Hospital

Parkinson's disease (PD) is a common neurodegenerative disease featuring progressive decline of both motor and non-motor functions. Cognitive decline is one of the most frequent and disabling non-motor symptoms. Given the likely entry of several classes of mechanism-targeted therapies, such as those targeting the propagation of α -synuclein or LRRK2 kinase inhibitors, into early human clinical trials, the identification of easily accessible biomarkers that could reflect disease severity in PD is urgently needed. In this review article, we will discuss recent advances in the development of PD biomarkers from different aspects, including clinical, biochemical, neuroimaging and genetic aspects. Although various biomarkers for PD have been developed so far, their specificity and sensitivity are not ideal when applied individually. So, the combination of multimodal biomarkers will greatly improve the diagnostic accuracy and facilitate the implementation of personalized medicine.

In this speech, we will discuss recent advances in the development of PD biomarkers from different aspects, including CSF and plasma biomarkers. Although various biomarkers for PD have been developed so far, their specificity and sensitivity are not ideal when applied individually. The combination of multimodal biomarkers will greatly improve the diagnostic accuracy and facilitate the differential diagnosis with various Parkinsonian syndromes in the future.

【Curriculum Vitae】

Dr. Chin-Hsien Lin graduated from College of Medicine, National Taiwan University. She received her PhD training from Institute of Molecular Biology, Academia Sinica, and investigated the molecular mechanisms of LRRK2 mutations in neurons by using a *Drosophila* model system. She received post-doctoral fellowship training in University of British Columbia, Canada. Dr. Lin is now a clinical associate professor in National Taiwan University Hospital. Her academic interests include genetic, biomarker and molecular biology studies of Parkinson's disease. She is now an executive member of Taiwan Movement Disorders Society and a representative member of the leadership program of international Movement Disorder Society in 2015. She is now a member of educational committee of the Movement Disorder Society-Asian Oceanian Section.

Selected Bibliography (2017-2020)

- 1.Chin-Hsien Lin, Shieh-Yueh Yang, Heng-Er Horng, et al. Plasma α -synuclein predicts cognitive decline in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2017;88:818-824.
- 2.Chin-Hsien Lin, Pei-Lung Chen, Chun-Hwei Tai, et al. A clinical and genetic study of early-onset and familial parkinsonism in Taiwan: an integrated approach combining gene dosage analysis and next generation sequencing. *Movement Disorders* 2019;34:506-515.
- 3.Chin-Hsien Lin, Cheng-Hsuan Li, Kai-Chien Yang, et al. Blood NfL: A biomarker for disease severity and progression in Parkinson's disease. *Neurology Neurology*. 2019;93 (11):e11104-e11111.

S-29-2 Updates of liquid biomarkers and disease-modifying potential of an antiparkinsonian drug in PD



○ Shigeki Arawaka

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

Identification of liquid biomarkers that assess the status of neurodegeneration is required for diagnosis of Parkinson's disease (PD) and prediction of its onset and progression. Also, development of neuroprotective drugs that slow progress of motor impairments is required for treatment of PD. These issues are closely connected and become more important if the drug needs the administration in the prodromal phase for disease-modifying effects.

The process of alpha-synuclein (α -syn) aggregation is thought to associate with neurodegeneration in PD. The levels of α -syn proteins in cerebrospinal fluid (CSF) and blood are extensively investigated as a candidate biomarker. The measurements have been performed by targeting total, oligomeric and Ser129-phosphorylated (pS129) α -syn. Additionally, several studies have tested α -syn, tau, neurofilament light chain and combination of multiple biomarkers. I will summarize advance of these studies from the viewpoint of the diagnostic and prognostic values.

Then, I will talk about effects of a monoamine oxidase-B inhibitor, selegiline, on α -syn-induced neurotoxicity *in vivo*. We found that selegiline attenuated A53T α -syn-induced loss of nigrostriatal TH-positive neurons with suppressing the formation and propagation of striatal pS129- α -syn-positive aggregates in rat rAAV-mediated α -syn expression models. Additionally, selegiline facilitates extracellular secretion of α -syn and reduces intracellular accumulation of redundant α -syn proteins under lysosomal and proteasomal inhibitions in SH-SY5Y cells. These findings suggest that selegiline has a new therapeutic potential to attenuate α -syn-induced neurotoxicity, although there are no clinical trials clearly showing protective effects of antiparkinsonian drugs on neurodegeneration in PD. I will discuss a perspective of the disease-modifying intervention in the prodromal phase with establishment of biomarkers for early PD.

[Curriculum Vitae]

Education:

1996 Ph.D. Yamagata University Graduate School of Medicine
1991 M.D. Yamagata University School of Medicine

Academic Positions:

2017-present Professor, Department of Internal Medicine IV, Osaka Medical College
2016-2017 Associate Professor, Department of Neurology, Hematology, Metabolism and Diabetology, Yamagata University Faculty of Medicine
2010-2016 Assistant Professor, Department of Neurology, Hematology, Metabolism and Diabetology, Yamagata University Faculty of Medicine
1999-2002 Postdoctoral fellow, Centre for Research in Neurodegenerative Diseases, University of Toronto (Prof. St. George-Hyslop lab.)
1998-1999 Postdoctoral fellow, Department of Neuroscience, Osaka City University Medical School (Prof. H. Mori lab.)
1997-1998 Postdoctoral fellow, Department of Molecular Biology, Tokyo Institute of Psychiatry (Dr. H. Mori lab.)

S-29-3 Animal model for disease-modifying therapies in PD



○ Hodaka Yamakado

Kyoto University Hospital, Japan

The prodromal stage of Parkinson's disease (PD) provides an excellent opportunity for disease-modifying therapies (DMTs), and animal models for prodromal PD are urgently needed. Genetic studies showed that the increased expression of α -synuclein (α S) is closely linked to the development of idiopathic PD. We generated BAC transgenic mice with A53T mutation and three risk polymorphisms for PD, and these mice expressed pathological α S accumulation and concomitant DA neuronal loss in the SNpc without locomotor dysfunction. They also exhibited RBD-like phenotypes as well as hyposmia, and are thus considered as prodromal PD mice model. Furthermore, they are sensitive to exogenous α S fibril injection, and they exhibited around 40% DA neuronal loss with α S aggregation in the SNpc 2 months after injection of α S fibrils into striatum. We also tried to create prodromal PD mice model following Braak hypothesis. Injection of α S fibrils into olfactory bulb resulted in wide-spread aggregate formation of α S mainly in the limbic system. In contrast, injection of fibril into the gastrointestinal tract led to transient α S aggregate formation in the lower brainstem without further upward propagation. In conclusion, SNCA BAC transgenic mice with or without α S fibril injection can be a valuable model for the preclinical studies of DMTs in PD.

[Curriculum Vitae]

2000 Kyoto University School of Medicine
2000- Resident in Internal medicine, Toranomon Hospital
2003- Clinical Fellow, Dept. of Neurology, Kyoto University Hospital
2005- Graduate student, Kyoto University Graduate School of Medicine
2009- Assistant Professor, Dept. of Neurology, Kyoto University Hospital
2010. 9- Clinical Fellow, Dept. of Neurology, Takeda General Hospital
2011- Assistant Professor, Dept. of Neurology, Kyoto University Hospital
(2015.7-2017.1) Visiting Scholar, Dept. of Neurosciences, University of California, San Diego
2019- Research associate professor, Dept. of Neurology, Kyoto University Hospital

S-29-4 Novel therapeutic strategies targeting mitochondria○ Carolyn M. Sue^{1,2}¹ Kolling Institute of Medical Research, Australia,² University of Sydney, Australia

Mitochondria are key organelles that are crucial for normal cellular function and energy production. Mitochondria provide the main source of cellular energy in the form of ATP. ATP is produced by the mitochondrial respiratory chain, via a process called oxidative phosphorylation. During oxidative phosphorylation, oxygen free radicals are generated and may result in mitochondrial damage, reduced bioenergetic function and lead to "mitophagy", a process by which damaged mitochondria are selectively removed to maintain mitochondrial quality and cellular health. Mitochondrial toxins (such as Complex I inhibitors) and loss of mitophagic proteins are causally linked to Parkinson's disease, underpinning the importance of mitochondrial function to the pathogenesis of this disorder. Methods to preserve mitochondrial quality and function represent a promising and new therapeutic approach to providing neuroprotection to patients with Parkinson's disease.

[Curriculum Vitae]

Carolyn Sue is Executive Director of the Kolling Institute of Medical Research, University of Sydney and Head of the Department of Neurogenetics at Royal North Shore Hospital and Director of the Parkinson's Disease Centre of Excellence, Kolling Institute, University of Sydney. She was the first female adult neurologist to be promoted to Professor in Australia. Professor Sue is recognised internationally for her expertise in mitochondrial medicine and movement disorders. Her research studies investigate the role of mitochondria in neurodegeneration as it relates to mitochondrial and other neurodegenerative diseases such as Parkinson Disease. The results of her research are translated into her clinical practice to achieve her overall goal of improving the clinical care of her patients. Professor Sue is currently Co-Chair of the Education Committee for the International Parkinson and Movement Disorder Society and is appointed to the Society's LEAP Faculty, Task Force on Genetic Nomenclature in Movement Disorders, as well as the Scientific Program Committee. She is also President-Elect for the Movement Disorders Society of Australia and New Zealand.

S-29-5 Disease-modifying therapeutics targeting alpha-synuclein

○ Masayuki Nakamori

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

In synucleinopathies such as Parkinson's disease (PD), dementia with Lewy bodies (DLB), and multiple system atrophy (MSA), accumulation and aggregation of α -synuclein (SNCA) trigger cytotoxicity and neurodegeneration. When treating synucleinopathies, a therapy to exogenously compensate for dopamine deficiency in the brain due to the degeneration of dopaminergic neurons, has become most common. However, the treatment is not immune to decreased drug efficacy with disease progression. In contrast, if a therapy targeting SNCA, which constitutes the essential disease condition for synucleinopathies, became available, it could be a definitive treatment that suppresses the progression of neuronal degeneration. In line with the rapid progress in nucleic acid modification techniques, a therapeutic approach that prevents the production of target proteins using nucleic acids medicine has become available. Our group is attempting to treat PD using nucleic acid medicine targeting SNCA. We use Gamper-type antisense oligonucleotides (ASOs) that incorporate a novel nucleic acid modification, amino-bridged nucleic acids (AmNA). These AmNA-ASOs have the advantages of enhanced binding capacity and stability, as well as reduced toxicity. In our previous studies, we optimized the sequence and structure of ASOs that most effectively suppresses SNCA mRNA. By administration into lateral ventricles in mouse models of PD, the ASO was efficiently delivered into mouse brains. Furthermore, the ASO suppressed the levels of SNCA in the striatum of mouse models and improved their motor symptoms. We are currently testing the efficacy and safety of the ASO in non-human primate to proceed this therapeutic approach to clinic, especially for familial PD (PARK4) that is caused by SNCA overexpression. If we can establish an SNCA suppression treatment for PARK4 using ASO, this therapy might eventually be applied to all kinds of synucleinopathies and serve as a groundbreaking disease-modifying therapy.

[Curriculum Vitae]

Dr. Masayuki Nakamori is an Assistant Professor in the Department of Neurology at Osaka University Graduate School of Medicine. Dr. Nakamori studied at Osaka University, receiving his M.D. in 1999. He trained in Neurology at Osaka University Hospital, Osaka Koseinenkin Hospital, and National Toneyama Hospital. He then received his Ph.D. in 2007 from Osaka University Graduate School of Medicine, for his thesis work on myotonic dystrophy. From 2007 to 2012, he did postdoctoral research in Charles Thornton's lab at the University of Rochester, where he studied trinucleotide repeat expansion disorders and their therapeutic intervention. He joined the faculty at Osaka University Graduate School of Medicine in 2013. Dr. Nakamori's research focuses on understanding the disease mechanism in trinucleotide repeat expansion disorders, such as myotonic dystrophy, and therapeutic development by using small molecules and antisense oligonucleotides.

「基礎～臨床、学会横断シンポジウム」未来の疾患治療のために基礎科学に目を向けてみよう

座長：望月 秀樹 大阪大学大学院医学系研究科神経内科学
戸田 達史 東京大学大学院医学系研究科神経内科学

〈ねらい〉

脳神経内科の病態解明、治療薬解明は基礎科学との密接な連携の中で発展してきました。そして、ゲノム医学、オミックス解析、ブレインバンクなどが充実してきている今だからこそ、ベッドサイド(臨床家)とベンチサイド(研究者)が協力して難病の克服に向けてさらに進むことが可能となりつつあります。今回は、基礎系の学会理事長の先生方をお迎えして、若い脳神経内科医の皆さんが基礎研究に触れて今後研究を始めるきっかけになるための講演をお願いしています。(企画：将来構想委員会)

後援：日本神経科学会、日本神経化学会、日本神経病理学会

S-30-1 基礎研究の魅力 日本神経学会将来構想委員長から



○望月 秀樹

大阪大学病院 神経内科学

本シンポジウムは、日本神経学会会員に広く基礎研究について興味を持ってもらうべく、日本神経学会将来構想委員会が、基礎の学会と連携して企画したものです。臨床医が行う基礎研究とは何でしょうか。私自身、臨床の現場で不思議に思った事が、自分の研究の大きなテーマになったこともあります。臨床から基礎の研究者に相談することも沢山ありますが、一方で臨床医でしか考えつかない研究テーマも多くあります。そのような基礎と臨床の交流は、大変有意義で楽しいものですが、若い先生にとっては、基礎研究に関する疑問があっても、どこに行けばいいのか、誰に聞けばいいのか、わからない事が多いと思います。このシンポジウムは、その架け橋になるべく企画されましたので、基礎研究をした事がないけれども興味がある方には是非参加してもらいたいと思います。

【略歴】

1985年 順天堂大学卒業
1995年 6月 順天堂大学脳神経内科 助手
1996年 7月 米国, NIH, NINDS留学 (visiting associate)
2005年10月 順天堂大学脳神経内科助教授、
2009年 7月 北里大学神経内科学 教授
2011年 9月 大阪大学大学院医学研究科 神経内科学 教授
2012年 4月 大阪大学大学附属病院 遺伝子診療部 部長併任
2016年 4月 大阪大学附属病院 ストローク・センター長併任
2019年11月 大阪大学大学附属病院 リハビリテーション部 部長併任
2018-現在 Editorial Board Member: Movement Disorders
2018-現在 Editorial Board Member: Journal of Neural Transmission
2016-現在 Editorial Board Member: Scientific Report
2013-現在 Editorial Board Member: Journal of Neurotherapeutics

9月1日(火) 10:45~12:15

第07会場(岡山コンベンションセンター 2F 展示ホール)

S-30-2 基礎研究のすゝめ - 日本神経科学会会長から



○柚崎 通介

慶應大学医学部

近年のゲノム科学や分子生物学の進歩によって、多くの脳神経内科疾患の原因の一端が解き明かされつつあり、脳神経内科は非常にエキサイティングな分野になっています。基礎研究の知見に基づいた新しい治療・診断法を臨床現場に届けるためのトランスレーショナル (TR) 研究は、今まさに病に苦しむ患者さんにとって重要です。一方で、臨床の現場での注意深い観察結果を再び基礎研究に戻すリバーストランスレーショナル (rTR) 研究も極めて大切です。TRとrTRのサイクルを繰り返すことは、新しく芽が出そうな植物(治療法・診断法)をよりよく育てるためのさまざまな技術開発や品種改良過程と似ています。植物の素性が分からないでは、技術開発や品種改良に繋げることは難しいことと同様に、TR-rTRのサイクルをきちんと回すためには、臨床現場で働く脳神経内科医にも基礎研究の素養が必要と思います。

一方で、基礎研究の本当に面白いところは、疾患横断的な共通原理や、それに基づく全く新しい治療法や診断法の開発にあります。植物A、B、C等、それぞれの植物の品種改良や育成法の開発ではなく、その根っこにある共通した部分を攻める。例えば、興奮性・抑制性シナプス間のバランス異常は、統合失調症や自閉スペクトラム症などの精神疾患・発達障害やてんかん・認知症など多くの神経疾患に共通して見られます。これらの疾患はシナプスの機能的・形態的障害が病態の本体である「シナプス症 (synaptopathy)」と考えられています。また多くの神経変性疾患は異常タンパク質の凝集で起きる「タンパク質症 (proteinopathy)」です。凝集タンパク質はエクソソームやリソソーム分泌、あるいは細胞間ナノチューブを介して伝播される過程が共通病態として注目されています。多くの神経疾患における共通した最終的な病態は神経細胞死ですが、個々の疾患における細胞死制御機構についてはまだまだ不明な点が残っています。個々の疾患の診断・治療の研究が重要であり続ける一方で、このような疾患概念を越えて共通する病態の解明を進めることが新たな診断・治療法に繋がるイノベーションを生み出すためには必須です。

本講演では、私の研究室で行ってきたシナプス形成・維持・分化を担う新しい分子機構についての研究成果と、それに基づいた新しいシナプス症の治療法の可能性について紹介しながら基礎研究の魅力についてお話しします。

【略歴】

1985年 自治医科大学医学部卒業
 1985-1989年 大阪府立総合医療センター・大阪府医療部予防対策課
 1989-1993年 自治医科大学大学院博士課程・日本学術振興会特別研究員
 1993-1995年 米国ロッシュ分子生物学研究所 (Human Frontier Science Program)
 1995-2002年 米国セントジュード小児研究病院 助教授
 1997-2002年 米国テネシー大学医学部 助教授(兼任)
 2002-2003年 米国セントジュード小児研究病院 准教授
 2003- 慶應義塾大学医学部生理学 教授
 学会
 日本神経科学会(会長)・日本生理学会・Society for Neuroscience
 受賞
 2005年 北里賞
 2012年 時実利彦賞
 2013年 文部科学大臣表彰(科学技術賞)
 Editorial Board
 Cerebellum; Front Mol Neurosci; Eur J Neurosci; Neurosci Res; J Physiol (London)
 その他
 AMED 脳科学研究戦略推進プログラム(融合型)PS; 日本学術会議 神経科学分科会(副委員長); 機能医科学分科会(副委員長)

S-30-3 基礎医学研究の魅力-日本神経化学会理事長から-



○小泉 修一

山梨大学医学部薬理学教室

医学部出身の基礎医学研究者が「絶滅危惧種」と言われるようになって久しいが、神経変性疾患の分子病態解明に興味を抱いている若手神経内科医は、むしろ増えているように思います。今でも脳は最もよく分からない臓器ですが、以前のように太刀打ち出来ない時代は既に過ぎ、格段に進歩した研究技術、質・量ともに充実したビッグデータ及びそれらの解析技術の進歩により、具体的な分子の言葉で、疾患の分子病態を記述することが可能になってきました。「病気が分かりそう」な状況になっていることが、若い臨床医を研究に惹きつける理由であると考えます。しかし、基礎医学研究をする人は増えません(減っています)。その理由は、1. 時間が無い、2. 精神的な余裕が無い、3. どうやって研究を始めたらいかが分からない、が主であると考えます。1と2は個別に要相談として、3に関しては基礎医学研究者や基礎医学系の学会が大いに役に立ちます。日本神経化学会の現状をお話しながら、基礎研究の魅力について述べたいと思います。

日本神経化学会の設立理念は「分子で神経変性疾患、精神疾患を理解する・治療する」であり、その実現のために「議論を尽くす」及び「若手研究者を徹底して育てる」を実践して来ました。発足当初から、神経内科医と精神科医が、基礎研究者とゴリゴリに議論して疾患分子病態解明及び治療法開発を目指しています。現在は、臨床医の参加が少なくなってきましたが、その土壌は現在も健在です。また「若手研究者育成セミナー」という若手とシニア研究者が泊まり込みで、研究の面白さや夢を語り合うセミナーもあります。このような学会、若手育成セミナーへの参加等を切っ掛けにして、基礎研究の敷居が決して高く無いこと、研究が日々の臨床を変える可能性があること、を実感して欲しいと思います。以前は趣味のような研究、研究の為の研究のような部分も多くありました。しかし、このようないわばマニアックな研究が今や治療に直結します。臨床医が基礎医学研究を行うチャンス到来と思います。臨床と基礎医学研究は両立できますし、一緒にやるからこそ大きな相乗効果が生まれます。基礎医学研究者は臨床現場の情報に飢えています。私の周りでも、神経内科医から基礎医学研究者に転身した研究者が生まれています。研究の可能性と面白さを是非とも一緒に経験していただきたいと思います。

【略歴】

1992年 九州大学大学院薬学研究所博士課程 修了(博士(薬学))
 1992年 (財)ヒューマンサイエンス振興財団 博士研究員
 1995年 厚生省入省 厚生技官
 1996年 英国ケンブリッジ大学・ペイブラム研究所 (M. Berridge教授) 博士研究員
 1999年 厚生労働省 国立医薬品食品衛生研究所 研究員
 2001年 同上 主任研究員
 2002年 同上 室長
 2007年 国立大学法人 山梨大学 院医・基礎医学系・薬理(医学部薬理) 教授
 2017年 同大学院・基礎医学系長、同大学・副医学部長 兼任
 現在に至る。
 受賞歴
 1. 平成15年 9月25日 日本神経化学会最優秀奨励賞(日本神経化学会)
 2. 平成21年 3月 9日 日本学術振興会賞(日本学術振興会)
 3. 平成21年 3月 9日 日本学士院学術奨励賞(日本学士院)
 4. 平成21年 3月10日 学長特別表彰(山梨大学)
 5. 平成29年11月 3日 最優秀論文賞(日本腰痛学会)
 所属学会
 1 日本神経化学会(理事) 6 日本精神神経薬理学会(評議委員)
 2 国際神経化学会(理事) 7 日本神経学会
 3 日本薬理学会(理事) 8 日本解剖学会
 4 応用薬理研究会(理事) 9 日本薬学会
 5 Japan Purine Club(代表) 10 北米神経学会

S-30-4 神経病理へのいざない – 神経病理学会理事長の立場から

○村山 繁雄^{1,2}¹ 東京都健康長寿医療センター 神経内科・バイオリソースセンター・高齢者ブレインバンク (神経病理)、² 大阪大学連合小児発達学研究所

神経病理学は患者をよりよく知るための方法論です。神経疾患は難治性のものが多く、発症の最初から最後まで患者と家族に寄り添い、生活の質を高める努力をし、亡くなられた時割検で確定診断することで最後の貢献をすることが、神経内科創設時の理念です。神経病理学会はそれに加え、剖検で得られた知識とリソースを元に、根治療法の開発を目指す努力を行っています。我々は動的神経病理、分子神経病理、疫学神経病理を三つの柱と考えています。

動的神経病理は、ケンブリッジのPETグループが用いた言葉で、通常の形態病理は一点の所見であるのに、PETは経時病理変化の評価が可能との主張です。本邦は世界で最も安くデジタル形態・機能画像が撮像でき、経時変化を追える点が国際的に独自です。臨床、画像、病理連関を元に、目の前にいる患者の脳に何が起きているかを視覚的に再現し、より良い治療・介入を行うことが可能となると考えています。私達はアミロイドPETの国際治験に生前献脳同意登録者をリクルートし、その商用利用に貢献しました。またTHK5351 PETが神経変性の視覚化に有用であることを、明らかにしました。

分子神経病理は免疫組織化学、蛋白化学、分子遺伝学手法と形態病理を組み合わせることで、疾患の病因の本質を明らかにし、根治療法の開発を目指すことです。Duchenne型筋ジストロフィーのゲノム研究でdystrophin遺伝子が同定され、抗ジストロフィン抗体免疫染色の筋生検への適用が診断に用いられ保険適応となり、特定の遺伝子異常を持つ症例は遺伝子治療が可能になりました。脊髄性筋萎縮症の場合も、歩けない方が歩けるようになる時代が来ました。

疫学神経病理はバイアスのないコホートの神経病理所見により、連続的に変化する老化・変性病理を総合的に評価する手法です。Braakの神経原線維変化のステージ分類や、パーキンソン病の脳幹上行仮説がそれに対応します。神経原線維変化は65歳以上の方にはほぼ100%、老人斑は2/3、レビー小体病理は1/3に出現します。生活習慣病と同じで、一定の閾値を超えた時に臨床症状が問題となり、域値の設定が血圧のように、時代の変遷で変化します。私達は高齢者コホートの網羅的スクリーニングを行うことで、ヒト老化の基盤情報及びリソースを提供努力を続けています。

脳は美しく、それに魅せられ、ライフワークとなりました。次世代にバトンを渡すことを祈念します。

【略歴】

職歴：1979年 3月東京大学医学部医学科卒業。1979年 6月 東京大学医学部神経内科。

1985年11月 東京大学医学部神経病理。1988年 6月東京大学医学博士。「Pick病の免疫組織科学的・超微形態的研究」。1988年 7月米国ノースカロライナ大学チャペルヒル分校クリニカルフェロー。1991 米国ノースカロライナ州医師免許。1992年10月 東京大学医学部附属病院神経内科。1999年6月 東京都老人総合研究所神経病理部門室長。2013年4月 より機構改革で現職。

学会：日本神経病理学会理事長、アジアオセアニア神経病理学会理事長、国際神経病理学会副理事長、米国神経病理学会誌副編集長。

教職：大阪大学大学院常勤特任教授(内定)、脳科学研究科、徳島大学・広島大学・大阪市立大学・東京医科大学神経内科客員教授。

神経病理コンサルタント：国立国際医療研究センター、国立東京・下志津・沖縄病院・刀根山・静岡てんかん・広島西医療センター、虎ノ門・横浜労災病院・亀田総合・NTT東日本関東・近森・香川大学医学部附属病院。

9月1日(火) 10:45 ~ 12:15

第09会場(岡山県医師会館 4F 402会議室)

まると2時間封入体筋炎 ~ up to dateとpitfall ~

座長：森 まどか 国立精神・神経医療研究センター
脳神経内科
鈴木 直輝 東北大学神経内科

〈ねらい〉

封入体筋炎は高齢者に多い筋疾患ですが、病変分布から多彩な鑑別診断を持ち誤診や診断の遅れにしばしば遭遇します。稀な病気とされていていましたが、高齢化および生活の欧米化に伴い患者数が増加しています。したがって専門施設だけでなく一般神経内科でも、診断・治療・ケアを適切に行うことが要求されるようになってきました。〔改行〕このコースでは封入体筋炎の臨床・生理・病理・治療と診断のピットフォールに焦点を当て、臨床現場で生かせる知識を提供します。本セミナーの参加により、経験者はもちろん神経筋疾患症例の経験の少ない医師も、診断から治療まで独力でアプローチ出来るよう内容を厳選しました。

S-31-1 高齢化社会で重要性を増す封入体筋炎：疫学データを中心に



○青木 正志、井泉瑠美子、
鈴木 直輝

東北大学大学院医学系研究科神経内科学

封入体筋炎 (Sporadic Inclusion Body Myositis; 以下sIBM) は50歳以上の中高年で発症する慢性進行性の筋疾患である。100万人あたりのsIBMの有病率は国ごとに異なっており、米国で10.7、西オーストラリアでは14.9、オランダでは4.9、ノルウェーでは33、トルコでは1.1と報告されている。厚生労働省難治性疾患政策研究事業「希少難治性筋疾患」班では国立精神・神経医療研究センターの筋病理診断症例の中の多発筋炎の症例数と比較しsIBMの有病率を推定した。1990年からの9年間ではsIBMと多発筋炎は各8例と151例、1999年からの9年間では各69例と165例であった。2000年代に入って飛躍的にsIBM診断数が増えていることがわかる。多発筋炎の特定疾患受給者数が約3,000人と一定であることから、sIBMの日本での有病率は2000年代で100万人当たり9.83人と推定され、1990年代の推定1.28人と比較して増加していた。2000年代に入ってから神経内科専門医に対するsIBM患者数のアンケート調査においても2005年から2009年の5年間の診断症例数は286例、2011年から2015年の5年間で384例と、患者数は増え続けている。研究班の調査では、日本には1,000-1,500人のsIBM患者がいると推定した。増加の原因としては日本社会の高齢化、sIBMの疾患認知度の向上、生活様式の欧米化などが関与していると推察している。さらにsIBM患者アンケートをおこない自然歴を解析したところ、67名(男49名、女18名)から回答をえた。平均年齢は73歳、発症から平均8.7年経過時点での回答であり、各症状の出現時期はしゃがみ立ち不能が発症後4.6年、車椅子が7.3年、電動車椅子が13.7年、ペットボトルの開栓不能が6.6年、洗顔不能が7.2年であった。

本シンポジウムでは日本で行った調査をもとに高齢化社会で重要性を増しているsIBMについて疫学や自然歴に関してお話ししたい。

【略歴】

平成 2年3月 東北大学医学部卒業
同 4月 東北大学医学部神経内科へ入局
平成 6年3月 東北大学大学院医学研究科卒業
平成 8年4月 米国ボストンのハーバード大学マサチューセッツ総合病院神経内科(Prof. Robert Brown)へ留学
平成10年9月 東北大学医学部附属病院神経内科助手
平成19年6月 東北大学病院講師
平成23年2月 東北大学大学院医学系研究科神経内科教授
平成24年4月 東北大学病院臨床研究推進センター副センター長
平成29年4月 東北大学病院地域医療連携センター長

専門分野

筋萎縮性側索硬化症(ALS)、筋疾患などの神経・筋疾患の病態の解明と治療法の開発、再生医療、トランスレーショナルリサーチ

S-31-2 封入体筋炎の基本的な臨床像と落とし穴



○森 まどか

国立精神・神経医療研究センター 脳神経内科

封入体筋炎 [inclusion body myositis, IBM] は高齢者に多い後天性の筋疾患である。高齢化に伴い患者数が増加しており、神経筋疾患を専門としなくとも脳神経内科で遭遇しやすい疾患となってきた。このセクションでは神経筋疾患の経験がなくとも診断・ケア・治療が可能になるよう、IBMの診療のポイントや落とし穴について解説する。

高齢者に生じる大腿四頭筋と手指屈筋の筋力低下や嚥下障害を伴い、特徴的な臨床像を呈するのが典型的な症例である。しかし、加齢性変化や他疾患の合併、非典型例の存在などから、診断が容易な症例ばかりではない。患者自身も含め加齢や廃用と誤解されている頻度も高い。鑑別疾患として、手指・遠位筋力低下は頸椎症や運動ニューロン疾患、高CK血症と嚥下障害の合併では皮膚筋炎やサルコイドーシスも検討の必要がある。初期には手指筋力低下が目立たない症例もあり多発筋炎と判断しがちだが、筋病理で緑取り空胞が観察される症例は結局IBMの経過になることが多い。診断を過たないため、筋生検では適切な筋肉を選ぶこと、筋画像や筋電図を活用して筋原性変化や病変分布を確認することが大切である。特徴的な罹患筋分布や病理を呈さない場合があり、その場合はIBMの可能性を念頭に置いた慎重な経過観察が必要となる。

免疫治療は一般に無効とされるが、時期や症状、症例によっては有効な場合もあり、今後の検討が必要である。予後に影響を与える因子は誤嚥性肺炎であるが、背景に呼吸機能低下が存在することがあり、排痰・呼吸ケアや外科治療も含めた誤嚥対策が鍵になることが多い。本質的な治療戦略は今後の課題である。

【略歴】

1995年 信州大学医学部医学科卒業 東京大学医学部付属病院および関連病院で研修
2000年 東京大学大学院医学研究科脳神経医学専攻入学、国立精神・神経医療研究センター神経研究所 遺伝子疾患治療研究部にて研究生活
2004年 同 卒業
2006年より国立精神・神経センター病院神経内科(当時)

S-31-3 封入体筋炎の針筋電図所見：神経原性と間違えないために



○東原 真奈

東京都健康長寿医療センター 神経内科・脳卒中科

針筋電図に関していえば、封入体筋炎 (IBM) に特異的な所見というものはなく、近年提唱されているIBMのdiagnostic research criteriaに針筋電図は含まれていない。しかしながら、実臨床においてIBMの診断プロセスにおいて針筋電図検査の果たす役割は非常に大きい。すでに別項で述べられているように、IBMは特徴的な臨床像を呈するにもかかわらず、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の臨床診断で筋電図外来に紹介されてくるのが少なくなく、長母指屈筋や深指屈筋の筋力低下から前骨間神経麻痺が疑われることもある。針筋電図診断においては、IBMをふくむ、慢性の筋疾患では高振幅・長持続時間の巨大運動単位電位 (motor unit potential, MUP) が観察されるが、一般的に神経原性疾患で高振幅・長持続時間MUPが、筋疾患では低振幅・短持続時間MUPが特徴的であるとされているために、このMUP形態による診断能を過信し、筋疾患を神経原性変化 (特にALS) と誤診してしまうケースが多い。しかしながら、神経原性疾患と筋疾患との針筋電図による鑑別で最も有用なのは、動員パターンである。神経原性疾患では少ないMUPに比し、個々のMUPの発火頻度が不釣合に上昇する動員パターン減少がみられるが、筋疾患では運動単位数に変化がないものの、筋線維自体の障害によって筋力が低下するため、弱収縮にもかかわらず不釣合に多いMUPが動員される急速動員パターンが観察される。さらに、この動員パターンの違いは、筋力低下が明らかな筋において認識しやすい。すなわち、慢性経過の神経原性疾患では、初期には運動単位が減少しても神経再支配によって代償されるため筋力低下は生じないが、神経再支配で代償できないほど運動単位が減少すると臨床的に筋力低下が生じる。そのため、筋力低下が明らかな筋では高度の動員パターン減少を認め、筋原性変化との鑑別は容易である。さらに、IBMにおいては、臨床的にも高度の筋力低下を認める深指屈筋で典型的な筋原性変化の特徴を認めるため、確信しやすい。安静時活動では、線維自発電位および陽性鋭波ともにIBMとALSのいずれでも観察されるので、鑑別診断にはあまり役に立たないが、線維束自発電位はALSで豊富に認めることが多い一方で、筋疾患では通常観察されないため、豊富な線維束自発電位を認める場合にはALSなどの神経原性を強く疑って検査を進めることが重要である。

【略歴】

2001年 信州大学医学部卒業
2003年 東京大学医学部神経内科入局
2011年 東京大学大学院医学系研究科卒業
2017-2019年 Westmead Clinical School, University of Sydney留学
2013年-現在 東京都健康長寿医療センター神経内科・脳卒中科(現職)
[資格・所属学会]
日本内科学会認定内科医, 日本神経学会専門医・指導医, 日本臨床神経生理学会専門医
American Association of neuromuscular and electrodiagnostic medicine (AANEM) 所属
[受賞歴]
Golseth young investigator award, President's research initiative award (AANEM)ほか

9月1日(火) 10:45~12:15

第09会場(岡山県医師会館 4F 402会議室)

S-31-4 封入体筋炎の筋病理とその鑑別診断



○久保田 暁

東京大学病院 神経内科

封入体筋炎は病理学的に炎症と変性の2つの異なる病態が併存するのが特徴であり、筋生検が診断のゴールドスタンダードである。炎症と変性の併存を証明できれば封入体筋炎の診断は難しくないが、症例によって、また生検部位によって炎症あるいは変性が目立たない場合があり、それぞれの病態に類似する病理所見を呈する疾患との鑑別が重要になる。封入体筋炎で見られる炎症所見は、ルーチン染色では筋内鞘に炎症細胞浸潤が浸潤し、非壊死筋線維をしばしば包圍、時に浸潤する像が認められる。免疫染色では非壊死筋線維膜上のHLA-ABC, HLA-DRの染色性が亢進し、筋内鞘に浸潤する炎症細胞は多くがCD8陽性である。類似の炎症所見を呈する代表的な疾患として多発筋炎が挙げられるが、他の炎症性筋疾患でもCD8陽性リンパ球を中心とした炎症細胞の筋内鞘への浸潤が認められることがある。封入体筋炎で見られる変性所見はルーチン組織化学染色では緑取り空胞、赤色ほろ線維(ragged-red fiber)として認められるが、必ずしも感度は高くない。名称の元になった封入体は電子顕微鏡で細胞質および核に15-20 nmのフィラメント状構造として認められるが、免疫染色で証明するのが簡便である。封入体はAβ42, リン酸化タウ, TDP-43など様々なタンパクが異常蓄積しているが、特にオートファジーの基質であるp62が最も高感度であることが知られており、p62に対する免疫染色が封入体の検出に有用である。しかしながら、p62で検出できる封入体は封入体筋炎に特異的な所見ではなく、遺伝性封入体筋症などの筋疾患にも認められる。類似の炎症(あるいは変性)所見を呈する疾患においては、変性(あるいは炎症)所見を欠くことを証明することで封入体筋炎との鑑別が可能になる。ただし、変性所見とされる緑取り空胞や赤色ほろ線維は慢性筋原性変化あるいは高齢健常者でも少量認められることがあり、また遺伝性筋疾患においても軽度の炎症細胞浸潤やHLA-ABC染色性亢進が認められることがあり、炎症と変性というキーワードだけで診断しようとすると誤診を招くため、封入体筋炎の病理所見を正確に把握することが重要である。

【略歴】

2002年東京大学医学部卒業。2002年~2006年東京大学医学部付属病院を中心に研修。2007年東京大学大学院医学系研究科脳神経医学分野神経内科学入学、2011年同卒業、医学博士取得。2012年~2015年Department of Neurology, Columbia University Medical Centerにてpostdoc research fellow。2016年より東京大学医学部付属病院脳神経内科助教。

S-31-5 封入体筋炎の嚥下造影検査所見



○山本 敏之

国立精神・神経医療研究センター病院脳神経内科

封入体筋炎では40~80%の患者に嚥下障害が現れる。嚥下障害を合併する時期は個人差があり、四肢・体幹の筋力低下の程度とは相関しない。嚥下障害が初発症状であった場合、CKの上昇が軽度で、筋力低下が目立たず、しばしば診断に苦慮する。嚥下造影検査は嚥下評価に有効で、その所見は、ときに封入体筋炎を疑う一助となる。封入体筋炎に特徴的な嚥下造影検査所見の一つは、咽頭収縮不全である。咽頭収縮不全は、咽頭筋群の筋力低下が原因で、そのために食物の輸送が障害され、特に固形物の嚥下で、咽頭クリアランスが低下する。また、食道入口部の開大不全もよく観られる所見である。嚥下造影検査の側面像では、食道入口部の一部が隆起して見えることがあり、これを輪状咽頭筋圧痕像(cricopharyngeal bar)という。輪状咽頭筋圧痕像は、封入体筋炎を含めた炎症性筋疾患でしばしば認められる所見で、輪状咽頭筋の一部が弛緩しないことが原因と推察される。逆に咽頭筋が広範囲に障害され、一部しか収縮しない場合には、収縮した部分だけが咽頭後壁からの隆起として認められる。この所見は、pharyngeal muscle propulsionやcephalad prominenceなどといわれる。咽頭収縮不全や食道入口部の開大不全は、喉頭蓋谷や梨状陥凹の残留、誤嚥の原因となり、臨床的には栄養失調や誤嚥性肺炎のリスクとなる。封入体筋炎の嚥下障害に対して、副腎皮質ステロイドの服用や免疫グロブリン大量療法は、十分な効果が得られないことが多い。封入体筋炎の嚥下障害にバルーン拡張法が有効なことがある。バルーン拡張法とは、バルーンカテーテルを食道内まで挿入し、そこでバルーンを膨らませて引き抜くことによって、物理的に食道入口部を拡張する方法である。食事前にバルーン拡張法を実施することで、嚥下困難感が改善する封入体筋炎患者がいる。また、海外では輪状咽頭筋にボツリヌス注射をすることで、食道入口部の開大不全を治療する報告がある。重度の嚥下障害を合併した封入体筋炎患者には、輪状咽頭筋切断術の適応がある。輪状咽頭筋切断術は外科的に輪状咽頭筋を切断し、食道入口部を開大しやすくする治療である。術後は摂食嚥下リハビリテーションを行い、頸部回旋嚥下などを組み合わせるとさらに効果的である。咽頭収縮筋の筋力を改善させることは難しく、摂取量が減り、栄養管理が困難になれば、胃瘻造設などの代替栄養法の導入を検討する。

【略歴】

1996年 札幌医科大学医学部卒業。
1996年~1999年 札幌医科大学附属病院神経内科医局所属。
1999年~2000年 国立精神・神経医療研究センター病院脳神経内科レジデント。
2000年~2003年 国立精神・神経医療研究センター病院脳神経内科医師。
2004年~2005年 米国ジョンスホプキンス大学リハビリ理学教室留学。
2006年~2010年 東京医科歯科大学大学院歯学総合研究科修士、医学博士。
2014年~現在 国立精神・神経医療研究センター病院脳神経内科医長。
2017年~現在 国立精神・神経医療研究センター嚥下障害リサーチセンター長。

【主な学会活動】

日本神経学会神経内科専門医・指導医・代議員、日本内科学会認定医・指導医、日本摂食嚥下リハビリテーション学会認定士・評議員、学会誌編集委員、日本嚥下医学会評議員、難病嚥下研究会代表世話人。

【分担研究者】

精神・神経疾患開発費「筋ジストロフィーの臨床開発促進を旨とした臨床研究」班、精神・神経疾患開発費「運動障害疾患における疾患進展予測に基づく先制的包括医療モデル構築」班【診療ガイドライン委員】
デュシェンヌ型筋ジストロフィー、進行性核上性麻痺/皮質基底核変性症、筋強直性ジストロフィー

パーキンソン病の非運動症状；症候から病態、疾患修飾への関与まで

座長：伊東 秀文 和歌山県立医科大学脳神経内科
藤岡 伸助 福岡大学病院神経内科

〈ねらい〉

パーキンソン病における非運動症状は、前駆期における臨床的バイオマーカーとして、あるいは発症後のADL阻害要因として重要である。さらに近年では便秘や嗅覚低下の責任病変である腸管や嗅球は外的要因のエントリーゾーンであることから、パーキンソン病の発症病態との関連からも特に注目を集めている。本シンポジウムでは、非運動症状を生み出す背景病理を、特に前駆期パーキンソン病との関連を中心に紹介し、その後前駆期の非運動症状としても重要なレム睡眠関連障害や便秘に焦点を当て、その病態と疾患修飾のターゲットとしての可能性を含めて紹介する。

S-32-1 パーキンソン病にみられる非運動症状の最新知見



○藤岡 伸助、坪井 義夫
福岡大学医学部 脳神経内科

パーキンソン病は、運動緩慢、筋強剛、振戦、姿勢保持障害といった脳内ドパミンの欠乏に伴う運動症状を特徴とする。しかしパーキンソン病では、ドパミンに加え、アセチルコリン、セロトニン、ノルアドレナリンといったその他の神経伝達物質の障害が関与した運動症状や非運動症状も経過中にみられるようになる。特徴的な非運動症状としては、うつ症状、不安、衝動制御障害といった精神症状、認知機能障害、起立性低血圧症、排尿障害、便秘などの自律神経障害、レム睡眠行動異常症、日中の眠気、不眠症といった睡眠・覚醒の障害、痛み、疲労感、嗅覚障害などが挙げられる。特にレム睡眠行動異常症、うつ症状、不安、嗅覚障害、疲労感などの非運動症状は、運動症状を生じる何年も前から出現すること多いということがわかっている。病末期になれば嚥下障害が顕著となり、誤嚥性肺炎の原因となる。病気の進行とともに、非運動症状の発症頻度も増え、その重症度も高くなる。それに従い、患者QOLは低下し、介護者の介護負担を増え、施設入所を余儀なくさせられることが多くなる。パーキンソン病の診断は、特徴的な運動症状の存在に加え、頭部MRI検査、ドパミントランスポーターシンチグラフィや心筋MIBGシンチグラフィといった核医学検査の組み合わせで行うことが主流であるが、非運動症状の存在の確認も、診断のためには非常に重要である。問診で前駆症状の有無を確認することで、診断率は向上する。パーキンソン病に対してはいまだに疾患修飾療法や根治療法はないため、非運動症状に対しては対症療法やリハビリテーションを行っていくことが主流となる。抗パーキンソン病薬による薬物療法やデバイス補助療法に加え、症状に合わせた種々の薬剤の効果が報告されている。疾患の重症度、性別、年齢、抗パーキンソン病薬などが非運動症状発症の危険因子であるとされる。そのため、疾患修飾療法が開発されるまでは、対症療法に加え、特定の非運動症状を発症する危険性を早期に認知することにより、非運動症状の発症予防または非運動症状を発症後に最小限に抑えることが可能になると考える。

【略歴】

1. 学歴・職務経歴

2003年3月	福岡大学医学部卒業
2003年5月-2005年4月	福岡大学病院 初期臨床研修医(内科・救急科)
2005年5月-2007年3月	東京労災病院 後期臨床研修医(神経内科)
2007年4月-2007年8月	福岡大学病院 神経内科 助手
2007年9月-2010年3月	福岡和白病院 神経内科 医師
2010年4月-2014年3月	メイヨ・クリニック(アメリカ・フロリダ州) 客員研究員
2014年4月-2019年3月	福岡大学病院 神経内科 助教
2019年4月-至現在	福岡大学病院 脳神経内科 講師
2. 資格

2006年	日本内科学会 認定医
2009年	日本神経学会 専門医
2019年	日本脳卒中学会 専門医
3. 教育

MDS LEAP program provided by the International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS) (2017-2018)

S-32-2 パーキンソン病における非運動症状の背景病理



○齊藤 祐子¹、村山 繁雄²

¹ 国立精神・神経医療研究センター 臨床検査部、
² 都健康長寿医療センター 高齢者ブレインバンク

パーキンソン病 (PD) の非運動症状として、嗅覚低下、レム関連行動異常症 (RBD)、便秘を含む自律神経症状を前駆症状として、認知症を晩期症状として、その背景病理を述べる。演者は現施設でPDを、共同研究施設でレビー小体型認知症 (DLB) を含む高齢者レビー小体型病 (LBD: LBの出現を伴う疾患群の総称) の臨床病理学的検討を行ってきた。

嗅覚低下に関して、嗅球はLBDにおいてLB病理が最高頻度で出現する部位であり、嗅球にのみLBが出現する症例が存在する。梨状葉、嗅覚関連扁桃核もそれに準じる。演者は嗅上皮にもLB病理が出現することを初めて明らかにした。嗅上皮はパラニューロンである意味は大きい。

RBDは責任病巣に定説はない。脚橋核をcholine acetyltransferase (ChAT) で同定し、抗リン酸化 α シヌクレイン抗体 (psyn#64) 免疫染色で同定する作業により、LB病理の好発部位であることを明らかにした。MIBG心筋シンチ低下率が、RBDではYahr I~II度PDより高い点は説明がつかない。シヌクレイン画像の開発、生前献脳同意登録者実証研究が今後重要であろう。

便秘に関しては、腸管のLB病理はLBDのステージ依存性である。迷走神経背側核は嗅球に次ぐ頻度であり、中枢・末梢LB病理の両方の関与が考えられる。PDにおいては交感神経節後線維、節前線維とも障害を受け、胸髄前根B fiberの減少は正常と多系統萎縮症の中間となる。純粋自律神経不全症との関係において、末梢自律神経系全般にレビー小体型病理が出現しうる。

PDが黒質・青斑核・迷走神経背側核等脳幹病変が責任病巣であるのに対し、認知症は辺縁系・新皮質病変の関与が重要とされ、DLB Consensus Guidelineでは評価部位として、扁桃核、嗅内野、Meynert基底核、前頭・側頭・頭頂新皮質が評価必須部位である。海馬CA2はperforant pathwayの末端で、認知症との関連は高い。側坐核に関しては、pundingとの関連が言われており、PD全例で陽性所見が観察される。通常標本に用いることが可能な抗GAD抗体の出現が期待される。

PDの非運動症状は、生命予後に直接関連する点で、総合診療の基盤としての理解が必要である。

【略歴】

学歴:
1992年 3月 東北大学医学部卒業
1997年 4月 東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻入学
2001年 3月 同修了
職歴:
1992年 6月-1994年 5月 国立水戸病院内科、研修医
1994年 6月-1994年12月 東京大学医学部附属病院神経内科、医員
1995年 1月-1995年12月 東京都老人医療センター神経内科、非常勤医師
1996年 1月-1996年12月 国立療養所下志津病院神経内科、厚生技官
1997年 1月-1997年 3月 東京大学医学部附属病院神経内科、医員
1999年 7月-2000年 2月 東京都老人総合研究所神経病理部門、非常勤研究員
2000年 3月-2001年 3月 Visiting Scholar, Department of Pathology, University of North Carolina at Chapel Hill, (NC, USA)
2001年 4月-2005年 3月 東京都老人総合研究所神経病理部門 研究員
2005年 4月-2009年 3月 東京都老人医療センター 高齢者ブレインバンク
2009年 4月~ 国立精神・神経センター病院 病理生化学検査室医長
(2010年 4月~ 独立行政法人化に伴い下記に名称変更
国立精神・神経医療研究センター病院 臨床検査科医長

S-32-3 パーキンソン病の便秘：原因か結果か？



○榎原 隆次

東邦大学医療センター佐倉病院 脳神経内科

パーキンソン病 (PD,大脳基底核下パミン神経系の病変,1000人に1人程度)/レヴィー小体型認知症 (DLB,PDの病変が大脳皮質に広がった疾患,80歳台の15人に1人とも言われる) は運動障害・認知症をきたす代表的な神経難病であるが、同時に消化管障害がしばしばみられる。その理由として、消化管運動を支配する中枢(黒質・青斑核・迷走神経背側核など)と末梢神経(腸管壁内Auerbach神経叢)の両者に、変性とレヴィー小体を認めることが挙げられる。症候として難治性の便秘が多く、消化器科救急として腸捻転,腸重積,偽性腸閉塞/麻痺性イレウス,宿便潰瘍をきたしたり,レポドバの吸収を阻害することにより,運動障害の改善が遅れたり (delayed-on,no-on), 神経内科救急として悪性症候群をきたすこともある。機能検査の異常として胃電図の不整・低下,胃排出能の低下,大腸通過時間の延長[通過遅延型便秘];固有収縮(蠕動運動)の低下,腹圧低下,排便時肛門奇異性収縮[直腸肛門型便秘]などが認められる。これらの障害はPDよりもDLBでより高度にみられる。すなわち消化管障害は,PD/DLB患者の治療の重要なターゲットの一つと思われる。

PDの排便障害は運動障害に10-20年先行することが知られている。Honolulu Heart Program Studyの中で,排便回数と将来のPD発症リスクの関連が検討された結果,排便が1日2回以上と1回未満を比較すると,後者でPDの発症リスクが4倍高かった。都市部より農村部でPDの発症リスクが高いことが知られ,一因として農業を含めた外因物質等が推定された。これにより細菌叢が変化し,壁内神経叢に病変が出現し,便秘をきたしたとする。それにより外因物質への暴露時間がさらに延長する(原因と結果)。近年,迷走神経からの逆行性alpha-synuclein伝播説が想定されている。胃潰瘍に対する迷走神経切除術でPDの発症リスクが減少したこと, Braakらが, PDの病理変化が, 黒質よりも迷走神経背側運動核, 腸管神経叢に先に出現することを示していることも, 上記に合致するように思われる。これらの超早期PDに,心筋MIBGシンチグラフィー等の画像検査を行うと,異常がみられることが最近知られるようになってきた(自律神経・睡眠型型)。これらは,早期治療介入の観点からも今後注目される。

【略歴】

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 (PSP,MSA Criteria Revision Task Force),MSA Congress (MSA Criteria Steering Group),International Continence Society (Committee,学会誌編集委員etc),International Consultation of Incontinence (Committee),International Neurourology Society (Faculty),日本脊髄障害医学会(理事,2016年大会長),日本早期認知症学会(理事,2014年副大会長),日本排尿機能学会(理事,専門医,教育施設),日本神経学会(代議員,専門医,指導医,教育施設),日本自律神経学会(評議員,学会誌編集委員),日本神経治療学会(評議員),日本老年泌尿器科学会(評議員),日本内科学会(認定内科医,指導医,教育施設)など
日本神経治療学会賞(2017年)/優秀演題賞(2019年),日本神経学会賞(2018年)など

S-32-4 パーキンソン病バイオマーカーとしての嗅覚障害



○馬場 徹

仙台西多賀病院 脳神経内科

嗅覚障害はパーキンソン病における代表的な非運動症状として知られている。

嗅覚障害は4主徴の一つである振戦よりも頻度の高い症状であり、パーキンソン病患者の約75%に嗅覚検知閾値の上昇(ニオイに気づきにくい)を、約90%にニオイ識別覚の障害(何のニオイか判別できない)を認めるとされ、他のパーキンソニズムを呈する疾患では原則的に嗅覚障害を生じにくいことから、嗅覚検査はパーキンソン病の診断に有用な検査と考えられている。

その他にも、パーキンソン病の診断時には嗅覚障害が既に両側性に出現していることや、嗅覚障害が運動症状に数年先行して出現すること、さらに嗅覚障害の程度は運動症状の重症度や治療薬剤の影響を受けにくいこと、などの特徴も明らかとなっており、嗅覚検査はパーキンソン病診療において鑑別診断だけでなく早期診断や発症前診断にも応用できるものと期待されている。

さらに最近の研究では、嗅覚障害が強いパーキンソン病患者では認知機能低下が早いことおよび、その後の認知症発症リスクが高いことが示されている。

このように嗅覚障害はパーキンソン病における診断・進行度バイオマーカーになるものと考えられ、嗅覚障害の病態生理も含めて概説し、今後の展望について考察したい。

【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 講師、病棟医長
2018年度	独立行政法人国立病院機構 仙台西多賀病院 脳神経内科 医長

New era of neuroimaging and neurosonology

Chairs : Hidehiro Hirabayashi

National Hospital Organization Nara Medical Center, Japan

Dong-Eog Kim

Dongguk University, Seoul, Korea

《Objective》

Imaging modality of neurological diseases are quickly innovated, that is not only imaging diagnosis but also therapeutic sonology. This symposium is organized to introduce such modern innovative technologies from three internationally sparkling speakers. The first is a very new MRI-based cerebral blood flow measurement (dual ASL), the second the most modernized MRI diagnosis, and the third MR-guided focusing ultrasound (MRgFUS) for essential tremor or even for Parkinson's disease in the future.

S-33-1 New cerebral hemodynamic indicators using dual ASL perfusion imaging



○ Jyoji Nakagawara

Osaka Namba Clinic, Japan

Cerebral perfusion MRI using arterial spin labeling (ASL) could be provided non-invasively in short time for routine clinical use, however it could not precisely estimate cerebral hemodynamics in patients with occlusive cerebrovascular disease (CVD), because delayed input of arterial spin in the affected area could not be corrected by single post-labeling delay (PLD) setting. In this paper, new cerebral hemodynamic indicators using dual ASL perfusion imaging from dual PLD setting would be proposed.

In the first clinical study, patients with moyamoya disease (MMD) was investigated using dual ASL imaging, because ASL imaging showed typical delayed arrival and transit time of arterial input in the affected area due to MMD vasculature. 67 patients with MMD (10~83years) were included. For dual ASL imaging using 3.0T MRI, pCASL was selected as arterial labelling method, and PLD was fixed to 1525ms (early image), and 2525ms (late image). Data collection time (slice thickness: 4mm, slice number: 36) was 2.19min for early image, and 3.55min for late image. In early image, arrival delay of arterial spin into cerebral tissue (Early slow-in), stagnation of arterial spin in para-sylvian cortical arteries (Early stagnation) were counted. In late image, arrival delay of arterial spin (Late slow-in), filling up of arterial spin in cerebral tissue (Late fill-up), stagnation of arterial spin (Late stagnation, and over-stagnation) were estimated.

Early slow-in (65/67), and Early stagnation (48/67) were observed in early image, and Late slow-in (22/67: moderate ischemia), Late fill-up (65/67), Late stagnation (48/67), and Over stagnation (8/67) were identified in late image. 4 symptomatic ischemic cases showed both late slow-in and incomplete fill-up in late image.

Using dual ASL imaging, Slow-in, Fill-up, and Stagnation of arterial spin were identified as new cerebral hemodynamic indicators in MMD patients. These indicators could be applicable in ordinary patients with occlusive CVD.

【Curriculum Vitae】

- 1978- Graduated from Sapporo Medical University, School of Medicine, Sapporo
- 1978- Resident, Dept. of Neurosurgery, Nakamura Memorial Hospital (NMH), Sapporo
- 1981- Resident, Dept. of Neurosurgery, National Cardiovascular Center (NCVC), Osaka
- 1988- Chief Neurosurgeon, Dept. of Neurosurgery, Osaka Neurosurgical Institute, Osaka
- 1989- Chief Neurosurgeon, Dept. of Neurosurgery, NMH, Sapporo
- 1993- Visiting researcher, Dept. of Clinical Physiology / Nuclear Medicine, Bispebjerg Hospital, Copenhagen, Denmark
- 1994- Director, Dept. of Neurosurgery, NMH, Sapporo
- 2006- Executive director, Dept. of Neurosurgery and Stroke Center, NMH, Sapporo
- 2012- Director, Integrative Stroke Imaging Center and Dept. of Neurosurgery, NCVC, Osaka
- 2016- Executive director, Cerebral and Cardiovascular Imaging Center, NCVC, Osaka
- 2018- Executive director, RI Center, Southern Tohoku Research Institute for Neuroscience, Koriyama
- 2018- President and Director, Osaka Namba Clinic, Osaka

S-33-2 MR Imaging of Neurovascular Abnormality: Experiences from A Quantitative Image-based Stroke Registry



○ Dong-Eog Kim

Department of Neurology, Dongguk University Ilsan Hospital, Korea

Vascular neurologists use brain MRI on a daily basis to identify and characterize the multiple aspects of neurovascular abnormalities in stroke patients. About 10 years ago, we developed a novel image-based stroke registry, with database functions that allow the formulation and testing of intuitive, image-based hypotheses in a manner not easily achievable with conventional alphanumeric stroke registries. Then, we launched a Brain MRI-based stroke database project in Korea. Using the large and quantitative dataset from the cohort, we performed a prospective multi-center study on 5035 first-ever ischemic stroke patients, showing evidence that higher white matter hyperintensity (WMH) quintiles on fluid attenuation inversion recovery (FLAIR) MRI are associated in a dose-dependent manner with worse outcomes and higher modified Rankin Scale (mRS) scores at 3 months. In a total of 7,101 patients with ischemic strokes from the cohort, we also found that increasing WMH volume load on FLAIR MRI was associated with 1-year recurrent strokes after ischemic stroke. The association between WMH volume and recurrent stroke is stronger for a recurrent hemorrhagic stroke than for a recurrent ischemic stroke. In addition, WMH volume was related to 1-year mortality after ischemic stroke, but analysis by cause of death shows the relationship to hold true for nonvascular death rather than vascular death. Using diffusion-weighted (DW) MRI of 1160 patients with acute (<1-week) stroke (n = 1160) from the cohort, we generated digital maps of supratentorial infarcts by mapping out the variable anatomy of the anterior, middle, and posterior cerebral artery territories. Thus, we provided statistically rigorous maps to delineate territorial border zones and lines. The new topographic brain atlas can be used in clinical care and in research to objectively define the supratentorial arterial territories and their borders.

[Curriculum Vitae]

*Education and Training
1987-1993 M.D. Seoul National University Medical School
1999-2005 M.S. & Ph.D. in Neuroscience Seoul National University Graduate School

*Professional Experiences
2002.06-2005.05 Harvard Medical school, Center for Molecular Imaging Research (now, Center for Systems Biology) Postdoctoral Research Fellow
2010.12- present Director, Korean Brain-MRI Data Center (funded by KRISS)
2015.09- present PI, Global Research Lab for Thrombus-targeted Theranostics (with Pf. Nahrendorf @ Center for Systems Biology, Harvard Medical School)
2017.6 - present Associate Editor, Journal of Stroke
2017.9 - present Director of Biomedical Research Center, Dongguk University Ilsan Hospital
2018.1 - present Editorial Board, Molecules and Cells

*Selected Main Author Publications

1. Dual-modal imaging-guided precise tracking of bioorthogonally labeled mesenchymal stem cells in mouse brain stroke. Lim S ~ Kim DE & Kim K (co-corresponding author). ACS Nano 2019.
2. Spectroscopic assessment of gold nanoparticle biodistribution using surface plasmon resonance phenomena. Kim J ~ Kim DE. ACS biomater Sci & Eng 2019.
3. Supratentorial Cerebral Arterial Territories for Computed Tomograms: A Mapping Study in 1160 Large Artery Infarcts. Kim DE. Scientific Reports 2019.
4. Mapping the supratentorial cerebral arterial territories using 1160 large artery infarcts. Kim DE et al. JAMA Neurol 2019.

S-33-3 Magnetic resonance-guided focused ultrasound treatment for essential tremor-Our experience-



○ Hidehiro Hirabayashi¹, Kenji Fukutome², Hideyuki Onishi², Naotaka Sato²

¹ Department of Neurosurgery, National Hospital Organization Nara Medical Center, Japan, ² Department of Neurosurgery, Onishi Neurological Center, Japan

Background

The essential tremor interferes the patient's ADL such as the writing and meals although it is not life threatening disease. Therefore less invasive treatment strategy is required because the most of the patients are elderly people. Magnetic resonance-guided focused ultrasound (MRgFUS) that which about 1000 of the ultrasonic beams are concentrated in a particular nucleus under monitoring of tissue temperature is a device for ablation surgery in brain without craniotomy. We report the experience of MRgFUS.

Material and Method

We enrolled 23 patients (mean age: 68.46±/1.04, 24.1-82) with moderate-to-severe essential tremor that had not responded to medical therapy. We used the MRgFUS (InSightec, Inc.) under the national regulatory permissions.

The tentative target was at 10 or 11mm lateral to the 3rd ventricle wall, 5mm posterior to the mid ACPC and in the ACPC level. Acoustic energy was sequentially titrated to temperatures sufficient for tissue ablation (approximately 55 to 60 °C). Each brief sonication was monitored with magnetic resonance thermometry, and the patient was clinically assessed for tremor reduction and adverse effects.

Results

The SDR was 0.46±0.11 ranged from 0.3 to 0.8. The shape of the lesion was spheroid shape and the diameter was 4.63±0.70 in R-L direction, 4.33±1.05mm in A-P direction and 5.62±0.81* in rostral-caudal direction, respectively. The mean lesion volume was 62.9±26.29 mm³ ranged from 20.6 to 116.5 mm³. The lesion volume tend to grow exponentially with increasing temperature We evaluated the deviation distance between the center of the lesion and the target. The mean deviation was $\delta X=0.15\pm 0.44$, $\delta Y=-0.22\pm 0.54$ and $\delta Z=-0.92\pm 0.65^*$ respectively. The acoustic energy required to raise up to the coagulation temperature from 55 °C to 56 °C is proportional to SDR when SDR is 0.4 or more, but the acoustic energy varies greatly when it is less than 0.4. The clinical effect has been significantly continued until 6 months after surgery.

[Curriculum Vitae]

I was born at 17 April 1958. I graduated from Nara Medical University in 1983 and graduate school in 1989. I studied abroad under Professor Hariz of Umeå University, Sweden in 1996. After graduating in 1983, I joined the medical office of Nara Medical University Neurosurgery. I became an assistant professor at Nara Medical University in 1997 and an associate professor in 2009. I moved to NHO Nara Medical center as vice director in 2010 and became director in 2018.

I awarded Prize of Suzuki Jiro in Japanese society on Surgery for Cerebral Stroke in 1996 and Doctor of Philosophy in medicine from UMEÅ University (Sweden) in 2012.

I hold "The 57th annual meeting for the Japan Society for stereotactic and functional neurosurgery in 2018" and "The 32nd annual meeting of Japan Neuromodulation Society in 2018"

Membership :1) Japan Neurosurgical Society 2) The Japan Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery 3) Japan Neuromodulation society etc.

神経免疫疾患の個別化医療：現在と将来

座長：山村 隆 国立精神・神経医療研究センター
神経研究所免疫研究部

岡本 智子 国立精神・神経医療研究センター
病院脳神経内科

〈ねらい〉

免疫性神経疾患の治療は昨今著しい飛躍を遂げ、特に多発性硬化症、視神経脊髄炎、免疫介在性ニューロパチー、重症筋無力症では新しい治療が展開されている。しかし個々の治療薬の有効性は予測できず、疾患修飾薬(DMD)のみではコントロールできないケースも少なくない。このような状況において、治療成績を格段に向上させるためには、“個別化医療(personalized medicine)”のコンセプトが非常に重要である。個別化医療を推進するには、治療反応性を検討する上で有用な疾患バイオマーカーの開発、およびDMD以外の治療に関する研究の進展が期待されている。本シンポジウムでは、診療経験豊富な各分野のエキスパートにご講演をいただき、免疫性神経疾患の個別化医療の現在と将来についての議論を深めることを狙いとしている。

S-34-1 免疫介在性ニューロパチーの個別化医療

○岡本 智子

国立精神・神経医療研究センター病院 脳神経内科



免疫介在性ニューロパチーには、ギラン・バレー症候群(GBS)、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー(CIDP)、多巣性運動ニューロパチー(MMN)、抗ミエリン関連糖蛋白(MAG抗体)関連性IgM MGUSニューロパチーがあり、その病態解明は進歩し続けている。その一方で、免疫学的病態機序の違いにより臨床症状は多様で、いくつかの病型が混在し診断に苦慮する症例も少なくない。CIDPの診断は一般的にEFNS/PNSの診断基準が用いられるが、その電気生理学的基準は診断の上で必須ではあるものの完全に他の疾患を鑑別できるとは言えない。そのような状況の中で、neurofascinやcontactin等のランヴィエ絞輪・傍絞輪部の膜蛋白を標的とする自己抗体はバイオマーカーとして有用であり、特徴的な臨床症状を呈し典型的CIDPと治療反応性が異なることが明らかになってきた。

免疫介在性ニューロパチーの診断におけるpitfallや多彩な病型の見極め方と治療について解説し、GBSに対する抗補体医薬、CIDPに対する免疫グロブリン製剤 静注・皮下注療法による維持療法の実際、リツキシマブに代表される分子標的治療薬などの新規治療に関して紹介する。さらに、臨床的、血清学的、電気生理学的、画像的な側面からそれぞれの免疫介在性ニューロパチーを細分化して治療選択を行い、その中でも症例ごとの治療反応性や社会的な実情を考慮した個別化医療の実践について現状と将来展望について述べる。

【略歴】

1989年 滋賀医科大学医学部医学科 卒業
1989年 滋賀医科大学付属病院 第3内科 研修医
1995年 滋賀医科大学大学院医学研究科 修了 医学博士取得
1995年 国立療養所宇多野病院 神経内科 レジデント
1996年 滋賀医科大学付属病院 第3内科 医員
1997年 ミュンヘン大学 生理学講座 留学 ポストドクトラルフェロー
2001年 独立行政法人 国立病院機構 宇多野病院 医員
2006年 国立精神・神経センター武蔵病院 神経内科 医員
2010年 国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科 医長

所属学会

日本神経学会、日本糖尿病学会、日本内科学会、日本末梢神経学会、
日本神経免疫学会、日本神経治療学会、日本臨床神経生理学会、
日本臨床免疫学会、日本パーキンソン病・運動障害疾患学会(MDSJ)、
日本脳神経CI学会

資格

医学博士
日本神経学会 指導医・専門医
日本内科学会 認定医
日本臨床免疫学会 免疫療法認定医

役職

日本神経学会 代議員
日本末梢神経学会 評議員
日本神経免疫学会 評議員

9月1日(火) 14:15 ~ 15:45

第07会場(岡山コンベンションセンター 2F 展示ホール)

S-34-2 血液浄化療法の有用な病態と神経疾患

○林 幼偉^{1,2}

¹国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター 病院神経内科診療部、²国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所免疫研究部

病態解明の進歩により神経免疫疾患に対して昨今様々な薬剤が開発され、多発性硬化症 (MS)、視神経脊髄炎 (NMOsd)、重症筋無力症 (MG)、慢性炎症性脱髄性多発神経根炎 (CIDP)・ギランバレー症候群 (GBS) や多発性筋炎などにおいては疾患修飾薬の普及、免疫抑制剤の調整や免疫グロブリン療法の適応などにより多くの症例で再発・進行に関する疾患活動性の制御が可能になり、治療戦略は大幅に変化した。しかし症例によっては治療反応性が必ずしも充分とはいえず、そもそも急性増悪症状に対してステロイドパルス複数クール施行しても完全な寛解に至らずに進行する場合も少なくない。

MG、MS・NMOsdとCIDP・GBSに対し古くから保険適用となっている血液浄化療法の急性増悪期の治療選択肢の一つとして診療ガイドラインに記載されているが、適応条件・施行条件や有効性などの実態は調査されていない。

このシンポジウムでは、①どのような神経免疫疾患に対し血液浄化療法がどの方法で施行されているかについて、2017年5月から2019年1月までに全国12施設で施行された463症例のうちで登録210症例を対象として疾患内訳 (MG 82例; MS 30例; NMOsd 25例; GBS 4例; CIDP 10例; その他55例 (内、自己免疫性脳炎33例; 橋本脳症6例))、施行方法 (血漿免疫吸着療法; 二重濾過型血漿交換療法; 単純血漿交換療法)、施行回数、施行条件、有効性と安全性を調査したJapan-Plasmapheresis Outcome and Practice Patterns Study for Neurological disease (J-POPSS) の解析内容や文献的考察を紹介し、②当院においてステロイドパルス不応例に対して導入している血液浄化療法について、2005年度から2011年度の初期5年間に行ったMS 77人 (再発型 (=RRMS) 45人; 進行型 (=SPMS) 32人); NMOsd 20人と2016年度から2017年度の後期2年間に行ったMS 73人 (RRMS 41人; SPMS 32人); NMOsd 44人を対象とし、施行方法別の有効性とそれに相関しうる免疫学的指標について解析した結果を紹介し、神経免疫疾患における併用療法または代替療法としての血液浄化療法の有用性について考察したい。

【略歴】

1996年3月: 京都大学医学部卒業
1996年4月: 京都大学医学部附属病院 神経内科
1996年9月: 財団法人 住友病院 神経内科
1998年5月: 財団法人 天理よろづ相談病院 神経内科
2001年5月: 国立精神・神経センター 神経研究所 免疫研究部
2005年1月: 国立精神・神経センター 武蔵病院 神経内科 神経研究所 免疫研究部
2009年9月: マギル大学モントリオール神経学研究所
2010年4月: 独立行政法人 国立精神・神経センター病院 神経内科 神経研究所 免疫研究部
2015年4月: 国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科 神経研究所 免疫研究部

【研究領域】

多発性硬化症における制御性T細胞の解析
自己ペプチドを用いた制御性T細胞の調節による自己免疫・腫瘍免疫の統制
難治性の多発性硬化症・視神経脊髄炎に対する複合的免疫療法
Normal appearing Imaging-associated Neuroimmunologically Justified Autoimmune encephalomyelitis (NINJA)の提唱と病態解析

S-34-3 重症筋無力症における濾胞性T細胞の偏移: 新規疾患活動性バイオマーカーになりうるか

○近藤 誉之¹、芦田 真士^{1,2}

¹関西医科大学総合医療センター 神経内科、
²京都府立医科大学脳神経内科

抗アセチルコリン受容体抗体陽性重症筋無力症 (myasthenia gravis: MG) において、抗体価は各患者においてはその増減が比較的疾患活動性に相関するとされる。しかし、抗体価が低下しても臨床的に改善しない症例も存在する。また、異なった患者における抗体価の高低と臨床症状には相関がない。新時代治療薬であるEculizumabなどの治療効果は抗体価と相関しないとされる。

B細胞の抗体産生には、従来ヘルパーT細胞が関与するとされてきたが、抗体産生に最も重要なT細胞は、二次リンパ組織に存在する濾胞性T細胞 (follicular helper T cell: Tfh) であることが判明している。TfhはC-X-Chemokine Receptor 5 (CXCR5) の発現によって同定されるが、Programmed cell death 1: PD-1) やinducible T cell costimulator (ICOS) といった分子の発現や様々な刺激によるInterleukin (IL)-21などの産生もその特徴である。また、Tfhのカウンターパートとされる末梢血中CXCR5⁺ヘルパーT細胞 (circulating Tfh: cTfh) は、複数の抗体介在性自己免疫疾患に置いて増加すると報告されている。われわれは、MGにおいて、病因抗体の上流の異常がTfhにあるのではと仮説して、cTfhの量的、機能的異常を解析してきた。MG患者では健常群と比較して、cTfhの頻度、中でもinducible T cell costimulator (ICOS) を高発現したcTfhの頻度が上昇おり、cTfhによるIL-21の産生は亢進していた。ICOS低発現と高発現cTfhに分けて解析すると、IL-21の産生はMG患者由来ICOS高発現細胞群で亢進していた。健常人由来cTfhではICOS発現程度の相違によるIL-21の産生能の変化も認めなかった。臨床的には、治療導入前の患者において、ICOSを強発現するcTfhのCD4 T細胞における頻度は定量的重症筋無力症スコア (QMG) と相関していた。副腎皮質ステロイドからEculizumabまで様々な治療が導入されたが、ICOSを強発現するcTfhのCD4 T細胞における頻度と定量的重症筋無力症スコア (GMG) の相関は治療前と比較すると弱まっていたが、統計的有意を保っていた。

cTfhの機能的異常が示唆するTfhの機能的異常が病態に関与する可能性を報告する。またcTfhの機能的あるいは量的偏倚が疾患活動性マーカーとなる可能性を示す先駆的結果を得た。

【略歴】

1987 京都大学医学部卒業
1992-1997 国立精神・神経センター神経研究所第6部研究員
Neuroimmunology Branch, NIH (R. Martin's Lab, USA)
1997-1999 米国多発性硬化症協会 Postdoctoral fellow
1999-2001 国立精神・神経医療研究センター 免疫研究部室長
2001-2004 福井赤十字病院神経内科代表部長
2004-2009 国立病院機構長崎神経医療センター臨床研究部長
2007-2009 長崎大学大学院医歯薬総合研究科分子神経学講座教授
2009-2011 田附興風会北野病院神経内科副部長
2011-2012 康生会武田病院神経免疫センター所長
2013-2016 京都大学医学部附属病院地域ネットワーク医療部准教授
2016-現在 関西医科大学総合医療センター診療教授

S-34-4 視神経脊髄炎スペクトラムの治療展望

○荒木 学^{1,2}¹河北総合病院 神経内科、²国立精神・神経医療研究センター神経研究所免疫研究部

視神経脊髄炎 (Neuromyelitis Optica, NMO) は主に視神経や脊髄に炎症を引き起こす疾患として報告されてきた。抗アクアポリン4抗体が疾患特異的自己抗体であることが明らかになり、アストロサイト障害を主体とした免疫病態は中枢神経系脱髄疾患である多発性硬化症 (MS) と大きく異なることが分かってきた。視神経や脊髄以外の脳や脳幹にも特徴的な臨床症状を呈することがわかり、現在ではNMOスペクトラム (NMO Spectrum Disorders, NMOSD) という統一名称が提唱されている。MSに比べ、NMOSDは女性、高齢発症、他の自己免疫疾患の合併が多い臨床的特徴を持つ。

治療法については、急性増悪期 (発症時、再発時) はMSと同様にステロイドパルスと血液浄化療法を行う。NMOSDの急性増悪期はMSに比べ症状の進行が速く重症化しやすいため、治療は「迅速に」かつ「十分に」行うことが重要である。再発予防治療はMSと大きく異なり、インターフェロンβ、フィンゴリモド、ナタリズマブなどのMS疾患修飾薬はNMOSDの免疫病態を悪化させるため選択しない。現時点 (2020年1月) では副腎皮質ステロイドと免疫抑制薬が第一選択薬であり、ステロイド単独療法、または、ステロイドと免疫抑制薬の併用療法が行われる。一方、既存の治療薬では再発が抑えられない難治性患者の存在から、NMOSDの免疫病態に関連する分子を標的とした新規治療薬の第III相試験が行われている。その中で、終末補体活性化経路C5阻害薬のエクリズマブが2019年11月に承認された。その他にも、IL-6阻害薬である抗インターロイキン6受容体抗体サトラリズマブ、B細胞除去療法である抗CD19抗体のイネピリズマブと抗CD20抗体のリツキシマブの試験も進んでおり、更に複数のNMOSD治療薬が承認される見込みである。これらの新薬が承認された後には、再発予防の治療アルゴリズムを再考する必要がある。長年の使用経験と医療経済的にメリットのある既存の再発予防薬の選択肢を残しつつ、新薬の有効性・安全性を考慮し、NMOSD患者の病状・病態に応じて適切な治療法を選択する時代が間もなく到来するであろう。

【略歴】

1994年 滋賀医科大学医学部卒業
 1994年 神戸市立中央市民病院 内科研修医・神経内科専攻医
 1999年 国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第六部、免疫部 研究員
 博士(医学)学位取得(京都大学大学院医学研究科)
 2003年 ハーバード大学医学部・プリガム&ウイメンズ病院神経疾患センターリサーチフェロー
 2006年 防衛医科大学校内科学講座(神経内科) 助教
 2009年 神戸市立医療センター中央市民病院 神経内科医長
 2011年 国立精神・神経医療研究センター病院 専門職
 2019年 現職

<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)
 日本神経学会 (専門医, 指導医)
 日本神経免疫学会 (評議員)
 日本臨床免疫学会 (免疫療法認定医)

<受賞歴>

2006年 Postdoctoral Fellowship Award, Juvenile Diabetes Research Foundation
 2013年 Investigator Award, 6th congress of the Pan-Asian committee for treatment and research in multiple sclerosis (PACTRIMS)

代謝性疾患 治療とマネジメントの最先端 学生時代の常識は通用しない!

座長：下畑 享良 岐阜大学大学院医学系研究科 脳神経内科学分野
 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

〈ねらい〉

学生時代の代謝性疾患のイメージといえは数多くの難しい酵素の名前を記憶する事が目的化し、また、治療方法がない珍しい疾患だったかもしれない。しかしながら、診断方法の進歩により、決して希少な疾患ばかりでない事が判明してきている上、新規の治療方法も次々と発表されている。これは「難しい酵素の名前」を突き詰めて病態研究が成されてきた事の証である。本シンポジウムでは見逃していけない代謝性疾患を気づくtipsとその最新の治療、マネジメントについて議論頂く。

S-35-1 siRNAによる遺伝性ATTR アミロイドーシスの最新治療 と非集積地での診断



○関島 良樹

信州大学病院 脳神経内科, リウマチ・膠原病内科

遺伝性ATTRアミロイドーシスはトランスサイレチン(TTR)遺伝子変異に起因する常染色体優性遺伝の疾患である。本症は従来、集積地のみに存在する非常に稀な疾患と考えられていたが、近年本症の認知度の向上により、日本全国・全世界に存在する比較的頻度の高い疾患であることが明らかになっている。

本症に対する疾患修飾療法としては1990年代から肝移植が実施され患者の予後が劇的に改善したが、侵襲性や適応患者が少ないなどの問題があった。2000年代に入り、TTRの天然構造である四量体の不安定化が本症の原因であることが明らかになり、四量体安定化薬であるジフルニサルとタファミジスの臨床的な有効性が証明された。タファミジスは2013年に本邦で本症治療薬として認可され、現在世界40カ国以上で認可されている。しかし、肝移植やTTR四量体安定化薬のみでは疾患の進行を完全には抑制できないなどの課題が残っていた。

本症は毒性機能獲得型の疾患であり、動物モデルでTTR遺伝子をノックアウトしても明かな表現型を呈さない。また、TTRのほとんどが肝臓で産生されるため核酸医薬品のデリバリーが比較的容易であることから、本症は遺伝子サイレンシングの手法を用いた遺伝子治療の良い標的であると考えられていた。このような背景の中で、TTR mRNAを標的とした低分子干渉RNA (siRNA) 製剤であるパチシランが開発され、本症患者を対象とした無作為化比較試験の結果が2018年に報告された。本試験の主要評価項目は末梢神経障害の指標であるmNIS+7に設定され、225名の患者に対して18ヶ月間にわたり3週間毎に試験薬が点滴静注された。その結果、パチシラン群でベースラインに比べ約80%の血中TTR濃度の低下を認め、偽薬群に比べ有意差を持ってmNIS+7の改善が認められた。本試験の結果を受け、パチシランは2019年6月に遺伝性ATTRアミロイドーシスに対する治療薬として本邦で認可された。アンチセンスオリゴヌクレオチド (ASO) 製剤であるイノテルセンも同様に、無作為化比較試験でmNIS+7を偽薬に比べ有意に改善させることが証明された。しかし、重篤な有害事象として糸球体腎炎と血小板減少が発生しており、本邦では認可されていない。

神経変性疾患のほとんどは、アミロイドーシスと同様に異常蛋白の蓄積が原因であることが明らかになっており、今後siRNAやASOを用いた遺伝子治療が多くの脳神経内科疾患に応用されることが期待される。

【略歴】

1991年 信州大学医学部 卒業
 1998年 信州大学大学院医学研究科 終了
 1999年 東京都精神医学総合研究所 分子生物研究部門 研究員
 2001年 信州大学医学部 脳神経内科, リウマチ・膠原病内科 助手
 2002年 米国スクリプス研究所 post-doctoral research fellow
 2005年 信州大学医学部 脳神経内科, リウマチ・膠原病内科 講師
 2006年 信州大学医学部附属病院 遺伝子診療部 准教授
 2013年 信州大学医学部 脳神経内科, リウマチ・膠原病内科 准教授
 2018年 信州大学医学部 脳神経内科, リウマチ・膠原病内科 教授
 現在に至る

S-35-2 副腎白質ジストロフィー
に対する造血幹細胞移植

○松川 敬志

東京大学医学部附属病院 分子神経学講座

副腎白質ジストロフィー (ALD) は ABCDI を原因とする X 連鎖性遺伝性の神経変性疾患で、副腎不全を伴うこともある。全身の組織に極長鎖脂肪酸の蓄積を認める。多彩な臨床病型を特徴とし、同一家系内でも異なる病型を呈し、臨床病型を予測することができない。急速に大脳白質の炎症性脱髄が進行し予後不良である小児/思春期/成人大脳型や、緩徐進行性の下肢痙性を主体とする副腎脊髄ミエロパチー (AMN)、AMN から成人大脳型への移行例などの臨床病型が存在する。発症早期の小児大脳型 ALD に対しては、造血幹細胞移植によって症状の進行停止を認めることが確立されている。一方で成人大脳型 ALD に対しては、造血幹細胞移植の少数の報告があるものの臨床効果は様々であり、治療効果は確立されていなかった。

我々は発症早期の成人発症の大脳型、小脳・脳幹型 ALD 12 例 (思春期発症 2 例を含む) に対して造血幹細胞移植を行い、治療効果の検討を行った (Brain communications in press, 2020)。併せて造血幹細胞移植をできなかった 8 例の予後との比較を行った。全例で骨髄非破壊の前処置を用い、造血幹細胞は骨髄を用いた。発症早期に造血幹細胞移植を施行した 12 症例ではいずれの症例においても生着を認め、全例生存している (生存期間の中央値 28.6 ヶ月)。造血幹細胞移植施行後 3.5 ヶ月以内に頭部 MRI 上造影効果の消失/不明瞭化を認め、白質病変の拡大停止または縮小を認めた。一方で造血幹細胞移植を行うことができなかった 8 例の内 6 例は大脳/小脳/脳幹病変出現後中央値 69.1 ヶ月で死亡しており、発症早期に造血幹細胞移植を行った場合は行わなかった場合と比較して有意に生存率が良いことを示した (P=0.0089)。発症早期の成人大脳型 ALD において造血幹細胞移植は安全に施行可能であり、症状の進行停止に有効であった。頭部 MRI 上白質病変の広がりが初期段階で、Loes score が 13 点以下、ADL・協調性が保たれており、認知機能が保たれているか、わずかに低下しているにとどまる (MMSE ≥ 25) 症例が造血幹細胞移植で良好な成績を得る上で良い適応となり得ると考える。発症早期に白質病変を検出するために、慎重に前向きに非大脳型 ALD 症例を経過観察すること、at risk 男性を含むご家族へ、疾患、治療の詳細な情報を提供することが重要となる。

【略歴】

2006年 東京大学医学部卒業
2006年 茨城県立中央病院初期研修
2007年 東京大学医学部附属病院初期研修
2008年 東京大学医学部附属病院、NTT東日本病院神経内科後期研修
2010年 東京大学大学院医学系研究科 神経内科学 博士課程
2013年 日本学術振興会特別研究員 (DC2)
2014年 医学博士
2014年 日本学術振興会特別研究員 (PD)
2015~2017年 東京大学大学院医学系研究科 神経内科学 学術支援専門職員
2017年4月~現在 東京大学医学部附属病院 分子神経学 特任助教

S-35-3 Wilson病: 見逃してはいけない症例と持続的治療



○宮嶋 裕明

浜松医科大学病院 脳神経内科

Wilson病の神経症状の発症年齢は6歳~50歳と幅広いが、多くは15歳~25歳頃である。初発症状は、構音障害、不随意運動、巧緻運動障害が多い。言語障害は発語が緩徐で不明瞭となり、音程が単調である。また会話の際に流涎を伴いやすい。不随意運動では動作時または姿勢時の振戦が多く、書字で増強する。巧緻運動障害は手先が不器用になった、字が下手になったという訴えが多い。進行例では緩徐かつ不明瞭な言語、ジストニアによる姿勢異常が目立ち、易転倒性もみられる。精神症状では、意欲低下、集中力低下、突然の気分変動などによる学業成績低下が初発症状のことが多い。病初期には気分が多幸的となり、性格変化などをきたす。態度が乱暴になり、嘘をつくようになることもある。一方、表情に乏しく仮面様顔貌となり、うつ病と診断されることもしばしばある。神経型では肝型と比較してKayser-Fleischer輪が高頻度に認められ、検出率は72~100%である。

頭部MRIでは、被殻(特に外側の外包に接した部分)、尾状核、淡蒼球、小脳歯状核(+中小脳脚)、視床外側部での左右対称性のT2強調像の高信号が特徴的である。大脳白質(前頭葉)に左右別々のT2強調像高信号病変を認めることがある。脳幹では、赤核、黒質網様部、上丘を除く中脳でT2強調像の高信号がみられ、face of the giant panda signと呼ばれる。治療は銅キレート薬の塩酸トリエンチン、D-ペニシラミン、亜鉛製剤を用い、治療開始から数か月は初期治療を行い、体内に蓄積した銅を排泄させる。その後は維持治療を持続的に生進行う必要があり、中断すると再燃することが多い。これらの薬剤は、食事の1時間以上前、あるいは2時間以降に服用することが効果発現には重要である。神経症状は治療開始後1~6か月で徐々に改善するが、初期増悪が10-25%にみられる。また、ジストニア、精神症状は治療反応性が鈍いことをしばしば経験する。症状とその程度により薬剤を選択するが、初期治療、維持治療ともに亜鉛製剤が推奨されている。ただし、亜鉛製剤の効果発現は遅いので、初期治療では塩酸トリエンチンと併用してよい。日常生活においては、銅の極端な制限は必要ないが、摂取を控えることも大切である。今回は症候と治療のポイントについて述べる。

【略歴】

1981年 浜松医科大学卒業
1989年 浜松医科大学大学院修了
1996年 浜松医科大学第一内科講師
1999年 浜松医科大学第一内科助教授
2010年 浜松医科大学第一内科教授
2014年 浜松医科大学学長特別補佐(併任)
2016年 浜松医科大学副学長(併任)

9月1日(火) 14:15 ~ 15:45

第09会場(岡山県医師会館 4F 402会議室)

S-35-4 タウリンによるミトコン
ドリア病の治療○砂田 芳秀¹、大澤 裕¹、
太田 成男²¹川崎医科大学 神経内科学教室、²順天堂大学大学院 神経学講座

ミトコンドリア機能の異常に起因する疾患はミトコンドリア病と総称されるが、エネルギー需要度の高い脳と筋肉が障害されやすい。中でも繰り返す脳卒中様発作を特徴とする病型がMELASである。原因としてミトコンドリア遺伝子の3243A>G変異が80%を占めるが、その発症メカニズムは解明されていなかった。この変異はロイシンtRNA遺伝子領域にあり、変異tRNAのアンチコドンではタウリンの化学修飾が欠損していることがわかった。タウリン修飾は遺伝暗号の正確な解釈に重要な役割を果たしており、この修飾が欠損するとミトコンドリアの蛋白質合成が障害されると考えられる。タウリンは牛の胆汁から発見された含硫アミノ酸で、生体内に最も豊富に存在し、胆汁酸の抱合、浸透圧調節作用、抗酸化作用、神経伝達物質様作用など多岐にわたる生理機能が知られている。MELASの変異ミトコンドリアを持つモデル細胞にタウリンを添加すると、ミトコンドリア機能が改善し、MELAS患者に大量のタウリンを投与すると、長期間にわたって脳卒中様発作の再発が抑制されることがわかった。こうして、タウリンはMELASの治療薬として保険適用が承認された。正常なtRNAのアンチコドンにおけるタウリン修飾の発見により、MELAS患者でタウリン修飾が欠損することが解明され、さらにタウリン補充により脳卒中様発作が抑制されることが証明された、この一連の経緯はトランスレーショナル・リサーチの成功例と言えるだろう。

【略歴】

1983年 3月 岡山大学医学部医学科卒業
1983年 5月 国立病院医療センター内科研修医
1985年 6月 国立病院医療センター神経内科レジデント
1988年 4月 東京大学医学部脳研神経内科医員
1992年 4月 東京大学医学部脳研神経内科文部技官
1993年 5月 米国アイオワ大学医学部HHMI留学
1996年 4月 帝京大学医学部神経内科学講師
1999年 6月 川崎医科大学神経内科学教授
2009年 4月 川崎医科大学副学長
現在に至る。

S-35-5 神経症状を呈するライソゾ
ーム病の治療とマネジメント

○坪井 一哉

名古屋セントラル病院、ライソゾーム病センター

ライソゾーム病は、特定のライソゾーム酵素の遺伝子異常による欠損または活性低下によって、本来分解されるべき基質が細胞内に進行的に蓄積し、正常な細胞活動が阻害されることで発症する疾患である。欠損酵素や蓄積する基質に基づいてサブグループに分類され、現在、60種類以上が報告されている。ゴーシェ病、ファブリー病、ボンペ病、ムコ多糖症I型・II型などが含まれ、その臨床症状は多岐にわたっている。ゴーシェ病は、グルコセレブロシダーゼが欠損または活性が低下することにより、その基質であるグルコセレブロシドが進行的に蓄積することで生じる疾患である。遺伝形式は常染色体劣性遺伝であり、貧血、血小板減少症、肝臓・脾臓の腫大、骨痛、骨症状などが認められる。これらの全身症状に加えて、神経症状の有無により病型が3つに分類されている。ファブリー病は、 α -ガラクトシダーゼAが欠損または活性が低下することにより、その基質であるグロボトリアオシルセラミドが進行的に蓄積することで生じる疾患である。遺伝形式はX染色体遺伝であり、四肢末端痛、腎不全、蛋白尿、心肥大、被角血管腫、発汗障害などが認められる。ボンペ病は、酸性 α -グルコシダーゼが欠損または活性が低下することにより、グリコーゲンが進行的に蓄積し、乳児型では筋緊張低下(フロッピー・インファント)、呼吸障害、心肥大、肥大型心筋症、発育不全などが認められる。遅発型では、近位筋力低下、呼吸筋力低下、高CK血症、翼状肩甲などが認められる。ムコ多糖症I型は、 α -L-イズロニダーゼが欠損または活性が低下することにより、ムコ多糖症II型は、イズロン酸-2-スルファターゼが欠損または活性が低下することにより、ヘパラン硫酸やデルマトン硫酸などのグリコサミノグリカンが進行的に蓄積することで生じる。基質の蓄積は結合組織や軟骨、関節で顕著で、特徴的顔貌、肝臓・脾臓の腫大、関節拘縮、骨の異形成、ヘルニア(臍・鼠径)などが臨床症状として認められる。ライソゾーム病の臨床症状は多様で、脳神経内科を始めさまざまな診療科において遭遇する可能性がある。今回、5つの疾患(ゴーシェ病、ファブリー病、ボンペ病、ムコ多糖症I型・II型)を中心に神経症状を呈するライソゾーム病の治療とマネジメントを取り上げる。

【略歴】

平成 4年 東京慈恵会医科大学医学部医学科卒業
同年 名古屋市立大学第二内科(臨床分子内科)入局
平成12年 愛知医科大学血液内科 助手
平成16年 愛知医科大学血液内科 講師
平成17年 名古屋セントラル病院 血液内科主任医長
平成24年 名古屋セントラル病院 ライソゾーム病センター センター長

【所属学会】

日本先天代謝異常学会、日本内科学会(認定医・指導医)、日本血液学会(専門医・指導医)、
【委員会活動】
厚生労働省 難治性疾患克服研究事業 「ライソゾーム病に関する調査研究班」
研究分担者
愛知県特定疾患研究協議会 会員
日本ライソゾーム病研究会 幹事
東海遺伝・代謝懇話会 世話人
一般社団法人 Sakura Network Japan 代表理事

Development of new frontier for elucidation of multiple system atrophy

Chairs : Yasuyuki Ohta

Division of Neurology, Department of Internal Medicine III, Yamagata University

Koichi Wakabayashi

Department of Neuropathology, Hirosaki University Graduate School of Medicine

《Objective》

Multisystem atrophy (MSA) is a multi-system neurodegenerative disease of the cerebellum, pyramidal and extrapyramidal tract, and autonomic nervous system, which is characterized by the α -synuclein deposition in oligodendrocytes. There are still many unsolved issues about the pathological mechanism, and there is an urgent need to develop new therapeutic agents. Researches on MSA mainly cover the pathogenesis of α -synuclein, and includes disease-causing factors in DNA polymorphisms and microRNAs, and the dysfunction of neural networks by fMRI. It is important to confirm and discuss about the latest knowledge to develop further researches on MSA. Therefore, in this symposium, the latest research results on MSA in Japan will be presented, aiming discussion between speakers and participants to establish a new research goal on MSA.

S-36-1 Cellular pathology in multiple system atrophy



○ Koichi Wakabayashi

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

Multiple system atrophy (MSA) is a sporadic adult-onset neurodegenerative disease, which is characterized by striatonigral degeneration, olivopontocerebellar atrophy and preganglionic autonomic lesions in any combination. The histopathological hallmark is the presence of argyrophilic fibrillary inclusions in the oligodendrocytes referred to as glial cytoplasmic inclusions (GCIs). Fibrillary inclusions are also found in the oligodendroglial nucleus as well as in the neuronal somata, axons and nucleus. Neuronal cytoplasmic inclusions are frequently found in the pontine and inferior olivary nuclei. Since the discovery of alpha-synuclein as a major component of glial and neuronal inclusions in MSA, two neurodegenerative processes have been considered in this disease; one is due to the widespread occurrence of GCIs associated with oligodendroglia-myelin degeneration (oligodendroglipathy) in the central nervous system, and the other is due to the filamentous aggregation of alpha-synuclein in neurons in several brain regions. These two degenerative processes might synergistically cause neuronal depletion in MSA.

Because the onset of MSA occurs in middle age, an animal model that first manifests abnormal protein aggregates in adulthood would be most appropriate. We therefore used the Cre-loxP system to express inducible alpha-synuclein to generate a mouse model of MSA. Beginning in adulthood, these MSA model mice express excessive levels of alpha-synuclein in oligodendrocytes, resulting in abnormal alpha-synuclein accumulation and modifications similar to those observed in human MSA pathology. Additionally, MSA model mice exhibit some clinical features of MSA, including decreased motor activity. These findings suggest that this new mouse model of MSA represents a useful tool for analyzing the pathophysiological alterations that underlie the progression of this disease.

[Curriculum Vitae]

Education:

Toyama Medical and Pharmaceutical University 1978-1985 (M.D. 1985)
Niigata University Graduate School of Medicine 1985-1989 (Ph.D. 1989)

Positions Held:

1989-1991 Research Fellow, Brain Research Institute, Niigata University
1991-1996 Assistant Professor, Brain Research Institute, Niigata University
1993-1994 Research Fellow, Department of Neurosciences, University of California at San Diego
1996-2000 Associate Professor, Brain Research Institute, Niigata University
2000-present Professor, Department of Neuropathology, Hirosaki University Graduate School of Medicine

Awards:

Japanese Society of Neurology Narabayashi Award 2016

9月1日 (火) 13:45 ~ 15:15

第12会場(岡山国際交流センター 8F イベントホール)

S-36-2 Alterations of Cerebello-Cerebral Resting State Networks in Multiple System Atrophy

○ Hirohisa Watanabe

Department of Neurology, Fujita Health University, Japan

Cerebellum plays a vital role for movement and cognition. We have shown the relationship between cerebellar atrophy and frontal involvement in patients with spinocerebellar degeneration (Neurology 2008, JNNP 2008, J Neurol Sci 2008, J Neurol 2018). However, it remains unclear about the effect of cerebellar degeneration through alterations of cerebello-cerebral networks composed by polysynaptic connectivity concerning the cognition. Resting-state functional MRI (rsfMRI) can provide the information of polysynaptic anatomical pathways including the cerebellar network. Thus, We aimed to elucidate the effect of cerebellar degeneration in relation to cognition in multiple system atrophy (MSA). Thirty-two patients diagnosed with probable MSA and 32 age- and gender-matched healthy controls (HCs) were enrolled. We conducted voxel-based morphometry (VBM) for anatomical images and independent component analysis (ICA), dual-regression analysis, and seed-based analysis for functional images with voxel-wise gray matter correction. In the MSA group, a wide range of cerebellar volume loss was observed. In this group, ICA and dual-regression analysis showed lower functional connectivity (FC) regions located in the cerebellum of the left executive control and salience networks. Seed-based analysis showed that cerebello-cerebral networks were extensively disrupted. Interestingly, global cognitive scores correlated with FC between the right lobules VI/ Crus I corresponding to left executive control network and the medial prefrontal/anterior cingulate cortices and amygdala/hippocampal gyrus. Our study indicates that cerebellar degeneration in MSA causes segregation of cerebellar-cerebral networks. Furthermore, the cognitive deficits in MSA may be driven by decreased cerebello-prefrontal and cerebello-amygdaloid functional connections.

[Curriculum Vitae]

Dr. Hirohisa Watanabe is currently a Professor and Chairperson of the Department of Neurology, Fujita Health University school of medicine. He graduated from Mie University School of Medicine in 1993, received his neurological training at Nagoya Daini Red Cross Hospital and Nagoya University Hospital, and was certified as a neurologist by the Japanese Society of Neurology. He intensively investigated the relationship between brain network changes and aging as well as neurodegenerative diseases in Brain and Mind Research Center, Nagoya University as a designated professor. He is currently a Delegate of the Japanese Society of Neurology, Executive committee member of the Movement Disorders Society Asia & Oceanian Section, Delegate of the Japan Society of Neurovegetative Research, Delegate of the Japanese Society for Dementia Research, and Delegate of the Japanese Society of Neurological Therapeutics.

S-36-3 How does exogenous alpha-synuclein get access to the endogenous alpha-synuclein proteins?

○ Takafumi Hasegawa

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

After the discovery of alpha-synuclein (α S)-positive Lewy body-like inclusions in the grafted neurons of Parkinson's disease (PD) patients who had received transplants of fetal mesencephalic neurons, mounting evidence suggests that misfolded proteins spread from cell-to-cell and encourage the propagation of neurodegeneration in a prion-like manner. Indeed, α S, a major constituent of intracellular inclusions in synucleinopathies, is taken up by neuronal and oligodendroglial cells in both a time- and concentration-dependent manner. Once incorporated, the extracellular α S is assembled into high-molecular-weight oligomers and subsequently formed inclusion bodies. Several lines of evidence have suggested that extracellular α S is incorporated by endocytic process, and the functional disruption of dynamin, a key regulator for endocytic process, effectively reduces the extent of incorporated α S aggregates. It should be noted that α S uptake is not completely disabled by the inhibition of endocytosis, indicating that another mechanisms, such as direct penetration, exosomal shuttling, tunneling nanotube might be involved in α S internalization. In the case of prion protein and amyloid beta protein, secretion by means of an exosome shuttle have been suggested. However, previous studies including ours suggest that the secretion of α S largely depend on Rab11-mediated recycling exocytosis. Although the concept of the cell-to-cell transmission of aberrant proteins has been recognized as a common phenomenon in many neurodegenerative diseases, the molecular mechanisms underlying the spread of protein misfolding likely differ depending on the biochemical nature of the protein aggregate, the level of cellular stress, and the cell type.

[Curriculum Vitae]

Dr. Hasegawa received his M.D. in 1995 and Ph.D. in 2000 from Tohoku University, Sendai Japan. In 2006, he received Alexander von Humboldt fellowship and joined Dr. Philipp J. Kahle's Lab as a post doc in Hertie-Institute, Tübingen, Germany. In 2008, he went back to Japan and currently he serves as the PI of Parkinson study group in Department of Neurology, Tohoku University School of Medicine. His primary research interest is the functional roles of membrane trafficking in the pathogenesis of Parkinson's disease (PD) and other neurodegenerative disorders. In addition, Dr. Hasegawa's group are devoted to establish novel surrogate markers including amyloid PET imaging in synucleinopathy and tauopathy.

側頭葉てんかんの新展開

座長：重藤 寛史 九州大学医学部保健学科
神 一敬 東北大学大学院医学系研究科てんかん学分野

〈ねらい〉

成人発症てんかんのほとんどは焦点てんかんであり、特に側頭葉てんかんが最も多い。脳神経内科医が最も遭遇する機会の多いてんかんは側頭葉てんかんである。海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかんはその代表的疾患であるが、典型例はむしろ少なく、病因、発作症候、脳波・画像所見が異なる多様な患者を含んだ一群である。近年、その病因として、アルツハイマー病を始めとする認知症、自己免疫性脳炎が注目されている。また、側頭葉てんかん患者にみられる高次脳機能障害に関する新たな知見も報告されている。本企画では、側頭葉てんかんに関する最近の動向を経験豊富なエキスパートが概説する。

S-37-1 側頭葉てんかんの多様性

○寺田 清人^{1,2}

¹てんかんと発達の横浜みのる神経クリニック、²NHO 静岡てんかん・神経医療センター



側頭葉にてんかん原性焦点を有するてんかんに側頭葉てんかんと呼び、焦点てんかんの多くを占めている。1989年のILAEのてんかん分類では、側頭葉の内側辺縁系に起始する中で内側底部辺縁系・嗅脳に起始する扁桃体海馬発作を有する内側側頭葉てんかんと、側頭葉新皮質に起始する外側側頭葉発作を有する外側側頭葉てんかんの2種類の側頭葉てんかんが記載されていた。

側頭葉てんかん、内側側頭葉てんかん、外側側頭葉てんかんのいずれもてんかん原性焦点がそれぞれの部位に存在することを示すだけのもので、病因やてんかん症候群は単一ではない。しかし、海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかんについては、①10歳頃(4-16歳)に発症、②発作時には前胸部不快感などの自律神経症状を前兆とし、その後に意識減損とともに口部自動症、身振り自動症を呈し、数分程度の発作後にもうろう状態を呈する、③既往歴として海馬硬化を起こす先行損傷(熱性けいれん重積、脳炎など)を有する、④抗てんかん薬に抵抗性な一方で外科的治療への反応性は良好である、などの共通した臨床的特徴を持っていることから、一つの症候群とみなされている。

近年、側頭葉てんかんにおける多様な病態が報告されている。内側側頭葉てんかんにおいては、画像的に海馬より扁桃体に異常がみられる「Amygdalar sclerosisを伴う側頭葉てんかん」や「Amygdalar enlargementを伴う側頭葉てんかん」が報告された。さらに、側頭葉てんかんの病因についても、従来の感染性てんかん(脳炎後てんかんなど)や構造的てんかん(海馬硬化、脳腫瘍など)以外に、素因性てんかん(Familial mesial temporal lobe epilepsy、Familial lateral temporal lobe epilepsyなど)、免疫性てんかん(自己免疫てんかん)、病因不明てんかん(アルツハイマー病に伴う側頭葉てんかん、高齢発症の側頭葉てんかんなど)などが相次いで報告された。これらの多様な側頭葉てんかんについて、実例を供覧しつつ概説する。

【略歴】

1991年3月、東北大学医学部卒業
1991年6月、京都大学医学部神経内科研修医
1992年4月、京都大学大学院医学研究科入学
1996年4月、京都大学大学院研修生
1996年6月、Cleveland Clinic Foundation, Research Fellow
1998年4月、医仁会武田総合病院神経内科医員
2001年4月、同院神経内科医長
2002年4月、京都大学医学部附属病院神経内科医員
2003年2月、市立島田市民病院神経内科医長
2004年7月、独立行政法人国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター神経内科医員
2006年9月、同院神経内科医長
2020年1月、てんかんと発達の横浜みのる神経クリニック開設
現在に至る

S-37-2 側頭葉てんかんと認知症

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

高齢者はてんかんの好発年齢でもある。老年人口の急激な増加に伴い、高齢初発てんかん患者が増加している。福岡県久山町における有病率調査では65歳以上の住民の1%以上がてんかんを有していた。高齢初発てんかんは、全身痙攣発作のみならず、痙攣のない焦点意識減損発作をきたす側頭葉てんかんが多い。1.5分間位の意識減損をきたす発作で自動症を伴うことが多い点が発作の特徴である。発作型を念頭に置いて目撃者から病歴を聴取することが診断に肝要である。全身痙攣発作で発症した場合においては、焦点起始強直間代発作進展が多く、脳卒中後てんかん等でみられる。脳波検査は焦点発作の診断に有用で、発作間欠期の焦点性棘波が特徴的な所見である。非痙攣性てんかん発作重積状態は持続する意識障害を呈するが、脳波検査をしないと診断は困難である。物忘れ外来に側頭葉てんかん患者が受診することがある。焦点意識減損発作が頻発すると記憶障害をきたすので、認知症と誤診される可能性がある。認知症患者にてんかんが発症する場合があります、多くはてんかんの病因が認知症であると診断されている。例えばアルツハイマー病にてんかんが発症する率は3.5%程度と最近では報告されている。高齢者ではてんかん発作が患者に与える身体的・精神的影響が大きい。一方、適切に診断・治療すれば、抗てんかん薬による発作抑制が90%で可能であり患者のQOL向上に寄与する。

【略歴】

昭和56年 兵庫県立西脇高等学校卒業
昭和62年 産業医科大学医学部医学科卒業
昭和62年 産業医科大学病院・小倉記念病院 臨床研修医
平成4年 米国Cleveland Clinic財団病院 神経内科レジデント・てんかんフェロー
平成7年 社団法人日本健康倶楽部福岡支部(産業医)
平成9年 産業医科大学 神経内科助手、平成18年同講師
平成23年 産業医科大学 神経内科准教授
平成26年 国際医療福祉大学 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脳神経内科(併任)
平成29年 国際医療福祉大学 医学部 脳神経内科教授 現在に至る

日本神経学会;てんかんガイドライン副委員長、てんかんセクション委員
日本てんかん学会;理事、ガイドライン委員長、教育委員、47回大会副会長
日本臨床神経生理学会;評議員、教育委員、脳波セミナー・アドバンスコース委員
米国てんかん学会AES; Fellow of American Epilepsy Society (2017-)、
AES Guidelines and Assessment Committee Member (2019-)、
国際抗てんかん連盟ILAE; Epilepsy in the Elderly Task Force
Commission on Medical Therapies (2018-)

S-37-3 側頭葉てんかんと自己免疫性脳炎

○加藤 量広

みやぎ県南中核病院 脳神経内科



複雑部分発作(焦点意識減損発作)の原因疾患の多くは側頭葉てんかんであるが、治療抵抗性の場合には傍腫瘍性脳炎や自己免疫性脳炎を鑑別疾患に挙げ、神経細胞抗体の検査を行うことがある。これまでに発見されたさまざまな神経細胞抗体は、細胞内抗原に対するものと細胞表面・シナプス蛋白に対するものに分けられる。最近では前者に関連するものを傍腫瘍性脳炎、後者に関連するものを自己免疫性脳炎とする報告が主になっている。

傍腫瘍性・自己免疫性脳炎の確定診断には、血清や脳脊髄液に抗体が検出されることが必要である。しかし検査結果を得るまでにはある程度の時間を要するので、病歴・症状の十分な確認と腫瘍の有無などの精査を行い、治療を早期に開始すべきである。自己免疫性の可能性が高ければステロイド、免疫グロブリン静注、または血漿交換を検討し、病態に關係する腫瘍性病変が見つければそれに対する治療も急がれるべきである。顔面と上肢に出現する faciobrachial dystonic seizure という運動症状は抗LGI1抗体陽性例に、律動性デルタ活動に速波が重畳した extreme delta brush という脳波所見は抗NMDA抗体陽性例に特異的で、診断に有益である。しかし、いずれも必発する所見ではない。運動症状が発作かどうかの判断にはビデオ脳波が有用だが、常同運動などによるアーチファクトが脳波に混入しうることには注意が必要である。自己免疫性脳炎の臨床症状は一般的に多様であり、病巣部位も辺縁系は比較的多いがそれ以外の箇所にも生じうる。多くの臨床情報を総合して判断することが大切である。

脳炎活動期の発作は急性症候性発作でありてんかんではない。抗てんかん薬は無効の場合が多いが、有効であれば一定期間は投与することになる。自己免疫性脳炎でてんかんが後遺することは比較的少ないといわれるが、一部の症例は局所性てんかんを後遺する。脳炎が再燃して発作を再発することもあり得る。抗てんかん薬投与の中止を検討するときは、患者側と医療者で情報共有し十分に相談することが望ましい。自己免疫性脳炎の神経細胞抗体でこれまでに多く報告されているのは、抗NMDA受容体抗体、抗LGI1抗体、および抗AMPA受容体抗体である。本講演ではそれぞれの抗体が陽性であった症例を提示する。今後、新しい神経細胞抗体のさらなる発見や、より有効な診断・治療法の提案が期待される。

【略歴】

2007年 東北大学医学部卒
2007-9年 東北大学病院で初期臨床研修
2009年 東北大学神経内科へ入局
2011-15年 東北大学てんかん学分野で臨床研究(博士課程)
2015-2019年 石巻赤十字病院神経内科
2019年- みやぎ県南中核病院脳神経内科

所属学会:

-日本内科学会 認定内科医
-日本神経学会 神経内科専門医
-日本てんかん学会 てんかん専門医・評議員
-日本臨床神経生理学会 専門医(脳波分野、筋電図・神経伝導分野)

S-37-4 側頭葉てんかんの高次脳機能障害

○下竹 昭寛¹、松本 理器^{1,2}、池田 昭夫³¹京都大学大学院医学研究科 臨床神経学、²神戸大学大学院医学研究科 内科学講座 脳神経内科学分野、³京都大学大学院医学研究科 てんかん・運動異常生理学講座

本講演では、側頭葉にみられる高次脳機能障害について特徴を概説する。側頭葉てんかんでは、高次脳機能のうち、記憶、言語などの機能の関連の障害を呈することが多い。高次脳機能障害の有無の判定には神経心理検査が用いられ、Wechsler成人知能検査、Wechsler記憶検査、WAB失語症検査など多様な手法が存在する。一般的に言語優位側が左の場合、左側頭葉てんかんでは、知能検査では、動作性IQに比べて言語性IQが低下する。記憶検査では、言語性記憶が視覚性記憶に比して低下していることが多い。右側頭葉で視覚性記憶が低下を示すかは一定していない。てんかん外科治療の対象となる難治性側頭葉てんかんでは、術前、術後にこれらの検査が用いられる。優位側側頭葉切除で、言語性記憶障害をきたすことがある。術前の言語性記憶が低下していない症例は術後記憶低下をきたしやすいが、術前に低下を認める症例は手術によって、発作が抑制されることにより機能改善する場合がある。

てんかん外科の領域では、側頭葉は皮質電気刺激による側頭葉底面言語野 (Basal temporal language area : BTLA) の存在が知られている。一方、言語において、側頭葉は、近年提唱される言語二重経路の腹側経路での意味処理機能との関連が示されている。また意味性認知症の病変研究から側頭葉前方領域は、意味記憶との関連が示されている。我々は頭蓋内電極留置下の患者において、意味記憶関連課題下の皮質脳波記録および皮質電気刺激の手法を用いて、BTLAが言語機能の中で特に意味記憶(意味認知)に関わることを示した。側頭葉てんかん外科症例において、側頭葉前方切除後に意味記憶の低下を認めることが報告されている。側頭葉てんかんにおける意味記憶・意味処理機能について、てんかん外科症例の術前後で経時的に評価を行った自験例を含めて紹介する。

【略歴】

2004年 3月 京都大学医学部卒業
2004年 4月 京都大学医学部附属病院・臨床研修医
2006年 4月 京都大学医学部附属病院・神経内科修練医
2007年 4月 大阪赤十字病院神経内科・医員
2009年 4月 京都大学大学院医学研究科臨床神経学・博士課程
2013年 4月 京都大学 脳神経内科・医員
2013年 9月 京都大学大学院医学研究科 臨床神経学・特定助教
2016年11月 同・てんかん・運動異常生理学講座 特定助教
2019年 6月 同・臨床神経学 助教

S-37-5 側頭葉てんかんでは左海馬CA1の相対的容積の減少が長期記憶の健忘を加速させる

一般演題
から採用○向野 隆彦¹、上原 平^{1,2}、岡留 敏樹¹、横山 淳¹、荒川 友美³、酒田あゆみ⁴、横山 節^{5,6}、赤松 直樹⁶、重藤 寛史^{6,7}、吉良 潤一¹¹九州大学大学院医学研究院神経内科学、²九州大学大学院医学研究院臨床神経生理学、³九州大学病院リハビリテーション部、⁴九州大学病院検査部、⁵福岡山王病院リハビリテーションセンター、⁶福岡山王病院てんかん・すいみんセンター、⁷九州大学大学院医学研究院保健学部門検査技術科学分野

【目的】近年、側頭葉てんかん患者 (TLE) において accelerated long-term forgetting (ALF) の報告が増えている。私たちは TLE ではどのような要因が ALF へ影響を及ぼしているかを明らかにすることを目的とした。

【方法】てんかんセンター 2 施設に通院する TLE および健常者を対象とした。参加者に睡眠脳波、各種神経心理検査、気分障害に対する質問票、頭部MRI検査を施行した。さらに ALF を評価するために作成した言語性記憶課題 (物語課題) を用いて 10 分後、1 週後の忘却率を調べた。画像解析には FreeSurfer を用いた。IQ < 70 の者を解析から除外し、2 群間の忘却率を重回帰分析で比較した。また、TLE 群において、忘却率を目的変数とし、年齢、IQ、罹病期間、旧世代抗てんかん薬の使用 (old medication: OM)、発作間欠期てんかん性放電 (interictal epileptiform discharge: IED)、海馬容積もしくは CA1 の相対的容積を説明変数として、複数のモデルを作成し、重回帰分析を行なった。

【結果】TLE 78 名、健常者 31 名が参加し、それぞれ 64 名、30 名が解析対象となった。性別、年齢の調整後、ALF を反映する 1 週後忘却率は TLE で有意に高かった (p=0.04)。TLE 群における重回帰分析では、Model1 (説明変数: 年齢、IQ、罹病期間、OM、IED、左海馬容積) で、10 分後忘却率は左海馬容積、1 週後忘却率は OM に有意に関連を認めた (p=0.04, 0.02)。Model2 (説明変数: 年齢、IQ、罹病期間、OM、IED、左 CA1 相対的容積) では、1 週後忘却率と OM、左 CA1 相対的容積に有意に関連を認めた (p=0.01, 0.005)。睡眠ステージ 2 を 5 分以上記録できた 50 例のサブグループでは、1 週後忘却率はノンレム睡眠時の IED の頻度とも有意に関連していた (p=0.03)。

【結論】TLE では、ALF には左海馬 CA1 の相対的容積、旧世代抗てんかん薬の使用、ノンレム睡眠時の IED の頻度が寄与している。

【略歴】

学歴
2011年 九州大学医学部医学科卒
2020年 九州大学大学院医学研究院博士課程単位取得退学
職歴
2011年 国立国際医療研究センター病院 臨床研修医
2012年 九州大学病院 医員
2014年 飯塚病院神経内科
2020年 九州大学病院 医員(現職)

日本発 遺伝性神経筋疾患 最新の発見

座長：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
佐竹 渉 東京大学大学院医学系研究科 脳
神経内科

〈ねらい〉

歴史的に多くのメンデル遺伝性難治性神経筋疾患の原因遺伝子が日本人研究者によって発見されてきた。その多くはポジショナルクローニングという手法を使ったものであった。時は過ぎ、次世代シーケンサーの登場から早15年が経つ。この間、取得できるデータ量とコスト減は我々の想像を超え、1分子ロングリードシーケンサーなど第3世代シーケンサーも身近になりつつある。これらの技術を使った日本発神経筋疾患の最新の発見を第一線で活躍する研究者に発表いただく。

S-38-1 神経核内封入体病
(Neuronal intranuclear
inclusion disease:NIID)
の原因遺伝子発見



○曾根 淳

国立病院機構鈴鹿病院 脳神経内科

神経核内封入体病 (Neuronal intranuclear inclusion disease:NIID) は、HE染色にてエオジン好性に染色される核内封入体が、神経系および一般臓器の細胞核に出現し、抗ユビキチン抗体を用いた免疫染色により陽性に染色され、様々な程度で神経細胞が脱落するといった、共通する病理学的特徴によって長年定義されてきた神経変性疾患である。我々は2005年にNIIDの2大家系例を経験したことを契機に、NIID原因遺伝子の探索研究を開始した。全ゲノムに分布する400か所のマイクロサテライトマーカーを用いて連鎖解析を行ったところ、2007年の時点で、第一染色体上に、LOD Score が4前後と、とても高いScore を示す20Mbpにわたる領域を見出した。しかし、この領域内には多数の遺伝子が存在していたため、ショートリード型次世代シーケンサーを用いて全エクソン解析および全ゲノム解析を行い、様々な角度から検討を行ったが、原因遺伝子の同定には至らなかった。しかし、この解析で得られた一塩基多型 (SNV) 情報を用いて、再度連鎖解析を行ったところ、マイクロサテライトマーカーを用いた連鎖解析結果と、ほぼ同一の領域においてLOD Scoreが高値を示したため、NIIDの原因となっている遺伝子の変異はこの高LOD Score領域に存在するものの、一塩基変異ではなく、繰り返し配列の増幅など、ショートリード型次世代シーケンサーでは解析が困難な遺伝子変異であろうと仮説を立てた。

より多くのNIID症例を蓄積し、ゲノム解析に加えることが必要となったため、NIIDの生前診断法について検討を重ねた結果、皮膚生検が有効であることを見出した。それにより複数の家族性NIID症例も新たにゲノム研究に組み入れることができた。これまでの連鎖解析でLOD Score高値を示していた領域を精査するため、Long read 型の次世代シーケンサーである Pacbio RSII シーケンサーおよびOxford Nanoporeシーケンサーを用いたシーケンス解析を行ったところ、すべてのNIID症例で、NOTCH2NLC遺伝子のGGC repeat配列がNIID症例では異常に大きく延長していることが明らかとなった。本シンポジウムでは、NOTCH2NLC遺伝子のGGC repeat延長発見までを概説する。

【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
2018年4月 国立病院機構鈴鹿病院 第二脳神経内科医長

9月1日(火) 16:00 ~ 17:30

第05会場(岡山コンベンションセンター 3F 302会議室)

S-38-2 続々同定される非コード
領域リピート伸長病

○石浦 浩之

東京大学医学部附属病院 脳神経内科



神経核内封入体病 (neuronal intranuclear inclusion disease, NIID) は常染色体優性遺伝もしくは孤発性の神経変性疾患で、認知症、末梢神経障害、小脳性運動失調症、自律神経障害などを主徴とする。病理学的には、中枢神経・末梢神経系のみならず、体内の諸臓器の細胞核内に封入体を認める。また頭部MRIの拡散強調像で皮髄境界に高信号を示すことも特徴的である。

NIIDは、*FMR1*のCGGリピート伸長変異によって生じる脆弱X関連振戦・失調症候群 (fragile X tremor/ataxia syndrome, FXTAS) と臨床的にも病理学的にも類似していることに着目し、NIIDにおいては別の遺伝子にCGGリピート伸長変異が存在するのではないかと考え、4例のNIID患者で全ゲノム配列解析を行ったところ、予想通り *NOTCH2NL1* にCGGリピート伸長変異が存在することが明らかとなった。本変異は本邦の家族性と考えられるNIID 15家系23名のみならず、16名の孤発例でも認められた。加えて、2名のマレーシア人症例においても認められ、本邦以外にもNIIDが存在することが明らかとなった。

続いて、NIIDと類似したMRI所見を呈しつつ、眼咽頭型ミオパチーを呈した1家系においても、別の遺伝子にCGGリピート伸長変異が存在する可能性を考えた。実際、*LOC642361* と *NUTM2B-AS1* という2つの非翻訳遺伝子が両方向性に発現している位置で、CGGリピート伸長変異が同定された。本家系は、白質脳症を伴う眼咽頭型ミオパチー (oculopharyngeal myopathy with leukoencephalopathy, OPML) と名付けられた。

最後に、OPMLと筋腫分布が類似していることから、眼咽頭遠位型ミオパチー (oculopharyngodistal myopathy, OPDM) においてもCGGリピートの存在を考えた。OPDM 1名で全ゲノム配列解析を行ったところ、*LRP12* にCGGリピート伸長変異が存在することが明らかとなった。本変異は、病理学的に縁取り空胞を認めて臨床的にOPDMと診断された症例の38.2%、筋生検がされず臨床的にOPDMと考えられた症例の16.7%で認められた。

本研究により、NIID、OPML、OPDMという臨床像にオーバーラップが認められた3疾患でCGGリピート伸長変異が認められることが明らかとなった。このことから、これらの臨床的に類似点を有する疾患に、共通の病態が存在することが示唆される。また、これらの伸長リピートの発現量を減じるなどのアプローチが効果的な治療法となる可能性が期待される。

【略歴】

2002年(平成14年) 東京大学医学部医学科卒
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 神経内科医員
2006年 国立国際医療センター 神経内科レジデント
2007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 入学
2011年 同上 修了 博士(医学)
2011年 日本学術振興会特別研究員(PD)
2012年 東京大学医学部附属病院 脳神経内科 助教

受賞 日本人類遺伝学会奨励賞(2018年)

S-38-3 ニューロパチーの遺伝学
最新の知見○樋口雄二郎、橋口 昭大、
岡本 裕嗣、高嶋 博

鹿児島大学病院 脳神経内科



Charcot-Marie-Tooth病 (CMT) に代表される遺伝性ニューロパチー (Inherited peripheral neuropathies; IPNs) は臨床的にも遺伝的にも多様である。これまでに100以上の原因遺伝子が同定されており、分子病態も多岐にわたる。個々の正確な遺伝子診断のためには、次世代シーケンサーを用いた網羅的遺伝子解析が有用である。当施設では2007年から全国から検体を受け付け遺伝子解析を継続して実施している。CMT/IPN患者1240例 (*PMP22* dup/del症例は除く) の検討では、367例 (29.6%) に病的変異を同定しているが、網羅的な解析にもかかわらず変異検出率は低く、未知の原因遺伝子が多数存在するものと考えられる。そこで、当施設では検査陰性例IPN患者を対象にエクソーム解析を行い、新規原因遺伝子の同定を試みた。エクソーム解析から得られた膨大な変異データから、効率よく候補遺伝子を絞り込むため、独自に開発したESVDシステム (exome-based shared variants detection system) を利用し、複数の症例間で共有する新規のbiallelic変異を抽出することで2つの新規原因遺伝子 *MME* (membrane metalloendopeptidase) および *COA7* (cytochrome c oxidase assembly factor 7) の同定に成功した。*MME*変異症例は全例とも高齢発症の軸索型ニューロパチーを呈しており、*COA7*変異症例は若年発症で軸索型ニューロパチーと小脳失調を呈する点が特徴的であり、表現型の特徴から、それぞれAR-CMT2T (autosomal recessive CMT type 2T) および SCAN3 (spinocerebellar ataxia with axonal neuropathy type 3) と命名した。2遺伝子の同定は、AR-CMTの診断率を向上し、さらにIPNやSCAを含むさまざまな疾患に共通する神経変性メカニズムの解明および今後の治療開発に貢献するものと思われる。IPNの病態および治療に関する最新知見を分子遺伝学的観点から概説する。

【略歴】

平成15年3月 鹿児島大学医学部卒業
平成15年5月 鹿児島大学脳神経内科(旧第三内科) 入局
平成17年8月 県立大島病院神経内科
平成19年4月 国立病院機構沖繩病院神経内科
平成22年4月 鹿児島大学病院脳神経内科
平成27年4月 菊野病院神経内科部長
平成28年8月 鹿児島大学大学院博士課程修了
平成29年4月 鹿児島大学病院脳神経内科

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

S-38-4 パーキンソン病はライソゾーム病か? 新規パーキンソン病原因遺伝子の発見



○王子 悠、波田野 琢、
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 (Parkinson's disease; PD) は振戦、筋強剛、動作緩慢を主症状とする神経変性疾患であり、本邦では約15万人の患者がいる。PDの病態解明および治療法の開発は喫緊の課題であるがPD発症を決定づける原因は未だ不明である。

PDの大部分は孤発性に発症するが、一部はメンデル遺伝形式を示す単一遺伝子異常による家族性PDである。1997年にPD病理のhallmarkとなるLewy小体の主要構成蛋白が α シヌクレインであり、さらに α シヌクレインをコードする遺伝子SNCAの点変異が家族性PDの原因遺伝子として初めて報告された。それ以来、世界中で家族性PD原因遺伝子の探索が行われ、現在まで20を超える家族性PD原因遺伝子が報告された。また、GWASの進歩により孤発性PDの疾患感受性遺伝子の報告も成されている。家族性PDから明らかになる病態メカニズムは孤発性PDにも共通する可能性があり、家族性PDの原因遺伝子産物の機能解析の研究成果によりシナプス蛋白輸送、ユビキチン・プロテアソーム系分解機構、マイトファジーを含むオートファジー・ライソゾーム系分解機構、エンドソーム・ライソゾーム輸送系などPDにおける多くの病態メカニズムの関与が明らかとなった。

近年、新たに注目される病態としてライソゾーム病がある。ライソゾームは細胞内で種々の物質分解を行う酸性オルガネラでありオートファジーにも重要な機能を持つ。ライソゾーム病はライソゾーム酵素の遺伝子変異により分解対象である基質が細胞内に蓄積し様々な臓器障害を起こす稀な疾患群である。2009年にゴーシェ病の原因遺伝子GBAが多施設国際共同研究によりPD発症の強いリスク因子であることが報告されて以降、GBAやその遺伝子産物glucocerebrosidaseに関する多くの臨床・基礎研究が報告された。

さらに最近、PD患者が複数のライソゾーム病関連遺伝子変異を有することや異染性白質ジストロフィーやニーマンピック病の原因遺伝子であるARSAやSMPDIがPDの遺伝的リスクであることが報告されており、ゴーシェ病以外のライソゾーム病関連遺伝子に関する知見も増えている。

本シンポジウムでは既知の家族性PD原因遺伝子やPDに関連するライソゾーム病についてレビューを行い、最新のトピックとして当施設から新たに家族性PD原因遺伝子として同定されたライソゾーム病関連遺伝子PSAPを紹介する。そして「パーキンソン病はライソゾーム病か?」という議題について討論することを旨とする。

【略歴】

2007年3月 順天堂大学医学部医学科卒業
2007年4月 順天堂大学医学部附属順天堂医院臨床研修医
2009年3月 順天堂大学医学部附属順天堂医院臨床研修医 修了
2009年4月 順天堂大学医学部神経学講座 入局
2012年4月 順天堂大学大学院医学研究科 入学
2016年3月 順天堂大学大学院医学研究科 卒業
2016年4月 順天堂大学医学部神経学講座 助手
2018年1月 一般財団法人太田総合病院太田西ノ内病院 脳神経内科
2018年6月 順天堂大学医学部神経学講座 助手
現在に至る

S-38-5 SCA36/Asidanの臨床と分子病態



○池田 佳生

群馬大学大学院医学系研究科 脳神経内科学

SCA36/Asidanはnucleolar protein 56 (NOP56) 遺伝子イントロン1におけるGGCCTGの6塩基繰り返し配列の異常伸長による疾患であり、中国地方に集積していた小脳失調症家系の遺伝学的解析を基に岡山大学脳神経内科を中心とするグループより同定された。臨床的には小脳失調で発症し、約10年経過した後から舌や四肢・体幹の筋萎縮や線維束性収縮などの運動ニューロン徴候が顕著になる点が他の病型との大きな臨床的鑑別点である。わが国では西日本からの報告が多いが、海外ではスペインのガリシア地方に集積地域があることが報告され、人種を越えて本疾患が存在することが明らかになっている。

近年SCA36/Asidan以外にも、非翻訳領域に存在する様々なマイクロサテライトリピート配列の伸長を病因とする遺伝性疾患が同定されている。蛋白には本来翻訳されないこれらの伸長リピートがどのような分子病態を生じるのかについては、1) 伸長リピート由来の転写物が核内で凝集物 (RNA foci) を形成し、RNA fociに特異的に結合するRNA結合タンパクの機能不全を生じるといったRNA gain-of-function機構と、2) 伸長リピート由来でATG開始コドンが必要としない翻訳の形式である、repeat-associated non-ATG (RAN) translationの2つの分子機構が注目されている。

我々は75リピートのGGCCTG配列を人工合成し、ATGスタートコドンに欠いた伸長 (GGCCTG)₇₅ リピート発現ベクターを導入した培養細胞モデルを用いて病態解析を行った。伸長 (GGCCTG)₇₅ 発現細胞においては、伸長GGCCUGリピート由来のRNA fociを認めたが、RAN translation機構に由来するglycine-proline dipeptide repeat (DPR) 蛋白については、対照としてのc9orf72- (GGGGCC)₄₅ 発現細胞では豊富なDPR蛋白産生を認めたものの、(GGCCTG)₇₅ 発現細胞ではごく稀にしかDPR蛋白産生を認めなかった。我々はSCA36/Asidan に対する治療開発研究として、RNA fociとDPR蛋白の形成を指標にして伸長 (GGCCTG)₇₅ による細胞毒性を低減させる候補治療を検討しており、本講演ではこれらの内容を中心に解説を行う。

【略歴】

主な勤務歴
1992年 群馬大学神経内科 入局
1996年 群馬大学医学部附属病院神経内科 助手
2002年 米国ミネソタ大学 人類遺伝学研究施設 Research Associate (Ranum教授)
2007年 岡山大学病院神経内科 助教
2007年 岡山大学病院神経内科 講師
2013年 群馬大学大学院医学系研究科 脳神経内科学 教授
現在に至る

現在の専門研究分野

- 1) 神経変性疾患の臨床的研究および病態解明・治療開発研究 (特に脊髄小脳変性症)
- 2) アルツハイマー病・認知症の臨床的・基礎的研究

S-38-6 日本におけるPerry病
の特徴一般演題
から採用

- 三嶋 崇靖¹、藤岡 伸助¹、
佐藤 和則²、保前 英希³、矢部 一郎²、
塩見 一剛⁴、西岡 健弥⁵、波田野 琢⁵、
服部 信孝⁵、坪井 義夫¹

¹福岡大学医学部脳神経内科、²北海道大学大学院医学研究院
神経病態学講座神経内科、³帯広厚生病院脳神経内科、⁴宮崎
大学医学部内科学講座神経呼吸内分泌代謝学分野、⁵順天堂
大学医学部附属順天堂医院脳神経内科

[目的]Perry病はパーキンソニズム、うつ・アパシー、原因不明の体重減少、中枢性呼吸障害の4徴候を特徴とする常染色体優性遺伝の神経変性疾患である。Perry病は*DCTN1*遺伝子変異が原因であり、病理学的にはTAR DNA-binding protein 43 (TDP-43) プロテインパチーに分類される。我々は、国際共同研究によりPerry病の国際診断基準を作成し、Perry症候群からPerry病への名称変更を提唱した。日本で発見されたPerry病家系の臨床的多様性を明らかにする。[方法]2018年5月までに報告された日本のPerry病症例および未発表症例における臨床症状やMIBG心筋シンチグラフィを含む画像所見について検討した。[結果]新たな2家系(北海道家系、宮崎家系)の存在が確認され、2家系の遺伝子変異はそれぞれK68E、G71Vであり、発症者はPerry病の診断基準を満たしていた。1症例では、過去の我々の報告と同様にL-dopaやドパミンアゴニスト投与後に衝動制御障害がみられた。10症例でMIBG心筋シンチグラフィが施行され、8症例(80%)で取り込みが低下し、便秘や排尿障害、起立性低血圧などが合併していた。[結論]Perry病は、L-dopaやドパミンアゴニスト投与による衝動制御障害を来しやすい可能性がある。また、Perry病では高頻度にMIBG心筋シンチグラフィ取り込み低下を認め、同疾患の自律神経障害の生物学的マーカーになりうる。

【略歴】

2008年 3月：福岡大学医学部卒業
2008年 4月：佐世保共済病院 臨床研修医
2009年 4月：九州大学病院 臨床研修医
2010年 4月：福岡大学病院神経内科・健康管理科 助手
2012年 4月：福西会病院神経内科
2013年 4月：福岡大学病院神経内科・健康管理科 助手
2014年10月：京都大学IPS細胞研究所 国内留学
2015年10月：福岡大学病院神経内科・健康管理科 助手
2016年 4月：福岡大学病院神経内科・健康管理科 助教
2016年10月：米国メイヨークリニックフロリダ 留学
2017年 4月：福岡大学病院神経内科・健康管理科 助教
2019年 4月1日：福岡大学病院脳神経内科 助教

資格

日本内科学会認定内科医・総合内科専門医
神経内科専門医

受賞

Exceptional Posters and travel grant award of 21th International
Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders
第11回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres 優秀演題
第12回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres 優秀演題

The concept of MOG-IgG positive diseases

Chairs : Ichiro Nakashima

Department of Neurology, Tohoku Medical and Pharmaceutical University

Tatsuro Misu

Department of Neurology, Tohoku University

《Objective》

Auto-antibodies (IgG) against myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) are detected in the serum of patients with various demyelinating diseases. These patients are known to show repeated clinical episodes of inflammatory demyelinating attacks in the central nervous system. Although the associated pathogenicity and mechanism of inflammatory demyelination remains inconclusive, it is known that patients with MOG-IgG have a different clinical spectrum from those with other demyelinating diseases, such as multiple sclerosis. We conducted this symposium to understand the clinical features and the spectrum of MOG-IgG related demyelinating diseases.

S-39-1 MOG-IgG assays and their clinical associations in children



○ Patrick Waters

University of Oxford, UK

MOG antibody assays have evolved over the last 20 years from line blots and ELISAs to live cell based assays. These assays have been modified to improve their specificity. Using these specific assays the literature suggests that children have the highest MOG antibody titres. Under the age of 11 they predominantly present with ADEM, have a monophasic disease and often become MOG-IgG antibody seronegative after a few months. By contrast older children most often present with optic neuritis or transverse myelitis, they are less likely to become seronegative over time and can relapse. When they relapse the eyes are usually the target. In this talk we will examine the data on MOG antibody testing in children who present with demyelinating disease, suggest the clinical utility of MOG-IgG testing in the pediatric clinic and where further research is required.

【Curriculum Vitae】

Patrick Waters qualified as a biochemist in 1993 and received a PhD on immunoglobulin structural modelling in 1999. Since then he has worked at the University of Oxford on CNS antibody mediated autoimmunity. His interests include the development and global standardisation of diagnostic assays for known or newly discovered CNS autoantibody targets; understanding the mode of action of pathogenic antibodies and examining role of early B cell subsets in the development of autoimmunity. He, and the University of Oxford, holds patents for the discovery of LGI1, CASPR2 and the GABA-A Receptor as targets in CNS autoimmunity. He is currently co-director of the Oxford Autoimmune Neurology Diagnostic Laboratory and has a small research team investigating the molecular details of patient derived monoclonal antibody interactions with their targets.

9月1日 (火) 16:00 ~ 17:30

第06会場(岡山コンベンションセンター 2F レセプションホール)

S-39-2 Clinical manifestation of MOG-IgG associated encephalomyelitis

○ Sung Min Kim

Seoul National University Hospital, Korea

An inflammatory demyelinating disease of the central nervous system with antibody against myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG-IgG) is now accepted as a discrete disease category of MOG-IgG associated encephalomyelitis (MOG-EM). Though the most patients with MOG-EM can manifest as either optic neuritis or acute disseminated encephalomyelitis having either relapsing or monophasic disease course, recent studies also suggested that patients with MOG-EM can manifest with more wide range of symptoms and signs. In this sessions, we will discuss about the clinical manifestation of MOG-EM including both in typical and atypical cases.

[Curriculum Vitae]

Dr Sung-Min Kim is an associate professor at the Department of Neurology of Seoul National University Hospital in Seoul, South Korea. He is also chair of the informatics committees of the Korean Society of Multiple Sclerosis and Korean Society of Clinical Neurophysiology.

Dr Kim completed his medical degree at Seoul National University in 2001. He completed his residency in the Department of Neurology of the same institution in 2006. In 2007, he pursued a master's degree, followed by a fellowship in neuromuscular disorders in 2008. In 2010 he undertook a role as a visiting physician at the University of Chicago Medical Center, Chicago, IL, USA. Dr Kim became an assistant professor at Seoul National University Hospital in 2011, was awarded his PhD in 2014, and rose to the rank of associate professor in 2017.

Dr Kim's primary research interests include multiple sclerosis, myelitis, optic neuritis, peripheral nerve disease, optic neuritis, and Behcet's disease. He has published extensively on many of these research subjects and has conducted several phase III clinical trials of agents against neuromyelitis optica, amyotrophic lateral sclerosis, and multiple sclerosis.

S-39-3 Immunological features of MOG-IgG diseases○ Kimihiko Kaneko^{1,2}

¹ Department of Neurology, NHO Miyagi National Hospital, Japan, ² Department of Neurology, Tohoku University, Japan

Myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG)-IgG disease is an immunological demyelinating disease in central nervous system. The antibody can be detected in aquaporin4 (AQP4)-IgG-negative neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD), pediatric acute disseminated encephalomyelitis, relapsing idiopathic optic neuritis, or cortical encephalitis with epileptic seizures. However, it is rarely detected in adult multiple sclerosis (MS). We measured an astrocytic damage marker (glial fibrillary acidic protein: GFAP) and a myelin damage marker (myelin basic protein: MBP) in the cerebrospinal fluid (CSF) of MOG-IgG disease at the acute phase. As a result, severe astrocytic damage was not observed in patients with MOG-IgG disease despite they showed clinically NMOSD phenotype. In contrast, myelin damage was more prominent in MOG-IgG+ disease than MS. These data suggest MOG-IgG disease is a demyelinating disease but not an astrocytic disease. We also measured pro-inflammatory cytokines/chemokines in the CSF of MOG-IgG disease at the acute phase. The CSF-cytokine profile in the acute phase of MOG-IgG disease was mainly characterized by upregulation of Th17-related cytokines and some other cytokines related to Th1 cells and Treg cells. This profile was similar to that of AQP4-IgG+ NMOSD but not to MS. Our CSF data suggest that MOG-IgG+ disease has unique immunological features different from MS and AQP4-IgG+ NMOSD, and that therapeutic strategy of MOG-IgG+ disease must be considered similarly with that of NMOSD but not MS.

[Curriculum Vitae]

2009 Graduated from Kitasato University
 2009~ Tohoku University Hospital
 2011~ Department of Neurology, Tohoku University Hospital
 2012~ Department of Neurology, Tohoku Welfare Pension Hospital
 2013~ Department of Neurology, Tohoku Pharmaceutical University Hospital
 2014~ Department of Neurology, Tohoku University Graduate School of Medicine
 2018~ Department of Neurology, National Hospital Organization Miyagi National Hospital

S-39-4 Pathology of MOG-IgG diseases

○ Yoshiki Takai¹, Tatsuro Misu¹,
Kazuo Fujihara^{1,2},
Masashi Aoki¹

¹Department of Neurology, Tohoku University Hospital, Japan, ²Department of Multiple Sclerosis Therapeutics, Fukushima Medical University, Japan

Conformation-sensitive antibodies against myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) are detectable in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD), acute or multiphasic disseminated encephalomyelitis (ADEM/MDEM) and brainstem/cerebral cortical encephalitis etc, but are rarely detected in patients with prototypic multiple sclerosis (MS). We immunohistochemically analyzed biopsied brain tissues from 11 patients with MOGAD (median age: 29 years [range 9-64]) and compared them with other inflammatory demyelinating diseases. The clinical diagnoses were ADEM (n=2), MDEM (n=1), multiple brain lesions without encephalopathy (n=3), leukoencephalopathy (n=3) and cortical encephalitis (n=2). Pathologically, the majority of demyelinating plaques showed ADEM-like perivenous demyelinating pattern (91.6%: 153/167 lesions) or fusion-pattern (6.6%) and only three lesions (1.8%) showed MS-like confluent demyelinated plaques. In MOGAD, 37% of the demyelinating plaques showed MOG-dominant myelin loss, and MOG-laden macrophages were predominantly found in the perivascular spaces. These characteristics were distinct from those of NMOSD with aquaporin4 (AQP4)-IgG, exhibiting myelin associated glycoprotein-dominant demyelination. Perivascular cuffing were mainly consisted of macrophages (CD68; 1814±1188 cells/mm²) and T cells (CD3; 2286±1951 cells/mm²), with CD4-dominancy (CD4+ vs CD8+; 1281±1196 cells/mm² vs 851±762 cells/mm², P<0.01), while B cell infiltration was milder (CD20; 468±817 cells/mm²). The frequency of humoral immunity such as perivascular deposits of activated complement was quite lower than that observed in NMOSD with AQP4-IgG. Our study suggests that ADEM-like perivenous inflammatory demyelination with MOG-dominant myelin loss is a characteristic finding of MOGAD. These pathological features are clearly different from those of MS and NMOSD with AQP4-IgG, suggesting an independent autoimmune demyelinating disease entity.

[Curriculum Vitae]

Education:
2006 M.D., Tohoku University School of Medicine
2012 Ph.D. (Dr. of Medical Science), Tohoku University Graduate School of Medicine

Career:
2012-2013 Clinical fellow in Neurology, Iwate hospital, Ichinoseki, Iwate, Japan
2013 Lecturer, Tohoku Medical Megabank Organization, Sendai, Miyagi, Japan
2013-2014 Research Assistant, Department of Neurology, Tohoku University Hospital, Sendai, Miyagi, Japan
2014-pres Clinical fellow, Department of Neurology, Tohoku University Hospital, Sendai, Miyagi, Japan

S-39-5 Pediatric cases of MOG-IgG disease

○ Takahiro Ikeda,
Takanori Yamagata

Department of Pediatrics, Jichi Medical University, Japan

Recently, pediatric cases of neurological diseases with MOG-IgG have reported. We have screened for MOG-IgG since 2015 in cases of ADEM, optic neuritis and myelitis. To date, seven patients were positive for MOG-IgG, and their symptoms and antibody titers have followed.

The age of onset was 4-15 years (average, 9.8 years). ADEM was observed in two patients, myelitis in two, optic neuritis in four, and optic neuromyelitis in one. Recurrence occurred in three patients (3 times recurrences in one, and 1 recurrence in two). The duration of steroid treatment ranged from four months to five years (average, 3.2 years). Six patients were improved with steroid therapy including steroid pulse in acute phase. One patient showed repeated optic neuritis after ADEM, which induced permanent visual impairment. Steroid was effective, but recurrence occurred after decreasing the dose, and azathioprine was not effective. Rituximab was effective to prevent recurrence. The MOG-IgG titer remained positive in six patients. AQP4-IgG was negative in all.

In children with MOG-IgG diseases, ADEM was reported to be a common phenotype, instead, neuromyelitis optica spectrum disorder was common in adults. Usually, ADEM is a transient disease. However, in patients with positive MOG-IgG, relapse or optic neuritis and myelitis may occur and long-term immunotherapy should be considered to prevent the recurrence. Steroid therapy is often effective but induces side effects including growth disorders in children. Most of our patients kept positive MOG-IgG and titers were not correlated to recurrence, and steroid treatment tends to be prolonged. The mechanism of the disease progression should be revealed to establish biomarker to detect recurrence before it happens. And early changes to immunosuppressants such as rituximab should be considered in patients with recurrence to avoid the squares.

[Curriculum Vitae]

EDUCATION/POST GRADUATE TRAINING
2001-2007 M.D., Toho university, Tokyo, Japan
2014-2019 Ph.D., Jichi medical university, Tochigi, Japan
Residency:
2007-2009 Resident, Jichi medical university, Tochigi, Japan
Fellowship:
2009-2012 Fellow in pediatrics, Jichi medical university, Tochigi, Japan
BOARD CERTIFICATION
Dec 2012 Board Certified Member of the Japan Pediatric Society
Jan 2020 Board Certified Member of the Japanese Society of Child Neurology
PRESENT POSITION
2012-present
Assistant Professor Department of Pediatrics, Jichi medical university
AWARDS
May 2019 Excellent presentation award in 61st Annual Meeting of the Japanese Society of Child Neurology

脳肉眼診断の極意—ローテクのみでここまで鑑別できる—

座長：岩崎 靖 愛知医科大学加齢医科学研究所
内原 俊記 新渡戸記念中野総合病院 脳神経内科・脳神経研究室

〈ねらい〉

神経変性は疾患関連蛋白の沈着を軸に整理されているが、各々の蛋白がどのように疾患を特徴づける病変分布や症状につながるかは未解明である。本シンポジウムでは各疾患の病変分布を肉眼所見から読み取り、肉眼所見のみでどこまで鑑別できるかに迫る。萎縮部位の組合せだけでなく、障害されない部位にも注目することで肉眼診断の精度は高まるが、最新の知識を動員しても鑑別の精度は向上しない。臨床画像の精度が乏しかった時代に臨床的鑑別に苦しんだ世代には、剖検ではじめて観察できた脳の肉眼所見を鑑別に繋げようと苦闘した経験の蓄積がある。肉眼観察はローテクの極致だが、それを限られた画像と対比して、的確な診断に結びつけていく老テク(老練、老獪)な経験と判断は日本の臨床神経病理の真骨頂である。その極意を若い世代と共有させていただければ、神経疾患の診療、教育、研究の新たな活性化につながると思える。

後援：日本神経病理学会、日本神経放射線学会

S-40-1 脳血管障害および全身疾患に伴う種々の脳病変～MRI所見とマクロ病理所見の対比～



○宇高不可思

住友病院 脳神経内科

本シンポジウムのテーマは主に神経変性疾患が対象である。変性疾患の画像所見は占拠性病変のような陽性所見に乏しく、“地味”である。特定部位の萎縮や、変性による信号強度変化がみられる場合もあるが、概して疾患特異的な所見は明瞭でない。しかし、脳切時の注意深い肉眼病理観察だけでもここまでわかるという事例が提示される予定である。演者はその前座として、画像上“派手な”所見を示す脳血管障害や全身性疾患による脳病変の画像と病理について述べる。MRIは極めて鋭敏かつ正確に脳病変を描出できる優れた診断ツールであるが、白黒の点の集合であるその像の元は磁気共鳴で得られた電波信号からコンピューターによって構成された数字の配列であり、言わば、“虚像”、“ヴァーチャル・リアリティー”である。したがって、MRI所見の読影には背景にある病理所見の理解が重要であり、両者の対比検討が必須である。演者は所属施設で経験した二百数十剖検例より以下の症例を厳選し、生前のMRIと脳切時のマクロ病理所見、大切片のルーベ像等を対比した写真を多数提示し考察する。

【出血性脳血管障害】抗凝固薬使用中の皮質下大出血、大脳鎌の局所硬膜下血腫、局所くも膜下出血、被殻出血、微小出血

【虚血性脳血管障害】主幹動脈閉塞(アテローム血栓性梗塞、心原性塞栓症)、大梗塞による脳ヘルニア、内頸動脈狭窄に伴うsubinsular infarction・白質梗塞・3枝境界域梗塞、MCA領域分枝閉塞、高血圧性小血管病(ラクナ梗塞、多発性ラクナ状態、虚血性白質病変、Virchow-Robin腔拡大)、皮質微小梗塞

【特殊な原因による脳血管障害】NPSLE(Libman-Sacks心内膜炎による塞栓性多発性脳梗塞、亜急性発症の前頭葉症候群から無動性無言状態で長期経過したNPSLE、Sneddon症候群からSLEに移行した多発性脳梗塞)、Trousseau症候群

【全脳虚血後脳症】急性期・亜急性期・慢性期における大脳皮質層状壊死、線条体壊死、終末領域梗塞、白質変性と脳萎縮の進行、層状壊死部の鉄沈着

【転移性脳腫瘍】転移巣の出血と浮腫、浮腫を伴わない脳転移、多発嚢胞性脳転移、粟粒性脳転移、治療による変化、癌性髄膜炎

【悪性リンパ腫】悪性リンパ腫のVirchow-Robin腔浸潤による白質病変、血管内リンパ腫症

【感染症・炎症性疾患】MRSA菌血症による脳膿瘍、白血病に合併した真菌症・脳静脈洞血栓症、急性出血性白質脳炎(Hurst脳炎)、PML、Gerstmann-Sträussler-Scheinker病

【略歴】

昭和52年	京都大学医学部医学科卒業	昭和62年	(財)住友病院	神経内科
昭和56年	東京都養育院附属病院	昭和63年	同	主任部長
	(現 東京都健康長寿医療センター) 神経内科	平成14年	同	内科系診療局長
		平成20年	同	内科系副院長
昭和58年	京都大学医学部大学院	平成27年	同	現職

専門：

神経内科学、老年医学

主な研究領域：

脳血管障害、認知症疾患の診断と治療、脳の画像診断と病理の対比

学会・研究会役員等：

日本認知症学会名誉会員、日本脳卒中学会名誉会員、日本神経治療学会功労会員、日本自律神経学会理事、日本老年医学会代議員、日本老年精神医学会評議員、日本脳ドック学会評議員、JAAD (Japan Academy of Alzheimer's Disease) 世話人、大阪神経内科の集い代表世話人、近畿老年期認知症研究会代表世話人、京都大学臨床教授、徳島大学非常勤講師、大阪市北区医師会理事、大阪市北区認知症アドバイザー、住友生命福祉文化財団理事等

9月1日(火) 16:00 ~ 17:30

第07会場(岡山コンベンションセンター 2F 展示ホール)

S-40-2 認知症の脳肉眼所見の検討

○橋詰 良夫

福祉村病院 神経病理研究所



認知症の正確な診断は臨床所見の検討や画像検査の進歩から生前に詳細な分析が行われることにより進歩してきている。しかし最近では種々の新しい疾患概念の提唱により、従来よりその診断は複雑で難しくなっている。また高齢者の脳では単一疾患のみの病理変化は珍しく、種々の病変が合併していることから決して単純ではない。認知症の正確な確定診断は現在においても病理解剖による詳細な神経病理所見の検討が必須である。病理解剖は臨床症候と脳病理変化、画像との相関、病態解明、治療薬の効果判定などにも極めて重要な役割を果たす。肉眼所見の検討とともに、凍結脳の保存、遺伝子検索、生化学的検討のための資料保存も重要である。脳のみでなく、脊髄、後根神経節、末梢神経、筋肉、交感神経節の採取、全身臓器の病理所見との関連性も重要である。肉眼所見の検討では、認知症の発症年齢、認知症の程度、死亡までの期間の長さが肉眼所見に影響を及ぼす。肉眼所見のみで認知症の正確な診断をすることはほぼ不可能であり、肉眼的異常所見を考慮した適切な標本作製と種々の神経系特殊染色と免疫染色を検討することにより最終診断に至ることを銘記したい。認知症では脳萎縮による脳重量の減少を検討し、脳穹隆面からの所見では脳回の萎縮、脳溝の拡大の程度から萎縮部位を評価をし、左右差にも気を付ける。脳底面からは大脳の萎縮に加えて、小脳・脳幹部の萎縮にも配慮する。側面からは中心前回を決定して萎縮部位を評価する。硬膜、くも膜、脳底部の血管、嗅球、視神経、神経根の異常所見を検討する。断面での評価は皮質の幅、白質の色調、基底核・視床・扁桃核・海馬の萎縮、脳室の拡大の程度、脳梗塞の部位と数の評価が重要である。小脳・脳幹部では萎縮の程度とともに、黒質・青斑核の退色、小脳白質の萎縮、歯状核の変化の検討が重要である。本シンポジウムでは神経病理学的に確定診断されたアルツハイマー病、レビー小体型認知症、嗜銀顆粒性認知症、神経原線維変化型認知症、前頭側頭葉認知症、血管障害性認知症などの認知症の特徴的な肉眼所見について報告し、その鑑別点、合併病理の評価について述べる。

【略歴】

1969年3月 名古屋大学医学部卒業
1970年-72年 安城更生病院内科医師
1972年-74年 名古屋大学医学部第一内科神経研究室入局
1974年-1980年 名古屋市立大学病理学教室 助手、講師
この間ドイツ、ミュンヘンMax-Planck-Institute 神経病理部門へ留学
1980年-1990年 名古屋大学病理学教室、助手、講師、助教授
この間ニューヨークMontefiore Medical Center神経病理部門へ留学
1990年-1993年 名古屋大学医学部附属病院病理部 助教授
1993年-2010年 愛知医科大学加齢医科学研究所神経病理部門 教授
2010年4月～ 医療法人さわらび会福祉村病院 神経病理研究所所長

S-40-3 脊髄小脳変性症

○岩淵 潔

みらい在宅クリニック



現在、脊髄小脳変性症(SCD)は、画像や遺伝子でほぼ確実に診断が確定できる。それを肉眼病理所見で診断する意味などあるのか回答に困る。

1950年代にGreenfieldは小脳性運動失調が主症状で発展する疾患群の総称をSCDと提唱して、小脳型、脊髄小脳型、脊髄型に分類し、痙性対麻痺を付記した。1980年代になると、SCDでは小脳症状に加えて、疾患に応じて独特な錐体外路症状が遅れて出現することが注目され、病理診断でもその疾患に特異的な錐体外路や眼球運動脳神経核の病変が重視されるようになった。そこで、演者らはSCA1の臨床病理学的位置づけを試みる過程で、以下の点を重視した。SCDは小脳性運動失調を主症状とする疾患群であることから、1)小脳皮質(プルキンエ細胞主体か、皮質3層の変性か、その病変分布)、2)橋核小脳求心系、3)脊髄小脳求心系、4)歯状核遠心系(グルモース変化の有無)の変性の有無と程度を明確にして、5)下オリブ核、6)錐体外路系、7)眼球運動脳神経核の病変の有無と特性で分類した。それを踏まえてSCA1、SCA2、SCA3、DRPLAの病理像を示し、発病年齢に応じて変化する臨床症状と病理所見の相関を述べる。

一方で、まだ解明されていないことがある。SCDには「組織学的検査を踏まえた病理所見」では、説明しにくい「肉眼所見」があるという事実である。簡単にいうと、とりわけSCA群では脳幹や脊髄が「肉眼的には明らかに萎縮」していても、それに見合った組織反応を欠いており、一見すると「組織学的には保たれているかのよう」に表現せざるを得ないという奇妙な事実である。簡単に「萎縮」と言い難いことから、演者らは暫定的にそれを「小造り」と表現したことがある。この背景には安易に使いがちな「萎縮」と「変性」という用語は同じものではないという落とし穴がある。ちなみに、「肉眼的に萎縮した組織」には「二つの萎縮状態」がある。一つは組織を構成する細胞や軸索などの成分が壊れて消えて、その「数が減り」、組織反応が起きて、形が歪む「数的萎縮」である。もう一つは構成成分がなんらかの要因で徐々に小さくなったために「数は保たれて」、組織反応が起らず、形もほぼ保たれた「単純萎縮」である。どうも、SCA群ではそれが起きているようだ。

最後に、痙性対麻痺について自験例を提示して私見を述べる。

【略歴】

1978年 横浜市大医学部卒業後、同大学院で研修医
1980年 同大学精神医学教室に入局
1981年から2001年 神奈川県総合リハビリテーションセンター精神神経科に勤務
その間、1989年から1994年 東京都精神医学研究所神経病理に勤務
2002年 山手訪問診療所開設
2017年 同院閉院後、みらい在宅クリニックに勤務

S-40-4 肉眼所見から読み解く
パーキンソン症候群

○吉田 眞理

愛知医科大学病院 加齢医科学研究所

パーキンソン症候群をきたす背景疾患は、パーキンソン病、レビー小体型認知症、多系統萎縮症、進行性核上性麻痺(PSP)、大脳皮質基底核変性症(CBD)、多発性脳梗塞など多岐にわたる。

変性疾患では、肉眼的に疾患特異的な病変分布を捉えられるかがポイントとなる。鑑別頻度が高い症候は、パーキンソン症候群、認知症などであり、画像で描出される白質病変は常に鑑別疾患が問題となる。パーキンソン病、レビー小体型認知症は α シヌクレイン陽性のレビー小体が、黒質、青斑、迷走神経背側核、脊髄中間質外側核、Meynert核、大脳皮質に出現する。パーキンソン病では、中脳、橋上部の断面で、黒質、青斑核の褪色が観察される。褪色は黒質、青斑核のメラニン含有細胞の脱落によって生じ、臨床経過とある程度対応し、病期の短い症例では褪色は軽度であり、病期が長くなれば高度となる。脳幹部や小脳、大脳皮質や基底核には萎縮はみられない。臨床的にパーキンソン症候群が指摘されていない症例に、黒質、青斑核の褪色を認めることがあり、肉眼的に他の部位に異常がみられない場合にはLewy小体病が疑われる。パーキンソン病では黒質の褪色に比して青斑核の褪色が強くみられる。レビー小体型認知症では、アルツハイマー病病理の合併の有無、程度により大脳皮質の萎縮の程度に違いがみられる。アルツハイマー病病理を合併するレビー小体型認知症では黒質の褪色が軽い場合がある。

多系統萎縮症は、オリブ・橋・小脳系と線条体黒質系に変性を示し、オリゴデンドログリア内に α シヌクレイン陽性のglial cytoplasmic inclusions (GCI) が形成される。線条体黒質系の萎縮は、冠状断面で被殻の背外側に強い褐色調の萎縮が特徴的で、頭部MRI所見の被殻の背外側の信号異常と一致する。

PSPとCBDは、神経細胞とグリア細胞に4リピートタウが蓄積するタウオパチーで、病変分布はPSPでは黒質、脳幹部被蓋、淡蒼球、視床下核、小脳歯状核、CBDでは黒質、淡蒼球、大脳皮質、白質であるが、病変分布には重なりが多く、臨床診断と病理診断の逆転がおこなることが少なくない。また剖検例の蓄積によりPSPとCBDの臨床像には多様性があり、疾患のスペクトラムは広い。典型的なPSPでは脳幹部被蓋、小脳歯状核、視床下核の変性が高度にみられ、左右差を伴う大脳皮質・白質の変性がCBDでは典型的とされている。

【略歴】

1981年	名古屋大学医学部卒業
1981年	公立陶生病院臨床研修
1982年	岐阜県立多治見病院 神経内科
1986年	国立療養所東名古屋病院 神経内科
1993年	博士(医学)学位取得(名古屋大学)
1996年	愛知医科大学加齢医科学研究所 助手
2000年	同 講師
2004年	同 准教授
2010年4月	同教授
専門領域	神経病理学、神経内科学

神経難病に対する神経リハビリテーション:可塑性から臨床アウトカムへ

座長：加世田ゆみ子 広島市立リハビリテーション病院
院脳神経内科
林 健 埼玉医科大学国際医療センター神
経内科・脳卒中内科

〈ねらい〉

パーキンソン病、脊髄小脳変性症等の神経難病の進行を抑制するための神経リハビリテーションについて、基礎研究の最新知見、機器を用いた訓練、集中的なりハビリテーションの効果を理解し、臨床の場で、科学的根拠のあるアプローチができることを目的としている。可塑性に関する分子レベルのメカニズム、反復経頭蓋磁気刺激治療、HAL等のロボットリハ、集中リハビリテーションなどについて、最先端の知見をまじえた教育的セッションとしたい。

S-41-1 運動による神経変性抑制メカニズム

○武田 明子¹、武内 敏秀¹、
皆川 栄子²、和田 圭司²、
永井 義隆¹



¹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、
²国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 疾病研究第四部

アルツハイマー病は、認知症の中で最も頻度が高い加齢性の神経変性疾患である。根本的な治療法は未だに確立されておらず、現状では薬物療法および非薬物療法を組み合わせで行われる。運動療法や認知機能訓練をはじめとする非薬物療法のアルツハイマー病や認知症に対する有効性は十分に認められているものの、これらの効果がどのようなメカニズムを介しているのかが不明なままであり、詳細な分子機序の解明が求められている。

近年の複数の疫学研究から、適度な運動はアルツハイマー病や認知症の発症リスクを低下させることが明らかとなった。これらの報告に伴って、運動がアルツハイマー病および認知症を改善する分子メカニズムの解明を目指した基礎研究が進んでいる。一般的に運動は、抗炎症作用を含む全身性の多様な作用を引き起こすことが知られている。アルツハイマー病や認知症に対する改善効果の分子メカニズムに関しては、動物実験により、運動が神経新生や神経栄養因子の分泌を促進させることなどが示されている。一方、これまでに我々は、このような運動がもたらすアルツハイマー病および認知症の改善効果において、エクソソームが重要な役割を果たしているのではないかと考え、検討を行ってきた。エクソソームは細胞外小胞の1種であり、種々の細胞から血液や脳脊髄液などの細胞外液中へ分泌され、核酸やタンパク質を運搬する細胞間のコミュニケーションツールとして機能する。注目すべきことに、ヒトでは運動時に血液中エクソソームが増加することが報告されている。我々は最近、エクソソーム分泌に対する運動の影響についてマウスを用いた解析を行ったところ、運動が血液中エクソソームの粒子数を増加させるとともに、その性質も変化させていることを見出した。さらに、我々は以前に、神経変性疾患に対する防御因子の伝播にもエクソソームが関与している可能性を報告している。

本シンポジウムでは、これまでに様々な研究グループによって行われてきた、アルツハイマー病や認知症に対する運動の影響に関する最新の知見について概説する。また、どのような分子機序によって運動がアルツハイマー病および認知症の改善効果を呈するのか、我々が検討してきた基礎研究での成果について考察を交えて紹介する。

【略歴】

【学歴】

2016年3月 山梨大学生命環境学部生命工学科 卒業
2018年3月 山梨大学大学院総合研究部医学域 薬理学(小泉修一教授)
修士課程 修了
2018年4月 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(永井義隆教授)
博士課程 入学

現在に至る

【受賞歴】

2016年7月 第134回 日本薬理学会関東部会 優秀発表賞

9月1日(火) 16:00 ~ 17:30

第09会場(岡山県医師会館 4F 402会議室)

S-41-2 神経難病に対する反復経頭蓋磁気刺激治療



○花鳥 律子

鳥取大学医学部脳神経医学講座脳神経内科分野

反復経頭蓋磁気刺激 (rTMS) では非侵襲的に中枢神経を刺激し、神経可塑性を誘導することにより神経の興奮性を長期に変化させることができると考えられている。長期に神経興奮を変化させることにより、深部脳刺激療法のように精神・神経疾患の症状改善に役立つ治療法としてrTMSを用いることができないか、数々の臨床研究がこれまで行われている。中でも、難治性のうつ病に対しては効果が認められ、近年一定の条件下での保険診療が認められるようになった。パーキンソン病などの神経難病に対してもこれまでいくつかの臨床試験が行われている。

パーキンソン病に関しては、rTMS後に運動反応時間が速くなったと報告された後、種々の刺激法によるrTMSのパーキンソン症状の改善効果を検討されている。種々の刺激頻度 (0.2Hz, 0.5Hz, 1Hz, 5Hz, 10Hz, 15Hz)、刺激部位 (一次運動野、前運動野、補足運動野) のrTMSや、パースト状の刺激を与えるtheta burst stimulation (TBS)、Paired associative stimulation (PAS) などが試みられており、わが国からは補足運動野上の1Hzもしくは5HzのrTMSにより運動症状が改善すると報告している。メタアナリシスでも一定の効果があると示され薬剤の追加療法として一定の効果が期待できるものの、治療法として確立されるほどのエビデンスはまだ得られていない。パーキンソン病のどの症状に対して、どこの部位の刺激のどのような刺激法が最適であるのか更に検討する必要がある。

その他、脊髄小脳変性症や、筋萎縮性側索硬化症、進行性核上性麻痺、ジストニアなどの神経難病に対して、小脳や運動野、前運動野などの大脳皮質上へのrTMSの治療効果の可能性について報告されている。

神経難病に対するrTMSの有効性を確立するには、治療効果を得るための最適な刺激箇所や刺激条件を今後も検索していく必要がある。そのためには、神経難病の神経可塑性変化の把握と生理学的な役割を明らかにしていくことが役立つと考えられる。

【略歴】

1990年 横浜市立大学医学部卒業 虎の門病院ジュニアレジデント
 1992年 東京大学医学部神経内科入局
 1995年~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
 2001年~2003年 トロント大学トロントウエスタン病院留学
 2003年 東京大学大学院医学系研究科研究拠点形成特任助手
 2014年 北里大学医学部神経内科講師
 2016年 北里大学医学部神経内科診療准教授
 2017年 鳥取大学医学部脳神経医学講座脳神経内科分野教授(現職)

日本パーキンソン病・運動障害疾患学会 (MDSJ) 理事(財務)
 MDSAOS Treasurer elect
 日本神経学会 代議員
 日本臨床神経生理学会 評議員・代議員、理事
 日本神経治療学会 評議員
 日本末梢神経学会 評議員
 日本内科学会 評議員
 Brain stimulation Deputy Editor

S-41-3 神経難病に対する入院リハビリテーション~脊髄小脳変性症を中心に



○宮井 一郎

森之宮病院 神経リハビリテーション研究部

中枢神経系損傷後の運動障害に対する課題指向型練習による運動技能の再獲得には、脳の可塑的变化 (use-dependent plasticity) が重要な役割を果たしている。脊髄小脳変性症 (SCD) に対するリハビリテーション (リハ) において検証すべき問題として、小脳機能低下による運動学習障害が十分な練習量によって代償されるか、神経変性進行による機能低下とのトレードの中で、リハ効果が維持されるかという点があげられる。

近年、SCDに対する歩行やバランス改善を主体とした包括的集中リハビリテーションの有効性を示唆する報告が蓄積されてきた。介入量は1~2時間/回 x 週3~7回x 4週間、プログラムの内容は静的バランス、動的バランス、平地や凹凸地の歩行、階段昇降、体幹と四肢の協調運動、ADL練習、転倒防止のためのステップ練習、肩と脊椎の拘縮予防などであった。介入後には SARA、歩行速度の改善が得られ、長期的にもSARA、歩行速度とも改善が6~12カ月維持されていた (Ilg W et al. Neurol 2009;73:1823, Miyai I et al. NNR 2012;26:515)。長期的なフォローでは、SARAが15~20点以上になるとADLに支障が出る傾向が強くなり、ADLを標的とした介入が重要性を増すと考えられる (Ilg W et al. Cerebellum. 2014;13:248)。

脊髄小脳変性症・多系統萎縮症診療ガイドライン (2018) では、このような知見を踏まえて、理学療法、作業療法、言語聴覚療法、摂食嚥下療法に対するclinical question が取り上げられた。推奨はそれぞれ、「小脳失調を主体とする脊髄小脳変性症に対して、バランスや歩行に対する理学療法を集中的に行うと、小脳失調や歩行が改善する(グレード1B)」、「歩行バランスなどの基本動作練習とADL練習を組み合わせ、集中的に介入することにより、ADL指標が改善する(グレード1C)」、「失調性構音障害に対して、言語聴覚療法が行われるが、具体的な方法論やその効果に呈する検証は十分ではない(グレード1C)」、「摂食嚥下障害に対して、誤嚥性肺炎や脱水などの合併症のない状態と栄養状態の維持を指標にしながら、食器の工夫、姿勢の工夫、食形態や栄養補給方法の検討などの介入を、患者のQOLにも配慮しつつ、行う必要がある(グレード1C)」である。現実的な課題としては、リハ実施施設へのアクセスの問題があり、その一環として、プログラム標準化の試みや患者支援サイトへの自主練習に関する動画配信 (<http://scd-msa.net/>) を行っている。

【略歴】

1984年大阪大学医学部卒。大阪大学第2内科、コーネル大学などを経て、2002年ボバース記念病院院長。2006年より森之宮病院院長代理。大阪大学医学部臨床教授、リハ医学会および神経学会代議員・専門医・指導医、脳卒中学会代議員・専門医、ニューロリハ学会理事、回復期リハビリテーション病棟協会副会長、リハ病院施設協会理事、医療機能評価機構評価事業運営委員、PMDA 専門委員、Neurorehabilitation Neural Repair, Associate editorなど。

S-41-4 神経疾患、神経筋疾患の 機能再生のためのサイ ボグ型ロボットHAL[®] との複合療法の進歩



○中島 孝

国立病院機構新潟病院 脳神経内科

神経細胞の軸索と樹状突起の成長と再生は、発達が終わると不可逆的に枯れ、障害された神経系は治せない (Ramon y Cajal, 1928), 人の遺伝情報はゲノムDNAからRNAそして蛋白質に伝わり、遺伝病はDNAを治す以外に治せない (Francis Click 1958) これらの二つのドグマは遺伝性の神経筋疾患における治療の困難性を表し、さらに、神経筋疾患に対する過度の運動療法は危険であるという考え方により神経筋疾患の治療は不可能と考えられてきた。サイボグ型ロボットHAL[®] (Hybrid Assistive Limb) 医療用下肢タイプ (CYBERDYNE, Inc.製) を用いた歩行運動療法は、医師主導治験NCY-3001試験 (中島孝) の結果に基づき、2015年に厚生労働省が承認し運動療法として世界で初めて、一般の公的医療保険の償還価格 (J118-4) が決定され、指定難病の神経筋疾患 (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) の治療が開始された。HAM, 遺伝性痙性対麻痺などの痙性対麻痺に対する治験 (NCY-2001試験) も終了し、現在適応拡大申請準備中である。運動単位 (motor unit: 下位運動ニューロンと対応する筋線維からなる) より上位の中樞病変における可塑性に注目するのがNCY-2001 試験であり、運動単位病変における可塑性に対するものがNCY-3001試験である。この二つのRCTで、脳神経筋病変の基本的領域が網羅され、運動機能改善効果に関するHAL[®]の性能を証明可能と考えた。疾患修飾療法や根本治療法 (抗体医薬、核酸医薬、低分子薬、酵素置換薬、幹細胞など) は直接的な機能の再生を導かないためHAL[®]との複合療法 (combined therapy) が期待される。SBMAにおいてリユプロレリン, SMAにおいてヌシネルセンとHAL[®]との複合療法についての知見をまとめてきた。今後、小型HAL[®]が一般的になれば、デュシェンヌ型筋ジストロフィーにおけるエクソンスキップ療法 (エテプリルセン, ビルテブソ等) との複合療法も期待できると考えられる。

【略歴】

1976年 甲陽学院高等学校卒
1983年 新潟大学医学部卒 新潟大学脳研究所神経内科入局
1985年-1991年 新潟大学大学院医学博士課程医学博士 (脳研神経内科)
1987年-1989年 Fogarty Fellow, NIMH, NIH (USA)
1991年-2004年 国立療養所新潟病院神経内科・放射線科・臨床研究部
2001年-2004年 厚生労働省薬事・食品衛生審議会専門委員
2004年 国立病院機構新潟病院副院長, PMDA専門委員
2017年- 現在国立病院機構新潟病院院長
日本神経学会専門医, 日本認知症学会専門医, 臨床遺伝専門医, ヘルスデータサイエンティスト協会理事, Neurology定量SPCT研究会代表, 日本神経学会代議員, 日本在宅医療連合学会評議員, 日本栓子検出と治療学会評議員, 日本脳神経HAL研究会評議員

急性期脳卒中インターベンションへの新たなアプローチ

座長：木村 和美 日本医科大学脳神経内科
藤本 茂 自治医科大学内科学講座神経内科学部門

〈ねらい〉

急性期脳卒中治療において、機能障害の軽減・回復に向けた「介入療法」と再発防止に向けた「疾患マネジメント」は極めて重要である。本シンポジウムでは、前者に対しては、time based から tissue based に変わった最新の再灌流療法戦略と本療法適応外または再灌流療法を行っても良好な転帰が得られない症例に対する集中的な急性期脳卒中リハビリテーション法を解説する。後者に対しては、自宅退院可能例への運動療法、危険因子管理、啓発を含めた疾病マネジメントとしての包括的循環器リハビリテーション及び新たな抗血小板薬を含めた薬物療法につき概説する。

S-42-1 再灌流療法戦略：tissue-basedアプローチによる適応判断



○平野 照之

杏林大学医学部 脳卒中医学教室

2020年現在、急性期脳梗塞に対する再灌流療法の適応は、脳画像所見で推定した組織可塑性 (tissue-based) で判断することが一般的となった。発症からの経過時間 (time-based) で決めていた時代の、4.5時間 (rt-PA静注) や6時間 (機械的血栓回収: MT) という治療時間枠 (therapeutic time window: TTW) は、最大公約数の患者で効果を担保するための時間とも言える。そもそも虚血プロセスの進展速度は、閉塞部位や側副血行の程度によって様々であり、個人の虚血耐性も異なる。したがって各々の患者でTTWは大きく異なり、これを私たちは先進画像検査で判断できるようになったわけである。再灌流療法で最も重要とされる "Time is brain" に変わりはないが、患者選択においては "Every patient has a different clock" であることに留意する。

Clinical imaging mismatch : DAWN (MT, 24時間まで) で採用されたアプローチ。年齢別に重症度と虚血コアサイズから治療適応を決めるもの。80歳以上では21 ml未満 (NIHSS ≥ 10)、80歳未満では31あるいは51 ml未満 (それぞれNIHSS ≥ 10 あるいは ≥ 20) のものが対象となった。

Target mismatch : DEFUSE 3 およびEXTENDで採用された。DEFUSE3 (MT, 16時間まで) での定義は、虚血コアサイズが < 70 ml、かつ灌流異常域 ($T_{max} > 6$ 秒) とのミスマッチ容積 > 15 mlかつ比率 > 1.8 である。またEXTEND (rt-PA, 睡眠中発症および9時間まで) では虚血コア < 70 ml、ミスマッチ容積 > 10 mlかつ体積比 > 1.2 を用いた。

DWI-FLAIR mismatch : WAKE-UP (rt-PA, 睡眠中発症) で用いられた。MRIの虚血感度の違いから治療可能性を探る (tissue-clock) アプローチである。拡散強調画像が発症後1時間以内に病変を描出できるのに対し、FLAIRは3時間以内の病変を同定し難く、両者の所見の差をもって発症時間を推定する。

【略歴】

1988年 熊本大学卒業、同年 第一内科入局、1991年 国立循環器病センターレジデント内科脳血管部門、1995年 熊本大学第一内科・神経内科、1996年 メルボルン大学National Stroke Research Institute、1998年 熊本労災病院、1999年 熊本大学神経内科、2002年 同 助手、2006年 同 講師、2012年 大分大学 第三内科・神経内科 准教授、2014年 杏林大学医学部脳卒中医学 教授、2015年 同 脳卒中センター長(併任)現在に至る
受賞：1995年 日本心臓財団「草野賞」

S-42-2 再灌流療法戦略：tPA+
血栓回収療法

○園田 和隆

済生会福岡総合病院 脳神経内科

急性期脳梗塞において、組織壊死に至っていない虚血領域 (penumbra領域) に対して、血流を再開通させることで症状の改善を図る再灌流療法は本邦においては2005年のアルテプラザー承認に端を発した。経静脈的血栓溶解療法は当初発症3時間以内に限定されていたが、ECASSIII試験の結果を受けて4.5時間まで延長された。しかし血栓量が多い主幹動脈閉塞では再開通が得られにくいことから、カテーテルを用いて直接血栓を回収し、再開通を得る血管内治療に期待が寄せられた。新たなデバイスの開発にも助けられた2015年以降、HERMESに纏められる複数のRCTの結果が上梓され、発症6時間以内の前方循環主幹動脈閉塞に対する血管内治療の有効性が確立するに至った。しかし、治療が受けられる患者はなお限定的であり、治療対象の拡大が期待された。そこで、造影画像評価を用いて、penumbra領域を直接計測するソフトウェアを用いて、より再灌流療法の恩恵を受けうる患者を選択することで、DAWN試験では発症24時間、DEFFUSE3試験では16時間まで血管内治療の有効性を延長することに成功した。現在、本邦においても3学会合同の適正使用指針で、発症24時間までの血管内治療を許容している。一方でこのような時間準拠 (time based) の患者選択から画像評価による (tissue based) 患者選択へのシフトは、経静脈的血栓溶解療法への恩恵ももたらしている。WAKE-UP試験ではDWI-FLAIRミスマッチがある起床時発症患者に対して起床後4.5時間以内のアルテプラザー投与の有効性が示され、EXTEND試験では前述のソフトウェアを用いることで、発症9時間までアルテプラザーの有効性が延長し得ることを示された。

また、血管内治療においてはより遠位の閉塞や後方循環への治療有効性の報告も多くなされており、経静脈的血栓溶解療法としてはテネクテプラザーがEXTEND-IA TNK試験でアルテプラザーを上回る再開通率を示しており、今後の実用化に期待が持たれている。

このように、急性期脳梗塞に対する再灌流療法は短期間に大きな進歩を見せているが、現在も多くの試験が進行中であり、さらなる発展が期待される。

【略歴】

平成20年(2008) 3月 27日 九州大学医学部卒業
平成20年(2008) 4月 九州大学病院 初期研修プログラム
平成20年(2008) 4月 原三信病院 総合診療科
平成23年(2011) 4月 九州大学医学部附属病院 神経内科
(平成23年10月 福島県いわき市立総合磐城協立病院へ災害支援で赴任)
平成24年(2012) 4月 済生会福岡総合病院 神経内科/脳血管内科
平成26年(2014) 4月 小倉記念病院 脳神経外科
平成28年(2016) 4月 国立循環器病研究センター 脳卒中集中治療科
平成31年(2019) 4月 現職

S-42-3 急性期脳卒中リハビリ
テーション：HAL®歩行
運動療法と包括的循環器
リハビリテーション○横田 千晶¹、中西 道郎²、中島 孝³¹ 国立循環器病研究センター 脳血管リハビリテーション科、² 国立循環器病研究センター 心臓リハビリテーション科、³ 国立病院機構 新潟病院 脳神経内科

現在、急性期虚血性脳卒中例に対しては、急性再灌流療法が機能転帰を改善することが明らかにされている。しかしながら、その恩恵は、治療までの時間、病態のほか、実施体制により制限され、現在全体の20%未満と推定される。脳出血に関しては、効果的な急性期内科治療は未開発である。従来、急性期脳卒中リハビリテーションは、合併症なく早期離床することに主眼がおかれ、本格的なリハビリテーションは、回復期を中心に行われてきた。一方で脳卒中発症後間もない時期は、神経可塑性を生じやすい時期とされ、脳卒中後の運動訓練効果は発症後の時間が経過するにつれて減弱することが知られている。脳卒中例に対する急性期リハビリテーションは、再灌流療法、薬物治療と並んで、機能回復のための重要なインターベンションとなりうる。

既に我々は、急性期脳卒中例に対するサイボーグ型ロボットHybrid Assistive Limb (HAL®)を用いた歩行運動療法に関する観察研究を行い、通常の理学療法にHAL®歩行訓練を併用した歩行運動療法は、通常の理学療法単独に比べて、特に重症歩行障害例において歩行機能・歩行自立度が改善する可能性を示した(Yokota C, et al, 2019)。HAL®医療用下肢タイプ(CYBERDYNE, Inc.製)を用いた歩行運動療法は、医師主導治験NCY-3001試験(研究代表者：中島孝)の結果に基づき、公的医療保険適用となり、2016年より指定難病の神経筋疾患の治療が開始された。今後、脳卒中急性期領域での検証試験実施が望まれている。

更に、急性期脳卒中入院例の約半数が、機能回復により自宅退院可能となるが、こうした例に対する、運動療法、危険因子管理、啓発を含めた疾病マネージメントは機能維持と再発予防のために不可欠である。心疾患例に対しては、患者教育や運動療法を主体とする包括的心臓リハビリテーション・プログラムが、運動耐容能や筋力の増加のみならず、冠危険因子の是正や生命予後改善に効果があることが明らかにされている。脳卒中例に対しては、再発予防に対する運動療法のエビデンスはない。

急性期脳卒中リハビリテーションの役割は、機能回復の「底上げ」と回復期・維持期に向けた「方向づけ」にある。現在我々は、①急性期脳卒中例に対するHAL®を用いた歩行運動療法、②急性期脳卒中軽症例に対する包括的循環器リハビリテーションに取り組んでいる。本シンポジウムでは、各研究内容について概説する。

【略歴】

1988年 滋賀医科大学 医学部卒業
1988年 滋賀医科大学 医学部附属病院 研修医(第3内科)
1989年 第二岡本総合病院 医師(糖尿病内科)
1991年 国立循環器病センター 内科動脈硬化代謝部門 レジデント
1994年 同 内科脳血管部門 専門研修医
1996年 同 内科脳血管部門 医師
1997年 同 研究所 病因部 脳血管障害研究室 研究員(内科脳血管部門併任)
2005年 同 内科脳血管部門 医長
2010年 国立循環器病研究センター 脳血管内科 医長
2016年 同 脳血管リハビリテーション科 医長(脳血管内科併任) 現在に至る
【所属学会】

日本脳卒中学会(評議員、専門医、指導医)、日本脳循環代謝学会(幹事)、日本内科学会(総合内科専門医)、日本神経学会、日本老年医学会(専門医)、日本リハビリテーション医学会、日本ニューロリハビリテーション学会、日本心臓リハビリテーション学会、日本心臓脳卒中学会(評議員)

S-42-4 急性期脳梗塞例への新たな抗血栓療法



○長尾 毅彦

日本医科大学多摩永山病院 脳神経内科

脳梗塞に対する抗血栓療法は、急性期・慢性期を問わず、標的となる血栓を溶解・退縮もしくは形成阻止するために用いられる。なかでも脳梗塞発症直後の抗血栓療法は、血栓による血流低下を最小限に食い止め、脳障害を軽症化させるために不可欠な治療法である。しかし、脳虚血の回復は、血流再開だけでもたらされるものではなく、すでに不可逆になった脳組織に血流を再開させれば出血性脳梗塞を誘発し、逆に予後を悪化させる危険がある。超急性期の抗血栓療法には強い抗血栓効果と少ない出血助長作用という二律背反の条件が求められ、薬剤の選択以上に、投与量、投与期間そして適応症例選択に細心の注意が必要となるのである。薬剤特性がどんなに良くても、臨床試験方法を見誤ればその薬剤は日の目を見なくなってしまうことになる。

血栓溶解薬であるアルテプラゼ認可以降、15年間で我が国で新たに使用可能となった急性期抗血栓療法は皆無である。その他では、既存の抗血小板薬2剤を併用する急性期のDAPT (dual antiplatelet therapy) が辛うじて有効性を示したに過ぎない。

新規薬剤としては、海外では血小板 GPIIb/IIIa 阻害薬である tirofiban の急性期投与が一般的に行われている国もある。一方、ADP 受容体阻害薬である ticagrelor を用いた急性期国際共同試験 SOCRATES は全体では有意な有効性にもかかわらず、日本人を含むアジア人種のサブ解析では有意な有効性を示しているにも関わらず、脳梗塞急性期では使用できなくなっている。

現在開発中の薬剤としては、ワンショット rt-PA である tenecteplase、TAFIa (活性化 thrombin activatable fibrinolysis inhibitor) 阻害薬、FXIa (活性化第XI因子) 阻害薬などが知られており、本シンポジウムまでに得られた最新の情報を紹介する予定である。

【略歴】

1988年：日本医科大学 卒業
 1988 - 1990年：日本赤十字社医療センター 内科研修医
 1990 - 1993年：東京都多摩老人医療センター (現 東京都保健医療公社 多摩北部医療センター) 神経内科
 1994年：日本医科大学大学院 卒業
 1994年 - 2010年：都立荏原病院 (現 東京都保健医療公社 荏原病院) 神経内科、総合脳卒中センター
 2010 - 2015年：東京女子医科大学 神経内科
 2015年より現職

脳神経内科のキャリアパス：訪問診療、在宅診療の要としての脳神経内科医

座長：和泉 唯信 徳島大学病院神経内科
松岡 直輝 まつおか内科・脳神経内科

〈ねらい〉

2000年に介護保険が導入され医療介護連携がより重要になってきた。それとともに療養型病床での長期入院が減少し介護施設または自宅で療養することが急増した。このような流れの中で近年は訪問のみを行う開業医も増えてきた。脳神経疾患は長期に療養を要するすることが多いため、脳神経内科医が訪問医として活躍されることが各方面から益々求められる。本シンポジウムでは首都圏、地方都市、過疎地で訪問医として活躍されている先生からご自身の実践とともに訪問医に各地域で求められるもの、脳神経内科だからできること、脳神経内科医に必要なことを提示いただく。また在宅での呼吸器管理、経管栄養の実際も提示する。

S-43-1 都市部での在宅医療の現状と課題

○吉野 正俊
吉野内科クリニック



約800万人の団塊の世代が75歳以上となる2025年には、75歳以上の高齢者が約2,200万人になると予想されている。未曾有の超高齢社会を迎える中で、都市部では近隣住民とのつながりが希薄化しており、独居高齢者や老々介護など介護力不足なケースが多く見受けられる。病気の方を自宅など地域の中で支え、場合によっては看取りまでも行うためには、地域包括ケアシステムを踏まえた環境づくりが必要である。今後、更なる高齢者の著しい増加のために都市部での医療資源はひっ迫すると考えられ、特に急性期病院から回復期病床、介護施設への流れが重要になり同時に更なる在宅医療の普及も望まれている。

24時間365日対応が外来診療を主体とする医療機関にとつて在宅医療に参入する上でのハードルとなっている。24時間体制の在宅ケア実現のためには、在宅ケアに関わる医師、看護師、薬剤師、ケアマネジャー、介護福祉士、地域包括支援センター職員、ヘルパーといった多くの職種が水平連携を行うことが24時間対応可能なシステムづくりには必要不可欠であり、地域包括ケアシステムの構築に繋がっていくことになる。

医療従事者と介護従事者とが情報共有を行っていく多職種連携は、一般的な病院の病棟で働く医師や看護師などの医療従事者にとってはいまだに未知の領域であることは否めない。在宅患者が症状悪化によって病院に搬送される際には、在宅医からの入院時連携と同時に、訪問看護師からは看護サマリー、ケアマネジャーからは介護情報アセスメントシートなど、在宅療養中の詳細な看護・介護の情報提供が迅速に行われることによって、病院側の個々の患者の実情に合わせた効率的な検査や治療の計画、看護の計画を立てることが可能となる。入院直後から行われる退院支援についての検討においてもそれらの情報が大いに役立つことになる。

演者が在宅医療を行っている東京都板橋区では、多くの病院に医療連携室が配備され、医師会の療養相談室とも協働し、地域の医療機関との連携の基に、患者の入退院支援に寄与している。病院医師、在宅医、病院と地域の退院支援スタッフが情報を共有して行う在宅患者の入退院時連携は、地域包括ケアシステムを体現する縮図と考えられる。本稿では、東京都板橋区での、行政が主催する多職種勉強会、医師会が主導する副主治医制度、医師会在宅医会による研修会などによる在宅医療への支援状況についても述べてみたい。

【略歴】

昭和62年 3月 金沢大学医学部卒業
昭和62年 6月 金沢大学附属病院研修医
平成 4年 4月 東京都老人医療センター(現東京都健康長寿医療センター)内科
平成 5年 7月 日本神経学会専門医
平成 6年 4月 金沢大学医学部生理学教室助手
平成 8年 1月 学位授与(金沢大学医学部)
平成10年 9月 東京都老人医療センター(現東京都健康長寿医療センター)内科
平成15年 6月 東京都老人医療センター(現東京都健康長寿医療センター)内科医長
平成20年11月 吉野内科クリニック開設

9月1日(火) 15:30 ~ 17:00

第12会場(岡山国際交流センター 8F イベントホール)

S-43-2 新興住宅地の在宅療養を支える脳神経内科医の実践



○松岡 直輝

まつおか内科・脳神経内科

新興住宅地において新たに内科系診療所が開設される場合、地域住民からは総合内科医やゲートキーパーとしての役割を期待されることになる。実際、当院(2011年に広島市中心部より約10kmの距離にある新興住宅地の医療ビルで開業)では内科と脳神経内科の両方を標榜しているが、新規外来患者の中で神経学的診察を必要とする割合は10%程度で、それ以外は感染症と生活習慣病が多くを占めており、新興住宅地の外来診療においては脳神経内科の専門性に対するニーズはあまり高くないことを実感している。一方、在宅医療に目を向けると、新興住宅地やその周辺の住宅団地には、住み慣れた住居で生活を続けたいと希望する通院困難な神経難病患者が一定の割合で存在しており、難病の専門的知識と経験を持つ脳神経内科医の参画が強く求められているという現状がある。

当院では、開業当初より外来診療と平行して訪問診療を行っており、2011年5月から2019年12月現在までに、167例の患者の在宅療養に関わってきた。訪問診療を必要とした患者は、新興住宅地内では18例と少数であったが、全体の8割は当院から車で20分以内の近隣の住宅団地に居住していた。全体の約半数の87例が指定難病患者であり(パーキンソン病37例、筋萎縮性側索硬化症12例、進行性核上性麻痺10例、多系統萎縮症9例、脊髄小脳変性症5例、その他14例)、続いて認知症(アルツハイマー型認知症、レビー小体型認知症)29例、悪性新生物16例、脳血管障害後遺症12例、その他23例(内科、精神科、整形外科疾患)であった。訪問診療を行う他の診療所と比べ、神経疾患、特に神経難病の割合が極めて高いのが特徴であると言える。筋萎縮性側索硬化症や多系統萎縮症など、他の内科ではフォローが難しい神経難病を、総合病院の脳神経内科から紹介される頻度が高いことがその一因と考えられる。在宅での看取りは65例(自宅51例、施設14例)であり、内訳は指定難病30例、認知症13例、悪性新生物12例、脳血管障害後遺症6例、その他4例となっている。現時点で訪問診療を終了している指定難病患者は59例であることより、その半数の患者において亡くなるまで在宅療養に関わることが出来たことになる。

本演題では、当院を開業してからの9年間の経験を基に新興住宅地とその近隣における在宅医療の現状と課題を提示し、脳神経内科医が在宅医療に積極的に関与していくことの意義や重要性について考察する。

【略歴】

1998年 広島大学医学部卒業
1998年 広島大学医学部付属病院第三内科
1999年 国立呉病院内科(現 国立病院機構呉医療センター)
2001年 広島大学大学院脳神経内科学
2004年 広島大学病院脳神経内科
2007年 国立病院機構柳井病院神経内科(現 国立病院機構柳井医療センター)
2009年 同 神経内科医長
2010年 広島市立広島市民病院神経内科
2011年 まつおか内科脳神経内科 開業(広島市安佐南区)
2019年 訪問診療専門の診療所 まつおか内科・脳神経内科 開業(広島市中区)

専門医等：日本内科学会認定総合内科専門医、日本神経学会専門医・指導医、日本脳卒中学会専門医

S-43-3 神経難病患者の在宅療養を支える脳神経内科医に求められるもの



○小笠原 望

大野内科

演者は日本最後の清流四万十川のほとりで、日々の診療を続けている。勤務医としては高松赤十字病院で、脳神経内科医として神経難病の在宅人工呼吸器療法が最後の仕事になった。若い時、日本内科学会地方会に看護師たちと一緒に起こった筋萎縮性側索硬化症の濃厚なケアを発表した。その時の座長に、「もっと長く生きているALSはある。この発表に何の意味があるのか」と言われたのが、神経疾患のケアを極めたいと思うきっかけになった。当時人工呼吸器を装着して、現在24年目になる患者とメールのやりとりを今も続けている。高松赤十字病院では、脳神経内科をしつつ、一般内科全般、心療内科もこなし、緩和ケアも興味を持っていた。当時から、「大病院の田舎医者」を自称して、将来は地方で役に立ちたいと思っていた。

その続編が四万十での在宅医療である。四万十は自然にあふれている。病院よりも自然の中での在宅医療へ演者の気持ちが変わっていったのは必然だった。香川県に匹敵する面積を持つ幡多地方(高知県西南部)には常勤の脳神経内科医は演者一人である。しだいに神経疾患を含めた在宅医療を担うようになった。

在宅医療で脳神経内科医に求められるものは、とくに地方では徹底的に最後までつきあう腰を据えた姿勢である。演者の地域では、神経難病の確定診断は百キロ離れた高知市の病院でされることが多い。それからの患者の長い大変さに、とことん付き合う粘り強さと理屈ぬきの泥臭さが求められる。それと自らの専門性に閉じこもらない総合診療医としての幅広さが不可欠である。「神経部門だけは診ます」は成り立たない。

もう一つ、患者の不自由さや介護者の不安に対応する、「こころへの気づき」が欲しい。神経学という論理的な世界の上に、切なさを共有できる文学的な素養が求められる。言葉を磨いて会話の自在さを持ちたい。湿っぽくならないユーモアのセンスも必要だ。リハビリテーションの知識も持ち、家族やスタッフとそれぞれの患者の療養の日々への工夫する楽しさを感じたい。地方の在宅医療にはお互いの信頼という心地よさが残っている。

多職種とかかわるときには、最後に発言する少し引いた位置がいい。介護への敬意を払い、「もっとこの患者さんに何かできないか」の、ともに患者のための姿勢を持ちたい。演者の今までの経験を紹介しながら、地方での脳神経内科医の在宅医療の実際をお伝えする。

【略歴】

昭和51年 弘前大学医学部卒業
同年 徳島大学第一内科入局
昭和52年 高松赤十字病院内科勤務
昭和63年 同病院神経内科部長
平成9年 大野内科副院長(旧中村市)
平成12年 同院長
平成17年 医療法人 関(とき)の会 大野内科院長(四万十市)
平成30年 同理事長

著書：「神経内科治療ガイド」(共著 中外医学社)、「医への想い しなやかに」(医学書院)、「いのちを支える」(四国新聞社)、「いのちばんざい」(高知新聞社)、「百歳との握手」(コスモス)、「いのちの仕舞い」(春陽堂)、「診療所の窓辺から」(ナカニシヤ出版)、「診療所の窓辺から」をスタイルアサヒに連載中

S-43-4 神経難病患者の栄養療法、
在宅人工呼吸療法を支える

○馬木 良文

あおぞら内科

ALSをはじめとする神経難病では摂食嚥下障害と呼吸障害はほぼ必発である。これらは相互に影響しながら、病初期から中期においては易疲労感や体重減少の一因となってADLを悪化させ、進行期においては誤嚥性肺炎から生命予後に関わり、TPPV装着を選択した場合も肺炎や無気肺が問題となる。積極的な栄養管理や、呼吸不全症状が出現する前からの呼吸理学療法を行うために早期からの在宅医療が有効と考える。当院は神経難病患者の在宅療養を支援するために訪問診療を行っており、当院で関わった在宅ALS患者を例に栄養管理と呼吸管理を紹介する。摂食嚥下障害の病態は多彩で、取り組むべき問題は多いが、ここでは経管栄養の一つである間欠的経口経管栄養法(IOC)について述べる。IOCは栄養注入時にのみ経口的にチューブを挿入する経管栄養法で、栄養療法の目標を示し、訪問看護師と連携することで在宅において導入が可能となる。自験例では胃ろうや人工呼吸を決断できない患者、急速に呼吸機能が低下し胃ろう造設のリスクが高い患者においてもIOCは導入が簡単であった。また経口摂取との併用など、患者の状態にかかわらず柔軟に栄養療法を開始することができた。IOCで栄養状態が改善したことにより呼吸機能が改善する例も見られた。次に呼吸管理について、訪問看護や訪問リハと連携することで早期から切れ目のない呼吸管理を行っている。神経難病でみられる拘束性換気障害に対して呼吸介助や、排痰を促す目的でスクイーピングが有効と考えられる。ALSでは%FVCが60%を目安にNIPPVが導入される。訪問看護師等の支援によって在宅でのNIPPVの継続と肺炎や無気肺の予防が容易になる。また排痰補助装置や体外式人工呼吸器も在宅で使用が可能である。TPPV導入後から在宅療養が開始される場合でも呼吸リハは同様に有効である。気管切開はALSにとっては通過点であり、その後のQOL維持のためにも呼吸リハが行われるべきである。最後に、医師が在宅へ足を運ぶことで患者・家族との関係が深まり、在宅ケアスタッフとの連携が容易となる。さらに予後に関わる問題点が明確になり、患者を生活者として捉えることも可能となる。疾患の経過を知る脳神経内科医が在宅療養に中心的に関わることは、疾患の特異性を踏まえた栄養管理、呼吸管理を行い、長期経過を踏まえた在宅療養計画を立てることを可能とする。

【略歴】

1991年3月 徳島大学医学部医学科卒業
 1991年6月 徳島大学医学部附属病院第一内科(研修医)
 1992年4月 徳島健生病院内科
 1993年9月 公立学校共済組合四国中央病院内科
 1996年4月 徳島大学医学部附属病院第一内科
 2000年7月 国立療養所徳島病院(現独立行政法人国立病院機構徳島病院) 神経内科
 2010年5月 あおぞら内科
 現在に至る
 資格
 日本内科学会認定内科医
 日本神経学会専門医・指導医
 日本摂食嚥下リハビリテーション学会認定士
 日本在宅医学会認定専門医・指導医

脳神経内科基本領域化に向けて

座長：戸田 達史 東京大学大学院医学系研究科神経内科学
高橋 良輔 京都大学医学部附属病院脳神経内科

〈ねらい〉

2018年1月の臨時社員総会で、神経学会は専門医制度における基本領域化を目指すことを決定した。2019年の学術大会で、基本領域化に関する緊急シンポジウムを開催し、現状について報告するとともに、日本医師会、厚労省の方々のご意見を聞くことができた。しかし、時間が限られていたために、会員からの意見を聞いて議論を深めることはできなかった。本年も同趣旨のシンポジウムを持ち、神経内科専門医基本領域化に向けてのその後の進展を会員に報告すると共に、なぜ神経学会が基本領域化を目指す必要があるのかについて会員の方々と認識を共有し、また当事者である若手医師も含めた会員の皆様の様々なご意見を伺って議論することができればと考えて、神経内科専門医基本領域化推進対策本部提案で本シンポジウムを企画した。

S-44-1 医師の働き方改革と三位一体改革のゆくえ



○堀岡 伸彦

厚生労働省

○ 医師の長時間労働の背景には、
・ 医師法に基づく応召義務が課せられていることや、
・ 手術中に執刀医が途中で離れることができないといった、医療行為に内在する特性、
・ 日々進歩する知識・技術を習得するための自己研鑽が常に求められることなど、
その働き方について、特殊性があることや、地域や診療科での医師の偏在が存在していることがある。特に外科系、産婦人科系の診療科は平均の労働時間で週60時間近くとなっており、極めて長時間労働である。

○ 政府案では2024年から医療機関を三類型とし、連続時間規制やインターバル規制を義務とし、厳しく健康確保措置を講ずる代わりに一般労働者よりも、高い労働時間上限を認めるものとなる。

○ 働き方改革を実行するためには、医療提供体制の効率化と医師偏在対策、診療科偏在対策をセットで行うことが必要不可欠である。ここではその内容についてご紹介したい。

【略歴】

平成17年 4月 東京都保健医療公社 多摩南部地域病院で初期研修医として勤務。
平成19年 5月 厚生労働省入省 保険局医療課で診療報酬改定を担当。
平成23年 9月 原子力災害対策本部被災者支援チーム医療班で原子力災害被災者の被曝線量の推定などの業務に従事。
平成24年12月 厚生労働省 健康局疾病対策課課長補佐で難病改革に従事
平成25年 4月 厚生労働省から山梨県福祉保健部 健康増進課長として出向。
平成27年 4月 山梨県福祉保健部参事・医務課長
平成28年 4月 厚生労働省 医政局医事課課長補佐
平成29年 8月 厚生労働省 医政局医事課医師養成等企画調整室長
令和元年 8月 厚生労働省 医政局総務課保健医療技術調整官

○社会医学に関する学歴、研究歴等

平成17年 4月 順天堂大学公衆衛生学教室 研究生
平成25年 4月 山梨大学社会医学講座非常勤講師。
千葉科学大学非常勤講師。
平成26年 4月 健康科学大学客員教授
平成28年 3月 医学博士号授与(順天堂大学)

9月2日(水) 9:00 ~ 10:30

第04会場(岡山コンベンションセンター 3F 301会議室)

S-44-2 脳神経内科の基本領域化はなぜ必要かーこれまでの歩みー



○高橋 良輔

京都大学医学研究科臨床神経学

脳神経内科は、英語のNeurologyに相当する領域で、脳から脊髄・末梢神経筋までの神経系を場とするすべての器質的疾患を対象とし、そこでの外科的処置以外のすべての診療を担当する診療科である。欧米主要国ではNeurologyは専門医制度において基本領域と位置づけられている。我が国でも神経内科の専門医制度は、全診療科中5番目、内科専門医とほぼ同時期に発足した。しかし我が国の専門医認定制度が協議される中で、2002年に日本神経学会は内科のサブスペシャルティーとなる方針を決定した。この後、神経内科専門医受験資格を得るために必要とされた認定内科医の資格は従来の制度の枠組み内で取得可能な、基本的な診療能力を中心としたものであったために、大きな問題を生じることはなかった。

新専門医制度の中では基本領域、サブスペシャルティーの区別が従前より明確化され、基本領域の研修内容の標準化が求められた中で、内科からは当初初期研修修了後3年間の総合内科研修を行ったあとでないと神経内科研修ができないという案が示された。これは神経内科の研修実態とかけ離れていたために学会内で大きな議論となった。

そこで日本神経学会では、将来のあるべき神経内科専門医について検討することを目的として、2016年7月、神経内科専門医課題検討委員会を設置した。専門医制度における神経内科のあり方について徹底的に議論検討しそれを踏まえて作成された「日本神経学会課題検討委員会答申書」が2017年7月の理事会で承認された。この骨子は、日本神経学会が「内科専門医制度との連携・協力を前提とした神経内科専門医の基本領域化」を将来構想としているという点である。2017年8月からの全国的な周知活動を経て、2018年1月8日、臨時社員総会を開催し、上述の答申書の結論を踏まえた「将来の神経内科専門医のあり方に関する日本神経学会の考え方と立場」が賛成多数で承認された。脳・神経関連専門診療領域で脳神経外科と精神科が基本領域であるのに対し、脳神経内科は内科専門医のサブスペシャルティーであるという「ねじれ」に起因する弊害の顕在化こそ基本領域化でしか合理的に解決できない問題である。具体的には脳卒中専門医、認知症専門医をめざす若手が脳神経内科を選択しない傾向を助長し、我が国の医療の健全な発展を妨げるリスクを高める。このような基本領域化の必要性について議論を深めたい。

【略歴】

昭和58年京都大学医学部卒業。京都大学神経内科(亀山正邦教授)に入局。京都大学医学部附属病院神経内科研修医、北野病院内科・神経内科レジデント、東京都立神経病院神経内科・医員を経て平成元年より平成11年まで東京都神経科学総合研究所 神経学研究部門・主任研究員。出口武夫研究部長の指導の下、平成7年京都大学より医学博士授与。平成7年ー平成9年、研究休職により米国カリフォルニア州ラホヤのパーナム研究所、Dr. John Reedの研究室に博士研究員として留学。平成11年ー平成16年、理化学研究所・脳科学総合研究センター・運動系神経変性研究チーム・チームリーダー。平成17年より現職である京都大学大学院医学研究科臨床神経学(脳神経内科)・教授。その後、文部科学省科学技術・学術審議会専門委員、日本神経学会代表理事(平成26年ー30年)、パーキンソン病・運動障害疾患学会代表、日本神経科学会副会長、学術大会では、第37回日本神経科学大会、第12回MDSJコンgres大会長を務める。現在、ライフサイエンス委員、日本脳科学関連学会連合副代表、World Parkinson Coalition役員。

S-44-3 脳神経内科の基本領域化が必要な理由：認知症・脳卒中診療から



○富本 秀和

三重大学病院 脳神経内科

神経内科診療において脳卒中、認知症の比重は極めて大きい。平成29年、日本神経学会が学会員を対象に行ったアンケートでは、診療している疾患としては1位脳卒中、2位変性疾患、3位認知症であった。基本領域の診療科では地域偏在がないことが前提となるが、地域での訪問診療の対象疾患の2位、3位を脳卒中、認知症が占めている。歴史的にみると日本神経学会は昭和35年に日本精神神経学会から独立した当時、主な対象疾患は神経変性疾患であった。脳卒中に関しては、脳神経外科学会が昭和23年に設立され先行したため、神経内科の主要疾患となりにくい事情もあった。しかし、脳卒中、とくに虚血性脳卒中は世界中で脳神経内科が主たる診療科となっている。これは急性期治療の多職種連携はもとより、回復期、維持期までのシームレスな治療・ケアが脳卒中患者の予後に影響するためである。脳卒中発症後、患者の3割が認知症、数パーセントがてんかん罹患するが、併存することの多いアルツハイマー病や海馬硬化に関する理解も重要である。さらに、脳神経内科は予防から急性期、回復期・維持期までを時間軸を通して診療できる点に強みがある。一方、認知症は精神科、脳神経内科が主な専門診療科である。精神科は精神症状の理解、BPSD対応に優位性があり、脳神経内科は神経学的診察と神経画像に基づいた初期診断、身体合併症への対応に強みがある。認知症の初期診断の遅れが指摘されているが、家族会のアンケート調査では、最初にかかった専門診療科は脳神経内科20%、精神科11.2%、老年科2.8%となっており、脳神経内科は受診抵抗が少ない点で優位性がある。かかりつけ医と脳神経内科医を比較した報告では、自信をもって認知症診断をできる割合はかかりつけ医21%、脳神経内科72%、サブタイプ診断については夫々13%、44%と大きな差がある。

以上から両疾患における脳神経内科の必要性は明らかである。然るに、両疾患でカウンターパートにある精神科と脳神経外科はいずれも基本領域にあり、認知症専門医、脳卒中専門医を取得する場合に、連動研修が担保されない限り内科系とそれ以外で研修期間に差が生じてくる。全身を診ることができ患者に寄り添うことのできる内科系の神経専門医が減少することの危険性は、国民医療や地域医療の観点から明らかであり、このことがまさに脳神経内科の基本領域化が必要である最大の理由である。

【略歴】

昭和	56年	3月	京都大学医学部卒業
昭和	56年	6月	京都大学医学部付属病院神経内科(亀山正邦教授)
昭和	57年	6月	静岡県島田市民病院内科医員
昭和	59年	4月	京都大学医学部大学院博士課程内科系専攻
昭和	62年	11月	米国メイヨー・クリニック留学(脳血管障害研究室)
平成	3年	4月	京都大学医学部付属病院神経内科医員
平成	7年	4月	康生会武田病院神経内科医長
平成	12年	7月	京都大学大学院医学研究科・臨床神経学・助手
平成	19年	1月	京都大学大学院医学研究科・臨床神経学・講師
平成	20年	5月	三重大学大学院医学研究科・神経病態内科学・教授
平成	22年	4月	同上・認知症医療学講座・教授(兼任)
平成	24年	4月	同上・認知症疾患医療センター・センター長(兼任)
平成	31年	4月	三重大学副学長(兼任)

9月2日 (水) 9:00 ~ 10:30

第04会場(岡山コンベンションセンター 3F 301会議室)

S-44-4 脳神経内科における内科の重要性 –脳神経内科は内科のsubspecialityか–



○山脇 健盛

広島市民病院 脳神経内科

2018年より新内科専門医制度が導入されました。当初は、初期研修2年間修了後に内科専門医を取得するために3年間の内科ローテーションを行うというものでした。この案では、各subspecialityの研修開始が最短で6年目となり、脳神経内科の研修開始が現在よりも最大3年遅れることになり神経学会も大きな懸念を示しました。結局現在の並行研修が認められ、場合によっては、3年間全てを脳神経内科として研修することも不可能ではない状況となっています。

このような背景の中、脳神経内科が基本領域化となる議論が改めてされるようになりました。ただ、注意しなければならないのは、脳神経内科の基本領域かと新内科専門医制度は、分けて議論する必要があります。果たして、脳神経内科は内科とは独立した診療科なのでしょうか。私は以前から脳神経内科の基本領域化には反対の立場を主張してまいりました。その立場から若干の意見を述べさせていただきます。

【略歴】

1980年 慶應義塾大学医学部卒業
 1980年 慶應義塾大学医学部内科学教室入室
 1984年 慶應義塾大学医学部内科学教室(神経内科)助手
 1992年 水戸赤十字病院神経内科副部長
 1997年 国立循環器病センター 研究所 脳循環研究室 室長
 内科 脳血管部門 医長(併任)
 2003年 名古屋市立大学大学院 神経内科学 准教授
 2009年 広島大学大学院 脳神経内科学 准教授
 2013年 広島市立広島市民病院 神経内科 主任部長
 所属学会
 日本内科学会(認定医, 総合内科専門医, 指導医, 専門医部会編集委員, 専門医試験神経部門世話人)
 日本神経学会(専門医, 指導医, 元代議員)
 日本頭痛学会(専門医, 指導医, 理事, 専門医委員, 編集委員)
 日本脳卒中学会(専門医, 評議員) 日本神経免疫学会(評議員)
 日本認知症学会(専門医, 指導医) 日本神経治療学会(評議員)
 日本アフレシス学会(専門医) 日本老年医学会(専門医, 指導医)
 日本救急医学会(専門医) Movement Disorders Society, Japan
 Society, Japan Movement Disorders Society

S-44-5 地方の病院の立場からみた新専門医制度



○安藤 哲朗

安城更生病院 脳神経内科

新専門医制度の目的は2013年の在り方検討会から、専門医の質の向上と医師の偏在是正の2つであった。途中にむしろ偏在を悪化させることが懸念されたためいったん延期され、その後多くの反対の中で2018年4月から開始されたが、開始にあたって、当時の塩崎厚労大臣は、1)地域医療に悪影響が生じる懸念、2)専攻医が望む研修ができない懸念があり、それらの懸念に向き合い、問題があれば速やかに是正することを開始の条件とした。

新専門医制度が始まっておよそ2年が経過している。その間に厚労省は医師法の改正を行い、専門医機構と基本領域学会は、各都道府県の地域医療対策協議会から集約した意見をふまえた厚生労働大臣の意見を反映させる努力をしなくてはならないこととなった。また、シーリングは5都府県から、各都道府県別で診療科別のものに変更された。現状をみると、医師の偏在是正の議論に終始しており、専攻医の望む研修や専門医の質の向上については置き去りにされている。

地方の市中病院では、若手医師は新専門医制度により将来に希望が持たなくて悲観的になっているように感じる。若手医師の声を聞いて、彼らが望む研修ができるように制度を改善する必要がある。しかし、専門医機構も内科学会も若手医師の希望がどこにあるかについて聞こうとしていない。今回の講演では、神経学会が2020年におこなった若手医師へのアンケート結果も報告する予定である。

【略歴】

昭和58年3月 名古屋大学医学部卒業
 昭和58年4月 名古屋第二赤十字病院
 平成元年4月 名古屋大学医学部附属病院神経内科
 平成5年4月 名古屋第二赤十字病院神経内科副部長
 平成10年4月 名古屋第二赤十字病院神経内科部長
 平成16年4月 愛知県厚生連安城更生病院神経内科部長
 平成28年4月 愛知県厚生連安城更生病院副院長

S-44-6 専門医制度の国際比較とそれを踏まえた内科との連携のあり方



○園生 雅弘

帝京大学病院 脳神経内科

日本では、専門医機構が19の基本領域を設定し、神経内科専門医は内科のサブスペシャリティとされていることは周知の事実であろう。国際的に見るとどうかについてはこれまで多くの機会に提示してきた。世界の主要国、例えば、米英独仏伊瑞などの欧米先進国のみならず、南米、アジアなどでも知り得た範囲において、Neurologyが基本領域でない国はほとんどない(唯一マレーシアで内科のサブスペシャリティであるという情報を得ている)。これに対して循環器内科、消化器内科は、米独では内科のサブスペシャリティとなっている。米国の基本領域は24、ドイツは21だが、日本の基本領域の中で米国では臨床検査、ドイツでは形成外科と救急は基本領域ではない。米国は卒前教育が日本と異なっており、4年間のcollegeで一般教養や生物学を学んだ後、4年間medical schoolで学ぶ。国家試験合格後Neurologyを専攻する医師は、卒後1年目は内科で研修するか、あるいは総合ローテーションを行う。2~4年目の3年間はNeurologyの研修で、これは単一病院ないし少数の病院で、1~数ヶ月単位でNeurology内の細分化した部門をローテーションする。以上を終えてNeurologyの専門医を取得した後、脳卒中、臨床神経生理、てんかんなど、Neurologyのサブスペシャリティの研修を1~2年行い、サブスペシャリティ専門医の取得を目指す人も多い。ちなみに米国の循環器ないし消化器内科を専攻する人は、卒後3年間内科研修を行って内科専門医を取得した後、2~3年間サブスペシャリティである循環器や消化器の研修を行う。家庭医は卒後3年間の家庭医研修を行う。ドイツでは卒前教育は日本とほぼ同じ6年間である(日本はドイツの教育システムを取り入れた)。基本領域Neurologyを専攻する医師は卒後5年間のNeurology研修を行う。これはNeurologyの病棟研修2年間、精神科研修1年間、神経ICU研修半年間が義務で、残りは外来研修、内科、脳外科等々の選択研修となる。これらはすべて単一の大病院において完結する。ちなみに消化器循環器では3年の内科基礎研修のあと3年の消化器循環器などのサブスペシャリティ研修となる。その他英仏などもそれぞれ異なる研修システムをとっている。日本の脳神経内科の専門研修も、内科的知識がどれだけ必要でどの期間で身につけられるか、内科以外の精神科などの素養がどれだけ必要かなどの観点で考えられるべきであろう。

【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(針筋電図定量解析の研究)
 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長(兼任)
 2016年 帝京大学医学研究科長(兼任)
 主な研究領域: 神経内科学、神経筋電気診断学(針筋電図、単線維筋電図、神経伝導検査、体性感覚誘発電位)、神経症候学(MVMT、筋節、ヒステリー)、ALS、頸椎症性筋萎縮症、真の神経性胸郭出口症候群、手板管症候群
 主な学会活動・資格:
 日本神経学会 専門医、理事、編集委員長、神経内科基本領域化推進対策本部副本部長、専門医制度検討委員会、専門医育成教育ワーキンググループ部会、学術大会教育プログラムワーキンググループ他、各種委員会委員
 日本臨床神経生理学会 専門医(筋電図・神経伝導分野、脳波分野)、理事、認定委員会委員長、専門医制度委員会委員長
 日本末梢神経学会 理事、財務委員長 日本神経救急学会 理事
 Muscle and Nerve: Editorial Board Clinical Neurophysiology Practice: Editorial Board

明日の臨床につながるMRIの可能性と臨床応用

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〉

第59回総会ではmultimodalityの観点から、第60回総会ではArtificial Intelligence (AI)とbig dataの観点から、precision medicineに神経画像がどれだけ実際の臨床において有用かについてこれまでの知見をまとめ、神経画像の今後の可能性・課題に関してシンポジウムの場を通じて議論を継続してきた。その答えを出すことはまだできていないが、PET、SPECT、MRI、MRSなどに関して個別のさらに深い議論が必要と思われる。その中でもまずは、最も実際の臨床に身近であるMRIに焦点を絞り、structural MRIとdiffusion MRI、正に臨床応用が始まったところの最新の撮影法、ヒトへの知見の応用が期待されるnon-human primateのfunctional MRI研究を中心とした講演を基盤として、最新のマシン、解析法などを用いた病態解明とこれからの臨床応用の可能性について探っていききたい。

S-45-1 Tractographyの可能性

○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



任意の方向へmotion probing gradientをかけた状態で、¹Hを通して水分子の動きを評価するmagnetic resonance imaging (MRI) 撮影法で得られる画像は拡散強調画像(diffusion weighted imaging, DWI)と呼ばれる。水分子の動きの制限が細胞内浮腫、あるいは細胞密度の異常な上昇により起こることを利用して、脳梗塞や悪性腫瘍などの検出にDWIが力を発揮することは既知の事実である。このDWIをtensor modelという楕円体を想定したモデルに基づいて解析する方法が、diffusion tensor imaging (DTI) である。水分子の動きの方向を楕円の長軸として捉えることによりボクセル毎の楕円をつなぎ合わせ、神経線維の走行を可視化することができるようになった。これは、神経線維が密にあればあるほど、水分子がその線維の延伸する方向にしか動けないという考えに基づいている。このようにして、DTIにより神経線維を可視化する方法がtractographyである。tractographyは、当初あまりにも美しく神経線維の走行を可視化したため、比較的単純な神経細胞/神経線維の障害が想定される病態の検出に高い期待が集まった。特に、筋萎縮性側索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis : ALS)は運動ニューロンの脱落と皮質脊髄路の変性を特徴とする疾患であり、初期よりバイオマーカーとして応用されようとしたが、期待に十分に届くことはできなかった。当時は、tractographyにより可視化された任意の神経線維の平均fractional anisotropy値が用いられていたが、この方法ではALSの病態をそれほど強く反映できなかった。近年、その他の測定値がtractographyにより得られるようになり、ALSのみならず、ジストニアやパーキンソン病でも病変の検出に应用されている。また、可視化された神経線維の形態による評価も報告されている。本講演では、tractographyの概念と最近の新たな評価方法を紹介するとともに、その臨床応用とこれまで報告されている他のバイオマーカーとの関連などに関して述べていきたい。

【略歴】

平成15年 徳島大学医学部医学科卒業
平成15年 財団法人田附興風会医学研究所北野病院内科 研修医
平成17年 財団法人田附興風会医学研究所北野病院神経内科 レジデント
平成18年 徳島大学医学部附属病院神経内科 医員兼大学院生
平成23年 The Feinstein Institute for Medical Research, Center for Neurosciences, Postdoctoral Research Fellow (Neuroimaging laboratory, Dr. David Eidelberg)
平成26年 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部臨床神経科学分野 助教
平成27年 徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床神経科学分野 助教 (現在に至る)

S-45-2 パーキンソニズムにおける構造画像の可能性

○波田野 琢¹、小川 崇¹、
竹重 遥香¹、奥住 文美¹、
鎌形 康司²、青木 茂樹²、服部 信孝¹



¹順天堂大学医学部附属順天堂医院 脳神経内科、²順天堂大学医学部附属順天堂医院 放射線科

パーキンソン病の診断は臨床症状およびドパミン製剤の有用性が重要であるが、症状が多彩であり初期の診断は難渋することが多い。そのため神経画像は診断精度を上げる補助になる。パーキンソン病では一般的に頭部MRIによる構造解析では特定の異常は無いとされているが、近年3テスラMRIで条件を最適化したT1強調画像により神経メラニンを描出するNeuromelanin Imagingが開発され、診断に有用であることが報告されている。神経メラニンは進行しドパミン神経細胞が脱落してから数年のタイムラグをもって消失することが知られており、Neuromelanin Imagingは進行の程度を描出するバイオマーカーとして有用であると考えられる。

神経変性疾患における脳萎縮は症状の進行に関連し、病状のステージを把握するマーカーとして有用な可能性がある。脳萎縮の定量評価ではVoxel-based Morphometry (VBM) を用いた方法がある。この方法はMontreal neuroimaging institute (MMI) 座標系などの標準脳に変形しStatistical parametric mappingなどのソフトウェアを用いてMNI標準空間上に変形し正常対照群との群間比較がvoxel-wiseに行われる。さらに表面形態計測法であるsurface-based morphometry (SBM) が皮質厚や脳溝の深さなどVBMよりも詳細に皮質形態情報が取得できるとして注目されている。パーキンソン病では形態異常は無いとされているが、これらの手法を用いる事で症状進行に関連した萎縮を明らかにすることができる。

頭部MRI構造画像の有用性が最も高いのは非典型パーキンソニズムとの鑑別である。多系統萎縮症では被殻の萎縮を反映したスリットサイン、脳幹の萎縮、middle cerebellar peduncle (MCP) sign、橋縦走線維、横走線維の萎縮を反映したクロスサインなどが有名である。進行性核上性麻痺では中脳の萎縮が橋の萎縮以上に目立つため矢状断でハチドリサインと呼ばれる特徴的な萎縮を呈する。また、中脳被蓋の萎縮(朝顔サイン)、上小脳脚の萎縮も特徴的である。病理学的に確認された症例を後方視的に検討すると典型的な頭部MRI画像所見は他の兆候よりも診断に寄与する事も報告されている。本講演ではパーキンソニズムに関する頭部MRI構造画像のなかで、ニューロメラニンの有用性、VBMとSBMと臨床症状との関連、非典型パーキンソニズムに関する脳構造画像の有用性について議論する。

【略歴】

1999年3月 順天堂大学医学部 卒業
1999年4月 順天堂大学脳神経内科 入局
2003年4月から2007年3月 順天堂大学医学部大学院卒業
2007年4月 順天堂大学脳神経内科 助教
2008年1月 順天堂大学脳神経内科 外来医長
2009年1月 順天堂大学脳神経内科 病棟医長
2011年4月 順天堂大学脳神経内科 准教授
その他；星薬科大学 非常勤講師
所属学会 日本神経学会、神経治療学会、日本内科学会、日本認知症学会、日本パーキンソン病・運動障害疾患学会(MDSJ)、日本神経科学学会、日本神経精神薬理学会、International Parkinson and Movement disorder society、専門医；神経内科専門医、指導医、総合内科専門医、内科認定医、認知症専門医
その他；BMC Neurology Associate Editor、神経治療学会評議員
2016 member of International Leaders program for young Movement Disorder Neurologists (LEAP MDS)

S-45-3 最新のMRI撮像法の可能性

○原田 雅史

徳島大学大学院 放射線医学分野



MRIの装置の進歩と技術開発によりこれまで臨床装置では使用できなかった手法が応用可能となっており、これらの新たな技術が特に神経疾患の診断や機能評価に新たな革命をもたらそうとしている。本講演では、その一端を紹介して、これらからの神経疾患の診断や診療のあり方について考察したい。

MRIの特異的なコントラストに拡散強調画像(DWI)があるが、これは水の拡散を検出するためのMPGと呼ばれる傾斜地場を印可する必要がある。臨床装置ではこのMPGの印可時間が長いために、コンパートメント化された生体内ではDWIで測定できる拡散係数は、真の値より小さくなりやすい。そのため拡散値が正規分布をとらずに尖度が上昇する。例えばヤコブ病や神経核内封入体病のDWI高信号部位では、拡散尖度画像で高値となっており、拡散制限の上昇が示唆された。このように拡散尖度画像では、細胞の微小環境の変化を反映する情報を取得可能と考えられる。

MRIの定量画像を得る方法としてsynthetic MRIがあるが、この定量値を利用して、髄鞘に特異的な画像や鉄濃度を反映する画像を作成可能である。髄鞘を強調した画像では、白質の評価がより明瞭に特異的な可能であり、我々の経験では脱髄疾患以外にもてんかんの発作と関連する皮質下白質の神経繊維の脱髄変性も評価できることが示唆された。

また、代謝画像としては、MR spectroscopyを使用したMRSIが可能であるが、これで観察できる代謝物は比較的分子量が小さいアミノ酸等に限定される。一方新たな化学交換飽和移動(CEST)法では、アミド基を有するペプチドや蛋白の定量的な評価が可能である。APT-CESTと呼ばれるこの方法を用いると腫瘍や変性疾患における蛋白の違いを新たなコントラスト画像として取得可能であり、今後の応用が期待される。

その他既に臨床でも応用が始まっているresting fMRIについても、新たな脳機能評価法として有用であるし、造影剤を用いない灌流画像であるASL法についても、虚血診断のみならず脳機能に関連した評価や臨床応用が可能である。

これらは3TeslaのMRI装置が臨床応用可能になってから急速に開発、普及が始まった技術であるが、最近では7TeslaのMRI装置も臨床装置として適応を目指す動きが盛んになっており、ハードとソフトの進歩はさらに続くことが期待される。

【略歴】

昭和61年 徳島大学医学部医学科卒業
徳島大学大学院医学研究科博士課程内科系専攻入学
昭和64年 大塚製薬徳島研究所エネルギー代謝研究センター 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
徳島大学助手医学部(放射線医学教室)
平成 3年 放射線科専門医
平成 4年 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 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(文部省在外研究員、平成9年12月まで)
平成14年 徳島大学教授 医学部保健学診療放射線技術学講座
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
H27年4月医歯薬学研究所放射線医学分野に改称
NPO法人徳島画像診断ネットワーク(TDlnet) 理事長
福島県立医科大学特任教授 ぶくしま国際医療科学センター
平成24年 一般社団法人日本磁気共鳴医学会理事(平成30年9月まで)
平成25年 徳島大学病院長補佐
平成28年
平成31年

9月2日 (水) 9:00 ~ 10:30

第05会場(岡山コンベンションセンター 3F 302会議室)

S-45-4 霊長類MRI研究によるヒトの脳構造・機能・病態解明



○林 拓也

理化学研究所 生命機能科学研究センター

昨今のMRI技術進歩により複雑・動的なヒトの脳の理解が進んでいる。しかしMRI信号から推察する神経活動や神経連絡性には多くの仮定が含まれ解析結果の統計画像や連絡性が、神経構造・機能の実体をどれだけ反映しているのかわからないままである。またヒトの脳の理解や病気を理解するために動物脳での実験が行われるものの脳の形や機能がどのように違うか、定量的な評価が難しく動物モデルの最適化が常に問題となっている。最近になり霊長類動物脳のデータ収集技術と皮質表面解析の技術が向上したことでこれら二つの問題を解くことが可能になってきた。本講演ではそれら最新の技術開発の進歩と脳機能・連絡性・病態解明について紹介する。

【略歴】

学 歴

平成 4 (1992) 京都大学医学部医学科 卒業
平成13 (2001) 京都大学大学院医学研究科博士課程単位取得退学

職 歴

平成 4 (1992) 京都大学医学部附属病院神経内科・医員(研修医)勤務
平成 5 (1993) 彦根市立病院内科医員勤務
平成 7 (1995) 東京都立神経病院神経内科・医員勤務
平成13 (2001) 国立循環器病センター病院放射線科・専門修練医勤務
平成14 (2002) 国立循環器病センター研究所放射線医学部・流動研究員

勤 務

平成15 (2003) 国立循環器病センター研究所放射線医学部・室長勤務
平成17 (2005) カナダ・マギル大学モントリオール神経研究所客員研究員併任
平成21 (2009) 理化学研究所分子イメージング科学研究センター分子ブロー機能評価研究チーム・副チームリーダー勤務
平成25 (2013) 理化学研究所ライフサイエンス技術基盤研究センター・構築イメージングユニット・ユニットリーダー勤務
平成28 (2016) 理化学研究所ライフサイエンス技術基盤研究センター・機能構築イメージングチーム・チームリーダー勤務
平成30 (2018) 理化学研究所生命機能科学研究センター・脳コネクトミクスイメージングチーム・チームリーダー勤務
(現在に至る)

Cerebral small vessel disease up-to-date

Chairs : Kazuo Kitagawa

Department of Neurology, Tokyo Women's Medical University

Toru Yamashita

Department of Neurology, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences

《Objective》

Cerebral small vessel disease is associated with many symptoms such as stroke, dementia, Parkinsonism and mood disorder, however, its pathological mechanism has not been fully elucidated. We introduce the latest topics of cerebral small vessel disease, an important target for neurologists.

S-46-1 Classification of cerebral small vessel disease



○ **Toru Yamashita, Koji Abe**

Department of Neurology, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Japan

Cerebral small vessel disease is composed of several diseases affecting the small arteries, arterioles, and capillaries of the brain. There are different types of small vessel diseases, including arteriolosclerosis, sporadic/hereditary cerebral amyloid angiopathy, inherited small vessel diseases (CADASIL, CARASIL, Fabry's disease, etc.), and inflammatory-mediated small vessel diseases. Neuroimaging features of cerebral small vessel disease include small subcortical infarcts, lacunes, white matter hyperintensities, microbleeds, and brain atrophy. The main clinical manifestations are stroke, cognitive decline, dementia, psychiatric disorders, and abnormal gait. In this symposium, we will overview classification of this diseases and discuss recent progress of research to treat and prevent this disease.

【Curriculum Vitae】

Education:

2001 M.D. Okayama University Medical School, Okayama, Japan
2006 Ph.D. Graduate School of Medicine, Okayama University, Okayama, Japan (Prof. Koji Abe)

Appointments:

2001-02 Resident, Okayama University Hospital
2002-03 Resident, National Hospital Organization Okayama Medical Center
2003-06 Research fellow, Department of Physiology, Keio University School of Medicine
2006-09 Physician, Department of Neurology, Okayama University Hospital
2009-12 Postdoctoral Scientist, Columbia University, New York, USA
2012-9 Assistant Professor, Department of Neurology, Okayama University Medical School
2013-9 Senior Assistant Prof., Department of Neurology, Okayama University Medical School

Awards:

2010 The Japan Stroke Society Young Scholar's Award
2010 Okayama Medical Association Award

S-46-2 Cerebral small vessel disease and dementia: a role of arterial stiffness

○ Naoki Saji

Center for Comprehensive Care and Research on Memory Disorders, National Center for Geriatrics and Gerontology, Japan

Cerebral small vessel disease (SVD), including silent lacunar infarcts, white matter hyperintensities, and cerebral microbleeds, poses a risk for both cognitive impairment and cerebrovascular disease via effects on arterial stiffness. However, the vascular, physiological, and metabolic roles of arterial stiffness in cerebral SVD remain unclear. Arterial stiffness can be assessed using various indicators such as ankle-brachial index, pulse wave velocity, and cardio-ankle vascular index. Arterial stiffness is independently associated with all components of cerebral SVD, although there are some methodological differences among the various surrogate markers. Evidence of arterial stiffness indicates microvessel arteriosclerosis presenting with vascular endothelial dysfunction. Further, vascular narrowing due to atherosclerosis and vascular stiffness due to lipohyalinosis can accelerate the pulse waves. This hemodynamic stress, pulsatile pressure, or blood pressure variability can cause a 'Tsunami effect' towards the cerebral parenchyma and lead to cerebral SVD. Recently, perivascular spaces has been focused as an important factor of cerebral SVD. Perivascular spaces may also indicate the presence of perivascular edema caused by Tsunami effect. Comprehensive assessment of cerebral SVD components and analyzing arterial stiffness will lead to better understanding of the clinical meaning with regard to both dementia and cerebrovascular disease.

In this symposium, I would like to talk about our recent research topics regarding cerebral SVD and arterial stiffness. Cerebral SVD with associated arterial stiffness is a risk factor for cerebrovascular disease and cognitive impairment. Improvement of living environment, management of risk factors, and innovation and development of novel drugs that improve arterial stiffness, may suppress the progression of cerebral SVD, and may reduce the risk of stroke and dementia.

[Curriculum Vitae]

Education

1993-1999: Gifu University, Japan, M.D.

2007-2011: Kobe University Graduate School of Medicine, Japan, Ph.D.

Professional Experiences

1999-2003: Resident/Physician, Department of Internal Medicine, Gifu University hospital and the affiliated hospitals

2003-2011: Head, Department of Neurology, Hyogo Brain and Heart Center at Himeji

2011-2015: Lecturer/Associate Professor, Department of Stroke Medicine, Kawasaki Medical School

2015-present: Head/Vice Director, Center for Comprehensive Care and Research on Memory Disorders, National Center for Geriatrics and Gerontology

S-46-3 Neuropsychological Profile of Cerebral Small Vessel Disease

○ Hiroshi Yoshizawa, Misa Seki, Kazuo Kitagawa

Department of Neurology, Tokyo Women's Medical University, Japan

Past reports had shown that the patients with cerebral small vessel disease (CSVD) presented with a specific neuropsychological profile. We investigated the relationship among the amount of white matter hyperintense lesions, the distribution of cerebral hypoperfusion, and neuropsychological deficits in the patients with CSVD, who underwent an extensive neuropsychological examination, MRI, and brain perfusion SPECT with semiquantitative and quantitative evaluation. 161 patients with any vascular risk factors and signs of CSVD on MRI from the authors' prospective registry of CSVD were selected for this study if they met the inclusion criteria of cognitive decline (the score of the Japanese version of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA-J) lower than 26). Among the subjects, 35 underwent quantitative SPECT analysis using ARG method with ¹²³I-IMP. The neuropsychological testing included Mini-Mental State Exam (MMSE), MoCA-J, verbal/visual memory, attention-processing speed, executive function, language, and visuospatial construction. To identify the underlying factor structure, an explanatory factor analysis was performed on all neuropsychological variables using principal factor method with Promax rotation. The analysis revealed a factor structure consisting of three distinctive factors. The three factors were representative of memory, executive function, and attention-cognitive speed domains, according to the neuropsychological sub-scores from which high factor loadings were extracted. The decreased flow of bilateral parahippocampal gyrus and precuneus were associated with the memory factor, whereas cerebral blood flow of bilateral anterior cingulate gyri and frontal lobes were associated with the executive factor. The amount of white matter hyperintense lesions was related to the executive factor and attention-cognitive speed factor. In conclusion, CSVD and regional cerebral blood flow might effect on the discrete cognitive domains in patients with CSVD.

[Curriculum Vitae]

Hiroshi Yoshizawa is Assistant Professor of Neurology at Tokyo Women's Medical University (TWMU), Tokyo, Japan. He qualified MD and PhD after graduation of Kanazawa University in 1992. He is a member and a councilor fellow of the Japanese Society of Neurology, Japanese Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism, Japanese Society for Higher Brain Dysfunction, and Neuropsychology Association of Japan. His research history includes neuropsychology of dementia, cognitive reserve of normal aging, and neuroimaging.

S-46-4 Treatment strategy for cerebral small vessel disease○ Yusuke Yakushiji^{1,2},
Hideo Hara¹¹Division of Neurology, Department of Internal Medicine, Saga University Faculty of Medicine, Japan, ²Department of Neurology, Kansai Medical University

Cerebral small vessel disease (SVD) is one of the most frequent age-related pathological processes in the brain and plays a crucial role in stroke and dementia. Representative neuroimaging biomarkers for SVD encompasses lacunar, white matter hyperintensities, cerebral microbleeds, and perivascular spaces. Among the 6 pathological subtypes of SVD, type 1-SVD (arteriolosclerosis or age-related and vascular risk-factor-related) is most commonly seen in clinical setting. Our recent individual participant data meta-analysis showed that prevalence of the hypertensive cerebral microbleeds (i.e. type-1 SVD) was higher in East Asian compared to Western. Thus, tackle to development of prevention and treatment of SVD and its related syndrome (i.e. stroke and vascular dementia) would be one of the clinical issues should be addressed for us (i.e. East Asian). Our talk will highlight potential mechanism which could modulate SVD, as well as several eligible drugs which might have relevance to its mechanism of action. However, as yet none of these interventions have been shown definitely to prevent or treat SVD. Nevertheless, some provisional suggestions can be stated. Blood pressure and lipid lowering have biologically plausible mechanisms by which they might prevent SVD. Classical antiplatelet agents (aspirin, clopidogrel) do not appear to have a role for prevention or treatment of SVD, since long-term intensive treatment with their combination is associated with increased intracerebral hemorrhage, which is also major clinical phenotype of SVD. Agents that increase cAMP or cGMP appear promising with theoretical protective effects on endothelium and the blood-brain barrier, and attenuating effects on inflammation, platelets, smooth muscle cell and white cells. A number of routine vascular prophylaxis strategies, especially lowering BP, might reduce SVD but their current guideline use means any future trials would have to test intensity of treatment.

[Curriculum Vitae]

1996 M.D., cum laude, Saga Medical School
1996-1998 Resident, Saga Medical School Hospital
2002-2005 Resident, National Cardiovascular Center
2005-2008 Graduate Student, Graduate School of Medical Science, Saga University
2012-2014 Research fellow, Institute of Neurology, University College of London
2014- Lecture of Neurology, Department of Internal Medicine, Saga University Faculty of Medicine
2015- Vice director for cerebrovascular center, Saga University Hospital

Certifications

The board of the Japanese Society of Internal Medicine, the Japanese Society of Neurology, the Japan Stroke Society, and the Japan Society for Dementia research

Awards

Award for excellent thesis, Graduate School of Medical Science, Saga University Faculty of Medicine (2008); excellent thesis, 2nd and 5th Nokekkan Sanpokai (2008, 2012); the 21st Annual meeting of Japanese society for detection of asymptomatic brain diseases (2012)

S-46-5 Cerebral small vessel disease and glymphatic system○ Yoshiaki Itoh, Itsuki Hasegawa,
Norie Kimura, Shinobu Minatani

Department of Neurology, Osaka City University Graduate School of Medicine, Japan

One of the main roles of microcirculation is to remove toxic waste from the brain. Amyloid beta, cleaved from the cell membrane, was once considered to be discharged across the blood-brain barrier through endothelial cells. Recently, transportation system along the vessels from the parenchyma to the subarachnoid space, named glymphatic system (glia plus lymphatic) by Nedergaard, is drawing more attention as the potentially main process of clearing up the toxic amyloid.

Measurement of perivascular flow is challenging even with multiphoton microscopy since the flow is too slow and the volume is too small. Some papers reported that direction of the flow is from the cortex to the parenchyma along the penetrating artery and in the opposite direction along the vein. Others reported the outgoing flow along the artery, which is reasonable for the pathogenesis of arterial amyloid angiopathy. Even more, bidirectional flow in smooth muscle layer and in perivascular space is suggested.

In our experiments, we observed amyloid transportation from the subarachnoid space to the brain parenchyma in Tie-2 labeled transgenic mouse. Transportation was rapid. At 30 min after the application of amyloid in the subarachnoid space, amyloid was found at 400 micro-meter deep and further accumulation was limited after the period. Amyloid was found both in penetrating artery and vein as well as capillaries. These results suggest that convective flow transporting the amyloid rather than just the diffusive bulk flow through parenchyma.

In contrast to the peripheral lymph vessels, cerebral perivascular flow has limited driving force. Arterial pulsation may be involved around the penetrating artery, whereas gradient of hydrostatic pressure may drive convective bulk flow around capillary and veins. The controversy and recently published data will be discussed in the symposium.

[Curriculum Vitae]**EDUCATION/ POST GRADUATE TRAINING**

1984-1990 MD, Keio University School of Medicine
1990-1994 PhD in Neurology, Keio University School of Medicine
1994-1998 Fellow in Neurology, Keio University School of Medicine

PRESENT POSITION/ ACADEMIC RANK

Professor of Neurology, Osaka City University Graduate School of Medicine

PREVIOUS PROFESSIONAL POSITIONS AND APPOINTMENTS

Academic Research:
1998-2001 Research Fellow of the National Institutes of Health, U.S.A.
Clinical:
2001-2005 Assistant, Department of Neurology, Keio University School of Medicine
2005-2007 Division Director of Neurology, Eiju General Hospital
2007-2008 Specially Appointed Assistant Professor, Preventive Medicine for Cerebrovascular Disease, Keio University School of Medicine
2008-2014 Assistant Professor of Neurology, Keio University School of Medicine
2014-present Professor of Neurology, Osaka City University Graduate School of Medicine

9月2日 (水) 9:00 ~ 10:30

第07会場(岡山コンベンションセンター 2F 展示ホール)

働き方改革：今、必ず押さえるべきこと

座長：武田 篤 国立病院機構仙台西多賀病院脳神経内科
三澤 園子 千葉大学大学院医学研究院脳神経内科学

＜ねらい＞

2014年の医師の時間外労働の上限規制適用に向け、働き方改革への取り組みは待たなしの状況である。基本的な動向を踏まえ、働き方改革の実現に必要な知識と会員の現状を共有し、学会として取り組むべきことについて考える。

S-47-1 女性脳神経内科医における働き方の現状と課題～バーンアウトのアンケート結果から見えてきたもの～



○饗場 郁子¹、下畑 享良²、矢口 智規²、武田 篤³

¹国立病院機構 東名古屋病院 脳神経内科、²岐阜大学大学院医学系研究科脳神経内科学分野、³国立病院機構 仙台西多賀病院 脳神経内科

わが国では高齢化に伴い、認知症やパーキンソン病など脳神経内科医が診るべき疾患は今後益々増加すると推測されている。脳神経内科が担当する患者は運動障害・認知障害を有し、進行性の疾患も少なくない。また神経疾患は、命の危険と隣合わせの場合も少なくなく、医師は宿直以外の夜間の呼び出しや、Bad Newsを患者・家族に伝えなければならぬなど肉体的・精神的にストレスを受けやすい状況にある。脳神経内科を志す女性医師は、たとえ大変な仕事であってもしっかり患者と向き合い支えたいという使命感にあふれ、育児も仕事もできるだけ頑張ろうと自分に対する達成要求が高い人が多いように思われる。

近年欧米では医師のバーンアウトが問題になっているが、2016年に行われた米国神経学会での調査によれば、約6割の脳神経内科医が少なくともバーンアウトの一つの症状を有していた。さらに男性は57.8%がバーンアウトの基準に合致したのに対し、女性は64.6%と男性より高頻度であることが報告された(LaFaver K et al. Neurology 2018)。また女性は「もう一度医師になる」と答えた割合や「全体として自分の仕事に満足している」割合が男性に比べ低かったとされている。

日本神経学会全会員に占める女性医師の割合は1998年には14.2%であったが、2018年には23.4%と20年間で漸増している。2018年に本学会の神経内科女性専門医1265人を対象にアンケートを実施した結果、623人より回答が得られ(回収率49.2%)、バーンアウトの3つの症状のうち少なくとも一つ以上に該当した割合は6割以上と高率であり、さらにバーンアウトを経験した10%が転職、4%が退職しており、本学会における大きな損失であることが危惧された。本シンポジウムでは2018年に行ったアンケートの自由記載部分を個人レベル、施設レベル、学会レベル、政府レベルの問題に分けて検討し、さらに2019年に行った会員全体に対するwebアンケート結果より、女性脳神経内科医の働き方の現状と課題を抽出したい。

【略歴】

昭和62年 3月 名古屋大学医学部医学科卒業
昭和62年 6月 春日井市民病院研修医
平成元年 4月 春日井市民病院神経内科
平成5年 4月 名古屋大学医学部神経内科
平成6年 7月 国立療養所東名古屋病院神経内科
平成9年11月 国立療養所東名古屋病院神経内科医長
平成25年 4月 国立病院機構東名古屋病院リハビリテーション部長
第一脳神経内科医長・治療管理室長併任

9月2日(水) 9:00 ~ 10:30

第07会場(岡山コンベンションセンター 2F 展示ホール)

2
日シン
ポ
ジ
ウ
ム

S-47-2 脳神経内科の状況(燃え尽き症候群のアンケート結果を踏まえて)

○下畑 享良¹、矢口 智規¹、
久保 真人²、武田 篤³¹岐阜大学病院 脳神経内科、²同志社大学政策学部、³国立病院機構仙台北多賀病院脳神経内科

第59回(札幌)と第60回(大阪)学術大会において、脳神経内科医の燃え尽き症候群に関する公募シンポジウムが開催され、大きな反響があった。この内容を取り上げたメディアも複数あったが、表面的な紹介により、脳神経内科医だけに燃え尽き症候群が多いかのような誤った認識を与えかねない記事も散見された。日本神経学会による取り組みの目的は、「脳神経内科医を含む日本の臨床医が置かれている状況を科学的に明らかにし、問題点を整理して改善策を提案する」ことにある。この目的を達成するために、全学会員を対象としたアンケート調査を行い、まず学会員の置かれた状況を把握したいと考えた。2018年に女性専門医を対象として実施されたアンケートを参考に、より踏み込んだ内容とし、2017年に米国神経学会が施行したアンケートを含むものとした。

調査は2019年10月1日から31日にかけてインターネットを用いて行った。回答率は15.0%(1261/8402名;女性26.6%)であった。勤務先は一般病院51.4%、大学36.6%、開業4.6%であった。燃え尽き症候群の自覚的な経験は「なりそう」も含めると49.7%に認められた。Maslach Burnout Inventoryを用いた海外の臨床医全般を対象とした調査結果54.4%と概ね同程度であった(Shanafelt et al. 2015)。頻度は20代が最も多く、年齢とともに低下した。対処法は、耐えた>職場・病院を変えた>上司に相談した>仕事を休んだ>家族に相談した>労働時間を減らしたの順に多かった。休職、退職、転職は合計して12.6%に認められた。関連する要因としては、業務過多>時間外労働>当直>職場の人間関係>オンコール>上司の無理解の順に多かった。

ワークライフバランスに関して、「現在の仕事は有意義である」「満足している」と回答したものはそれぞれ88.4%、82.1%と高率であったものの、47.4%が個人や家族のために十分な時間を取れていないと回答した。再び医師ないし脳神経内科医になることを選ぶと回答したのは50.4%、51.0%にとどまった。本学会による燃え尽き症候群への取り組みについては賛成77.0%、反対5.2%であった。講演ではさらに日本版バーンアウト尺度を用いた評価についても提示し、日本神経学会による先駆的な医師の燃え尽き症候群対策の今後について議論したい。

【略歴】

1992年 新潟大学医学部医学科卒業
2001年 新潟大学大学院医学研究科 博士課程(医学)修了
2002年 日本学術振興会特別研究員
2004年 米国スタンフォード大学客員講師
2007年 新潟大学脳研究所神経内科准教授
2017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
学会役員
日本神経学会、日本内科学会、日本脳循環代謝学会、日本脳卒中学会、日本神経治療学会、日本パーキンソン病・運動障害疾患学会、日本睡眠学会、日本頭痛学会、日本認知症学会、日本老年医学会、難病医療ネットワーク学会、米国神経学会(FAAN)、米国心臓学会(FAHA)

S-47-3 医師の働き方改革を巡る医療現場の実際



○小野賢二郎

昭和大学医学部内科学講座 脳神経内科

近年、国をあげて個々の事情に応じた多様で柔軟な働き方を、自分で選択できるようにするため国をあげてワーク・ライフ・バランス実現の重要性が謳われている。法改正も進むなか昭和大学病院では率先してその実現に向けて体制を整えるよう努力している。

2017年4月より医師の時間シフト制を導入し、シフト表による勤務管理を開始した。当院で採用しているシフト制とは、予定を組むさいに月単位で個々が勤務時間を希望しシフトを組むことである。例えば週37.5時間(月150時間)の勤務が実現できれば、週に10時間×4日や7.5時間×5日、午前の勤務などを日曜も含めて設定する。月の前半に多く勤務し後半に休日をとるなど組み合わせを行う。業務に支障がでないよう全体を調整し診療科長の判断の下作成する。勤務予定表を前月末までに提出し、予定に合わせて勤務を行い、当該月の翌月に実績表を提出するシステムである。予定より延長した時間外については申請書を提出し、診療科長の許可を得た上で時間外診療を行い、その申請書と合わせて提出する。時間外の申請は40時間以内として、診療科長は勤務管理を行う。また、紙での月ごとの勤務状況の把握では時間外診療が翌月にしか把握できないため、エクセルの勤務実績を個々で入力し、クラウド上で全員が閲覧可能とした。

結果として、医局員の勤務状況が日単位で把握できるようになり、時間外勤務の管理が行いやすくなった。例えば上級医が月の前半に勤務が超過した下級医に対し、病棟状況を鑑みたくて早期の帰宅や、休日を与えるなど柔軟な指導が行えるようになった。タスク・シフト/シェアがより見やすい形で可能なため、特に子供を持つ女性医師にとって、出退勤時間を個人の事情に応じたシフト予定が組めるため家庭との両立がしやすくなった。また、全体として時間外勤務の短縮につながり、開始以降40時間/月を超える医師はいない状況である。

今後の課題として、シフト制を継続していく上で急な休職などで人員が足りない時に業務が停滞しないだけのバックアップと人員確保が必要になる。また、医師の働き方には、臨床業務にとどまらず、教育、研究や学術活動もあげられる。厳密な病棟業務時間と分けることは困難のためそれらの時間をどのようにとっていくか、タイムレコーダーでの出退勤とどう連動させていくかが重要である。

【略歴】

1997年 昭和大学医学部卒業
2002年 金沢大学大学院医学系研究科博士課程修了
2007年 カリフォルニア大学ロサンゼルス校神経学教室博士研究員
2011年 金沢大学附属病院神経内科講師
2014年 金沢大学附属病院神経内科臨床准教授
2015年 昭和大学医学部内科学講座脳神経内科学部門教授、診療科長

受賞

2013年 金沢大学十全医学賞
2015年 日本神経学会賞(学術研究部門)
2016年 日本神経化学会優秀賞、日本医師会医学研究奨励賞
2017年 日本神経治療学会賞(学術賞)、東京都医師会医学研究賞奨励賞
2018年 第11回風戸賞(風戸研究奨励会)

9月2日 (水) 9:00 ~ 10:30

第12会場(岡山国際交流センター 8F イベントホール)

State-of-the-art basic research for Alzheimer's disease

Chairs : Makoto Higuchi

National Institute of Radiological Sciences,
National Institutes for Quantum and
Radiological Science and Technology

Atsushi Iwata

Department of Neurology, Tokyo
Metropolitan Geriatric Medical Center
Hospital

<Objective>

In recent years, many clinical trials for Alzheimer's disease (AD) have ended in disappointment. Now it's time to rethink strategy to defeat AD. In this symposium, researchers at the vanguard of AD basic research will introduce their recent remarkable work, including elucidation of AD pathomechanisms, generation of AD animal models, and establishing new concepts of therapies and biomarkers utilizing cutting-edge technologies. We believe that talk in this session will provide neurologists important insights to gain a better understanding of AD.

S-48-1 Uncovering molecular etiology of dementia through nonclinical developments of therapeutics



○ Makoto Higuchi

National Institutes for Quantum and Radiological Science and Technology, Japan

Self-assemblies of misfolded proteins have been critically implicated in Alzheimer's disease and related neurodegenerative dementias. Using multimodal, multiscale imaging technologies, we unraveled pivotal roles played by reactive glial cells in the non-cell-autonomous death of neurons burdened with tau protein aggregates. In transgenic mice modeling tauopathies termed Tg4510 and PS19, homeostatic, ramified microglia expressing a purinergic P2Y12 receptor were profoundly reduced, and P2Y12-negative, rod-shaped microglia predominated in the brain. These rod-shaped microglia actively phagocytosed seemingly viable neurons bearing tau deposits, and the phagocytosed neuronal components were transported to the brain surface via long vertical processes of microglia. Correspondingly, homeostatic astrocytes contributing to glymphatic clearance of misfolded proteins were converted to reactive forms overexpressing monoamine oxidase-B (MAO-B). Of note is that rTg4510 mice exhibited marked loss of antioxidants, and this oxidative stress enhancement coupled with the MAO-B upregulation could lead to perturbations of ion channels and exchangers by membrane lipid peroxidation. The dysregulations of intracellular ions in neurons and glia may result in imbalanced excitatory-to-inhibitory neuronal activities and aberrant transformations of microglial phenotypes. In line with this notion, oral administration of a sodium channel potentiator pronouncedly suppressed hyperexcitability of neurons, tau accumulations, detrimental microgliosis, and neuronal loss in rTg4510 mouse brain. Moreover, oral treatment of this mouse model with an amino acid composite remarkably attenuated neuronal loss and brain atrophy, and these therapeutic effects were mediated by repression of detrimental, reactive astrocytes. Hence, discoveries of new disease-modifying therapies against neurodegenerative dementias have provided evidence supporting proposed etiological mechanisms of neurodegenerative disorders.

[Curriculum Vitae]

Makoto Higuchi is a geriatrician/neuroscientist by training. He performed nuclear medicine research including clinical PET imaging in 1993-1997, and was awarded the PhD in medicine at Tohoku University. He was appointed Assistant Professor of Geriatrics at Tohoku University in 1999, and worked as a postdoctoral research fellow at University of Pennsylvania in 1999-2003. In 2003, he became Staff Scientist at RIKEN Brain Science Institute. He was appointed Team Leader at National Institute of Radiological Sciences in 2005, and Department Head in National Institutes for Quantum and Radiological Science and Technology in 2019. Higuchi's primary focus is translational molecular imaging research on Alzheimer's, Parkinson's and diverse other neuropsychiatric diseases bidirectionally connecting animal models and humans. His research accomplishments are represented by the development of imaging agents for pathological tau protein deposits in neurodegenerative disorders.

9月2日 (水) 9:00 ~ 10:30

第12会場(岡山国際交流センター 8F イベントホール)

S-48-2 Propagation of pathogenic proteins and therapeutic intervention in Alzheimer's disease



○ Takeshi Iwatsubo

Neuropathology, The University of Tokyo, Japan

Extracellular deposition of amyloid- β ($A\beta$) peptides is crucial to the pathogenesis of Alzheimer's disease (AD). We aimed at identifying the "seed" $A\beta$ species responsible for the propagation of $A\beta$ deposits elicited by intracerebral injection of brain-derived $A\beta$ in APP transgenic (tg) mice. Soluble $A\beta$ species in the brains of APP tg mice were separated into three fractions of ~200-300 kD, ~50-60 kD and ~10-20 kD by gel filtration. Intrahippocampal injection of the ~200-300 kDa $A\beta$ fraction specifically induced a unique pattern of $A\beta$ deposition within the hippocampus, which was abolished by preabsorption by anti- $A\beta$ antibodies, whereas the ~50-60 kDa $A\beta$ as well as the ~200-300 kDa fraction from wild-type mice did not cause $A\beta$ propagation. Thus, the ~200-300 kDa high-molecular-weight soluble $A\beta$ oligomers of derived from $A\beta$ -laden brains represents the seed $A\beta$ species that play critical roles in the propagation of $A\beta$ pathology, possibly through conformational changes. Propagation of aggregated tau through the extracellular spaces also has been implicated in the hierarchical progression of tau pathology in AD brains. We tested whether the seed-induced tau propagation is affected by chronic neuronal activation in tau tg mice. Chronic stimulation of the entorhinal cortex using optogenetics caused a marked enhancement in tau pathology verified by immunohistochemical and biochemical analyses. These results highlight the seed $A\beta$ and tau species, as well as the control of hyperexcitability in the key neuronal pathways, as novel therapeutic targets in the disease-modification and prevention of AD.

[Curriculum Vitae]

Takeshi Iwatsubo is a Professor of Neuropathology at the University of Tokyo. He was graduated from Univ of Tokyo and trained in neurology and neuropathology. He has contributed to Alzheimer's and Parkinson disease research, demonstrating that $A\beta$ 42 is the initially deposited species in brain amyloid, and elucidating the process of γ -secretase complex formation. He identified α -synuclein is a component of Lewy bodies. On the clinical front, Iwatsubo has been the principal investigators of Japanese ADNI, the A4 study in Japan, and the Japanese Trial Ready Cohort for Preclinical and Prodromal Alzheimer's Disease (J-TRC-PAD), aiming at preventing AD before symptoms begin.

S-48-3 Generation of Alzheimer's disease animal models - from mice to non-human primates

○ Hiroki Sasaguri^{1,2}

¹Laboratory for Proteolytic Neuroscience, RIKEN Center for Brain Science, Japan, ²Department of Neurology and Neurological Science, Tokyo Medical and Dental University, Japan

Animal models of human diseases that accurately recapitulate clinical pathology are indispensable for understanding molecular mechanisms, establishing therapeutic approaches, and detecting useful biomarkers. Remarkable progress in genome editing technologies such as Transcription Activator-Like Effector Nuclease (TALEN) and clustered regularly interspaced short palindromic repeats / CRISPR associated proteins (CRISPR/Cas9) have enabled us to generate more sophisticated animal models than ever in short term. The Alzheimer's disease (AD) research community has used transgenic (Tg) mouse models that overexpress disease-relevant proteins such as amyloid precursor protein (APP), presenilin (PS), and tau for decades. These mice exhibit AD pathology, but the overexpression paradigm may cause additional phenotypes unrelated to AD. Second-generation mouse models contain humanized sequences and clinical mutations in the endogenous mouse *App* gene (*App* knock-in (KI) mice) (Sasaguri H, EMBO J 2017). These mice show $A\beta$ accumulation without phenotypes related to overexpression. In addition to these *App*-KI mice, we have recently generated human *MAPT*-KI mice and mutant *Psen1* mice. These new generation rodent models more precisely recapitulate some aspects of AD pathophysiology, but are not yet a clinical recapitulation of human AD. To generate more disease-relevant animal models, we have been trying to generate non-human primate (NHP) models utilizing novel genome editing technologies in the common marmoset (*Callithrix jacchus*). The common marmoset has similar brain structures, genetic backgrounds, physiological brain functions, and cognitive behaviors to human compared to those of rodents. These NHP models will be potent options to bridge fundamental advances from mouse models to an accurate understanding of AD. We will make these AD animals available to researchers worldwide in the fight against AD in the future.

[Curriculum Vitae]

1993 - 1999 Tokyo Medical and Dental University (TMDU), Faculty of Medicine
 1999 - 2005 TMDU Medical Hospital, Yokosuka Kyosai Hospital, Saitama Rehabilitation Center, Asahi General Hospital, and Kanto Central Hospital
 2005 - 2009 Graduate Student, Department of Neurology and Neurological Science, Graduate School, TMDU
 2009 - 2012 Saitama Rehabilitation Center
 2012 - 2014 Department of Neuroscience, Mayo Clinic, Jacksonville (Prof. Petrucelli)
 2014 - 2016 Nitobe Memorial Nakano General Hospital
 2016 - 2019 Nov Research fellow, Laboratory for Proteolytic Neuroscience, RIKEN Center for Brain Science Department of Neurology and Neurological Science, TMDU
 2019 Dec - present Deputy Team Leader, Laboratory for Proteolytic Neuroscience, RIKEN Center for Brain Science Department of Neurology and Neurological Science, TMDU

9月2日 (水) 9:00 ~ 10:30

第12会場(岡山国際交流センター 8F イベントホール)

S-48-4 Genomic integrity in Alzheimer's disease

○ Tatsuo Mano

Department of Neurology, The University of Tokyo, Japan

Recently, we have employed neuron-specific methylome approach to demonstrate the dysfunction of DNA repair protein BRCA1 and subsequent DNA damage accumulation in Alzheimer's disease (AD) neurons. In the early stage of AD, amyloid β ($A\beta$) induced DNA damages, and BRCA1 counteracts these damages. However, in the advanced stage of AD, phosphorylated tau co-aggregates and impairs BRCA1 leading to DNA damage accumulation. In post-mitotic cells as neuronal cells, genomic DNA molecules are utilized for a lifelong after their differentiation, thus, maintaining genomic DNA in a healthy condition should be crucial for neuronal function. However, not only $A\beta$, even neuronal activity itself induces DNA double strand breaks to manipulate the higher structures of genomic DNA and regulate their transcription. In other words, neuronal cells expand and contract their genomic DNA molecules to adjust their structure to their functions every time neuronal cells are activated, which might expose genomic DNA to danger. We discuss integrity of genomic DNA in aging and neurodegenerative process in AD.

We also discuss the "functional" integrity of genomic DNA in AD. Above-mentioned methylome is only one of the epigenetic factors regulating transcriptions, that is, multilayered epigenetic factors orchestrate to control genomic structure and regulate neuronal functions. In this section, we discuss disease-associated changes in the chromatin structures by integrating histone modifications with other hallmarks of genomic structures.

[Curriculum Vitae]

Education:

Mar 2016 Ph.D. (Neurology)
The University of Tokyo, Graduate School of Medicine
Mar 2007 M.D.
The University of Tokyo, Faculty of Medicine

Work Experience:

Jun 2018 to Present	Research associate
Apr 2016 to Dec 2017	Project Research Associate
Apr 2012 to Mar 2013	Medical Staff in Yokohama Rosai Hospital
Oct 2010 to Mar 2011	Medical Staff in NTT Medical Center Tokyo
Apr 2009 to Mar 2010	Medical Staff in The University of Tokyo Hospital
Apr 2007 to Mar 2009	Junior Resident in The University of Tokyo Hospital

Award:

2016 Presentation Award from Japan Society for Dementia Research
2019 Research on Aging and Health Award

S-48-5 Progression of Alzheimer's disease, tau propagation, and tau-targeting therapies

○ Shuko Takeda

Department of Clinical Gene Therapy, Graduate School of Medicine, Osaka University, Japan

A unique clinical course of Alzheimer's disease (AD), beginning with memory deficit as the earliest symptom, is well correlated with a progressive pattern of intracellular aggregates of tau (neurofibrillary tangles), which spread from the medial temporal lobe to other brain areas in a stereotypical manner. Recent findings from basic research using in vitro and in vivo models demonstrated that pathological forms of extracellular tau can be released, taken up by cells, and induce intracellular tau aggregates. On the basis of these neuropathological observations and experimental findings, the "tau propagation hypothesis" has been proposed, in which the stereotypical spreading of the tau pathology observed in the brain of AD patients can be explained by the interneuron transfer of the pathological form of tau. The concept of tau propagation provides novel insight into the tau-based diagnostics and therapies for AD. Here, we will review the basic concept and recent findings on tau propagation, experimental evidence of interneuron tau transfer, and the implications of this concept for diagnostic and therapeutic targets for AD.

References

Takeda et al. *Nature Communications* 2015
Takeda et al. *Annals of Neurology* 2016
Takeda et al. *American Journal of Pathology* 2017
Takeda. *Neuroscience Research* 2019
Takeda. *Frontiers in Neuroscience* 2019

[Curriculum Vitae]

Mar. 2004: M.D., Hokkaido University School of Medicine, Japan
Mar. 2010: Ph.D. in Medicine, Graduate School of Medicine, Osaka University, Japan
2004-2006 Resident, Osaka University Hospital, Japan
2011 Assistant Professor, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Japan
2011-2013 Research Fellowship for Young Scientists PD (Japan Society for the Promotion of Science), Harvard Medical School
2013-2015 Postdoctoral Fellowship for Research Abroad (Japan Society for the Promotion of Science), Harvard Medical School
2015 Research fellow, Harvard Medical School / Massachusetts General Hospital
2016- Associate Professor, Graduate School of Medicine, Osaka University, Japan

生命金属で切り開く神経疾患の解明

座長：保住 功 岐阜薬科大学薬物治療学
宮嶋 裕明 浜松医科大学内科学第一講座

〈ねらい〉

鉄、銅、亜鉛などの金属元素は、生体内において、ごく微量しか存在しないものの、その吸収・輸送・活用といった生体内動態は、適正に制御されており、その破綻は疾病の原因となる。脳の神経細胞・グリア細胞などにおいても、これらの機能維持に関わる生命金属はタンパク質・酵素の構造や機能の維持、細胞内外の恒常性の維持などに極めて重要で、その破綻は神経細胞死や老化の原因につながる。しかし、生命金属が生命機能に果たす役割があまりに重要、広範であるがゆえに、分子レベルでの解明が立ち遅れていた。近年、分子生物学的手法、特異的金属プローブの開発、トランスミッターの解明が急速に進んだ。これまで研究成果をreviewし、今後の展開を解説することで、脳内の生命金属の役割、重要性がわかりやすく理解でき、病態解明が進み、創薬開発への新たな道が開ける。学会が金属イオンと神経疾患との関連性に注目し続けることに大きな意義がある。

S-49-1 生命金属科学の新展開

○津本 浩平

東京大学大学院工学系研究科バイオエンジニアリング



古代からその重要性が認識されていた、金属と生命・病気との関係は、現代では、鉄だけでなく、亜鉛、銅、マンガン、モリブデンといった金属元素に加えて、セレンやホウ素などの半金属元素を含めた、生体内に極微量存在する金属元素(生命金属 Biometal と定義)が、すべての生物において、その生命維持に必須であることが分かっている。一方で、カドミウム、水銀、鉛、ウランなどの人体にとって有害な金属が、公害病という悲劇を生んだ原因となったことも、金属元素と生命現象との関わりを考える上で忘れることはできない。毒性学においても生命金属の位置づけがきわめて重要であることは、特に指摘しておくべきである。

生命体は一つの装置として例えることができ、その構成部品である多数の分子が協働することで初めて稼働し、様々な生命現象を実現している。この観点に立つと、金属元素と生命現象との関わりも、部品と装置、つまり、「分子という微視的レベル」と「細胞という巨視的レベル」の2つの側面から研究が進められてきた。生命金属に関連したいずれの研究分野についても、一見すると個々は成熟しているように見えるが、生命金属や金属タンパク質という部品をどのように連携させることで、細胞や生体という装置を稼働させているのかという「しくみ」については、未だ理解には程遠い状況にある。

令和元年度から文科省科研費新学術研究領域として、「生命金属科学」分野の創成による生体内金属動態の統合的研究が発足した。本研究領域では、生命金属に関連したさまざまな研究分野において活躍する一流の研究者を糾合し、生命金属の吸収、輸送、あるいは活用といった生体内での動態(生命金属動態と定義)について、生命金属の「維持」、「破綻」、「攪乱」と、「測定解析の高度化」という、4つの研究項目について研究を推進することで、生命が金属を活用する戦略「生命の金属元素戦略」を明らかにする。生命金属が関わる従来分野のみならず、関連する研究分野のすべてを統合した「生命金属科学Integrated Biometal Science」を確立し、生命金属動態について分子から細胞・個体レベルに至るまで解明することで、「生命の金属元素戦略を理解する」ことを大目標としている。本講演では、これらについて紹介したい。

【略歴】

1991年東京大学工学部工業化学科卒(三浦謹一郎教授)、1995年同大学院工学系研究科化学生命工学専攻博士課程中途退学(渡辺公綱教授)。1997年博士(工学)取得(東京大学)。1995年東北大学大学院工学研究科助手(熊谷泉教授)。講師、助教授を経て2005年に東京大学大学院新領域創成科学研究科准教授。2010年より東京大学医科学研究所疾患プロテオミクスラボラトリー教授(現在に至る)、2013年より工学系研究科教授(現在に至る)。2016年より国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所招へいプロジェクトリーダー(最適化支援)を兼務、2019年より創薬デザイン研究センター副センター長(現在に至る)。2018年より東大工学系工学RSセンター長兼務、2019年度総長補佐。主な受賞：2002年日本生化学会奨励賞、2012年日本学術振興会賞、平成25年・令和元年 JB論文賞等。

9月2日 (水) 10:45 ~ 12:15

第04会場(岡山コンベンションセンター 3F 301会議室)

S-49-2 認知症、筋萎縮性側索硬化症と微量元素



○長野 清一

大阪大学大学院医学系研究科神経内科学

アルツハイマー病 (AD)、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) などの神経変性疾患は加齢がその発症リスクの1つとなっており、高齢化社会の中で患者数は増加の一途をたどっている。これらの疾患ではそれぞれ固有の原因蛋白質が神経組織内で凝集・沈着することが知られており、これら蛋白質の構造変化を介した何らかの代謝障害が発症の引き金になると推測されている。

鉄、銅、亜鉛などの必須微量元素は加齢とともに脳内で増加し、神経変性疾患ではその量がさらに増加している。これらの微量元素は種々の神経変性疾患の原因蛋白質と結合し、それにより神経組織での各微量元素の量的ホメオスタシスが制御されている。またこれらの微量元素は各原因蛋白質との結合によりその構造を変化させ、蛋白質の安定性や機能に影響を与える。神経変性疾患ではこれら微量元素の量的・質的異常が原因蛋白質の構造・機能を破壊させ発症に関与する可能性が指摘されている。

ADでは亜鉛や銅がアミロイド前駆蛋白質と結合してその代謝を変化させるとともに、アミロイドβの凝集性を亢進させることが報告されている。また遷移元素である銅はこれらとの結合を介して酸化ストレスを惹起し、他の生体分子を酸化して細胞傷害に関与する。

ALSでは家族性発症例において亜鉛・銅含有酵素である superoxide dismutase 1 (SOD1) 遺伝子の変異が同定されている。変異型SOD1の発現による細胞内銅ホメオスタシスの異常や酸化ストレスの亢進、銅キレート剤や銅解毒蛋白質による変異型SOD1神経毒性の抑制効果などが示されている。また孤発性ALSにおいても種々の微量元素のホメオスタシスの異常やそれに関連した酸化ストレスの亢進が*in vitro*および*in vivo*での検討により示されている。画像検査においてもALS患者では大脳皮質運動野での鉄含量の増加が報告されており、診断マーカーとしての有用性が期待されている。さらに大部分のALS例で異常沈着することが知られているRNA結合蛋白質TDP-43についても微量元素との関連が示唆されている。

これらADおよびALSを中心とした神経変性疾患の発症における微量元素の役割とそれを用いた治療への展開につき、我々が得た知見も含め概説する。

【略歴】

1992年3月 大阪大学医学部医学科卒業
 1992年6月 大阪大学医学部附属病院研修医
 1993年6月 関西労災病院神経内科医員
 1995年9月 大阪厚生年金病院神経内科医員
 2000年3月 大阪大学大学院医学系研究科博士課程修了
 2000年6月 大阪大学医学部附属病院神経内科医員
 2001年6月 米国マサチューセッツ総合病院/ハーバード大学研究員
 2003年5月 大阪大学大学院医学系研究科神経内科学助手
 2007年4月 大阪大学大学院医学系研究科神経内科学助教
 2010年7月 国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第五部長
 2016年6月 大阪大学大学院医学系研究科神経内科学講師
 2018年1月 大阪大学大学院医学系研究科神経内科学准教授

S-49-3 パーキンソン病と生体金属、金属結合蛋白



○浅沼 幹人、宮崎 育子

岡山大学医歯薬学総合研究科脳神経機構学

パーキンソン病 (PD) およびパーキンソン症候群におけるドパミン神経変性については、以前より黒質線条体ドパミン神経系のもつドパミン自動酸化や生体金属の動態とそれに伴う酸化ストレスの増大が病態に関与していることが知られている。線条体でのトランスフェリンを介したFeの動態がPDでの神経変性に関与すること、ドパミン自動酸化によりドパミンキノン、クロムを経て生成されるメラニンが生体金属を配位することから、神経保護、神経障害の二面性を有することが知られている。演者らはこれまでに、1分子中20個ものシステイン残基をもち強力な還元能と金属解毒能を有するZn, Cu結合低分子蛋白であるメタロチオネイン (MT) が、主にアストロサイトにおいて酸化ストレス下で特異的に発現し神経保護に働くこと (Miyazaki et al., FASEB J., 2006; FEBS Lett., 2007; GLIA, 2011), さらにセロトニン5-HT1A アゴニスト活性を有する薬剤が、アストロサイトにおける抗酸化マスター転写因子Nrf2の活性化とMT発現・放出を誘導し、神経保護効果を発揮することを見出した (Miyazaki, et al., Neurobiol. Dis., 2013; J. Neurochem., 2016; Miyazaki & Asanuma, Curr. Pharm. Design, 2017). PD患者黒質のアストロサイトにおいてNrf2により転写調節されるキノン還元酵素NQO-1およびMTの発現が増加していること (van Muiswinkel et al., Neurobiol. Aging, 2004; Michael et al., Neurogenetics, 2011), Parkin変異ハエではZn濃度低下しており、その運動障害と生存期間の短縮はZn投与およびMTの転写を誘導するMTF-1の発現で抑制されることが報告されている (Saini et al., Biol. Chem., 2010; Mol. Cell. Biol., 2011). 本シンポジウムでは、PD病態での生体金属と金属結合蛋白の動態とそれらを標的とした神経保護について、とくにMTを標的とした自検例を交え論じたい。さらに、各種生体金属イオンのドパミンの共存下での神経毒性についても触れる。

【略歴】

1988年 岡山大学医学部医学科 卒業
 1992年 岡山大学大学院医学研究科(脳代謝化学専攻) 修了 医学博士
 1994年 (財)長寿科学振興財団 リサーチレジデント
 1995年 岡山大学医学部 助手(分子細胞医学研究施設神経情報学)
 1996年 日本てんかん学会第19回Juhn and Mary Wada奨励賞受賞
 1996~1998年 米国NIH/NIDA 分子神経精神学部門 客員研究員
 2000年 岡山大学医学部 助教授(分子細胞医学研究施設神経情報学)
 2005年 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 助教授(准教授)
 2007年~ 国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所 客員研究員
 2014年~ 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 教授(脳神経制御学講座 脳神経機構学)
 2016年~ 徳島大学薬学部 非常勤講師
 2019年~ 岡山大学医学部長 現在に至る

専門分野: 神経薬理化学

所属学会: 日本神経学会, 日本神経科学学会, 日本パーキンソン病・運動障害疾患学会 (MDSJ), 日本内科学会, 日本神経化学会評議員, 日本神経精神薬理学会評議員, 日本脳科学会評議員, 日本毒性学会評議員, 日本毒性学会生体金属部会常任幹事, 日本薬理学会学術評議員, 代議員, 日本解剖学会代議員, 国際神経化学会 (ISN), 北米神経科学会

S-49-4 神経難病と微量元素

○保住 功、栗田 尚佳、
位田 雅俊

岐阜薬科大学 薬物治療学

神経疾患には病態機序の詳細が明らかでなく、治療法が確立していない疾患が数多い。中でも神経変性疾患は、原因遺伝子変異によって生じる原発性のものと遺伝因子、環境因子、さらには老化などの関与によって発症するもの(いわゆる「孤発例」)が存在する。環境要因として、生命に関わる金属(いわゆる「生命金属」)が重要であることは以前から推察されてきた。歴史的には環境因子における重金属の関与は有機水銀(MeHg)、マンガン(Mn)、鉄(Fe)、亜鉛(Zn)、銅(Cu)など過剰摂取(中毒)ならびに欠乏症について、それら生命金属の測定法から研究されてきた。近年になり、抗体やプローブの開発、分子生物学的な様々な手法などによって、酵素、トランスポーター、転写因子、構造タンパク質などへの生命金属の影響が電子・原子・分子のレベルで明らかにされつつある。しかし、それらの関与は広範、複雑で、その全容は詳細には解明されていない。

講演では各神経変性疾患における髄液中の各種生命金属の上昇、特発性基底核石灰化症(参考文献1))において明らかにされてきたリン酸(Pi)ホメオスタシスの異常、脳内のいわゆる「脳リンパ排出系」における高Pi状態、錯体形成、治療戦略について解説する。また、新たに開発された鉄プローブについて、パーキンソン病の病態解明への活用2)を紹介する。筋萎縮性側索硬化症(ALS)における患者髄液中のZn, Cu, Fe, マグネシウム(Mg)値の上昇、ZnとCu値の増悪期前の急上昇、孤発例ALS患者の髄液におけるSOD-1変異体の検出3)について述べる。さらに、進行中である神経難病における生命金属の働きや役割について、班研究における研究成果と今後の展望を解説する。これらの知見が、生命金属という視点から、神経難病の病態解明や新たな治療戦略のターゲットとなることを期待している。

参考文献

- 1) Sekine S Kaneko M, Tanaka M et al, Sci Rep 9 (1), 5698, 2019.
- 2) Hirayama T, Inden M et al, Chem Sci 10 (5), 1514-1521, 2019.
- 3) Tokuda E et al, Mol Neurodegener 14 (1), 42, 2019.

【略歴】

1981年 新潟大学医学部 卒業
 1987年 新潟大学脳研究所神経内科学大学院 卒業
 1988年 米国アルバートアインシュタイン大学留学(神経学・神経科学)
 1992年 新潟大学医学部 神経内科 助手
 1999年 岐阜大学医学部 高齢医学(神経内科) 助手
 同年 岐阜大学医学部 高齢医学(神経内科) 講師
 2000年 岐阜大学医学部 高齢医学(神経内科) 准教授
 2006年 岐阜大学医学部 神経内科・老年学 臨床教授
 2011年 岐阜薬科大学薬物治療学 教授
 同年 岐阜大学神経内科・老年科 客員教授 現在に至る
 (2019年10月 日本毒性学会生体金属部賞受賞)

キンから学ぶ筋疾患

座長：濱野 忠則 福井大学医学部 脳神経内科
久留 聡 鈴鹿病院 脳神経内科

〈ねらい〉

筋疾患は疾患の種類も多岐にわたり、診断を確定することは必ずしも容易ではない。病歴、特に家族歴の詳細な聴取、および神経学的診察を行ったのちに、血液検査、画像検査(CT, MRI)、筋電図、そして筋病理所見により最終診断に至る。遺伝子診断が必要な場合もある。筋画像検査、特にMRIにより筋の罹患範囲を特定することが診断の一助となる場合もある。また筋MRIは炎症性筋疾患の生検部位の特定のためにも重要である。筋電図検査により神経原性疾患と筋原性疾患(ミオパチー)の鑑別を行い、反復刺激試験により重症筋無力症やLambert Eaton筋無力症候群の診断に役立てる。診断の決め手となる筋生検の手技の実際、検体の処理法・送付法、組織の評価法(HE染色、ゴモリ・トリクローム変法、ATPase染色、各種免疫染色)についても学習する。また炎症性筋疾患、壊死性ミオパチーで陽性となる特異的自己抗体についても概説し、参加者に筋疾患の診断までの一連の流れをつかんでいただくことが本シンポジウムの主たるねらいである。

S-50-1 筋疾患の診察法

○久留 聡
鈴鹿病院 脳神経内科



筋疾患は、神経内科の他領域の疾患に比べて診療の機会が比較的少ない。筋疾患を診療するにあたって注意すべき点や、ピットフォールについて概説する。

(1) どのような時に筋疾患を疑うか?

筋力低下の他に、筋痛やミオトニア、高CK血症などがある。II型呼吸不全の鑑別疾患として挙がる場合もある。

(2) 病歴聴取

現病歴は、主訴となる症状が、いつからどのような形(acute, subacute, insidious)で出現し、どのような経過を取っているかを把握する。家族歴は、広範囲に類症者の有無や家族婚の有無を確認する。薬剤歴は、スタチン製剤やステロイドのみならず、サプリメントも含め聴取し、症状出現との関連も確認する。既往歴は、てんかん、白内障、糖尿病、心疾患、習慣性流産、難聴、甲状腺疾患、悪性腫瘍など鑑別診断に大きな手がかりとなることが多い。ミトコンドリア病や筋強直性ジストロフィーは筋外症状の把握が重要な意味を持つ。

(3) 診察

一般内科的および神経学的診察を行う。特有の顔貌、翼状肩甲、拘縮、側弯の有無を確認する。皮膚症状も重要である。高次機能障害や性格傾向が診断の手がかりとなることもある。筋萎縮・筋力低下の分布(顔面筋罹患、近位/遠位優位、左右差など)や程度について詳しく記載する。ミオトニア、fasciculation, ripplingなどの有無を観察する。ガワース徴候、歩容異常も重要である。

(4) 検査

一般血液・生化学検査、検尿、各種筋炎関連自己抗体、甲状腺ホルモンなどのチェックを行う。必要に応じて筋エコー、筋CT・MRIも行う。電気生理学的検査は極めて重要である。一次的なスクリーニングを実施した上で、筋生検や遺伝子検査の実施を考慮する。筋病理や遺伝子検査結果の解釈には基本的な臨床情報が必須である。

(5) 診断

非典型例では診断に苦慮することが少なくない。ポンベ病、SLOMなど治療可能な疾患は見逃すべきではない。壊死性ミオパチーの中には、筋ジストロフィーに類似した経過をとるものがあることが報告されている。筋ジストロフィーにおいても、DMDは新薬が承認されており、早期に遺伝子型も含めた診断が不可欠である。また、診断的治療として免疫調節治療を行う場合があるが、結果の解釈は慎重にすべきである。すぐに確定診断に至らない場合にも、丁寧な経過観察が診断につながることも覚えておきたい。

【略歴】

1990年 名古屋大学卒
1990年 社会保険中京病院研修医
1992年 社会保険中京病院神経内科
1996年 国立療養所中部病院神経内科
1997年 国立療養所鈴鹿病院神経内科
2001年 国立病院機構鈴鹿病院神経内科医長
2004年 同神経内科部長
2014年 同臨床研究部長
2017年 同院長

S-50-2 神経筋疾患における筋MRI所見の特徴

○濱野 忠則

福井大学病院 脳神経内科



神経筋疾患は疾患の種類も多岐にわたり、診断を確定することは必ずしも容易ではない。病歴、特に家族歴の詳細な聴取、および神経学的診察を行ったのちに、血液検査、筋電図、筋疾患筋病理所見により最終診断に至る。遺伝子診断が必要な場合もある。特に筋疾患では筋病理所見が診断確定の際のゴールドスタンダードといえるが、侵襲性がある点がネックとなり、繰り返し検査を行うことは通常困難である。また生検部位によっては診断に役立つ所見が得られない場合もある。

近年筋画像検査の重要性が高まっている。筋CT検査は一度に全身の筋肉を撮影できる利点があり、筋ジストロフィーでは、筋内部の虫食い像の低吸収域から病変部位の広がりをとらえることが容易である。しかし炎症性疾患の診断には不向きである。筋MRIはCTと異なり一度に全身の筋肉の評価を行うことは困難である。しかし炎症性筋疾患における生検部位の特定には最も威力を発揮する。また筋強直性ジストロフィー、封入体筋炎、脊髄性筋萎縮症、あるいは球脊髄型筋萎縮症では罹患筋の分布のパターンに特徴があり、筋MRIはこれらの疾患の鑑別診断の手段としても期待されている。また特に頻度の高い筋強直性ジストロフィーでは重症度判定、機能評価や経過観察にも有用であることが報告されている。また、筋CT、MRIともに繰り返し検査を行うことが可能である。

日常臨床で筋MRIが撮影される機会は増加しているが、オーダーした脳神経内科医師が筋MRI画像を十分に評価し活用できているかについては疑問がのこる。本シンポジウムでは、筋MRI撮影部位(頸部、上下肢筋、体幹筋)、および解剖、T1強調画像、STIR(脂肪抑制)画像、T2強調画像の使い分け、各疾患での特徴的MRI所見(炎症性筋疾患、筋ジストロフィー、神経原性筋萎縮症)について習得し、筋MRI画像をより積極的に、また有効に活用していただけることを主たる目的とする。

【略歴】

1990年 福井医科大学医学部医学科卒業
1997年 福井医科大学大学院博士課程修了 生化学

2020年～ 福井大学医学部附属病院 脳神経内科 診療教授
2013年～ 福井大学医学部第二内科准教授・神経内科診療科長
2006年 福井大学医学部第二内科講師
2004年 Mayo Clinic Jacksonville, FL, USA 客員研究員
2000年 福井大学医学部第二内科助手
1992年 名鉄病院神経内科医師
1990年 福井医科大学第二内科研修医

【所属学会】

日本神経学会 代議員・専門医・指導医
日本頭痛学会 代議員・専門医・指導医
日本内科学会 総合内科専医・指導医 米国内科学会 FACP
日本認知症学会 専門医・指導医 日本神経治療学会 評議員
日本脳卒中学会 専門医・指導医 日本神経感染症学会 評議員
日本老年医学会 専門医・指導医

S-50-3 筋生検の方法と筋病理診断

○木村 正剛^{1,2}、数田 知之^{1,2}、
村上あゆ香^{1,2}、野田 成哉^{1,2}、
久留 聡²、勝野 雅央¹



¹名古屋大学大学院医学研究科神経内科、
²鈴鹿病院 脳神経内科

筋生検は筋疾患の診断において有効かつ重要な手段である。特に治療可能な炎症性筋疾患では早く診断を確定させる必要もあり、日常診療において広く頻繁に筋生検が行われている。また臨床的に手掛かりの乏しいミオパチーの症例でも筋生検を行うことで診断がつくことはしばしばある。一方、筋生検は侵襲を伴う検査であるため、その必要性を十分考えて実施する必要がある。筋生検を検討する際には侵襲がどの程度のものか実際の手技を理解すること、および有用性について具体的なデータを把握することが重要である。我々は平成20～30年の11年間に名古屋大学神経内科で筋生検及び筋病理の解析を行った連続1018例について、筋生検で得られた病理所見がどの程度診断に結び付いたかを検証した。各症例を病理組織診断に従いA群：病理診断で疾患が確定した症例 B群：病理診断のみでは診断基準を満たさないが臨床情報と合わせて診断ができた症例 C群：筋原性変化のみで診断に至らない症例 D群：非特異的な変化のみの症例、の4群に分類した。この結果A群631例、B群69例、C群62例、D群256例で全体の69%が、筋病理と臨床情報とを合わせれば診断がつけられた。A群に関しては筋生検前の臨床診断と病理診断で異なる結果になった症例が98例存在した。臨床診断では何らかのミオパチーもしくは筋ジストロフィーとされていた症例が159例存在し、この中で筋生検の結果84例がA群、また筋力低下を伴わない高CK血症でも26例の内13例がA群に分類された。これらの結果は、筋生検の有効性を示すものと考えられる。今回は、この検証結果と合わせ、筋生検の手順と方法を侵襲の程度も含めて理解できるように解説する。また頻度の高い疾患の代表的な筋病理所見をお示しする。

【略歴】

平成4年3月名古屋大学医学部卒業、同年4月から名鉄病院研修医、平成5年4月から名鉄病院神経内科、平成12年4月から国立療養所東名古屋病院神経内科、平成13年4月から国立療養所中部病院神経内科、同年10月より名古屋大学附属病院、平成14年4月から国立療養所鈴鹿病院神経内科(現、独立行政法人国立病院機構鈴鹿病院)に勤務、現在は独立行政法人国立病院機構鈴鹿病院神経内科第一脳神経内科医長。平成12年より名古屋大学神経内科研究生、平成28年より客員研究員。鈴鹿病院では筋ジストロフィー、神経難病の臨床に従事。名古屋大学では筋生検、筋病理の解析、研究に従事。

S-50-4 炎症性筋疾患と自己抗体



○鈴木 重明

慶應義塾大学医学部 神経内科

炎症性筋疾患(筋炎)は免疫学的機序により筋線維が障害される疾患の総称である。筋炎はさまざまな病態機序を背景にもつ疾患のあつまりであり、その病態や臨床像は多様性に富んでいる。筋炎の病型はこれまで臨床像、筋病理、自己抗体の3つの側面から別々に議論されてきた。また筋炎に従事する診療科は脳神経内科、膠原病内科、呼吸器内科、皮膚科、小児科など多岐にわたっている。したがって、立場の違いにより筋炎の疾患概念には大きな乖離が存在する。

代表的な臨床診断は多発筋炎と皮膚筋炎であり、両者は polymyositis/dermatomyositis (PM/DM) として一括に扱われてきた。しかし筋病理診断では多発筋炎と皮膚筋炎は別々の病態機序を背景とした異なる疾患と定義されている。炎症細胞浸潤をほとんど認めず、筋線維の壊死・再生所見が特徴的な筋病理所見に基づいた免疫介在性壊死性ミオパチー (immune-mediated necrotizing myopathy, IMNM) やアミノアシルtRNA合成酵素に対する自己抗体が陽性となる抗合成酵素症候群が筋病理診断の病型として加わった。疾患概念の変遷や自己抗体の発見から、筋炎の中にはIMNM、抗合成酵素症候群、皮膚筋炎の代表的な病型が存在する。IMNMでは抗signal recognition particle (SRP) 抗体と抗3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase (HMGCR) 抗体の測定が重要である。

「筋炎の統合的診断研究」ではIMNMにおいて40%で抗SRP抗体、25%で抗HMGCR抗体が検出された。わずかな例外を除き、両者が同一の患者血清中に存在することはなく、互いに独立した血清マーカーである。抗SRP抗体陽性例と抗HMGCR抗体陽性例は基本的には同様の臨床的特徴を有するものの、一般的には抗SRP抗体陽性例の方が抗HMGCR抗体陽性例に比べて重篤な症例が多く、免疫治療に対する反応も悪く治療抵抗性の場合が多い。

慢性型IMNMは平均発症年齢が若く、筋力低下がより重篤で、筋萎縮を高頻度に認める。筋萎縮は肩甲帯を中心とした体幹に顕著であり、一見すると顔面肩甲上腕型筋ジストロフィーに類似する。抗SRP抗体や抗HMGCR抗体の測定が行われず適切な免疫療法を行わない場合には筋力低下は進行し、重い障害を残す可能性がある。治療可能な筋疾患を見逃さないためにも、小児期から高齢者まであらゆる年齢層において、血清クレアチンキナーゼが1,000 IU/Lを超えるミオパチーの場合には自己抗体測定を考慮すべきである。

【略歴】

1993年 慶應義塾大学内科学教室入局
 1997年 慶應義塾大学医学部助手
 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)
 2019年 慶應義塾大学准教授(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: 重症筋無力症, 炎症性筋疾患, 免疫チェックポイント阻害薬による
 免疫関連有害事象
 受賞:
 2006年 慶應医学三四会奨励賞
 2009年 内科学会奨励賞
 2014年 日本神経免疫学会創世賞
 2016年 日本神経治療学会活動賞

α-シヌクレイン研究の現状と未来 -up to date-

座長：岩坪 威 東京大学大学院医学系神経病理学
小野賢二郎 昭和大学医学部内科学講座 脳神経内科学部門

〈ねらい〉

レビー小体型認知症やパーキンソン病をはじめとするαシヌクレインパチーの病態におけるαシヌクレインの役割が少しずつ明らかになるに伴い、αシヌクレインをターゲットにしたバイオマーカーと疾患修飾療法開発の研究も全世界で精力的に行われている。本シンポジウムでは上記に関するαシヌクレイン研究の現状を共有し、将来の展望および今後の解決すべき課題に関して再考したい。

S-51-1 αシヌクレイン：Lewy小体における同定と病的意義

○岩坪 威

東京大学大学院医学系研究科 神経病理学

αシヌクレインは1988年Schellerらにより、シナプス伝達に関与するタンパク質の探索の過程で、シビレエイの電気器官のコリン性シナプス小胞画分に対する抗血清が認識するタンパク質として単離された。その局在はシナプス前末端および核膜とされ、これがシヌクレイン(syn+ nuclein)の語源となったが、その後の研究では核には存在しないか少量であり、シナプス前末端に豊富であると考えられている。αシヌクレインは脳可溶タンパク質の約0.1%を占める豊富なタンパク質で、140アミノ酸からなり、N末端側にはKTKEGVを基本モチーフとする不完全な7回繰り返し配列が存在し、この配列を介してシナプス小胞に結合することが予想されてきた。αシヌクレインノックアウト (KO) マウスは生育や行動に顕著な異常を示さず、ドパミンの放出と取り込みに微細な異常を呈した。ホモログであるβシヌクレインとの二重KOマウスでも異常は軽微であることから、αシヌクレインはシナプス前末端においてシナプス小胞の放出やリサイクリング、成熟過程に作用するが、単独でシナプス機能に不可欠な分子ではないと考えられた。αシヌクレインとパーキンソン病 (PD) の関係は、1997年、常染色体優性遺伝性の家族性PDの病因遺伝子としてαシヌクレインが同定されたことに遡る。まもなく孤発性のPD、レビー小体型認知症 (DLB) 脳においても、αシヌクレインがレビー小体の主要構成タンパク質であること、蓄積αシヌクレインはSer129において高度にリン酸化されていることが示され、広くPD、DLBの病因に関わるものと考えられるに至った。家族性PD、DLBでA53Tをはじめとする幾つかのミスセンス変異と遺伝子重複が報告されており、優性遺伝性の発症様式を考え合わせると、αシヌクレインのgain of toxic function効果が病因に関わるものと考えられている。特にαシヌクレインの家族性変異はその凝集を促進すること、また近年凝集αシヌクレインが蓄積病変の伝播に関わることが示され、αシヌクレインを主成分とする凝集体、あるいはその中間産物であるオリゴマーの形成が神経細胞死を引き起こすとの考え方が有力である。本講演ではαシヌクレイン同定の研究史を振り返りつつ、αシヌクレイン蓄積を生じるもう1つの主要な家族性PD病因遺伝子であるLRRK2との関係についても考察してみたい。

【略歴】

昭和59年 東京大学医学部卒業
昭和61年 東京大学神経内科入局
国立水戸病院、日本赤十字社医療センター、東京都老人医療センターを経て
平成元年 東京大学医学部脳研病理 助手
平成10年 東京大学大学院薬学系研究科・臨床薬学教室 教授
平成19年 東京大学大学院医学系研究科・神経病理学分野 教授、J-ADNI 主任研究者
専門：神経病理学 (アルツハイマー病・パーキンソン病の分子病態)、アルツハイマー病治療薬開発に関する研究
主な受賞 2004年度日本神経学会賞、MetLife Foundation 2008 Award for Medical Research, Alzheimer's Association Henry Wisniewski Lifetime Achievement Award 2010、2011年 ベルツ賞2等賞、2012 Potamkin Prize for Research in Pick's, Alzheimer's Disease and Related Diseases、第10回高峰記念第一三共賞

9月2日 (水) 10:45 ~ 12:15

第06会場(岡山コンベンションセンター 2F レセプションホール)

S-51-2 α シヌクレイン凝集の動的観察○小野賢二郎¹、中山 隆宏²¹昭和大学医学部内科学講座 脳神経内科、²金沢大学新学術創成研究機構ナノ生命科学研究所

アミロイド形成タンパク質の構造ダイナミクスと症状/表現型との相関関係が様々な神経疾患で注目されている。高速原子間力顕微鏡(HS-AFM)は、アミロイド形成タンパク質の構造ダイナミクスを明らかにする強力なツールであり、我々は以前にアミロイド β 凝集体の構造ダイナミクスを直接可視化することを報告した。HS-AFMは、液体中でナノメートルスケールの解像度で動的過程を捉え、凝集経路の過程で個々の凝集体を精製することなく、単一の凝集レベルで構造とその変化を観察できる。今回、我々は、パーキンソン病、レビー小体型認知症、多系統萎縮などの α -シヌクレインノパチーの病態蛋白である α -シヌクレイン(α S)凝集をHS-AFMを用いて観察した。

α S線維は厚さ約10 nmであり、単量体 α S添加後に生成された個々の線維の構造は元の線維と同じであり、成長速度が単一線維の両端で異なる伸長様式を示した。いくつかの線維は断片化されたが、それでも線維は伸長を続けた。

α -シヌクレイン線維の成長様式は、様々なアミロイドタンパク質の凝集経路で受け入れられている自己鋳型複製モデルと一致することが示された。HS-AFMを用いた観察システムは、 α S凝集の促進および阻害剤の特性評価に使用できると考えられる。

【略歴】

1997年 昭和大学医学部卒業
2002年 金沢大学大学院医学系研究科博士課程修了
2007年 カリフォルニア大学ロサンゼルス校神経学教室博士研究員
2011年 金沢大学附属病院神経内科講師
2014年 金沢大学附属病院神経内科臨床准教授
2015年 昭和大学医学部内科学講座脳神経内科学部門教授、診療科長

受賞

2013年 金沢大学十全医学賞
2015年 日本神経学会賞(学術研究部門)
2016年 日本神経化学会優秀賞、日本医師会医学研究奨励賞
2017年 日本神経治療学会賞(学術賞)、東京都医師会医学研究奨励賞
2018年 第11回風戸賞(風戸研究奨励会)

S-51-3 バイオマーカーとしての α シヌクレイン○佐藤 克也¹、佐野 和憲²¹長崎大学医歯薬学総合研究科医療科学専攻保健科学分野(脳神経内科学専攻)、²福岡大学薬学部生体機能制御学

α -シヌクレイン蛋白は従来、細胞内蛋白としてのみ存在すると考えられており、 α -シヌクレイン蛋白はモノマーからオリゴマー、そして α -シヌクレイン蛋白ファイブリル線維といった多量体に凝集していくが、近年、早期中間体である α -シヌクレイン蛋白オリゴマーの毒性が α -シヌクレイン蛋白ファイブリル線維より強いとされている。さらに最近では異常化及び凝集化した細胞外 α -シヌクレイン蛋白の生理的機能や凝集動態に関与するシヌクレインノパチーにおける病態との関係が注目されている。

最近、パーキンソン病やレビー小体型認知症で脳脊髄液中 α -シヌクレイン蛋白濃度が有意に減少している一方、パーキンソン病で α -シヌクレイン蛋白オリゴマー濃度が上昇していることも報告されている。

徳田らはパーキンソン病患者における脳脊髄液中の α -シヌクレイン蛋白が低下し、同一検体で α -シヌクレイン蛋白オリゴマー濃度が上昇していることを報告されている。その後多くの海外の研究機関が大規模研究にてアルツハイマー病患者群とパーキンソン病患者群とレビー小体型認知症群で脳脊髄液中の α -シヌクレイン蛋白とそのオリゴマーの測定を行い、同様の結果を示している。

我々が2011年プリオン病で極めて微量な異常プリオン蛋白を試験管内増幅する法"Real-time quaking-induced conversion (RT-QUIC) 法"を開発し、このRT-QUIC法を α -シヌクレイン蛋白に応用し、パーキンソン病で α -シヌクレイン蛋白オリゴマー濃度が上昇していることを証明した。さらに池中らはプリオン病で開発した極めて微量な異常プリオン蛋白を試験管内増幅する法を応用した方法である"HANABI法"を用い、パーキンソン病で α -シヌクレイン蛋白オリゴマー濃度が上昇していることを証明し、さらにパーキンソン病の進行と共に α -シヌクレイン蛋白オリゴマー濃度が上昇する事を証明した。

今後シヌクレインノパチーは大規模研究を行い、これらのバイオマーカーとの相関関係をみる必要性があり、シヌクレインノパチーによる各病気での分類では単一のバイオマーカーではなく複数のバイオマーカーを利用する必要性があると考えられる。

【略歴】

1995年 長崎大学医学部卒業
1995-1996年 長崎大学医学部附属病院・北九州市立八幡病院・長崎原爆病院にて研修
1997年 長崎県離島医療組合富江病院勤務
1998-2002年 東北大学大学院講座病態神経講座 大学院
2002-2005年 長崎大学医学部 第一内科 神経グループ 客員研究生
2006年 長崎大学医学部・歯学部附属病院 へきち病院再生支援・教育機構・助教
2007-2009年 長崎大学医学部 第一内科 神経グループ助教
2009-2015年 長崎大学医歯薬学研究科 感染分子 講師・准教授
2015年一 長崎大学医歯薬学研究科 教授 現職
(旧運動障害リハビリテーション学講座・教授)

S-51-4 治療標的としての α シヌクレイン

○望月 秀樹

大阪大学病院 神経内科学

免疫療法に関してはAlzheimer病 (AD) が10年以上先行しているがParkinson病 (PD) でも有望な治療法として考えられる。その理論背景としてはやはり α synuclein (α syn) のプリオン仮説になる。 α syn凝集体に対して免疫反応を惹起し、ブロックすることで α syn凝集体が新たに神経細胞へと伝播する事を阻止し、PDの進行を抑制する治療戦略となる。 α synがターゲットである為、PDと同様に α synが原因と考えられるLewy小体病、多系統萎縮症 (MSA) といった α synucleinopathyといわれる疾患群にも応用可能である。現在世界中で、 α synに対する抗体、ワクチン、核酸医薬品が開発されている。しかし、仮に発症前に蛋白の異常凝集が確認し、診断できたとしても、症状が出現していないので倫理上そこでの治療介入を行うことは困難である。我々は、高脂血症と脳卒中の関係と同じように考えて、例えばPDでは、発症前に α synの凝集・蓄積が確認された状態を「 α synuclein dysregulation disease」と別の病名をつけ疾患として確立し、診断、治療することを提案した。この状態で治療介入できれば、PDなど神経変性疾患の発症を将来治療することができると考えられる (Mochizuki et al. Neurochem Int. 2018)。

【略歴】

1985年 順天堂大学卒業
 1995年 6月 順天堂大学脳神経内科 助手
 1996年 7月 米国, NIH, NINDS留学 (visiting associate)
 2005年10月 順天堂大学脳神経内科助教授、
 2009年 7月 北里大学神経内科学 教授
 2011年 9月 大阪大学大学院医学研究科 神経内科学 教授
 2012年 4月 大阪大学大学附属病院 遺伝子診療部 部長併任
 2016年 4月 大阪大学附属病院 ストローク・センター長併任
 2019年11月 大阪大学大学附属病院 リハビリテーション部 部長併任

2018-現在 Editorial Board Member: Movement Disorders
 2018-現在 Editorial Board Member: Journal of Neural Transmission
 2016-現在 Editorial Board Member: Scientific Report
 2013-現在 Editorial Board Member: Journal of Neurotherapeutics

神経感染症、新たな時代

座長：原 英夫 佐賀大学医学部内科学講座神経内科
三浦 義治 都立駒込病院脳神経内科

〈ねらい〉

神経感染症は以前から診断や治療法に苦渋する症例が多かった。医療の進歩に伴い新たな検査法が開発され、診断が困難だった非典型例の症例が診断できるようになっている。このシンポジウムでは典型例を数例紹介し、その際に重要な鑑別疾患を挙げる。典型例を踏まえ、非典型例やその疾患以外の疾患を診断および治療するポイントを説明する。

S-52-1 神経感染症におけるUp to date

○亀井 聡

上尾中央総合病院 脳神経内科



髄膜炎・脳炎は、早期の適切な治療が転帰の上から重要であるNeurological Emergencyとして位置づけられている。髄膜炎・脳炎の動向として、①細菌性髄膜炎、②真菌性髄膜炎、③単純ヘルペス脳炎および④自己免疫性脳炎について概説する。

- ①診療ガイドラインは2014年に改定された。本邦では年間約1500人の発生と推定されていたが、ヘモフィルスb型インフルエンザ菌(Hib)や肺炎球菌に対するワクチン定期接種開始後、小児を中心に発症数は大きく減少した。一方、補体タンパク質C5に対する終末補体阻害剤エクリズマブが開発され最近承認された。本薬は血液疾患の他、重症筋無力症(MG)の治療薬として認可されている。本薬は、終末補体複合体C5b-9産生を抑制することにより神経筋接合部における運動終板の破壊を抑制する。本薬使用により髄膜炎菌をはじめとする莢膜形成細菌による感染症を発症しやすくなる。特に、髄膜炎菌感染症の発生率を1000~2000倍増加させることが知られており、本剤投与開始前に髄膜炎菌に対するワクチンを接種することが必要である。髄膜炎菌感染を発症した場合には、セフォタキシムまたはセフトリアキソンが必要となる。
- ②診療ガイドラインは2014年の改定された。アスペルギルスや接合菌性髄膜炎では脳梗塞を含む脳血管障害を併発しやすく、その対応に留意する。
- ③診療ガイドラインは2014年に改定され、入院6時間以内にアシクロビルの点滴を開始することが推奨され、またアシクロビルが奏功しない場合、フォスカルネットへの変更が推奨された。最近、本症の約2割で抗NMDA受容体脳炎の併発が知られてきており、再燃時や非定型症候の場合には、自己抗体脳炎の併発を考慮する必要がある。
- ④本症では多くの新規の抗神経抗体が報告され、その病像も明らかになり、新たな治療指針も公表されてきている。

【略歴】

●職歴：

昭和55年6月	日本大学医学部神経学教室入局
昭和61年10月~63年1月	米国エモリー大学およびCDCに留学。
平成9年3月~平成14年2月	日本大学医学部神経内科 講師
平成14年3月~平成19年3月	日本大学医学部内科学系神経内科学分野 助教授
平成19年4月~平成22年2月	同上 准教授
平成22年3月~平成31年3月	同上 主任教授
平成31年4月~現在	同上 教授 上尾中央総合病院 神経感染症センター センター長

●主要所属学会：

日本神経学会(名誉会員・前理事・代議員・編集委員会委員・広報委員会幹事)、日本神経治療学会(理事・評議員・治療指針作成委員会委員・医療保険委員会委員)、日本神経感染症学会(特別功労会員・前理事長)、日本薬物脳波学会(理事・評議員)

●診療ガイドライン作成委員・委員長

単純ヘルペス脳炎(日本神経治療学会・日本神経学会・日本神経感染症学会の3学会合同・2012-2019年作成委員会委員長)、細菌性髄膜炎(日本神経治療学会・日本神経学会・日本神経感染症学会の3学会合同・2011-2019年作成委員会委員長)

●その他活動：

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構専門委員

S-52-2 本邦における進行性多巣性白質脳症患者の集計研究と診療体制整備



○三浦 義治

都立駒込病院 脳神経内科

本邦における進行性多巣性白質脳症患者の集計研究は、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) プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班PML分科会を中心に行われてきた。その疫学調査は2010年以降は3期に分類される。①第一期(2010年-2016年1月):国立感染症研究所(西條先生、中道先生)での髄液JCVPOR検査受付時の臨床調査票を中心として都立駒込病院脳神経内科セカンドオピニオン外来・電話(FAX)相談、PML情報センター(駒込病院内)へのメール相談(PML診断等医師からの相談対応、メフロキン治療相談対応、患者・家族からの相談対応、製薬会社からの相談対応)を中心に行った。②第二期(2016.1-2018.3)より効率的なPML発症症例疫学調査を目的として2016年1月よりPMLサーベイランス委員会を組織し、事務局を駒込病院に設置し、PMLサーベイランス委員会会議検討による症例調査登録システムが行われた。③第三期(2018.4):駒込病院事務局を中心に症例登録して情報収集を行い、自治医科大学公衆衛生学部門で登録データ解析を行う新システムとなった。この際調査票の改訂、自治医科大学を含めた4施設の連携強化を行った。上記第三期の新システムにて214件の事務局登録がなされ(PML疑い症例を含む)、PMLサーベイランス委員会会議判定後の疫学解析は75症例(うちPMLの診断は36例)となった。本年も引き続きPMLサーベイランス委員会を開催し、PML疑い症例の検討を行い、追加の解析を行ってゆく予定である。

また、駒込病院-国立感染症研究所ウイルス第二部間で血清抗JCV抗体測定研究が始まっており、今後のサーベイランス検討やPML疑い症例への応用も検討中である。また近年ではPML患者を継続治療目的に駒込病院へ転院受け入れする診療体制を開始しており、PML診療体制の強化にも取り組んでいる。これらの症例を交えて発表する。

【略歴】

平成 4年 東京医科歯科大学医学部医学科卒業
東京医科歯科大学医学部附属病院神経内科医員勤務
平成 5年 東京都立広尾病院循環器科勤務
長野県厚生連鹿教湯病院内科勤務
平成 6年 東京都立駒込病院神経内科勤務
平成 7年 茨城県厚生連土浦協同病院神経内科勤務
平成 9年 東京医科歯科大学医学部神経内科医員勤務
平成10年 東京医科歯科大学医学系研究科大学院入学
平成14年 同修了
平成14年 東京都立墨東病院神経内科勤務
平成15年 東北大学大学院医学系研究科生体防御学講座微生物学分野研究員
平成16年 京都大学ウイルス研究所感染病態研究領域研究員
同助手
平成19年 同助教
平成20年 埼玉県総合リハビリテーションセンター神経内科医長
平成21年 茨城県厚生連土浦協同病院神経内科科長
平成23年10月 がん・感染症センター都立駒込病院脳神経内科医長
平成24年5月より 同診療科責任医長

S-52-3 プリオン病



○浜口 毅¹、山田 正仁²

¹金沢大学病院 脳神経内科、²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やEU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るが、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、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77.8%、特異度98.5%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、まだ臨床的に有用かどうかは不明である。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ンク型とブランク型に分けられ、非ブランク型はsCJD典型例と同様の特徴を有するが、ブランク型は経過が遅く、脳波上の周期性同期性放電を認めない例が多い。ブランク型硬膜移植後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。MMiK型CJDの頭部MRIでは両側視床に異常信号を認める特徴があり、今後MMiK型CJDの診断マーカーとなる可能性がある。

【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β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-52-4 HTLV-1 関連脊髄症と
HTLV-1 炎症の広がり

○松浦 英治

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 脳神経内
科・老年病学

1985年、鹿児島大学病院に入院していた痙性脊髄麻痺患者の髄液にATL様細胞が認められた。これを契機に鹿児島に多い原因不明の痙性脊髄麻痺の原因が明らかとなり翌年納らによりHTLV-1関連脊髄症; HAMという疾患概念が提唱された。その後、HTLV-1との関連が疑われた様々な疾患が報告され始めた。ブドウ膜炎とHTLV-1の関連が明らかとなっているが、現在まで肺疾患やシェーグレン症候群との関連は強く示唆されてきた。さらに多発筋炎や封入体筋炎などの炎症性筋疾患などとの関連も当初より指摘されている。HTLV-1はヒト生体内では主にCD4陽性リンパ球に感染しているものの、末梢血中のCD4陽性リンパ球からウイルス蛋白が検出されない。どこでウイルス蛋白を発現し、どこで増殖するのか、感染していない神経系細胞が何故障害されるのか、など炎症の病態は明らかでない点が多い。近年新しい手法によりHTLV-1ウイルス蛋白であるTax蛋白に特異的な細胞障害性CD8陽性Tリンパ球 (HTLV-1 tax-specific CTL) を可視化することに成功し、加えてHTLV-1発現蛋白も病理学的に検出することが可能となったことで、病巣における炎症の詳細が明らかとなってきた。類縁疾患においても同じような炎症が起こっている可能性は高い。しかし、類似した炎症所見のある大脳でなぜ症状が認められないのか、脊髄の広範囲の炎症でなぜ側索の脱髄が顕著なのか、なぜ輸血後・移植後感染で炎症が (HAMが) 発症しやすいのかなどHTLV-1の引き起こす炎症はいまだに検討されねばならない点が多い。本発表ではこれらの報告を通じ未解決の問題について述べる。

【略歴】

1994年 3月 鹿児島大学医学部卒業 第三内科入局 (研修医) 鹿児島大学
大学院
1996年 6月 大分県立病院神経内科主任医師
2000年 3月 鹿児島大学大学院修了 博士 (医学)
2000年 7月 曾於部医師会立有明病院内科部長
2003年 7月 鹿児島大学医学部歯学部付属病院神経内科医員
2004年 7月 鹿児島大学大学院難治性ウイルス病態制御研究センター
2007年 6月 米國NIH/NINDS, 神経免疫学部門 客員研究員
2010年10月 鹿児島大学大学院神経内科・老年病学助教
2014年 3月 同講師
2017年 8月 同准教授

日本内科学会 (認定医・指導医)、日本神経学会 (専門医・代議員)、日本老年
医学会 (専門医・代議員)、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HTLV-1学会 (評議員)、日本エイズ学会、日本神経治療学会、
日本神経病理学会、日本末梢神経学会、日本医師会認定産業医

S-52-5 神経梅毒の現況と治療



○原 英夫

佐賀大学病院 神経内科

梅毒は梅毒トレポネーマ感染によるsexually transmitted diseasesの1つで、1960年代半ばに流行が見られ1987年にピークを迎えた後減少傾向にあったが、2013年には1200例を超え、2018年には6923例と再び増加している。男性は依然として20代から40代の幅広い年齢層が罹患し、女性は20代前半の患者が多い。早期顕症梅毒から潜伏期を経て、感染後数年を経過した晩期顕症梅毒では無治療の場合、約1/3で晩期症状が起こってくる。皮膚や筋肉、骨などに非特異的肉芽腫様病変 (ゴム腫) が生じ、進行性の大動脈拡張を主体とする心血管梅毒や、進行麻痺、脊髄痙等々に代表される神経梅毒に進展する。神経梅毒は、無症候型、髄膜血管型、実質型に分類される。最近では辺縁系脳炎様神経梅毒の症例も報告されており、他の辺縁系脳炎との鑑別が難しい場合がある。ここでは神経梅毒の診断プロセス、治療法などを解説する。

【略歴】

1983年 3月 九州大学医学部卒業、同神経内科入局
1986年 4月 九州大学大学院医学系研究科博士課程入学
1987年 8月 カナダ・トロント大学オンタリオ癌研究所に留学
1992年 6月 九州大学医学部神経内科助手
1998年 7月 九州大学医学部神経内科講師
1999年12月 国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第六部長
2004年 3月 国立長寿医療センター研究所血管性痴呆研究部長
2007年 1月 藤田保健衛生大学医学部神経内科准教授
2009年 4月 佐賀大学医学部内科学講座准教授 (神経内科)
2011年11月 佐賀大学医学部内科学講座教授
2015年 4月 佐賀大学医学部附属病院薬剤部長併任
2015年10月 佐賀大学医学部長 (~2019年9月末まで)

S-52-6 次世代シーケンサーを活用
した神経感染症のショット
ガンメタゲノム解析

一般演題
から採用



○崎山 佑介、吉村 明子、
湯地 美佳、安藤 匡宏、平松 有、
田代 雄一、樋口雄二郎、荒田 仁、
松浦 英治、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

【目的】次世代シーケンサー (Next Generation Sequencing: NGS) によるショットガンメタゲノム解析は偏見なく網羅的に検体に含まれる核酸を検出する技術である。しかしながらコストが高く、迅速性の面でも改善の余地があり、神経感染症の1次スクリーニングとして活用するにはハードルが高い。我々は、難治かつ診断困難な感染症を対象にしたショットガンメタゲノム解析に焦点を当て神経感染症分野の発展に貢献する。【方法】2013年から現在までの7年間、原因が特定されていない脳炎脳症を中心に、脳、髄液、その他の対象サンプルから核酸を抽出し、NGS (イルミナ社: Miseq®) を利用して塩基配列をダイレクトかつ網羅的に解読した。得られたデータからヒト由来の塩基配列を除去して、既知の微生物ゲノムとの相同性を検索した。【結果】22例の症例を対象に、脳16件、髄液5件、皮膚滲出液1件を解析した結果、古細菌による脳脊髄炎が2例 (高度好塩菌のハロバクテリウム目を検出)、肉芽腫性アメーバ脳炎が1例 (*Balamuthia Mandrillaris*を検出)、EBウイルス陽性びまん性大細胞型B細胞リンパ腫が1例 (EBウイルスを検出)、好酸球性肉芽腫性多発血管炎に合併した皮膚非結核性抗酸菌症が1例 (*Mycobacterium chelonae*を検出)、進行性多巣性白質脳症が1例 (JC polyomavirusを検出)、本邦初のBウイルス感染症が1例 (Macacice alphaherpesvirus 1を検出)、以上の診断に貢献した。【考察】解析した22例のうち7例に原因が特定された。その多くが想定外の生物種やウイルスであり、この網羅性が本解析法の強みである。一方で、病原生物が検出されなかったケースは、のちに抗MOG抗体陽性脳炎など感染症以外の診断に至っていた。この点からも本解析法は感染症のスクリーニングとして有用であった。【結論】NGSによるショットガンメタゲノム解析は神経感染症の強力な診断ツールである。

【略歴】

平成14年 3月 鹿児島大学医学部卒業
同年 5月 鹿児島大学神経内科(旧3内科)入局
平成16年11月 国立病院機構沖縄病院神経内科
平成19年 4月 鹿児島大学神経内科
平成23年 7月 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 博士授与
平成25年 7月 恒心会おぐら病院神経内科部長
平成27年 7月 鹿児島大学神経内科
平成29年 4月 鹿児島大学病院 脳神経内科 助教

学会

日本神経学会専門医・指導医
日本内科学会総合内科専門医・指導医
日本神経感染症学会評議員
日本人類遺伝学会
日本ミトコンドリア病学会

パーキンソン病の摂食嚥下障害対策

座長：山本 敏之 国立精神・神経医療研究センター
脳神経内科
木村百合香 東京都保健医療公社荏原病院耳鼻
咽喉科

〈ねらい〉

パーキンソン病の摂食嚥下障害は予後や生活の質に関わる重要な合併症であるが、早期に診断しても、服薬調整、摂食嚥下リハビリテーション、外科手術といった治療選択肢の、いづれを選ぶべきか、対応に苦慮することが多い。本シンポジウムでは、パーキンソン病の摂食嚥下障害をテーマに、最新の知見を解説する。まず脳神経内科医が、パーキンソン病の摂食嚥下障害の病態を示し、摂食嚥下障害が治療に及ぼす影響を解説する。そして、耳鼻咽喉科医が、嚥下造影検査や嚥下内視鏡による評価法を示し、重度の摂食嚥下障害に対する嚥下機能改善術や誤嚥防止術の適応を解説する。リハビリテーション医が病態に応じた食形態の調整や摂食嚥下リハビリテーションについて解説する。パーキンソン病の摂食嚥下障害に対する理解を深め、明日の臨床に役立たせることが本シンポジウムの狙いで、脳神経内科医だけでなく、すべての医療従事者を対象とした企画である。

S-53-1 パーキンソン病の摂食嚥下障害の問題



○山本 敏之

国立精神・神経医療研究センター病院脳神経内科

パーキンソン病の摂食嚥下障害は、(1) 運動症状が重症であるほど、嚥下は悪い傾向にあるが、Hoehn & Yahr分類や罹病期間と必ずしも相関しない、(2) ささまざまなタイプの嚥下障害を合併し、錐体外路徴候だけが原因ではない、(3) 不顕性誤嚥が多く、自覚に乏しいなどの特徴がある。パーキンソン病の診療においては、ADLやQOLに影響する摂食嚥下障害の合併を早期に発見し、対処することが重要である。一般に、摂食嚥下障害をもたらす臨床的な問題には、誤嚥性肺炎、栄養失調、窒息などがある。摂食嚥下障害を合併したパーキンソン病患者はこれらのリスクだけでなく、服薬困難による運動症状の悪化・変動も明らかになってきた。すなわち、摂食嚥下障害のためにL-dopaの服薬が困難、あるいは不確実になるために、運動症状が悪化・変動する状態である。抗パーキンソン病薬の進歩によって、内服薬だけでなく、ドパミンアゴニストの貼布剤や注射製剤など、治療の選択肢は増えたが、L-dopaと同等の効果が期待できる貼布剤や持続的な効果を期待できる注射製剤はまだなく、パーキンソン病治療の軸となるのはL-dopaの服薬である。摂食嚥下障害がある患者には抗パーキンソン病薬を胃瘻から投与方法やレボドパ・カルビドパ水和物の経腸投与方法が、運動症状の改善に有効な場合がある。摂食嚥下障害のために運動症状が悪化・変動している状態と、薬剤の効果が乏しくなった進行期とを混同しないようにする。摂食嚥下障害を合併したパーキンソン病患者では、誤嚥性肺炎の治療にも苦慮する。誤嚥性肺炎を発症した場合、新たな誤嚥を避けるため内服薬が中断されることがあるが、末梢点滴でレボドパを投与方法でも、半減期が短く、かつ十分量を入れることができない。また、ドパミンアゴニストを貼付しても、L-dopaと同等の効果は得られない。誤嚥性肺炎を治療している間に運動症状や栄養状態が悪化し、肺炎治療後も元のADLに戻らないことが多い。短期間のうちに体重が減少したパーキンソン病患者が誤嚥性肺炎を発症した場合には、摂食嚥下障害を合併していると考え、早い時期に胃瘻造設を検討する。胃瘻造設によって栄養管理できるようになり、また確実な投薬で運動症状の改善も見込める。しかしながら、パーキンソン病の摂食嚥下障害の原因は、錐体外路徴候だけではないため、胃瘻造設後も改善するとは限らないことに留意する。

【略歴】

1996年 札幌医科大学医学部卒業。
1996年～1999年 札幌医科大学附属病院神経内科医局所属。
1999年～2000年 国立精神・神経医療研究センター病院脳神経内科レジデント。
2000年～2013年 国立精神・神経医療研究センター病院脳神経内科医師。
2004年～2005年 米国ジョンスホプキンス大学リハビリ理学教室留学。
2006年～2010年 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科修士、医学博士。
2014年～現在 国立精神・神経医療研究センター病院脳神経内科医長。
2017年～現在 国立精神・神経医療研究センター嚥下障害リサーチセンター長。

【主な学会活動】

日本神経学会神経内科専門医・指導医・代議員、日本内科学会認定医・指導医、日本摂食嚥下リハビリテーション学会認定士・評議員・学会誌編集委員、日本嚥下医学会評議員、難病嚥下研究会代表世話人。

【分担研究者】

精神・神経疾患開発費「筋ジストロフィーの臨床開発促進を目指した臨床研究」班、精神・神経疾患開発費「運動障害疾患における疾患進展予測に基づく先制的包括医療モデル構築」班

【診療ガイドライン委員】

デュシェンヌ型筋ジストロフィー、進行性核上性麻痺/皮質基底核変性症、筋強直性ジストロフィー

9月2日(水) 10:45 ~ 12:15

第12会場(岡山国際交流センター 8F イベントホール)

S-53-2 パーキンソン病の嚥下機能評価 Up to Date

○木村百合香^{1,2,3}

¹東京都保健医療公社 荏原病院 耳鼻咽喉科、
²国立精神・神経医療研究センター 嚥下障害リサーチセンター、
³昭和大学 医学部 耳鼻咽喉科学講座

パーキンソン病において、嚥下障害はほぼ必発であり、誤嚥性肺炎は重要な予後因子である。一方、嚥下機能の程度は必ずしも重症度や臨床症状と相関せず、また病態も多彩である。先行期では、認知機能障害や幻視に対する環境調整が必要となり、口腔期の障害に対しては、錐体外路症候に起因する場合はL-DOPAなどの抗パーキンソン薬が有用である。咽頭期に関しては、迷走神経喉頭枝や上喉頭神経の内枝の障害が喉頭挙上障害や食道入口部の開大不全、咽頭頭知覚の低下による不顕性誤嚥などを引き起こすが、L-DOPAの効果が限定的とされる。したがって、ひとことで嚥下障害といっても、病態に基づいた対応が求められる。

われわれ耳鼻咽喉科医は、「嚥下障害」という漠然とした症候から、口腔から食道という解剖学的な食物の通過経路としての側面と、入力から出力、中枢神経から筋に至るまでの神経学的な側面の両面からアプローチし、病態を評価することが可能である。特に嚥下内視鏡検査は、耳鼻咽喉科医が日常診療で駆使する喉頭ファイバーを用いた検査で、嚥下障害診療ガイドライン2018年版(日本耳鼻咽喉科学会編)では、嚥下障害への基本的対応をアルゴリズム化し、嚥下内視鏡検査の評価の結果を中心とした対応基準を示している。器質的な疾患の有無に加え、咽頭頭の運動機能の評価、ピオクタンニン水・色付きゼリーなどを経口的に摂食・嚥下した状態をリアルタイムに観察する方法で、主に咽頭期嚥下運動の評価が可能である。誤嚥の検出率は、嚥下造影検査との一致率が90%以上と遜色ない感度とされている。咽頭頭の鼻咽腔閉鎖機能、咽頭麻痺や喉頭麻痺、咽頭頭の不随意運動の有無、咽頭頭の唾液貯留や咽頭頭の感覚機能の評価、ホワイトアウトの有無や程度、早期咽頭流入の有無、嚥下反射の惹起のタイミング、咽頭残留の有無などを評価する。兵頭らは、①喉頭蓋谷や梨状陥凹の唾液貯留の程度、②咳反射・声門閉鎖反射の惹起性、③嚥下反射の惹起性、④着色水嚥下後の咽頭クリアランスの4項目について4段階で点数化するスコア評価法を報告している。この評価法は、簡便で検者間のスコアの一致率も高く、情報の共有や経口摂取の可否の判断、および障害の経時的な変化の比較に有用である

本シンポジウムでは、嚥下内視鏡検査を中心とした耳鼻咽喉科医による嚥下機能評価の実際を紹介する。明日からのパーキンソン病の連携診療に役立てていただきたい。

【略歴】

平成10年3月 東京医科歯科大学医学部医学科卒業
平成10年5月 東京医科歯科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科入局
平成15年7月 東京都老人医療センター耳鼻咽喉科 医員
平成21年4月 東京都健康長寿医療センター 医長
平成27年9月 昭和大学医学部耳鼻咽喉科学講座 准教授
平成29年4月 東京都保健医療公社荏原病院 耳鼻咽喉科医長 現在に至る
資格：医学博士(東京医科歯科大学、平成20年)
日本耳鼻咽喉科学会専門医、指導医
日本気管食道科学会専門医
がん治療認定医
所属学会：日本耳鼻咽喉科学会(学術委員)、日本気管食道科学会(評議員)、
日本嚥下医学会(評議員)、日本老年医学会、日本喉頭科学会、
日本口腔咽頭科学会、日本摂食嚥下リハビリテーション学会、他

S-53-3 パーキンソン病の摂食嚥下リハビリテーション update



○西田 大輔

国立精神・神経医療研究センター 身体リハビリテーション科

リハビリテーションは障害に向き合う医学医療であり、WHOの提唱する国際生活機能分類(ICF)で示されるように障害と生活機能は階層構造を認めている。すなわち機能、活動、参加という3層において障害を層別に概観し、その各層にアプローチを行う。リハビリテーション訓練において障害の評価、評価に基づいた予後予測を行い、リハビリテーション訓練プログラム策定、実施を行い、一定期間で再評価・策定・訓練を行う。

パーキンソン病の摂食・嚥下機能障害のリハビリテーションは機能維持・改善を目指す。障害は嚥下の5相モデルで考えると、先行期・口腔準備期・口腔期・咽頭期・食道期に分類されるが、全ての相において障害される。その評価法はスクリーニング法としてSDQといった質問紙法、反復唾液嚥下試験や改訂水飲み試験といった嚥下スクリーニング法がある。さらに詳細な評価として嚥下造影、嚥下内視鏡があり、標準的な嚥下評価となっている。機能障害に対する訓練法は口腔期に対して舌の運動訓練、シャキアなどの運動訓練や集中プログラムであるLee Silverman Voice Treatment (LSVT-LOUD)、リズム障害に対してメトロノームを用いた訓練なども行われている。

機能障害の訓練に加えて重要なのが活動に関わる障害の是正で、食形態の調整と姿勢のコントロールである。食形態は水分のとりみの度合い、食事形態の状態(ゼリー・ペースト・ソフト・きざみ・かゆ・軟飯など)を病態評価に合わせることである。体位はリクライニングの角度調整、頸部の屈曲、回旋を用いて咽頭機能の低下をはじめとした状態を補う。

パーキンソン病の嚥下訓練に限らず、摂食・嚥下機能訓練には大規模な母集団によるエビデンスの構築が不十分である。これは各疾患において個別性が高いことが考えられ、層別化した検証が必要と考えられる。

パーキンソン病の摂食・嚥下リハビリテーションは機能障害への訓練も重要であるが、患者の生活を見据え、機能、活動、参加を見据えてゴール設定を行い、個別症例に応じた適切な訓練を行うことで安全な栄養摂取を行うことが重要である。

【略歴】

2019年10月 - 現在
国立精神・神経医療研究センター 身体リハビリテーション科 医長
2019年 4月 - 2019年 9月
国立精神・神経医療研究センター 身体リハビリテーション科 医師
2018年 4月 - 2019年 3月
済生会東神奈川リハビリテーション病院 リハビリテーション科 医長
2018年 4月 - 2019年 3月
慶應義塾大学医学部 リハビリテーション医学教室 特任助教
2018年 2月 - 2018年 3月
済生会東神奈川リハビリテーション病院 リハビリテーション科 医師
2015年 4月 - 2018年 1月
済生会神奈川県病院 リハビリテーション科 医師
2014年 4月 - 2018年 3月
慶應義塾大学医学部 リハビリテーション医学教室 助教
2010年 4月 - 2014年 3月
亀田総合病院 神経内科・リハビリテーション科 後期研修医
2008年 4月 - 2010年 3月
亀田総合病院 初期研修医

S-53-4 パーキンソン病の嚥下機能手術 update



○二藤 隆春

埼玉医科大学総合医療センター 耳鼻咽喉科

リハビリテーションをはじめとする保存的治療の無効な重度の嚥下障害には外科的治療という選択肢がある。嚥下障害に対する外科的治療は嚥下機能手術とも呼ばれ、嚥下機能改善手術と誤嚥防止手術に大別される。

嚥下機能改善手術は、喉頭の音声機能を温存しながら、誤嚥を減らし、食塊の咽頭通過効率を高める様々な手術法の総称であり、障害部位や程度に応じて適宜組み合わせる。食道入口部の通過抵抗を減弱させる輪状咽頭筋切断術と、喉頭を高位に移動させ食道入口部を広げる喉頭挙上術が代表的な手術法である。障害の主体が咽頭期にある嚥下障害が対象となる。術後も嚥下訓練を行う必要があり、一定の認知機能や食への意欲、姿勢を維持する身体機能が必要となる。重度の気道感覚障害や呼吸機能障害が存在する場合は、摂食訓練により誤嚥性肺炎のリスクが高まるため、手術適応を慎重に決定すべきである。

誤嚥防止手術は気道と食道を分離することにより、誤嚥を完全に防ぐことを目的とした手術である。術後は呼気流が声門部を通過しなくなるため、発声機能が失われ、呼吸路として永久気管孔が必要となる。誤嚥性肺炎を反復したり、唾液誤嚥が制御困難な状態であり、改善の見込みがない患者に適応がある。原則的に発声機能が障害され会話によるコミュニケーションが困難な患者を対象とするが、重度の唾液誤嚥でカフ付きカニューレから離脱できない状態などにも検討される。術後は永久的に発声機能が失われるので、患者や家族に十分説明し、同意が得られた場合にのみ手術を実施する。患者との意思疎通が困難な場合は慎重に方針を決定する。これまでに誤嚥防止を目的とした多くの手術法が報告されているが、気道と食道の分離法と部位から、喉頭摘出、気管離断、喉頭閉鎖の3種に分けることができる。誤嚥防止効果は同じであるが、各々の手術法には侵襲や術後の状態などで特徴があり、患者の状態や術者の経験で選択されている。術後は唾液の誤嚥が消失するため、気管からの吸引回数は著しく減少し、介護者の負担が軽減される。精神機能や嚥下機能にもよるが、術後は経口摂取を再開できる場合が多く、術前に誤嚥しやすかった液体も摂取しやすくなる。

本シンポジウムでは、嚥下機能手術の紹介をしながら、最近行われている新たな試みやパーキンソン病(症候群を含む)による嚥下障害に対する外科的治療について解説する。

【略歴】

埼玉医科大学総合医療センター耳鼻咽喉科 准教授
医学博士(東京大学)
平成7年 大阪大学医学部卒業、東京大学医学部耳鼻咽喉科学教室入局
竹田綜合病院、国立病院東京災害医療センター、武蔵野赤十字病院での勤務を経て、
平成13年 東京大学医学部附属病院 助手
平成21年 同 講師
平成31年 現職
資格・学会：日本耳鼻咽喉科学会 専門医・指導医
日本気管食道科学会 専門医、評議員
日本摂食嚥下リハビリテーション学会 認定士、評議員、医療検討委員
日本嚥下医学会 嚥下相談医、理事、編集委員
日本小児耳鼻咽喉科学会 理事、編集委員長
日本音声言語医学会 評議員、編集委員長

New approaches aimed for the development of disease modifying therapies of Alzheimer's disease and other dementia diseases

Chairs : Takeshi Iwatsubo

The University of Tokyo, Neuropathology

Kenjiro Ono

Division of Neurology, Department of
Medicine, Showa University School of
Medicine

《Objective》

Alzheimer's disease (AD) is the most common neurodegenerative disorder and affects over 40 million patients worldwide, but no causative or preventive treatment is currently available. However, recent researches have gradually elucidated new pathogenesis of AD and other dementia disease, and researches linking to disease modification therapies (DMTs) are also progressing. In this symposium, we introduce cutting-edge approaches for DMTs development of AD and other dementia diseases, and discuss their translational possibilities and issues to be resolved.

NFS-01-1 The pathological link of glia activation with amyloid clearance in Alzheimer disease



○ Taisuke Tomita

Laboratory of Neuropathology and Neuroscience, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo, Japan

Aggregated amyloid- β peptide ($A\beta$) and tau form β -sheet enriched structure called amyloids, and are deposited as senile plaques and neurofibrillary tangles, respectively, in the brains of Alzheimer disease (AD) patients. Several lines of evidence suggest that accumulation of $A\beta$ induces the tau-mediated neuronal toxicity and symptomatic manifestations of AD. Thus, enhanced clearance of amyloids has been highlighted as plausible therapeutics for AD. Genetic evidence strongly suggests that microglial signaling mediated by TREM2 is involved in the pathological progression of amyloid deposition in the brain. Thus, TREM2 pathway is one of prevention/therapeutic drug targets against AD. In addition, we recently developed a novel small compound called a photocatalyst that induces the selective oxygenation of amyloids upon irradiation in a spatiotemporal manner. Oxygenation enhances the phagocytic clearance of amyloids by microglia. I will discuss with these novel approaches for anti-amyloid therapeutics against AD.

【Curriculum Vitae】

Education/Training

2000 Ph.D. (Pharmaceutical Science) from The University of Tokyo, Tokyo, Japan

2004-2005 Visiting Scientist at Washington University in St. Louis

Positions

1997-2003 Assistant Professor in Laboratory of Neuropathology and Neuroscience, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo, Japan

2003-2006 Lecturer in Laboratory of Neuropathology and Neuroscience, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo, Japan

2006-2014 Associate Professor in Laboratory of Neuropathology and Neuroscience, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo, Japan

2014-present Professor in Laboratory of Neuropathology and Neuroscience, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo, Japan

2017-present Adjunct Professor in Laboratory of Brain and Neurological Disorders, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo, Japan

9月1日 (火) 16:00 ~ 17:30

第10会場(岡山県医師会館 2F 三木記念ホール)

1
日**NFS-01-2** Principles of Inflammasome Priming and Inhibition: Implications for Neurodegenerative Disorders○ Giulio M. Pasinetti^{1,2}¹Icahn School of Medicine at Mount Sinai, USA, ²James J Peters Veterans Affairs Medical Center, USA

The production of inflammatory proteins by the innate immune system is a tightly orchestrated procedure that allows the body to efficiently respond to exogenous and endogenous threats. As dementia is closely associated to neuroinflammation primarily mediated by microglia, there has been an expanding focus on the mechanisms through which these cells initiate and propagate neuroinflammation. Microglia can enter persistently active states upon their initial recognition of an environmental stressor and are thereafter prone to elicit amplified and persistent inflammatory responses following subsequent exposure to stressors. A recent focus on why primed microglia cells are susceptible to environmental insults has been the NLRP3 inflammasome. Its function within the innate immune system is regulated in such a manner that supports a role for the complex in gating neuroinflammatory responses currently being investigated as a risk factor for initiation of multiple cascades in Alzheimer's Disease (AD) and other forms of dementia. The activation of NLRP3 mediated innate immunity in microglia through inflammasome activation results in the cleavage of zymogen inflammatory interleukins into functional forms that elicit a number of consequential effects in the local neuronal environment. Over the course of an individual's lifetime, persistent neuroinflammation can subsequently initiate the pathophysiological signatures in the brain even decades before onset of AD and other forms of dementia. Therefore, targeting the NLRP3 inflammasome complex may represent an innovative and consequential approach to limit neuroinflammatory states. The goal of the study is to better understand if stress amplifies AD-type phenotypes through NLRP3 inflammasomes and whether novel drugs will inhibit NLRP3 will attenuate presymptomatic cognitive deterioration across the lifespans while opening novel therapeutic strategy in Alzheimer's Disease.

[Curriculum Vitae]

Dr. Giulio Maria Pasinetti is the The Saunders Family Chair and Professor of Neurology, Neuroscience, and Geriatrics and Adult Development at the Icahn School of Medicine at Mount Sinai (ISMMMS) in NY. He also serves as the Director of Basic and Biomedical Research in the Center for Geriatric Research and Training at the Bronx Veterans Affairs Medical Center. He is also the Director of the Center for Molecular Integrative Neuroresilience at the ISMMMS. The Center's goal is to understand the mechanisms of action through which novel therapeutics act against stressful events and to clarify the role of innate immunity in the gut/microbiome-brain axis at the genomic level in the promotion of cognitive and psychological resilience across the lifespan.

NFS-01-3 HMW A β oligomers are important targets for disease modifying approach of Alzheimer's disease

○ Kenjiro Ono

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

Alzheimer's disease (AD) is the most common age-related neurodegenerative disease, characterized by pathological hallmarks, plaques composed of amyloid β -protein ($A\beta$) and neurofibrillary tangles of tau protein in the brain. From genetic evidence, biochemical data and animal models, $A\beta$ has been suggested to be responsible for the pathogenesis of AD (Amyloid hypothesis). $A\beta$ molecules tend to aggregate to form oligomers, protofibrils, and mature fibrils. These $A\beta$ species can generally form amyloid plaques implicated in the neurodegeneration of AD, but recent clinical trials designed to reduce $A\beta$ production or plaque burden have not demonstrated clinical efficacy. Recent studies using synthetic $A\beta$ peptides, cell culture models, Arctic transgenic mice, and human samples such as brain tissues of AD patients suggest that high molecular weight (HMW) oligomers such as protofibrils of $A\beta$ may be most critical species than extracellular fibrillar forms. We recently reported HMW oligomers of $A\beta_{1-42}$ disturbed membrane integrity by inducing reactive oxygen species generation and lipid peroxidation, resulting in decreased membrane fluidity, intracellular calcium dysregulation, depolarization, and synaptic toxicity. Therapeutic reduction of HMW oligomers may prevent AD progression by ameliorating neuronal damages and cognitive dysfunctions through multiple mechanisms.

[Curriculum Vitae]

Education

1997 M.D. Showa University School of Medicine
2002 Ph.D. Kanazawa University Graduate School of Medical Science

Research and Professional Experience:

2007-2009 Postdoctoral Scholar, Department of Neurology, David Geffen School of Medicine, UCLA
2009-2011 Instructor, Department of Neurology, Kanazawa University Hospital
2011-2015 Associate Professor, Department of Neurology, Neurobiology and Aging, Kanazawa University Graduate School of Medical Science
2015-present Professor, Department of Neurology, Showa University School of Medicine

Awards and Honors:

2010 The Award of Showa University School of Medicine Alumni Association
2013 10th Kanazawa University Medical Award
2015 Japanese Society of Neurology Award
2016 Medical Research Encouragement Prize of The Japan Medical Association
The Award for Distinguished Investigator of Japanese Society for Neurochemistry
2017 Japanese Society of Neurological Therapeutics Award
Kazato Prize (Kazato Research Foundation)

NFS-01-4 Advances in
Tauopathies

○ Bruce L. Miller

University of California, San Francisco, USA

Advances in Tauopathies

Despite Arnold Pick describing the tauopathy Pick's disease in 1892, the scientific community over the past 40 years has focused *en masse* on amyloid-beta, the misfolded protein found in the plaques seen in Alzheimer's disease. When investigators observed that removing plaques did not resolve the clinical symptoms, scientific attention turned to tau, the misfolded protein found in neurofibrillary tangles. Pure tauopathies include behavioral variant frontotemporal dementia, nonfluent primary progressive aphasia, progressive supranuclear palsy and corticobasal syndrome. Mixed tauopathies (diseases involving tau and another protein) include Alzheimer's disease, chronic traumatic encephalopathy, Parkinsonism-dementia complex of Guam, postencephalitic Parkinson's disease, and Niemann-Pick disease. Approaches to treating tauopathies include methods to reduce the synthesis and propagation of tau (small molecules, antibodies, CRISPR) and approaches to increase the autophagy of toxic forms of tau. Tau PET imaging predicts future atrophy patterns in Alzheimer's patients a year or more in advance (La Joie 2020). While there are no disease-modifying treatments available yet, physical exercise and cognitive fitness confer resilience to frontotemporal dementia, even in people with a genetic predisposition to the disease (Casaletto, 2020). Large, multi-site research consortiums, like the new ARTFL-LEFFTDS Longitudinal Frontotemporal Lobar Degeneration (ALLFTD) program, allow researchers to directly compare familial and sporadic forms of the disease and present an opportunity to collect the data and build a phenotyped patient cohort for potential therapies across disease subtypes.

[Curriculum Vitae]

I am Professor of Neurology and Psychiatry at the University of California San Francisco where I hold the A.W. & Mary Margaret Clausen Distinguished Professorship in Neurology. I founded the UCSF Memory and Aging Center that now has 38 full-time faculty and lead an NIH-funded program project on frontotemporal dementia entitled "Frontotemporal Dementia: Genes, Images and Emotions," the UCSF Alzheimer's Disease Research Center, and two consortia focused on developing treatments for the tau and progranulin subtypes of frontotemporal dementia. Also, I am a leader on a new NIH U grant "Center Without Walls for Tau Biology," and I co-direct the Global Brain Health Institute, founded with Trinity College Dublin in 2015 to train international leaders in brain health. Furthermore, I oversee numerous research studies led by junior faculty members, mentoring approximately 30 K-awardees over the past 20 years. In recognition of my scholarly record in behavioral neurology and neurodegenerative disease, I was awarded the Potamkin Award from the American Academy of Neurology, the Raymond Adams Award from the American Neurological Association, the Gene D. Cohen Research Award in Creativity and Aging from the National Center for Creative Aging, and the Wallace Wilson Distinguished Alumni Award from University of British Columbia.

9月2日 (水) 9:00 ~ 10:30

第10会場(岡山県医師会館 2F 三木記念ホール)

Original discovery and therapy for SCA from Japan to the world

Chairs : Yoshitaka Nagai

Department of Neurotherapeutics, Osaka University Graduate School of Medicine

Kinya Ishikawa

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

《Objective》

Spinocerebellar ataxia (SCA) is neurodegenerative diseases affecting mainly cerebellum and brainstem, and new subtypes and pathologies of SCAs have been continuously discovered in the world. Especially, SCA31 and SCA36 (nicknamed Asidan) were first found in Japanese, and their clinical and pathological features are quite unique compared with other SCAs. Recent discovery of repeat associated non-ATG (RAN) translation in the pathogenesis of hereditary SCAs carrying repeat expansion mutations has tremendously extended our understanding in the pathogenesis of SCA and other neurodegenerative diseases. Furthermore, the development of new therapy for SCAs have been extensively investigated in Japan and the world. The aim of this symposium is to learn and discuss the current clinical, pathological and therapeutic findings of SCAs for Japanese and Asian neurologists and neuroscientists.

NFS-02-1 Pathogenesis of spinocerebellar ataxia type 31 (SCA31)



- Kinya Ishikawa¹,
Miwa Higashi², Michi Okita¹,
Hanako Aoki², Meiko Asaka³,
Taro Ishiguro², Nozomu Sato²,
Yoshitaka Nagai⁴, Dai Yanagihara³,
Takanori Yokota²

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, ³Graduate School of Arts and Sciences, the University of Tokyo, Japan, ⁴Department of Neurotherapeutics, Osaka University Graduate School of Medicine, Japan

Expansion of microsatellite repeat sequence in the non-coding region of gene causes a number of inherited neurodegenerative disorders including spinocerebellar ataxias (SCAs), a group of disorders showing progressive cerebellar ataxia. Spinocerebellar ataxia type 31 (SCA31) is one of the most common disorders among Japanese, caused by 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 to 3.8 kilo-base pairs (kb), and the length of repeat inversely correlates with the age of onset in patients. As the (TGGAA)_n is never seen in controls, the pathogenesis of SCA31 is deeply associated with the presence of the (TGGAA)_n. *In situ* hybridization analysis demonstrated that the complex penta-nucleotide repeat transcribed in *BEANI* direction containing (UGGAA)_n formed RNA foci in SCA31 patients' Purkinje cell nuclei. We previously found that an RNA binding protein TDP-43 binds to the (UGGAA)_n *in vitro* and *in vivo*, and rescues (UGGAA)_n-mediated toxicity in the (UGGAA)_n overexpressing flies. We also generated transgenic mice that overexpress *BEANI* genomic component cloned from an SCA31 patient's genomic DNA. We will present phenotypes of SCA31 model mice.

[Curriculum Vitae]

1989 Graduated from the University of Tsukuba, Medical School.
1999 Assistant Professor, Department of Neurology, Tokyo Medical and Dental University (Professor Hidehiro Mizusawa)
2003 Junior Associate Professor, Department of Neurology, Tokyo Medical and Dental University
2015 Professor, Center for Personalized Medicine for Healthy Aging, Tokyo Medical and Dental University

9月2日 (水) 9:00 ~ 10:30

第10会場(岡山県医師会館 2F 三木記念ホール)

NFS-02-2 Current clinical characteristics of Asidan (SCA36)



○ Yasuyuki Ohta

Department of Neurology, Okayama University, Japan

Asidan (SCA36) is a unique hereditary neurodegenerative disease showing both cerebellar ataxia plus motor neuron disease phenotype, which is caused by a hexanucleotide GGCCTG repeat expansion in intron 1 of NOP56 gene. The frequent symptoms of Asidan patients were truncal ataxia, dysarthria and limb ataxia as cerebellar ataxia, plus hyperreflexia and tongue atrophy and fasciculation as upper and lower motor neuron signs plus frontal cognitive impairment. While, as were reported from other Japanese areas, Spain, France, China and Taiwan, Asidan patients did not usually show parkinsonian features or autonomic failures as clinical features. However, 60.0 % of the Asidan patients showed the decline of uptake in dopamine transporter single photon emission computed tomography (DAT-SPECT) without evident parkinsonian features and 6.7% showed impaired ¹²³I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) in only the delayed phase H/M ratio. Combined with a normal range of the early phase H/M ratio, this phenotype was newly named Declined DAT Without Evident Parkinsonism (DWEPE), which suggest a wider spectrum of neurodegeneration for extrapyramidal and autonomic systems in Asidan patients than expected, involving cerebellar, motor system and cognitive functioning. Asidan patients usually did not show a disease anticipation, but 6 patients in 3 generations of a Japanese Asidan family showed an anticipation of age at disease onset. The clinical anticipation of age at disease onset was reported in the C9orf72 gene mutations, which is similar gene mutation as Asidan (hexanucleotide GGGGCC repeat expansion in intron 1 of the C9orf72 gene). The clinical anticipation of Asidan may underlie the similar genetic and molecular mechanism of C9orf72 gene mutations. Further clinical and genetic studies are needed to clarify the pathological mechanism of NOP56 gene mutation in Asidan.

[Curriculum Vitae]

1994 - 2000 Faculty of Medicine, Okayama University
 2000 - 2002 Resident, Department of Neurology, Okayama University Hospital and Department of Internal Medicine, Okayama Rousai Hospital
 2002 - 2007 Research fellow, Department of Neurology, Okayama University Hospital
 2007 - 2010 Physician, Department of Neurology, Ota Memorial Hospital, Kurashiki Heisei Hospital and Okayama University Hospital
 2010 - 2014 Postdoctoral fellow, Faculty of Medicine, l'université Laval
 2014 - 2015 Assistant Professor, Department of Neurology, Okayama University Hospital
 2015 - Senior Lecturer, Department of Neurology, Okayama University Hospital

Research Interests: Molecular mechanisms and clinical research of neurological disorders

NFS-02-3 Development of disease-modifying therapy for polyglutamine-linked SCA



○ Yoshitaka Nagai

Department of Neurotherapeutics, Osaka University Graduate School of Medicine, Japan

Abnormal aggregation and deposition of misfolded proteins in the brain have been recognized as a common molecular pathogenesis of various neurodegenerative diseases including Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and the polyglutamine (polyQ) diseases. The polyQ diseases, including various spinocerebellar ataxias (SCA1, 2, 3, 6, 7, 17, DRPLA), Huntington's disease, and spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA), are caused by an abnormal expansion of the polyQ stretch (>35-40) within various disease-causative proteins, which triggers their misfolding and aggregation and accumulation as inclusion bodies in affected neurons, eventually leading to neurodegeneration. From a therapeutic point of view, we previously identified QBPI, a peptide that binds to the expanded polyQ stretch by phage display screening. We demonstrated that QBPI prevents misfolding and aggregation of the expanded polyQ protein *in vitro* and suppresses polyQ-induced neurodegeneration in *Drosophila*. Toward developing a drug-based therapy for the polyQ diseases, we next performed high throughput screening of chemical compound libraries (~45,000) for polyQ aggregate inhibitors. Among the polyQ aggregation inhibitors we identified, we focused on QAII (PolyQ Aggregation Inhibitor 1), which is a clinically-approved drug and is known to cross the blood-brain-barrier, as a therapeutic candidate. We demonstrated that QAII inhibits the toxic β -sheet conformational transition of the expanded polyQ protein *in vitro*. We further showed that QAII suppresses neurodegeneration in a *Drosophila* model of SCA3. Furthermore, we successfully demonstrated that oral administration of QAII ameliorates the motor impairment and suppresses polyQ inclusions in mouse models of SCA1 and SBMA. Most importantly, administration of QAII to SCA1 mice from after the symptom onset could also ameliorate their motor impairment. These results demonstrate the potential of QAII as disease-modifying therapy for the polyQ diseases.

[Curriculum Vitae]

2016-present Professor, Dept of Neurotherapeutics, Osaka University Graduate School of Medicine
 2008-2016 Section Chief, Department of Degenerative Neurological Diseases, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry
 2007-2008 Associate Professor, Div of Clinical Genetics, Dept of Medical Genetics, Osaka University Graduate School of Medicine
 2001-2007 Assistant Professor, same as the above
 2000-2001 JSPS Postdoctoral fellow, Dept of Molecular Medical Science, Osaka Bioscience Institute
 1997-2000 Research Associate, Div of Neurology, Dept of Medicine, Duke University Medical Center, USA
 1995 Ph.D. (Dr. of Medical Science), Osaka University Graduate School of Medicine
 1991-1995 Ph.D. student, Osaka University Graduate School of Medicine
 1990 M.D., Osaka University Medical School

Awards
 2016
 2003

The Award from Japan Society for Dementia Research
 The Award for Young Investigator of Japanese Society for Neurochemistry

9月2日(水) 9:00~10:30

第10会場(岡山県医師会館 2F 三木記念ホール)

NFS-02-4 Antisense oligonucleotide therapy in spinocerebellar ataxia type 3 (SCA3) / Machado-Joseph disease



○ Henry L. Paulson

University of Michigan, USA

Antisense oligonucleotide therapy in spinocerebellar ataxia type 3 (SCA3)/Machado-Joseph disease

SCA3 is the most common dominantly inherited form of progressive ataxia and one of many that are caused by a CAG repeat expansion that encodes abnormally long stretches of the amino acid glutamine in the disease protein. I will discuss work from our group helping to establish a dominant toxic disease mechanism that supports gene-silencing efforts as a potential route to therapy. I will then discuss our efforts using nucleotide-based gene silencing to reduce levels of the SCA3 disease protein, ATXN3, in mouse models of the disease. Among these approaches, antisense oligonucleotides (ASOs) have proven to be effective in targeting the disease gene and mouse models, reversing molecular, neuropathological and behavioral phenotypes. Based on this preclinical success, efforts are now under way to move ASO's into the clinic. Toward that goal, we and many other groups are seeking to identify disease biomarkers that can help us track target engagement and clinical efficacy. Success in this goal will be made much more through international collaborations for rare diseases such as SCA3.

[Curriculum Vitae]

Henry L. Paulson, M.D., Ph.D., is the Lucile Groff Professor of Neurology for Alzheimer's Disease and Related Disorders in the Department of Neurology at the University of Michigan. Dr. Paulson joined the U-M faculty in 2007, and he currently directs the Michigan Alzheimer's Disease Center (MADC) and co-directs the U-M Protein Folding Diseases Initiative.

Dr. Paulson received his medical degree and doctorate in Cell Biology from Yale University in 1990. He then completed a neurology residency and neurogenetics/movement disorders fellowships at the University of Pennsylvania. In 1997, he joined the Neurology faculty at the University of Iowa, where he remained until 2007.

Dr. Paulson's research and clinical interests concern the causes and treatment of age-related neurodegenerative diseases, with an emphasis on polyglutamine diseases, Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. In 1997, his lab described abnormal protein aggregates in the polyglutamine diseases, which now are recognized as a pathological hallmark in this important class of inherited diseases. Using test tube, cell-based and animal models, he has contributed to advances in the understanding of various neurodegenerative diseases. His lab also has helped pioneer the use of gene silencing methods as potential therapy for the many neurological disorders caused by "toxic" mutant genes.

Leading edge of ALS research

Chairs : Clotilde Lagier-Tourenne

Massachusetts General Hospital / Harvard
Medical School

Masahisa Katsuno

Department of Neurology, Nagoya University

《Objective》

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a fatal neurodegenerative disease resulting from loss of upper and lower motor neurons. Although the majority of ALS cases are sporadic, 5–10% of patients have a positive family history. The pivotal histopathological finding of sporadic ALS is intraneuronal aggregates of TDP-43. Recent advancement in genetics identified a variety genetic cause of ALS, including C9orf72, TDP-43, FUS and SOD1. This provides a tight link between this disease and frontotemporal lobar degeneration (FTLD) as well as important molecular insight into ALS/FTLD such as dysregulated RNA metabolism, disrupted protein quality control, axonal transport impairment and nuclear transport deficit, among others. In this symposium, cutting-edge research on the pathogenesis and therapy development for ALS and related disorders will be discussed.

NFS-03-1 Antibody-based
Therapeutic strategies
for ALS targeting
misfolded proteins


○ Makoto Urushitani

Department of Neurology, Shiga University of Medical
Science, Japan

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a lethal neurodegenerative disorder caused by progressive muscle wasting and weakness. Although ALS is currently recognized as a clinical entity merged from diverse causes, accumulating evidence suggests that the protein misfolding plays a central role in the pathogenesis of ALS, and the molecular targeting of such aberrant species attracts huge attention as a promising therapeutic strategy.

Superoxide dismutase 1 (SOD1) and TAR DNA-binding protein 43kDa (TDP-43) are two major ALS-linked proteins, misfolding of which leads to familial and sporadic ALS, respectively. In this symposium, we will present our recent achievements on immunotherapy against mutant SOD1 and misfolded TDP-43, using variable fragment single chain (scFv) obtained from cDNA of hybridomas for misfold-specific monoclonal antibodies. Currently, antisense oligonucleotide therapy attracts huge attention to halt the transcription of mutant genes. On the other hand, antibody has a great advantage in the sporadic case, since pathogenic proteins are physiologically important and only misfolded forms should be targeted. The scFv expands the utility of immunotherapy as a gene therapy. We will discuss how therapeutic strategies should be designed depending on the site of actions of the aberrant targets, especially inside or outside cells.

【Curriculum Vitae】

Education, Professional Training and Employment:

1985-1991 Student, Faculty of Medicine, Kyoto University
1991-1992 Resident, Dept. of Neurology, Kyoto University
Hospital
1992-1996 Staff Doctor, Dept. of Neurology, Sumitomo Hospital
1996-2000 Ph.D. Student, Department of Neurology, Kyoto
University Graduate School of Medicine
2000-2003 Staff Scientist, Brain Science Institute, RIKEN
2003-2006 Postdoctoral fellow of Laval University, Quebec City,
CANADA
2006-2009 Assistant Professor, Shiga University of Medical
Science (SUMS)
2009-2013 Associate Professor and Principal Investigator, SUMS
2013-2016 Associate Professor and Laboratory Head, Department
of Neurology, Kyoto University Graduate School of
Medicine
2016-present Professor and Chair, Department of Neurology,
SUMS

Awards:

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

NFS-03-2 Disruption of RNA metabolism in neurodegenerative diseases and emerging therapeutic strategies



○ Clotilde Lagier-Tourenne^{1,2}

¹Sean M. Healey & AMG Center for ALS at the Massachusetts General Hospital, USA, ²Harvard Medical School, USA

Cytoplasmic protein accumulations of the RNA/DNA binding protein TDP-43 are found in almost all instances of amyotrophic lateral sclerosis (ALS), 45% of frontotemporal dementia (FTD), and 30% of Alzheimer's disease patients. Nuclear clearance of TDP-43 has been widely observed in affected neurons, evidence strongly supporting the proposal that TDP-43 loss of function is a key aspect of disease mechanism underlying ALS/FTD pathogenesis. Following the recognition of TDP-43 contribution in neurodegenerative diseases, we have identified TDP-43 binding sites on its RNA targets, and TDP-43-dependent RNA alterations in mouse models, CRISPR-edited human cells, neurons induced from patient fibroblasts (iNeurons), and post-mortem tissues. The mRNA encoding stathmin-2, a neuronal microtubule-associated protein, was identified as the transcript most affected by reduction in human TDP-43. TDP-43 loss induces premature polyadenylation within the first intron of stathmin-2, producing a non-functional truncated mRNA. Altered stathmin-2 expression is found in TDP-43 mutant iNeurons, in motor cortex and spinal motor neurons from sporadic and C9orf72 ALS/FTD patients, and in iPSC-derived motor neurons depleted of TDP-43. Axonal regeneration of axotomized iPSC-derived motor neurons was assessed following antisense oligonucleotides (ASO)-mediated reduction of TDP-43 and lentiviral-mediated restoration of stathmin-2 expression. Remarkably, while reduction in TDP-43 is shown to inhibit axonal regeneration of iPSC-derived motor neurons, rescue of stathmin-2 expression restores axonal regenerative capacity.

In conclusion, stathmin-2 reduction is a hallmark of ALS/FTD that functionally links reduced TDP-43 function to enhanced neuronal vulnerability. Stathmin-2 restoration is central for axonal regeneration ability in the absence of TDP-43, evidence supporting rescue of stathmin-2 levels as a potential therapeutic approach in neurodegenerative diseases affected by TDP-43 proteinopathy.

[Curriculum Vitae]

Clotilde Lagier-Tourenne is Associate Professor of Neurology at the Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School. She is a member of the Sean M. Healey & AMG Center for ALS at Mass General and an associate member at the Broad Institute. She has served on the NEALS Scientific Advisory Board since 2016 and is a standing member of the CMND study section of the NIH. She trained as a medical geneticist in France and at Columbia University. After a postdoctoral fellowship with Dr. Don Cleveland, she became Assistant Professor at UCSD in 2013, and moved to the Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School in 2015. She received the Alphonse Laveran Prize, the Milton-Safenowitz Fellowship, the MDA Career Development and Frick Foundation Awards, the 6th International Paulo Gontijo Award in Medicine, the 4th annual Jenny S. Henkel Lectureship, the 2019 Lisa S. Krivickas Lectureship, and the 2017 Grass Foundation - American Neurological Association Award in Neuroscience. She is the recipient of the Healey Family ALS Endowed Chair for Research.

NFS-03-3 Glia-immune communication in ALS



○ Koji Yamanaka

Department of Neuroscience and Pathobiology, RIEM, Nagoya University, Japan

There are accumulating evidence that glia-immune interaction plays a key role in neurodegenerative diseases including amyotrophic lateral sclerosis (ALS). However, the relationship between the innate and acquired immunity and the neuroinflammation affecting disease processes in ALS was not fully investigated.

To clarify the role of the peripheral immune environment in ALS disease course, we generated two strains of SOD1-ALS mice derived from different genetic backgrounds, C57BL/6 and Balb/c, known to have Th1- and Th2-dominant immune environments, respectively. Balb/c-ALS mice exhibited the shorter survival with a lower expression of a neurotrophic factor, IGF-I and fewer infiltrating immune cells in spinal cords. We also found defective microglial proliferation in the lesion of Balb/c-ALS mice, possibly linked to deterioration of disease phenotype in ALS mice.

On the other hand, we also found that deficiency of innate immune adaptor TRIF significantly shortened survival times with acceleration of disease progression of SOD1-ALS mice. Despite of dominant roles of MyD88 in Toll-like receptor signaling, MyD88 had a marginal impact on disease course of ALS. TRIF signaling also regulates the number of infiltrating immune cells into the spinal cords of ALS mice. In addition, aberrantly activated astrocytes, expressing Mac2, p62, and apoptotic markers, were accumulated in the lesions of TRIF-deficient ALS mice. These findings suggest that TRIF pathway plays an important role in protecting the brain environment by eliminating abnormal glial cells. Both studies suggest that a neuroprotective brain environment is maintained by glia-immune communications, and uncovered a novel role of TRIF in ALS.

[Curriculum Vitae]

Education

1992, MD Kyoto University
2000, Ph.D. Graduate School of Medicine, Kyoto University

Positions and Employment

1992-1996 Medical Residency (Kyoto University Hospital and others)
2001-2006 Postdoctoral Fellow, University of California, San Diego
2006-2009 Unit Leader, RIKEN Brain Science Institute
2009-2013 Laboratory Head, RIKEN Brain Science Institute, Japan
2013-current Professor, Research Institute of Environmental Medicine (RIEM), Nagoya University
2016-2020 Director, RIEM, Nagoya University

Other Experience and Professional Memberships

Director, Treasurer, The Japan Neuroscience Society
Councilor, Japanese Society of Neurology, Japanese Society of Neuroimmunology, Japanese Society of Neurochemistry
Associate Editor: Science Advances, FEBS Open Bio, Clin Exp Neuroimmunology,
Section Editor: Neuroscience Research, Editorial Board: Molecular Brain

Honors

2004 Carrier Developmental Award, Muscular Dystrophy Association, USA
2013 Year 2013 Award, Japanese Society of Neurology

NFS-03-4 TDP-43 facilitates exocytosis: unexpected link between ALS and diabetes



○ Masahisa Katsuno

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

TAR DNA-binding protein 43 kDa (TDP-43), encoded by *TARDBP*, is an RNA-binding protein, the nuclear depletion of which is the histopathological hallmark of amyotrophic lateral sclerosis (ALS), a fatal neurodegenerative disorder affecting both upper and lower motor neurons. Besides motor symptoms, ALS patients often develop non-neuronal signs including glucose intolerance, but the underlying pathomechanism is still controversial, i.e. impaired insulin secretion and/or insulin resistance. Here, we show that ALS subjects have reduced early-phase insulin secretion and that the nuclear localization of TDP-43 is lost in the islets of autopsied ALS pancreas. Loss of TDP-43 inhibits exocytosis by down-regulating Cav1.2 calcium channels, thereby reducing early-phase insulin secretion in a cultured β cell line (MIN6) and β cell-specific TDP-43 knock-out mice. Overexpression of Cav1.2 restores early-phase insulin secretion in TDP-43 knocked down MIN6 cells. Our findings suggest that TDP-43 regulates cellular exocytosis mediated by L-type voltage dependent calcium channels and thus plays an important role in the early-phase of insulin secretion by pancreatic islets. Thus, nuclear loss of TDP-43 is implicated in not only the selective loss of motor neurons but also glucose intolerance due to impaired insulin secretion at an early stage of ALS.

[Curriculum Vitae]

Dr. Masahisa Katsuno received his M.D. in 1995 and his Ph.D. in Neurology in 2003, both from Nagoya University in Nagoya, Japan. Following an postdoctoral fellowship at Japan Foundation for Aging and Health, he became an associate professor of Institute of Advanced research, Nagoya University, at 2006, and then an associate professor of Department of Neurology, Nagoya University, at 2012. From July 2015, he has been a professor of Department of Neurology, Nagoya University. He also serves as a Vice Dean and the coordinator of the Doctoral Program for World-leading Innovative & Smart Education (WISE) in Nagoya University Graduate School of Medicine.

Front line of neuromodulation by non-invasive brain stimulation - from basic to clinical

Chairs : Yasuo Terao

Department of Medical Physiology

Ritsuko Hanajima

Division of Neurology, Department of Brain and Neurosciences, Faculty of Medicine, Tottori University

《Objective》

Non-invasive brain stimulation (NIBS), being safe to implement without much burden to the patients, has now come to be used world-wide as measures for treating patients with various psychiatric and neurological disorders and for the functional intervention in patients undergoing rehabilitation. In this symposium, cutting-edge researches will be presented on the basic mechanisms of NIBS as a method for neuromodulation and its clinical application.

HT-01-1 Recent Topics in Neuromodulation by transcranial Static Magnetic Stimulation



○ Tatsuya Mima

The Graduate School of Core Ethics and Frontier Sciences, Ritsumeikan University, Japan

Non-invasive brain stimulation (NIBS) techniques are extensively applied for the testing, treatment and research of neuropsychiatric disorders and offer a powerful tool for addressing fundamental questions in neuroscience. Recently, the use of strong static magnetic fields as a tool of NIBS has led to the development of a safe and promising method of neuromodulation called transcranial static magnetic stimulation (tSMS).

By placing a small powerful neodymium magnet over the human scalp, Oliviero and others (2011) reported that tSMS of the human primary motor cortex can reduce its output as measured by motor evoked potentials for a few minutes following the removal of the magnet. However, the neurophysiological mechanisms regarding the effect of tSMS are not yet fully understood.

In this presentation, I will review the previous human and animal studies on this topic and outline possible accounts and future directions to better understand the link between neural modification and accompanied behavioral changes.

References

- Oliviero, A., et al., 2011. Transcranial static magnetic field stimulation of the human motor cortex. *J Physiol* 589, 4949-4958.
- Nojima, I., Koganemaru, S., Fukuyama, H., Mima, T., 2015. Static magnetic field can transiently alter the human intracortical inhibitory system. *Clin Neurophysiol* 126, 2314-2319.
- Nojima, I., Watanabe, T., Gyoda, T., Sugata, H., Ikeda, T., Mima, T., 2019. Transcranial static magnetic stimulation over the primary motor cortex alters sequential implicit motor learning. *Neurosci Lett* 696, 33-37.
- Nojima I, Oliviero A, Mima T. (in press) Transcranial Static Magnetic Stimulation -From bench to Bedside and Beyond, *Neurosci Res*.

【Curriculum Vitae】

Tatsuya Mima, M.D., Ph.D. is a neuroscientist and qualified neurologist.

He graduated from Kyoto University School of Medicine in 1990 and got his Ph.D. degree in Brain Pathophysiology at Kyoto University Graduate School of Medicine in 1997. After spending couples of years in NINDS, National Institutes of Health, MD, USA, he served as Associate Professor of Human Brain Research Center, Kyoto University Graduate School of Medicine and currently (from 2015) Professor in The Graduate School of Core Ethics and Frontier Sciences, Ritsumeikan University, leading multidisciplinary researches. He also has clinical appointments in Kyoto University Hospital.

His publication lists can be found at researchmap.

<http://researchmap.jp/tatsuyamima/?lang=english>

HT-01-2 Clinical application of neuromodulation with transcranial electrical stimulation○ Katsuya Ogata¹, Hisato Nakazono²,
Yoshinobu Goto³, Shozo Tobimatsu⁴

¹ School of Pharmacy at Fukuoka, International University of Health and Welfare, Japan, ² School of Health Sciences, Fukuoka International University of Health and Welfare, Japan, ³ School of Medicine, International University of Health and Welfare, Japan, ⁴ Dept of Clinical Neurophysiology, Kyushu University, Japan

Transcranial electrical stimulation (TES) utilizes a weak current about 1 mA over the scalp with direct current (tDCS), alternating current (tACS), or random noise current (tRNS). These weak currents are not enough to evoke action potentials, however, they could modulate cortical excitability non-invasively. After a study of tDCS over the primary motor cortex (MI) in 2000, many studies were reported to investigate tDCS effects for MI, then other cortical or cerebellar regions. Anodal stimulation was generally shown to enhance target areas while cathodal stimulation inhibits them. On the other hand, tACS uses alternating current by which there is no charge accumulation, thus the underlying mechanisms should be different from tDCS. tACS can be used with various frequencies, and tACS effects are reported to be frequency-dependent. Based on these results, tACS is proposed to entrain cortical oscillations, and the cortical excitability would be modulated by entrainment depending on the oscillating frequencies. In addition, cortical entrainment would lead to phase-dependent modulation of cortical excitability. We have revealed the frequency as well as phase-dependent modulation over MI, in which MEPs were enhanced by 20 Hz tACS at a 90-degree phase while inhibited with 10 Hz tACS. Although these effects were shown online and offline effects were weak, after-effects by tACS were revealed for the visual cortex. tACS over V1 revealed that VEP amplitudes by pattern-reversal stimulation increased and 10 Hz cortical oscillations were also enhanced. Thus tACS over V1 might be a candidate for neuromodulation of visual dysfunction. Because TES generally shows variable effects for the treatment, more effective protocols as well as detailed estimation are necessary to improve our understanding of TES and to enhance its efficacy.

[Curriculum Vitae]

+ Research and Professional experience
2020-present Professor, Dept. of Pharmaceutical Sciences, School of Pharmacy at Fukuoka, International University of Health and Welfare
2019-2020 Professor, Dept. of Speech and Hearing Sciences, School of Health Sciences at Fukuoka, International University of Health and Welfare
2004-2019 Lecturer, Dept. of Clinical Neurophysiology, Kyushu University
2004-2017 Assistant Professor, Dept. of Clinical Neurophysiology, Kyushu University
2003-2004 Saiseikai Fukuoka Hospital
2002-2003 Oita Prefectural Hospital
1996-1998 Department of Neurology, Kyushu University
1995-1996 Kyushu Rosai Hospital
1994-1995 Department of Neurology, Kyushu University

+ Education
2002 PhD in Anatomy and Neurobiology, Kyushu University
1994 MD, Kyushu University

HT-01-3 Effects of quadripulse stimulation (QPS) on sequential motor learning

○ Takahiro Shimizu

Division of Neurology, Department of Brain and Neurosciences, Faculty of Medicine, Tottori University, Japan

Sequence learning is crucial for motor skill acquisition. Both pre-supplementary motor area (pre-SMA) and SMA-proper (SMA) must play important roles in visuomotor sequence learning. However, functional differences between the pre-SMA and SMA have not been well studied in humans.

Neural plasticity is considered as a basis for motor learning. Non-invasive brain stimulation (NIBS) such as repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) or transcranial direct current stimulation (tDCS) is capable to induce neural plasticity-like effects on human brain noninvasively, thus NIBS have been widely used as a tool to modulate human motor learning. Quadripulse stimulation (QPS) is a patterned rTMS which consists of repeated trains of four monophasic TMS pulses separated by inter-stimulus intervals of 5 ms (QPS-5; induces LTP-like effect), or 50 ms (QPS-50; induces LTD-like effect), with an inter-train interval of 5 s, and its inter-individual variability of the effects is relatively low compared with other NIBS techniques. Here, we studied the effects of neural plastic changes in the pre-SMA or SMA on sequence learning by using QPS and the 2×10 task. To clarify the differential contribution of the pre-SMA and SMA for sequence learning, we employed two different learning stages, i.e., novel and well-learned sequences.

We found that QPS-5 over the pre-SMA increased the error rate without any changes in movement speed for novel sequences. In contrast, when administered over the SMA, QPS-5 decreased, and QPS-50 increased the rate of reaction time reduction across trials without changes in the error rate. QPS over neither the pre-SMA nor SMA affected the performances of well-learned sequences. Our findings that QPS over the pre-SMA correlated with sequence acquisition and that of the SMA was associated with execution speed are consistent with the previous results in animals and humans. Our results lend further support to the utility of QPS for modulating motor learning in humans.

[Curriculum Vitae]

Education and Academic Qualifications
March 2015 Ph.D. (Neurology), Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo, Japan
March 2006 M.D., Shinshu University School of Medicine, Matsumoto, Japan
Professional experience
April 2018 - present Research Associate, Division of Neurology, Department of Brain and Neurosciences, Faculty of Medicine, Tottori University
April 2015 - March 2018 Research Associate, Department of Neurology, Kitasato University School of Medicine
April 2008 - March 2015 Clinical fellow, Department of Neurology, Division of Neuroscience, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo
April 2006 - March 2008 Resident, The University of Tokyo Hospital
Professional memberships
• The Japanese Society of Internal Medicine
• Japanese Society of Neurology
• Movement Disorder Society of Japan
• Japanese Society of Clinical Neurophysiology
• Japan Epilepsy Society

HT-01-4 Bypassing damaged neural pathways via a neural interface



○ Yukio Nishimura

Neuroprosthetics Project, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, Japan

Functional loss of limb control in individuals with spinal cord injury or stroke can be caused by transection of descending pathways those connects cortical to spinal network, although neural circuits locate above and below the impaired site remains their function. I will show an artificial neuronal connection (ANC) that bridges supra-spinal system and spinal network beyond the lesion site restore lost function. The ANC was produced by a computer interface that can detect the neural activity and converted in real-time to activity-contingent electrical stimuli delivered to nervous system. A promising application is to bridge impaired biological connections, a paradigm that was demonstrated for cortically controlled electrical stimulation of paralyzed forearm muscles. ANC have clinical potential for restoring walking ability in patients with spinal cord injury. A clinical application of the ANC is the volitional walking in could be restored by muscle-controlled non-invasive magnetic stimulation to lumbar spinal cord. Patients with severe SCI could regain voluntarily-controlled walking which are initiate, stop walking and change the step cycles through ANC. These paradigms have numerous potential applications, depending on the input signals, the computed transform and the output targets.

[Curriculum Vitae]

Yukio Nishimura, PhD is a Project Leader in Neural Prosthetics Project, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science from April in 2017. He received his B.S. in Sports Science from Nihon University, and his M.S. in Education from Yokohama National University. He completed his PhD in Neurophysiology, Chiba University in 1993. Thereafter he received post-doctoral training in National Institute for Physiological Science in Japan from 2003 and then the University of Washington in US from 2007. He came to National Institute for Physiological Science in 2011, then to Kyoto University in 2016 as Associate Professor. His overall research has concerned the neural control of limb movements in human and non-human primates. His present research is focused on neural mechanisms of functional recovery after neural damage and restoring lost function via brain computer interface.

ビッグデータを使った多因子疾患の理解

座長：鎌谷洋一郎 東京大学大学院新領域創成科学研究科
石浦 浩之 東京大学医学部附属病院脳神経内科

〈ねらい〉

1000ドルゲノムが現実となった昨今、次世代シーケンサーやメタボロミクス解析などをとりあえずやってみたものの膨大なデータに圧倒され、どこから手を付けていかかわからず途方に暮れた経験は無いだろうか？本シンポジウムでは主にゲノムのビッグデータを使って疾患の理解と創薬に邁進する新進気鋭の研究者に最新の研究と将来の展望を聞く。

HT-02-1 ゲノム・ビッグデータを使った多因子疾患の理解

○鎌谷洋一郎^{1,2}

¹ 東京大学大学院新領域創成科学研究科、

² 理化学研究所生命医科学研究センター

ゲノム配列決定技術は年々安価になり、それにしがたい大規模なヒトゲノムデータが世界中で取得可能となってきた。遺伝学とは遺伝的継承と遺伝的多様性を研究する学問であるが、そのうち多因子疾患だとか複雑性疾患と呼ばれる、遺伝性のあるありふれた疾患の理解のカギとなるのは遺伝的多様性である。遺伝的多様性は本質的に統計学的な性質を持ち、その本格的な研究には大サンプルが必要である。したがってありふれた疾患のゲノム研究は今世紀になってようやく本格的に行えるようになってきたと言える。実際に、当初は100人くらいの解析から始まったゲノムワイド関連解析 (GWAS) も、現在では数10万ゲノムを解析するものや、場合によっては100万ゲノムを超える解析もあり、新たな知見を創出している。

われわれ理化学研究所も26.7万人からなる我が国最大の疾患バイオバンク・BBJのSNPアレイデータを用いてさまざまな疾患や形質のゲノムワイド関連解析 (GWAS) を行った。その結果、一つの形質につき多くて100箇所を超える感受性座位を発見した他、日本と欧州系集団とでの遺伝的関連の違いや、生物学的パスウェイへの集積、公的エピゲノムデータを用いた組織・細胞型特異性解析、などを検討し、場合によって集団遺伝学的考察をおこなった。また、個人識別情報を完全に排除したGWASのサマリー統計量は様々な二次解析に応用可能である。このためこれらのデータはNBDCや理研 jenger ウェブサイトにおいて非制限公開を行っており、広く今後の世界の研究に貢献したいと考えている。

一方、時代は次世代シーケンサー (NGS) の時代に映っており、遺伝的継承を主体とする単一遺伝子疾患のみならず、ありふれた疾患についてもNGSによる解析が始まっている。これについても多少の解説をする。

【略歴】

- 2002年 3月 千葉大学医学部卒。4年間の臨床研修ののち、2006年4月より東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター研究生。
- 2006年10月より 東京大学大学院新領域創成科学研究科博士課程、2009年9月修了。
- 2009年10月より フランス・ヒト遺伝子多型研究センター (CEPH) 研究員、2012年2月より上級研究員。
- 2013年 8月より 理化学研究所統合生命医科学研究センター統計解析研究チーム上級研究員、2015年4月よりチームリーダー。
- 2017年 4月より 京都大学大学院医学研究科附属ゲノム医学センター准教授、2018年4月より同京都大学マギル大学ゲノム医学国際連携専攻准教授。
- 2019年 6月より 東京大学大学院新領域創成科学研究科教授
現在に至る

HT-02-2 パーキンソン病の遺伝学的研究と応用



○佐竹 渉

東京大学 脳神経内科

パーキンソン病は、人生の中～晩年期に、動作緩慢・筋固縮・振戦などの運動障害症状を主症状として認知症なども伴う主要な神経難病であり、65歳以上の1%が罹患する。パーキンソン病には、メンデルの遺伝形式に則って発症する家族性パーキンソン病の患者が存在し、これまで20個程度の単一遺伝性パーキンソン病遺伝子が発見されてきた。一方で、大多数のパーキンソン病患者は、多遺伝性疾患であり、一定の家族集積性($\lambda_s 6.7$)をもちながら、孤発性に発症する。我々は、孤発性パーキンソン病の疾患リスク遺伝子を見出すべく、国内11施設のご協力のもと、孤発性DNA検体を2000検体以上収集した。そして、これら検体を用いた関連検定により、常染色体優性遺伝性PDの原因遺伝子である*a-synuclein*が、孤発性PDの発症ゲノム因子であることを、初めてゲノムワイド有意水準で示した。さらに、SNPアレイを用いたパーキンソン病の大規模ゲノムワイド関連解析を行い、ゲノムワイド有意水準をクリアする発症ゲノム因子を4つ (*PARK16*, *BST1*, *a-synuclein*, *LRRK2*) 同定し、パーキンソン病で初の成功したゲノムワイド関連解析研究を発表した (*Nature Genet* 2009)。これら発見した孤発性PDの疾患リスクは、その後、世界のさまざまな施設で再現され、PDの、人種を超えた確実な発症ゲノム因子と考えられるに至っている。また、白人ではパーキンソン病関連遺伝子座として検出されるtau遺伝子座が日本人では検出されずパーキンソン病遺伝子座の人種間の異同を明らかにした。さらに、4000検体のエクソームデータを解析する大規模エクソーム関連解析を行い、エクソン領域に存在する疾患効果サイズの大きいvariantの同定を目指している。一方で、ゲノムデータの臨床への応用として、蛋白-蛋白相互作用と薬剤データベースを用いた*in silico*解析により、既存薬の中から、PDの発症ゲノム因子に作用しうる候補薬剤を抽出し、神経細胞死抑制効果を示す薬剤 Dabrafenibを見出した。また、日本発のパーキンソン病薬ゾニサミドのパーキンソン病への薬効を予測しうるゲノムマーカーを見出すなど、ゲノム情報は、今後の臨床研究や、さらには、実際の臨床へ応用可能であると考えられ、基盤のひとつとなる。

【略歴】

三重県津市出身
大阪大学医学部を2000年に卒業後、大阪大学医学部附属病院および関西労災病院にて勤務。パーキンソン病の遺伝背景解明のテーマで、大阪大学大学院医学系研究科博士課程を卒業し、医学博士号を取得。大阪大学および神戸大学研究員をへて、2011年神戸大学助教、2019年東京大学 脳神経内科 講師・外来担当副診療科長となり、現在にいたる。(資格)神経内科専門医・指導医、認知症専門医・指導医、臨床遺伝専門医(所属学会)本学会、および、日本内科学会、日本パーキンソン病・運動障害疾患学会、日本認知症学会、日本人類遺伝学会、日本神経科学会、日本神経化学会、日本分子生物学会
(表彰歴)日本神経学会 学会賞、日本人類遺伝学会 奨励賞、神戸大学優秀学術論文賞

HT-02-3 ビッグデータからみるALSの臨床像、遺伝子と治療開発の展望

○熱田 直樹¹、中村 亮一¹、
藤内 玄規²、勝野 雅央¹、祖父江 元²¹名古屋大学医学部附属病院 脳神経内科、²名古屋大学大学院医学系研究科

筋萎縮性側索硬化症(ALS)は代表的な神経難病であり、治療法開発は悲願であるが、ALSをはじめとする神経変性疾患の治療開発は難しく、これまで十分には成功していない。しかし近年ALSの病態関連遺伝子が数多く同定されてきており、それらはRNA代謝やタンパク質品質管理など機能に基づいて分類することができる。これらはALSの病態を構成する重要なパーツであると考えられ、病態解明と根治的治療法開発の重要な手がかりとなる。*SOD1*遺伝子変異を有する家族性ALS患者に対する核酸医薬の開発が進んでいるように、今ようやく中枢神経内での遺伝子発現に介入する治療手段の技術開発が可能になってきており、標的遺伝子を定めることができれば、画期的なdisease-modifying therapyを開発できる可能性がある。

しかし、これまで明らかにされてきたALS病態関連遺伝子の大部分は5~10%を占める家族性ALSから同定されてきたものである。我が国の家族性ALS患者の半分程度で既知のALS関連遺伝子変異を認めるが、孤発性ALSでは3%程度の患者にしか認められない。孤発性患者に対して治療標的遺伝子を定めて治療開発を進めるためには、あらたな戦略が必要となる。孤発性患者への治療開発にあたり、課題として挙げられることは多様性の克服と疾患モデルの構築である。孤発性ALS患者の臨床像は非常に多彩であり、発症部位、進展様式、予後などは個別の患者では大きく異なる。例えば発症年齢が高くなるほど、球麻痺で発症する患者の割合が高くなり、発症年齢が低くなるほど上肢筋力低下で発症する割合が高くなることが示されており、発症年齢でも疾患の背景病態が異なる可能性がある。一方で孤発性ALSの神経病理ではほとんどの場合、TDP43病理が認められるなど、共通する部分がある。これらの疾患としての表現型の多様性の背景を明らかにし、それらに応じた疾患モデルを構築して低分子化合物や核酸医薬などの治療手段のスクリーニングを行い、さらに治療介入を検証する適切な治験を遂行する必要がある。

我が国のALS患者大規模レジストリJaCALSでの取り組みなど、これまで明らかになったデータを踏まえ、これらの課題の克服と、今後のALSに対する治療開発の展望を述べる。

【略歴】

【学歴・職歴】
平成 8年3月 名古屋大学医学部卒
平成 8年4月~ 名古屋第二赤十字病院 研修医
平成10年4月~ 名古屋第二赤十字病院 神経内科
平成14年4月~ 名古屋大学大学院医学系研究科
平成21年4月~ 名古屋大学医学部附属病院神経内科 助教、病棟医長
平成26年4月~ 名古屋大学医学部附属病院神経内科 病院講師、病棟医長
平成29年5月~ 名古屋大学医学部附属病院神経内科 講師、病棟医長
平成30年8月~ 名古屋大学医学部附属病院脳神経内科 講師、病棟医長

【所属学会】

日本神経学会、日本内科学会、日本神経治療学会、日本脳卒中学会、日本難病医療ネットワーク学会

HT-02-4 大規模ゲノム・オミックス解析を使った認知症研究の最前線



○重水 大智^{1,2,3}

- ¹ 国立長寿医療研究センター メディカルゲノムセンター、
² 東京医科歯科大学 難治疾患研究所、
³ 理研 生命医科学研究センター

高齢化の世界的進行に伴い、認知症患者の割合は拡大している。その数は全世界で2030年までに7,500万人、2050年までに1億3,500万人にまで増加すると推計されている。現在、認知症を治す治療法はない。そのため発症リスクを事前に予測し適切な介入 (e.g. 運動) が唯一の発症者数拡大の予防策である。したがって、早期診断を目的とした認知症発症予測モデルの開発が急務である。

認知症診断のバイオマーカーとして脳脊髄液由来の3つのタンパク質 (アミロイドβタンパク質、総タウタンパク質、リン酸化タウタンパク質) が注目されている。しかしながら、侵襲性が高く、患者への負担が大きい。また、アミロイドイメージング (アミロイドβの脳内沈着を非侵襲的に画像化できる診断技術) は、コスト面で患者への負担が大きい。その両方の課題をクリアする低侵襲性、低コストの診断バイオマーカーとして、近年、末梢血由来のバイオマーカーが注目され、臨床応用への期待が高まっている。脳内にエンリッチしているセルフリーマイクロRNAが末梢血内に存在することが確認されたからである。

現在、次世代シーケンサーの飛躍的な技術革新により、大容量のゲノムデータ (全ゲノム配列、全エクソーム配列、mRNA、miRNA等) がより安価に得られる時代が到来している。それに伴い、大規模なゲノムデータを解析するインフォマティクスの解析が重要視されてきている。本講演ではこれらの大規模なゲノムデータ、遺伝子発現データ等、多層のオミクスデータによる統合解析から認知症診断に関連するバイオマーカーの網羅的探索と、それらを用いた認知症診断予測モデルの開発手法について概説し、今後の展望を述べる。

【略歴】

- 2017年 4月~現在 国立長寿医療研究センター メディカルゲノムセンター 遺伝統計解析ユニット長
 2017年 4月~現在 東京医科歯科大学 難治疾患研究所 ゲノム応用医学研究部門 医科学数理分野 非常勤講師 (兼任)
 2018年 4月~現在 理化学研究所 生命医科学研究センター 医科学数理研究グループ 客員研究員 (兼任)
 2015年 9月~2018年3月 理化学研究所 統合生命医科学研究センター 医科学数理研究グループ 客員研究員
 2015年 9月~2017年3月 東京医科歯科大学 難治疾患研究所 ゲノム応用医学研究部門 医科学数理分野 講師
 2013年 4月~2015年8月 理化学研究所 統合生命医科学研究センター 医科学数理研究グループ 研究員
 2011年 5月~2013年3月 理化学研究所 ゲノム医科学研究センター 情報解析研究チーム 特別研究員
 2010年11月~2011年4月 Postdoctoral Fellow, University of Massachusetts Medical School
 2009年10月~2011年4月 Postdoctoral Fellow, Boston University
 2009年11月 京都大学大学院 理学研究科 生物科学専攻 博士 (理学) 取得

HT-02-5 大規模エクソーム解析をやってみたらてんかん性脳症は単純なメンデル型遺伝病の集合体ではなさそうだった



○高田 篤

横浜市立大学大学院医学研究科遺伝学

発達/てんかん性脳症 (developmental and epileptic encephalopathy : DEE) は、罹患者の生命予後、QOLに大きな影響を及ぼす希少難治性神経疾患である。演者らは、その遺伝的構造をよりよく理解するために、罹患者743名、対照群2,366名の大規模ケースコントロールエクソーム解析を行った。その結果、DEE群では既知DEE遺伝子の稀な機能喪失 (loss-of-function: LOF) 変異や、複数の予測プログラムで共通して有害と判定されるミスセンス変異が顕著に多いことを認め、*CDKL5*、*STXBPI*、*SCN1A*などの遺伝子とDEEの関連が確認された。一方、稀で機能的な変異は、既知DEE遺伝子ではない遺伝子でも全体として罹患者群で有意に多く、これらの中に未知の原因遺伝子・変異が潜んでいることが示唆された。引き続いて演者らは、罹患者群を、既知DEE遺伝子に機能的変異を認める (= それらの変異は高い確率でDEEの原因となっている) 者、認めない (= 未知の原因変異を有している可能性が高いと考えられる) 者に分けて、コントロール群との比較を行った。すると、稀で機能的な変異が既知DEE遺伝子ではない遺伝子で全体として多いという所見は、予想外なことに両罹患者群で認められた。この、既知DEE遺伝子に推定原因変異を認める症例においても、additionalな稀で機能的な変異が多いという結果は、これらの変異が表現型修飾的に作用していることで説明されうる。また、この仮説を支持する所見として、推定原因変異保有者でadditionalに認めた稀で機能的な変異は、1) 脳特異的に発現している遺伝子で有意に多い、2) DEEではない表現型 (知的障害、自閉スペクトラム症など) で過去に報告されたことがある変異と同一のものを推定原因変異として有している症例で特に多い、という結果が得られた。これらの研究成果は、DEEが、浸透率~100%の単一遺伝子変異で説明されるメンデル型遺伝病の集合体ではなく、より複雑な遺伝的構造を有していることを示している。本セッションでは、これらの知見にinspireされた、より最近の研究からの成果を含めて発表したい。

【略歴】

2004年九州大学医学部卒、2011年九州大学大学院医学系学府卒。九州大学精神科、理化学研究所脳科学総合研究センター精神疾患動態研究チーム、コロンビア大学精神科等を経て2016年4月より横浜市立大学医学部医学科遺伝学、講師 (現職)。理研脳神経科学研究センター客員主管研究員兼任。精神保健指定医。生物学的精神医学会学術賞受賞 (2013年)。

専門 : 精神神経発達障害の分子遺伝学・遺伝統計学

Dawn of new era: management of migraine headache

Chairs : Koichi Hirata

Department of Neurology, Dokkyo Medical University

Yasuo Terayama

Neurological Institute, Shonan Keiiku Hospital

<Objective>

Although triptans and some prophylactic medications are currently available, some unmet needs of migraine managements remain to be resolved. Now some lineup of new molecules, devices and methods are developing to be served for practical clinical settings. This symposium will review the new lineups by top headache experts.

後援 : 日本頭痛学会

HT-03-1 Current migraine management

○ Hisaka Igarashi

Headache Unit, Department of Internal Medicine, Fujitsu Clinic, Japan



Migraine is a common disabling primary headache disorder that is highly prevalent and imposes a significant burden on patients, society, and the healthcare system, in many parts of the world.

Acute treatment of migraine is mainly pharmacotherapy. The drugs used include acetaminophen, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), ergotamines, triptans and antiemetics.

For patients who have at two attacks of migraine or more than 6 days of migraine a month, prophylactic therapy is considered. Prophylactic therapy is also recommended when migraine-induced disability in daily living continues despite acute treatment.

The prophylactic medications for migraine covered by health insurance in Japan are lomerizine, valproic acid and propranolol. Verapamil and amitriptyline are approved for off-label use. Multiple randomized placebo-controlled trials have proven that botulinum neurotoxin type A and topiramate are effective in reducing symptoms of chronic migraine. But these two medications are not covered by health insurance in Japan.

In Japan, physicians reported highly levels of satisfaction with migraine treatment. However, patients are not satisfied with these treatments compared to physicians, and there is a gap between physicians and patients regarding migraine treatment satisfaction.

5-HT_{1F} receptor agonist (Lasmitentan) and oral calcitonin gene-related peptide (CGRP) receptor antagonists (ubrogepant) are approved for acute treatment of migraine by FDA. Anti-CGRP receptor monoclonal antibody (erenumab) and anti-CGRP monoclonal antibodies such as fremanezumab, galcanezumab and eptinezumab are newer drugs approved by FDA to prophylactic treatment of migraine.

The emergence of these new drugs will change migraine management in the near future.

[Curriculum Vitae]

Headache Specialist, Headache Unit, Department of Internal Medicine, Fujitsu Clinic
Visiting Professor, Kitasato University

Hisaka Igarashi, MD, PhD is a director of the Japanese Headache Society (JHS), a board certified fellow and a board certified trainer for JHS, and a board certified trainer for the Japanese Society of Neurology (JSN).

Dr. Igarashi received her medical degree from Kitasato University in 1979 and continued her training in the Department of Neurology. She received her PhD from Kitasato University in 1989.

Her special research interests focus on migraine and cluster headache. She undertook the nationwide survey of migraine in Japan with Prof. Sakai.

She is working as a headache specialist at Fujitsu Clinic and a certified occupational physician at Fujitsu Limited and educates employees and medical staff about headache.

HT-03-2 Anti-CGRP antibodies



○ David W. Dodick

Mayo Clinic, USA

Monoclonal antibodies (mAbs) that target calcitonin gene-related peptide (CGRP) or the CGRP receptor have been demonstrated to be effective and well tolerated for the preventive treatment of migraine. CGRP-mAbs have an extended biological half-life of approximately 1 month, making them suitable for monthly or quarterly administration. CGRP-mAbs are highly selective for a single target which allows for minimal off-target toxicity. CGRP-mAbs are large (150 KD) hydrophilic molecules that are degraded in the GI track and therefore require IV or SQ administration. Unlike traditional oral migraine prevention medications, the CGRP-mAbs require minimal or no dose-titration and have the potential for a rapid onset (within 1 day for IV and several days for SQ) of effect compared to conventional oral preventive drugs. CGRP-mAbs, like most therapeutic mAbs, do not readily cross the blood-brain barrier and therefore have minimal distribution in the central nervous system. As a result, CNS side effects generally do not occur. These therapeutic mAbs are metabolized by nonspecific elimination via the reticuloendothelial system or target-mediated clearance through internalization of the mAb-target complex and intracellular degradation. In addition, the lack of protein binding or metabolism via the CYP-450 system results in minimal or no drug-interactions, and the ability to use them in patients with hepatic or renal dysfunction. The long-term efficacy and safety of this new class of biologics is still uncertain, but long-term follow up studies in modest numbers of patients have thus far not demonstrated any serious adverse events. However, the use of the CGRP-mAbs in large samples of complex and heterogenous patients in clinical practice have unveiled adverse events that were not seen in the clinical trials. This presentation will provide a review of the clinical trial data as well as an update on the experience with these novel agents in clinical practice.

[Curriculum Vitae]

David W. Dodick, MD, is Professor of Neurology, Director of the Headache Program, and Director of the Concussion Program at Mayo Clinic in Arizona. He is board certified in Neurology and Vascular Neurology by the American Board of Psychiatry and Neurology and board certified in Headache Medicine by the United Certification of Neurological Subspecialties. Dr. Dodick has authored more than 400 peer-reviewed publications and authored/edited 10 books. He is the Chair of the American Migraine Foundation, Chair of the American Brain Foundation, and Chair of the International Concussion Society. Dr. Dodick is also the Chair of the International Registry for Migraine Research, Co-Chair of the American Registry for Migraine Research, and Chair of the International Headache Society's Global Patient Advocacy Coalition. He is the Co-Chair of the International Headache Academy, the American Academy of Neurology (AAN) Annual Program Concussion Committee and Co-Director of the Annual AAN Sports Concussion Conference. He is a former Editor-in-Chief of Cephalalgia, Past-President of the American Headache Society and a Past-President of the International Headache Society.

HT-03-3 Gepants and lasmiditan: novel players in acute migraine treatment



○ Mamoru Shibata

Department of Neurology, Keio University School of Medicine, Japan

Triptans play a central role in the current acute migraine therapy. Although many patients benefit from triptans, we sometimes encounter migraineurs who are refractory to triptans and those who cannot tolerate them because of their side-effects. Triptans are 5-HT_{1B/1D} receptor agonists. Since 5-HT_{1B} receptor stimulation is known to cause vasoconstriction, triptans cannot be administered to patients with poorly controlled hypertension, history of cerebrovascular events, and/or ischemic heart disease. As Japan is one of the most rapidly aging societies in the world, it is not uncommon to see such patients. Hence, there are urgent needs for acute migraine drugs devoid of vasoconstrictive action. Gepants and lasmiditan are expected to satisfy the currently unmet medical needs. Gepants are small molecule calcitonin gene-related peptide (CGRP) receptor antagonists. CGRP is known to be critically involved in the pathogenesis of migraine. Although CGRP itself is a potent vasodilator, CGRP blockade does not cause vasoconstriction. The first gepant, olcegepant, showed a potent migraine aborting effect without any cardiovascular side-effect, thus proving the concept that CGRP is a *bona fide* therapeutic target of migraine. Novel gepants, such as ubrogepant and rimegepant, have also been shown to be efficacious in recent studies. Unlike triptans, gepants do not induce medication-overuse headache, when chronically administered. Hence, some gepants are now being developed for migraine prophylaxis. Lasmiditan is a selective 5-HT_{1F} receptor agonist with no measurable vasoconstrictive action. Furthermore, animal studies have shown that 5-HT_{1F} activity ameliorates migraine pathophysiology. Consistently, lasmiditan has shown to exert a potent migraine-aborting effect in randomized control trials. In 2019, ubrogepant and lasmiditan were approved by the FDA for acute migraine treatment. These drugs are expected to contribute to increased options and safety in acute migraine therapy.

[Curriculum Vitae]

1986-1992 Keio University School of Medicine
1992-1996 Keio University Graduate School of Medicine
1996-2002 Instructor, Department of Neurology, Keio University School of Medicine
2002-2005 Postdoctoral Fellow, Department of Cell Biology, Harvard Medical School
2005-2006 Instructor, Department of Neurology, Keio University School of Medicine
2006-2008 Staff Physician, Department of Neurology, National Hospital Organization Tokyo Medical Center
2008-2019 Assistant Professor, Department of Neurology, Keio University School of Medicine
2019-present Associate Professor, Department of Neurology, Keio University School of Medicine
Research interests: headache medicine, migraine pathophysiology, neurodegeneration, autophagy

**HT-03-4 Devices (Cefaly/
gammaCore)**

○ Daisuke Danno

Headache center, Department of Neurology,
Tominaga hospital, Japan

In recent years, the interest in neuromodulation for primary headache disorders has been growing. Especially non-invasive neuromodulation can be used without risks associated with surgery. It is affordable and can be an option for the refractory cases with standard medication treatment or the cases whose medication usage is limited because of comorbidities. Representative non-invasive neuromodulation devices include the supraorbital transcutaneous stimulator Cefaly (Cefaly Technology, Belgium) and the non-invasive vagus nerve stimulator gammaCore (electroCore, Inc. USA).

The Cefaly device stimulates the first branch of the trigeminal nerve electrically via supraorbital nerve by placing a self-adhesive electrode to the forehead. In the PREMICE study, the use of the Cefaly device for 3 months significantly decreased the number of monthly migraine days (6.94 vs. 4.88; $p = 0.023$), without any serious adverse events. In the study of using PET, normalization of the front-temporal hypometabolism, which is a pivotal area for central pain control, was confirmed after three months of Cefaly treatment, suggesting for the device to have a central modulatory effect.

The gammaCore device is a hand-held, portable equipment transferring electrical impulses transcutaneously to the cervical branch of the vagus nerve.

In the EVENT study, the mean change in headache days per 28 days from baseline after 8 months of treatment was -7.9 ($p < 0.01$) for the 15 completers. Most adverse events were mild/moderate and transient.

The mechanism of action of nVNS is considered to be depending on several factors. In the animal model, VNS is reported to inhibit cortical spreading depression (CSD). It is also reported that nVNS decreases trigeminal nociceptive stimulation by suppressing the rise in glutamate. Further, modulating the cranial trigeminal autonomic reflex is also suggested to be the mechanism.

[Curriculum Vitae]

2018-Present Deputy Director, Headache Center, Tominaga Hospital, Osaka
2015-2018 Associate Professor, Division of Neurology, Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine
2012-2014 Research fellow in Headache Group, Institute of Neurology, Queen square, University College London, The National Hospital for Neurology and Neurosurgery, London, UK
2010-2014 Associate Professor, Division of General Medicine, Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine
2012 Board-certified headache specialists of the Japanese headache society
2008 Ph.D. at Nara Medical University
1997 Bachelor of Medicine at Nara Medical University

**HT-03-5 Multidisciplinary
team approaches for
intractable chronic
pain**○ Takahiro Ushida,
Chronic Pain Policy Research Group
of MHLWMultidisciplinary Pain Center, Aichi Medical University,
Japan

Prolonged pain is itself a very large stress, including intractable headaches. Psychological stress has also been shown to be a factor in the appearance and maintenance of pain. Previous studies have also reported that 95% of patients with chronic body pain develop mental illness. In addition, when chronic pain occurs, the patient takes pain avoidance actions such as excessive intake of drugs and excessive rest, so that lifestyle and work conditions are changed. Therefore, it is also known that the pain behavior itself causes secondary weakness because it causes body fragility. As described above, chronic pain is a pathological condition having not only a biological problem but also a psychosocial problem, and it is necessary to analyze and treat it from the viewpoint of a biopsychological social model. Since the 1940s, the United States has created a multidisciplinary pain center to address chronic pain by gathering experts from various fields based on this concept. It has been reported that there is good treatment outcome. In Japan, a multidisciplinary pain center was established in the 2000s, and the Ministry of Health, Labor and Welfare has been promoting multidisciplinary pain treatment since 2010 as a countermeasure for chronic pain. The construction of the pain center, which is currently underway by the Health Laboratories, is basically a team of organic medical specialists and psycho-psychological specialists. Then, a team conference is held to analyze the patient from various perspectives and to treat the patient. At present, the research team has increased the number of facilities to 22, and in previous studies, relatively good results have been obtained even for patients who have been doctor hopping. It is thought that such systems need to be established in various parts of Japan and move forward to establish them in the medical society.

[Curriculum Vitae]

2002-2004 : Research associate, Department of Orthopedics, Kochi Medical School Hospital
2004-2007: Assistant professor, Department of Orthopedics, Kochi Medical School Hospital
2007-: Professor of Multidisciplinary Pain Center, Aichi Medical University
2010-: Director of Multidisciplinary Pain Center, Aichi Medical University
2012-: Director of Physical Fitness, Sports Medicine and Rehab. Center, Aichi Medical University
2019-: Professor of Spine Center (concurrent position), Aichi Medical University Hospital

AI・BMIを活用した脳神経内科の未来

座長：瀧澤 俊也 東海大学医学部内科学系神経内科
井口 保之 東京慈恵会医科大学神経内科

〈ねらい〉

人間の能力を補完・強化するArtificial intelligence (AI)や脳と機械を繋ぐBrain-machine interface (BMI)は、最近の医学・工学医系の技術革新により格段の進歩を遂げている。脳神経内科分野においてもその進歩は著しく、脳機能の解明、神経機能の代行や機能回復の促進に貢献している。本シンポジウムでは、AIやBMIを応用した神経信号処理機構など脳活動の最新知見、MRI・経頭蓋磁気刺激・光イメージングなどによる神経疾患の病態解明、さらにリハビリテーション領域での最新治療の現況などを概説し、脳神経内科分野の研究開発の未来像を議論したい。

HT-04-1 AIとBMIを支える機械学習技術の現状と脳神経内科臨床応用への展望



○花川 隆

京都大学医学研究科脳統合イメージング分野

Artificial Intelligence (AI) と高性能brain-machine interfaces (BMI) は、どちらも最近発達が目覚ましい機械学習技術を応用している。機械学習の典型では、サンプルデータから判別などに有用な特徴量のパターンを学習し、新規データにそのパターンを適応して予測を行う。運動実行や企図によって変化する中心部の律動が知られている(μ 波)。ある個人のサンプル脳波データの μ 波パワーの左右差を特徴量としてコンピューターに機械学習させ、その個人の新たな脳波データから μ 波の左右差を判定し、その判定に基づいてディスプレイ上の信号を動かせば、これはBMIである。あるいは、ある疾患群と健常群の安静時機能結合MRIに100個程度の関心領域 (VOI) を設定し、領域間の相関係数 (機能結合指標) を計算し、機能結合指標を特徴量としてコンピューターに疾患群と健常群のパターンの違いを機械学習させ、新しい安静時機能結合MRIデータが患者あるいは健常者のどちらに由来するかを精度良く判定できれば、疾患判別AIができたことになる。いずれの場合も、学習サンプルの質と量、データからのノイズ除去、特徴量に何をを選ぶか、機械学習アルゴリズムの精度と汎化性能などが技術的なハードルである。脳神経内科の実臨床に役立つ高性能かつ使い勝手の良いAIやBMIの実現もそう遠くないだろうと考えられるが、現在の最大のハードルは汎化性能であることを中心に議論する。

【略歴】

1991年京都大学医学部卒業。京都大学医学部附属病院、天理よろづ相談所病院で神経内科研修。1999年に京都大学医学研究科脳統合医学系を特例早期修了 (医学博士)。2000年、NIH intramural competitive fellowship awardを獲得し、米国NIH clinical fellowとして留学。2000年、京都大学医学研究科附属脳機能総合研究センター助教として帰国。2002年、国立精神・神経センター 神経研究所 疾病研究第七部 第一研究室長に着任。2008年、日本神経科学会奨励賞受賞、JSTさきがけ研究に採択。2011年よりNCNP脳病態統合イメージングセンター (IBIC) 分子イメージング研究部・部長。2013年、組織変更によりIBIC先進脳画像研究部部长。2019/10/1より京都大学医学研究科 高次脳科学講座 脳統合イメージング分野 教授に着任、クロスアポイントメントにてNCNP部長職を継続中。

HT-04-2 経頭蓋磁気刺激による高次機能回路の解明



○筒井健一郎

東北大学 大学院生命科学研究所 脳神経システム分野

経頭蓋磁気刺激 (transcranial magnetic stimulation: TMS) は、非侵襲的に神経系を刺激する方法の一つで、高頻度 (10 \geq Hz) および低頻度 (1 Hz) の反復刺激によって、それぞれの局所的な神経活動の促進および抑制を、長時間にわたって引き起こすことができる。われわれの研究グループでは、この TMS をサルを対象とした動物実験に用いることによって、ヒトの安全基準を超えた強い刺激を用いながら、同一個体で異なる脳領域への刺激の効果を繰り返し調べることを可能とし、従来の方法に比較してはるかに効果的に脳機能の介入実験を行うことを実現した。これまで、そのような方法論的な利点を活かしながら、前頭連合野の機能地図を構築することを目指して、前頭連合野の一部の領域の活動を一時的に抑制する「仮想的破壊 (virtual lesion)」実験をすすめてきた。その結果、背外側部の機能抑制によって注意や抑制の障害が、背内側部の機能抑制によって外界への無関心が、さらに、腹内側部の機能抑制によって意欲や身体的な活動性の低下が、誘発されることが明らかになってきた。また、特に腹内側部の機能抑制によって誘発される障害を、さまざまな行動および生理指標を用いて分析し、それがうつ病のモデルとなりうることを示唆する結果を得た。また、最近では、治療装置としての TMS の、臨床におけるより効果的な運用に結びつく情報を得ることを目的として、認知・情動機能の促進につながる前頭葉刺激プロトコルの探索も行っている。これまでに、前頭連合野の背外側部の促進刺激によって、他の個体と対峙するような社会的文脈下において、行動の積極性が增强されることが明らかになった。今後は、このような機能介入実験をさらにすすめるとともに、機能的 MRI や、埋め込み電極による局所電場電位の多点記録などによって、TMS による脳の局所刺激が脳全体の神経ネットワークの動態に及ぼす影響を同時に調べ、高次脳機能回路のシステム的理解と、それに基づいた、より効果的な TMS 治療法の開発を行ってきたい。

【略歴】

東京大学卒業、東京大学大学院博士課程修了・博士 (心理学)。日本学術振興会・特別研究員 (PD) (所属先: 日本大学医学部)、ケンブリッジ大学解剖学 Research Associate (助手) を経て、2005年、東北大学大学院生命科学研究所・助教授、のち、職階制改正に伴い、准教授。2017年、同教授。日本神経科学学会奨励賞 (2003年)、日本心理学会国際賞奨励賞 (2009年) 受賞。

HT-04-3 BMI技術を用いたニューロフィードバック技術のリハビリテーション分野への応用



○三原 雅史

川崎医科大学病院 脳神経内科

神経疾患による運動機能、認知機能などの様々な機能障害は、患者自身の日常生活動作 (ADL) や生活の質 (QOL) の低下のみならず、介助量の増大などを通じてその家族や介護者の負担増大、QOL低下をもたらすなど社会的影響が大きい。脳卒中に関しても、血行再建療法など近年の目覚ましい治療技術の進歩に関わらず、年間に発症する約30万人のうち、急性期治療後に自立歩行可能なのは約半数とのデータもあり、後遺障害としての運動障害などに対するリハビリテーションは慢性期・生活期における治療手段として主要な位置を占めている。

脳卒中をはじめとする脳損傷後の機能回復の過程では、残存する神経組織が、損傷した神経ネットワークの機能を代償する「機能的再構成」が重要であることが知られており、神経疾患に対するリハビリテーションでは、反復訓練を通じて、神経ネットワークの可塑的変化を惹起させる、「Use-dependent plasticity」の原理に基づいた介入が行われている。

近年、一般的なりハビリテーション治療に加え、中枢神経系に直接アプローチし、望ましい機能的再構成を誘導・促進させるニューロモジュレーションと呼ばれる技術が注目されている。ニューロフィードバックはこのニューロモジュレーション技術の一種で、脳機能画像技術などを用いて測定した脳活動情報を Brain-Machine-Interface (BMI) 技術を用いて解析・判読し、その結果をリアルタイムに被検者に提示することで、随意的に脳活動を望ましいパターンへと誘導する。我々は装置が簡便で侵襲性の低い近赤外分光装置 (Near Infrared Spectroscopy : NIRS) を用い、臨床現場でも応用しやすいニューロフィードバックシステムを開発し、リハビリテーション分野への応用を積極的に行っている。このシステムを用い、我々はこれまでに健常者を対象とした Proof of Concept 研究から、脳卒中後の上肢麻痺や歩行バランス障害などを対象とした臨床研究をすすめ、脳卒中後歩行障害に対する医師主導治療を開始している。本講演では、NIRS を用いたニューロフィードバックシステムのリハビリテーション分野への応用について紹介したい。

【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 ボバース記念病院 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 臨床神経医工学寄附研究部門 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

専門分野: 神経リハビリテーション、脳機能画像研究、神経変性疾患臨床

HT-04-4 Teleneurologyの展望

○井口 保之¹、坂井健一郎¹、
竹下 康平²、村山 雄一³¹東京慈恵会医科大学 神経内科、²東京慈恵会
医科大学 先端医療情報技術研究講座、
³東京慈恵会医科大学 脳神経外科

半世紀前にテレビ回線を用いた診療支援体制が世界で初めて試用、その後ポケットベル、携帯電話、ブロードバンド回線を用いたインターネット通信など技術革新に伴い、医療分野におけるICTの利活用は爆発的な拡大を遂げている。特に医療費抑制と受療者の満足に敏感な米国では、telemedicineの運用は劇的に増加している。2025年には脳神経内科外来診療では、physical visitとvirtual visitは逆転するであろう。Telemedicineを用いた受診勧奨は、不適当な時間外・救急受診を減らし、医療者の働き方改革の一助となるかもしれない。本邦では、1997年に「遠隔診療は直ちに医師法第20条等に抵触しない」との厚生労働省通知が発せられ、20余年後に「オンライン診療の適切な実施に関する指針」が公表となった。医師対患者支援 (ICTを用いた診察) では「オンライン診療科・医学管理料・在宅管理料」が診療報酬上の評価項目となった。脳神経内科領域は、特性疾患管理料、てんかん指導料、地域包括診療料、認知症地域包括診療料などを算定している患者で、重ねて算定が可能であることを留意したい。医師対患者支援 (ICTを用いたモニター) では、潜在性脳梗塞への潜在性心房細動検索に埋め込み型心電計を導入可能である。注目される取り組み、1) スマートウォッチを用いたパーキンソン病の運動生活機能解析、および潜在性心房細動検出、2) 急性期脳卒中診療に対する遠隔医療支援 (Telestroke)、3) スマートフォンを用いた脳卒中診療支援を紹介し、今後の展望を広く討議したい。

【略歴】

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

HT-04-5 HAL[®]の導入による神経筋疾患の機能回復

○山口 啓二

一宮西病院 脳神経内科



HAL[®] (Hybrid Assistive Limb) は人とロボットを機能的に融合する装着型サイボーグである。人・ロボット・情報系を融合するサイバニクス技術により、装着者の運動意思に従った随意的な動きを過剰な負担をかけずに繰り返し行うことで、脳神経筋系機能の維持・向上に向けた治療を実施することができる。8つの希少性神経筋疾患 (筋萎縮性側索硬化症、球脊髄性筋萎縮症、脊髄性筋萎縮症、シャルコー・マリー・トゥース病、封入体筋炎、遠位型ミオパチー、先天性ミオパチー、筋ジストロフィー) を対象に行われたNCY-3001試験において歩行障害に対する改善効果が示され、2016年からこれらの疾患に対するHAL[®]医療用下肢タイプ (HAL-ML05) の保険適用が認められている。他の疾患に対しては現時点で保険の適用は認められていないが、安全使用講習を受講した資格を有する医師の判断のもとでの使用は認められている。当院におけるHAL[®]治療はHAL[®]装着下に1日1回40分間の歩行運動処置を基本セッションとし、2019年末の時点で123名、延べ2734セッションの実績がある。初回導入時は原則2週間の入院とし、通常リハビリ日を挟む9セッションからなる治療クールを行い、前後で定められた評価を実施し効果判定を行い、有効と判定された場合のみHAL[®]治療の継続を考慮している。保険適用疾患は筋萎縮性側索硬化症、球脊髄性筋萎縮症、筋ジストロフィーが中心で、適用外疾患についてはパーキンソン病/症候群、脊髄小脳変性症、多発性硬化症など様々な疾患に治療を試みている。初回クールの治療効果については、適用疾患では治験成績と同程度で、歩行速度、2分間歩行距離ともに2割前後の改善が認められている。適用外疾患については、パーキンソン病では有効例の割合が低いものの、他の疾患については各々2~3割、3~4割の改善が認められている。患者アンケートでは治療が有効、治療に満足と回答したものがいずれも3/4を占めている。急性期脳卒中に対しては発症2週目の症例を対象に4週間のHAL[®]治療の有用性を検討するパイロット研究を行ったが、HAL[®]週3回計12セッション11例と週5回計20セッション11例はいずれも安全で有効性には差が認められなかった。一方、4週間の通常リハビリ10例との比較では、HAL[®]治療を受けたものは、通常リハビリよりも歩行速度、Functional Ambulation Categoriesの改善が有意に優れていた。疾患別の治療効果についてはシンポジウムで紹介する。

【略歴】

職歴
1992年 3月：慶應義塾大学医学部卒業
1992年 4月：慶應義塾大学医学部内科学教室入局 内科研修医
1994年 5月：浦和市立病院 (現さいたま市立病院) 内科
1995年 6月：国立療養所村山病院 (現国立病院機構村山医療センター) 内科
1996年 6月：慶應義塾大学医学部 神経内科助手
2000年 2月：慶應義塾大学医学部 救急部助手
2002年 8月：米国インディアナ大学神経病理学教室留学
2005年 2月：慶應義塾大学医学部 神経内科助手
2006年 7月：水戸赤十字病院 神経内科部長
2012年11月：一宮西病院 神経内科部長
2018年 4月：一宮西病院 副院長 兼 脳神経内科部長
資格
医学博士
日本内科学会認定医、専門医、指導医
日本神経学会専門医、指導医
日本頭痛学会専門医、指導医、代議員
日本脳卒中学会専門医、評議員
日本脳循環代謝学会評議員

大手製薬会社の目指す神経系創薬の今後の展望と産官学連携

座長：横田 隆徳 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
高橋 慎一 埼玉医科大学国際医療センター神経内科・脳卒中内科

〈ねらい〉

神経系創薬は抗体医薬と核酸医薬のバイオ医薬による分子標的治療が実現し、新しい世代に入った。その一方でアルツハイマー病の抗体医薬の治療は第Ⅲ相での失敗が続き、神経系創薬は未だに困難な側面を内包している。欧米ではオープンイノベーションによる創薬は50%を超え、アカデミア発のシーズから革新的バイオ医薬が実現している。日本においても急速に産学連携の創薬研究に進捗がみられるが、その一方で、日本のアカデミア発のシーズが創薬に結び付く成功確率が低いという現実がある。本シンポジウムでは、アカデミア発創薬の産官学連携の現状と展望に加えて、大手製薬会社の神経系研究開発の責任者にそれぞれの考える今後の神経系創薬の方向性について話を聞きたい。(企画：将来構想委員会)

HT-05-1 医療イノベーションに向けたアカデミア主導研究開発の成功と課題



○永井 洋士

神戸大学医学部附属病院 臨床研究推進センター

難治性疾患に対する治療法の革新を目指す橋渡し研究 (TR) の加速化は、人類共通の科学的チャレンジである。わが国でも、その国家基盤を形成するために過去20年近くにわたって継続的な投資がなされてきた。その結果、国内の主要大学にTRの支援拠点が整備され、既に自立的に稼働していると言ってよい。実際、そうしたTR拠点が参加する「革新的医療技術創出拠点プロジェクト」(AMED支援)においては、現に1,200を超えるTRシーズが育成されており、その中には、従来の医薬品・医療機器開発の概念を覆すような革新的なものが含まれている。また、同プログラムを含む一連の国の拠点整備事業を通じてアカデミアにおけるTRシーズの開発状況が可視化され、少なくとも30を超えるシーズが既に薬事承認/認証を取得し、数十のシーズが非臨床開発の最終段階または臨床試験の段階にある。

しかしながら、解決せねばならない課題があるのも事実である。とりわけ、アカデミアにおけるR&Dの成果は、それが企業に移管された後、製品として薬事的に認められない限り、患者には届かない。しかしながら、公的資金によって臨床試験の段階にまで到達したシーズであっても、未だ企業との連携に至っていないものも多い。言うまでもないが、新たな医療製品が広く臨床現場に導入されるためには、それが産業として成立することが前提条件であり、その可否は産業的なベネフィットとリスクに依存しているのである。実際、新たな技術がどれだけ医学的に重要かつ革新的であっても、特許の強さや市場規模、資金的制約、ビジネスモデルの欠如等、様々な理由によって産業界への移管が成功しないことは多い。こうした状況にあって、TRを進めるアカデミアの研究者は、知的財産や研究の品質管理、薬事規制、将来的な製品イメージ等について率先して意識し、R&Dに関するリテラシーを一層高めるべきである。すなわち、わが国発の医療イノベーションを加速化するためには、「発見から発明へ」、「病態解明から疾病制圧へ」、「論文発表から保健医療化へ」と、アカデミア研究者のマインドセットを更に促す必要がある。

【略歴】

1982年に東京大学理科 I 類入学後、薬学部及びその大学院に進学し、免疫担当細胞にかかる研究を実施。1987年には大阪大学医学部に編入し、1991年の卒後は同附属病院にて研修後、星ヶ丘厚生年金病院で脳卒中診療に従事。1996年から米国国立健康研究所 (NIH) の招聘研究員として、心血管疾患と動脈硬化の関連を研究し、帰国後は大阪大学にて主に脳血管障害の診療と臨床研究に従事。2003年からは先端医療振興財団 臨床研究情報センター (現在の神戸医療産業都市推進機構 医療イノベーション推進センター) に異動し、文科省が進める橋渡し拠点整備事業や厚生省が進める臨床研究拠点整備事業等を通じて、一貫して橋渡し研究と臨床試験の推進と基盤整備に取り組んできた。2015年9月からは神戸大学医学部附属病院に異動し、臨床研究推進センター長として同院における橋渡し研究と臨床試験の推進とその環境整備を図っている。

HT-05-2 産学官連携の創薬の国家戦略

○仙波 秀志

文部科学省研究振興局ライフサイエンス課



我が国の医療分野の研究開発の司令塔の本部として、平成25年に「健康・医療戦略推進本部」が設置され、続いて、医療分野における基礎から実用化までの研究開発が切れ目なく行われてその成果が円滑に実用化されるよう、大学や研究機関などが行う研究の支援を目的として、平成27年4月に「国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED)」が設立された。

これらの動きの中、平成26年に閣議決定された「健康医療戦略」は、今般、全体の見直しにより改訂がなされるが、「AMEDを核とした産学官連携による基礎から実用化まで一貫した研究開発の推進と成果の実用化を図る」という基本方針が示されている。

このような戦略・方針を踏まえ、文部科学省においては、橋渡し研究支援体制や研究開発マネジメント等の仕組みを整備・強化することにより、アカデミアの基礎的研究成果が医薬品開発等の実用化へと加速するよう支援を行っている。

具体的には、橋渡し研究支援として、平成19年度に第1期「橋渡し研究支援推進プログラム」、平成24年度に第2期「橋渡し研究加速ネットワークプログラム」を推進し、10年間で全国9カ所の橋渡し研究支援拠点を形成し、実用化に向けて着実な成果を上げてきた。平成29年度より開始した第3期「橋渡し研究戦略的推進プログラム」では、新たに拠点を追加し、拠点数を計10カ所とする一方、我が国における橋渡し研究支援体制の完成形を目指し、拠点以外の機関におけるシーズ育成の強化や拠点の自立化に力を入れている。

また、令和元年度より開始した「先端的バイオ創薬等基盤技術開発事業」では、我が国の喫緊の課題であるバイオ医薬品開発に対し、アカデミアの基盤技術、要素技術を組み合わせ、最適化することによる技術パッケージを確立し、5年以内に企業へ導出することを目指している。本事業では、通常の研究開発課題に加え、知財戦略の策定から導出先企業との交渉に至るまで包括的に研究開発を支援する「支援班」が採択された。「支援班」の機能を活用することにより、事業運営者・事業運営管理実務者 (PS・PO) を中心とした強固なマネジメント体制が構築され、研究開発の成果を効率よく企業導出へとつなげていけるものと期待する。

こうした文部科学省のこれまでの取り組みや現状について、あらためて紹介し、我が国の産学連携による創薬の在り方について、皆さんと一緒に考えていきたい。

【略歴】

1994年、東京大学大学院理学系研究科地球物理学専攻修了後、総理府科学技術庁入庁。再編後の文部科学省とあわせて、宇宙利用や、技術移転、広報、人材育成、国際交流、核融合等の政策実施に携わる。またその間、通商産業省、内閣府原子力安全委員会事務局、独立行政法人理化学研究所横浜研究所、外務省欧州連合日本政府代表部 (ベルギー)、国立大学法人東京農工大学先端産学連携研究推進センターでも経験を積み、2018年7月より現職。

HT-05-3 製薬企業におけるオープンイノベーションの現状と今後の展望

○中西 敏行

第一三共株式会社 研究開発本部 研究開発企画部



治療満足度の低い疾患は解決が困難なゆえに満足度が上がらないのであり、一社の力ではどうにもならない。いまや製薬企業にとってオープンイノベーションは必須であり、NIH (Not Invented Here) 症候群は過去のものだ。一刻も早く治療手段を提供するために、関係者がそれぞれ自分の得意なものを持ち寄って、連携して取り組むのは理にかなっている。当社でも7割以上の研究プロジェクトは社外との協業のもとで進められている。協業で成功するには互いの目的を理解しあい、それがいずれも達成できるようにゴールを設定し、方針を定める必要がある。アカデミアと企業ではミッションが異なるが、双方が納得できる協業にすることは可能である。本講演では当社のオープンイノベーションの取り組みに絡めて、製薬企業の協業ニーズや協業成功のポイントを紹介する。

【略歴】

入社後18年間で抗血栓薬、抗がん剤の主薬理研究、及び創薬標的探索研究を担当。1997年から1999年まで University of California, San Francisco visiting scientist。その後研究企画、先端医薬研究所長 (担当領域: 免疫、線維症、感覚器、希少疾患)、疼痛・神経ラボラトリー長 (疼痛、感覚器、中枢) を経て、2019年4月より現職。博士 (生命薬学)。

近親の闘病に寄り添うことで、自力で外に出て、空を見上げられることのばらばらさに気づいた。全ての人が何でもない日常を当たり前で過ごすように、困りごと、悩み、苦しみを解消することに、創薬を通じて貢献したい。

HT-05-4 Recent Advances in Precision Medicine Approaches to Making Breakthrough Medicines for CNS Diseases



○ Ceri H. Davies

Takeda Pharmaceuticals Company

Fourteen percent of the world's population (or over 1 billion people) suffer from neuropsychiatric diseases - many of which are predicted to increase in prevalence due to the pressures of modern world life styles as well as improved life span. Despite this immense unmet medical need discovering medicines for diseases of the nervous system is one of the most challenging areas of drug discovery. However, better biological knowledge of disease and the ability to manipulate molecular targets, in isolation or in combination, at the DNA, RNA and protein levels with large and small molecule therapeutics is providing the opportunity to not just treat symptoms but also design medicines that are potentially curative. In developing such medicines the ability to differentiate ips (induced pluripotent stem) cells derived from patients into multiple cell types and study pharmacological effects in specific cell types or reconstituted disease micro-circuits is greatly facilitating the identification of compounds that are tailor made for specific subpopulations of patients within the same disease classification and/or enabling expansion to larger patient populations with related disease (s). Moving this approach out of the laboratory into a clinical setting by creating the ability to define the patient population that is precisely matched to the therapeutic molecule and its mechanism of action when recruiting patients into clinical trials, especially when combined with the discovery and implementation of new clinical biomarkers of disease, has the potential to improve the success of neuroscience clinical studies and accelerate the delivery of new transformational medicines to patients who have no effective treatments available to them. Each of these points will be covered through a description of real world examples.

【略歴】

Ceri Davies graduated from the University of Bristol with BSc (Hons) and PhD degrees in pharmacology and ran an independent academic laboratory at the University of Edinburgh before leaving academia in 1998 to join the pharmaceutical industry at Organon Laboratories Scotland and subsequently SmithKline Beecham and GlaxoSmithKline at Harlow, Verona and Singapore. He currently leads the Takeda Global Neuroscience Drug Discovery Unit from Shonan Japan. During his pharmaceutical career he has led a number of research departments and has also been the principal scientist in charge of several research programmes at preclinical and clinical phases for both psychiatric and neurodegenerative disorders. He has published over 90 full papers in peer reviewed scientific journals and has been awarded AJ Clark Scholarship and Novartis Prizes by the British Pharmacological Society in recognition of his pharmacological expertise. He has served on MRC and Wellcome Trust Grant Panels and as a visiting Honorary Professor in Neuroscience and Biomedical Systems at The University of Glasgow and is a Fellow of the British Pharmacological Society

HT-05-5 Biogen Perspective on Drug Development for Neurological Diseases The example of Alzheimers Disease



○ Alfred Sandrock

Biogen Inc.

Drug development for neurological diseases is considered risky by the biopharmaceutical industry. This is especially true for drugs that fundamentally alter the progression of disease, i.e., "disease-modifying drugs". Thus, despite the high unmet need that exists globally, many biopharmaceutical companies have curtailed or terminated their R&D efforts for neurological diseases. Nevertheless, the industry has been successful recently in developing disease-modifying drugs for diseases such as multiple sclerosis and spinal muscular disease. Biogen has had a role in this. This presentation will focus on the Biogen perspective on how to develop drugs for neurological diseases, with an eye toward how to decrease the risk of drug development. General themes on drug development for neurological diseases will be discussed. The example of Alzheimer's Disease will be presented, with a focus on Aducanumab, a monoclonal antibody targeting beta-amyloid that is still in development.

【略歴】

Alfred W. Sandrock Jr. is the Executive Vice President, Research and Development and Chief Medical Officer at Biogen, Inc. Dr. Sandrock has served as Chief Medical Officer since November 2015 and was recently named Head of R&D in October 2019. Since joining Biogen in 1998, Dr. Sandrock has held several senior executive positions including Group Senior Vice President of Development Sciences, Senior Vice President of Neurology Research and Development, and Vice President of Clinical Development, Neurology. Prior to joining Biogen, Dr. Sandrock was Assistant Professor of Neurology at Harvard Medical School and an Assistant in Neurology at Massachusetts General Hospital.

Dr. Sandrock received a B.A. in Human Biology from Stanford University, an M.D. from Harvard Medical School, and a Ph.D. in Neurobiology from Harvard University. He completed an internship in medicine, a residency and chief residency in neurology, and a clinical fellowship in neuromuscular disease and clinical neurophysiology (electromyography) at Massachusetts General Hospital in Boston, MA.

Dr. Sandrock is also a Director at Neurocrine Biosciences, Inc, Praxis Precision Medicines, Inc, and Disarm Therapeutics Inc, and is a member of the Partners Healthcare Innovation Advisory Board. He serves as Chairman of the Board of the PhRMA Foundation.

プロテイナーチー克服への道程

座長：島田 斉 国立研究開発法人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

野中 隆 東京都医学総合研究所認知症プロジェクト

〈ねらい〉

神経変性疾患の多くは、タンパク質の品質管理機構不全による異常タンパク質の脳内蓄積が病態に深く関与しており、近年ではプロテイナーチーと総称されている。国内外でプロテイナーチー研究は盛んにおこなわれているものの、表現型としての疾患や蓄積する異常タンパク質単位で細分化された取り組みが多く、プロテイナーチーの病態を横断的に理解しようという試みはまだ少ない。本シンポジウムでは α -シヌクレイン、アミロイド β 、タウ、TDP-43、FUSが鍵となるプロテイナーチーの研究動向を学ぶとともに、疾患や蓄積タンパクの種別を超えて、広くプロテイナーチー全般に共通する分子病態メカニズムについて理解を深めることを目的とする。本シンポジウムが、プロテイナーチーに対する横断的理解を基礎とした新たな研究展開の創生と、根本治療薬開発によるプロテイナーチー克服の未来への確かな一歩を踏み出す礎になることを期待したい。

HT-06-1 プロテイナーチーの本態は何か？細胞内タンパク質凝集体のプリオン様性質



○野中 隆

東京都医学総合研究所認知症プロジェクト

多くの神経変性疾患では、患者脳の神経細胞内に、それぞれの疾患に特徴的なタンパク質凝集体が出現する。アルツハイマー病ではタウ、パーキンソン病では α シヌクレイン、前頭側頭葉変性症や筋萎縮性側索硬化症ではTDP-43といったタンパク質が、それぞれの疾患で認められる凝集体の主要な構成タンパク質として同定された。近年、細胞内に蓄積する凝集体形成のメカニズムとして「タンパク質凝集体の細胞間伝播」の可能性が注目されている。すなわち、細胞内で生じた凝集体がプリオン病における異常プリオンタンパク質のように細胞から細胞へと伝播し、到達した細胞内でシードとして機能することにより、本来なら凝集しない正常タンパク質の蓄積を誘導し、それにより病変が拡がるという可能性が考えられている。私たちは、*in vitro*で作製したタンパク質凝集体や患者脳より調製した不溶化タンパク質を細胞内にシードとして導入すると、細胞内の可溶性タンパク質がシード依存的に凝集すること、および導入したシードを鋳型としてそれと同じ異常構造を持つ凝集体が形成されることを見出した。しかしながら、どのようなメカニズムで凝集体が細胞に取り込まれ、どのようにして凝集体が細胞内でシードとして機能し、どのようにして凝集体が細胞間を伝播するのか、といったそれらのプリオン様伝播のメカニズムに関しては不明な点が多い。本講演では、 α シヌクレインなどの凝集タンパク質が蓄積する*in vitro*、培養細胞あるいはマウスモデルに関する研究結果を紹介するとともに、タンパク質凝集体の細胞間伝播のメカニズムやプロテイナーチーの本態について議論したい。

【略歴】

1991年 埼玉大学理学部生化学科卒業
1996年 埼玉大学大学院・理工学研究科・博士後期課程修了、博士(理学)取得
1999年 日本学術振興会特別研究員(東京大学医科学研究所)
2002年 東京都精神医学総合研究所・流動研究員
2004年 東京都精神医学総合研究所・主席研究員
2011年 東京都医学総合研究所・副参事研究員
現在に至る。

HT-06-2 シヌクレイノパチーの次世代標的



○奥住 文美^{1,2}、波田野 琢¹、
貫名 信行²、服部 信孝¹

¹ 順天堂大学医学部附属順天堂医院 脳神経内科、² 同志社大学大学院 脳科学研究科 認知記憶加齢部門

パーキンソン病 (PD) は神経病理学的に、中脳ドパミン神経の変性脱落とレヴィ小体病変が特徴的な疾患である。レヴィ小体の主な構成タンパク質は α -シヌクレイン (AS) である。ASは本来可溶性であるが、 β シート構造を持つ異常構造凝集体が鋳型 (シード) として働くことで正常型ASの構造変換を引き起こし、シードがプリオンタンパク質のように細胞から細胞へ伝播することが明らかになってきた。PD患者において、AS凝集体は嗅球や腸管自律神経から脳幹へ広がり、病状の進行とともに他の脳領域へと拡散する事が想定されているが、我々は脳内に注入したASシードがシナプスを經由し非常に早い速度で伝播することを明らかにした。また、AS凝集は局所炎症、腸内細菌叢の変化、タンパク質分解遅延、加齢などによる細胞環境の変化およびSNCA遺伝子の重複といったASタンパク質発現量の増加などが原因として示唆される。これらの要因が複雑に絡まりASシードが生じ、それが引き金となりプリオン様に伝播し細胞内にAS凝集体が蓄積する。凝集したASはミトコンドリア機能障害、ユビキチンプロテアソームシステムやオートファジー、リソソーム経路などの細胞内品質管理の破綻、シナプス機能障害、酸化ストレス、神経炎症の惹起など複数の病態を引き起こしPDにおける神経変性を誘導すると思われる。そのためASシードそのものを治療標的として捉える必要がある。我々は、ASシードが経シナプス輸送を介して伝播することを明らかにしており、シナプスの分泌制御による伝播抑制について検討している。またマームセットを用いたAS伝播モデルを検討しAS凝集体が持続的な炎症を誘発し、神経脱落を亢進することを見出している。そこでASを特異的に認識する抗体を作成し、細胞外ASのクリアランスを促進し、さらにAS凝集を抑制する抗体療法などを検討している。近年、AS産生抑制としてmRNAを標的としたsiRNAやアンチセンスオリゴ、AS分解促進としてリソソーム機能亢進、低分子化合物によるASオリゴマー除去などが試みられており、一部は臨床試験中のものもある。エンドサイトーシスの抑制や細胞間伝播の阻害、腸内細菌叢も治療標的として提唱されている。本講演ではASを標的とした治療戦略の可能性について議論する。

【略歴】

学歴
2009年 3月 順天堂大学医学部医学科卒業
2014年 4月 順天堂大学大学院医学研究科博士課程 (医学専攻) 入学
2014年 8月~2016年 3月 国立研究開発法人理化学研究所 脳科学総合研究センター
2016年 4月~2016年12月 同志社大学大学院脳科学研究科
2018年 3月 順天堂大学大学院医学研究科博士課程 (医学専攻) 修了
職歴
2009年 4月 順天堂大学練馬病院 研修医
2011年 3月 順天堂大学練馬病院 研修医修了
2011年 4月 順天堂大学脳神経内科 入局
2018年10月 順天堂大学医学部 神経学講座 助教
2019年 4月 順天堂大学医学部 神経学講座 非常勤助教
同志社大学大学院脳科学研究科 特別研究員

HT-06-3 アルツハイマー病に対するアミロイド β への介入には意味があるのか?

○岩田 淳

地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター脳神経内科

アルツハイマー病 (AD) は認知症を引き起こす疾患のうち最多であり、全世界が高齢化していく中で現在の対症薬のみでは医療、介護に対する負担を抑えることが出来ないところまできている。そのため、脳で生じている病態そのものに働きかけ、その進行を抑制出来るような薬、いわゆる抗癌剤のような薬剤の登場が待ち望まれている。しかしながら、現在までに治験において明確な効果をもたらすことの出来た薬剤はない。この前人未踏の領域に到達する為には何が足りないのだろうか。それは以下の5点に集約できる。

1. 薬剤標的は正しいか?
2. 投与した薬剤は目的を達成できるか?
3. 適格な被験者集団が選択できるか?
4. 治療効果判定方法は適切か?
5. 有害事象は許容できる範囲か?

現状ではそれぞれの項目について少しずつではあるが改良を加えて治験が行われるようになってきている。その結果、アミロイド β への介入薬の治験において不十分ながらも一定の効果が見え始めてきている。

つまり、アミロイド β の蓄積を抑制、もしくは減少させることで、タウの蓄積をも減少させ、認知機能の低下を抑制するという結果が得られ始めたのである。これは、アミロイド β の蓄積が、そもそも生理的にリン酸化して蓄積する事の判明しているタウの病理学的な広がりを加速する働きを有しているということを強く示唆している。

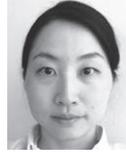
それらの薬剤が規制当局の認可を得ることが出来るかはまだ未知数の部分もあるが、漸くアルツハイマー病の根本治療薬の端緒が見え始めた事は確かである。今後も立ちはだかる様々なハードルを乗り越え、根本治療薬を完成させるというゴールにたどり着く日は決して遠くないことを信じる。

【略歴】

平成 5年 3月 東京大学医学部医学科卒業
平成14年 3月29日 博士 (医学) 東京大学
平成16年 5月 スタンフォード大学ポスドク
平成22年10月 科学技術振興機構戦略的創造事業「さきがけ」研究員
平成31年 4月 東京大学医学部附属病院神経内科准教授

専門医: 日本神経学会認定神経内科専門医・指導医, 日本内科学会認定内科医・総合内科専門医・指導医, 日本認知症学会専門医・指導医, 日本脳卒中学会認定脳卒中専門医・指導医, 日本認知症予防学会認知症予防専門医

HT-06-4 タウオパチーの病理学的検討と新規治療法の開発



○植松 未帆

大阪市立大学大学院医学研究科 ゲノム免疫学

タウ蛋白と神経変性疾患との関連性の検討は、1985年に神経原線維変化にタウ蛋白が見出されたことに始まり、その後、リン酸化タウの異常蓄積を認める種々の疾患を総称したタウオパチーの概念が提唱された。タウ蛋白には4R型と3R型のアイソフォームがあり、アルツハイマー型の神経原線維変化では4R型と3R型が両方あるのに対し、進行性核上性麻痺と大脳皮質基底核変性症では4R型、ピック小体病では3R型の病変を呈する。また、アルツハイマー型の神経原線維変化においては、4R型と3R型は均等に分布しているのではなく、初期病変であるプレタングルは4R型優位、末期像であるゴーストタングルは3R型優位と、成熟に伴って変化する。さらに、アルツハイマー病理で最早期タウ病変の認められる脳幹において、多数の剖検脳組織の4R型と3R型タウの二重蛍光標識を行い、標本全体を網羅的に解析したところ、病期の進行に従って、病変分布は3R型優位に移行していくことが示された。しかし、異なる疾患や、個々の病変の成熟度や病期の進行によって、蓄積するアイソフォームがなぜ異なるのか、またアイソフォームの変化に伴い線維構造がどのように変化するのかは不明な点が多い。このため、神経原線維変化の様々な形態学的成熟過程において、構成線維がどのように変化していくかを観察するため、剖検脳組織で標識された任意の病変の蛍光画像と免疫電顕像を直接対比し観察した。これにより、早期病変と末期病変でタウ陽性線維の超微形態は異なることが示された。進行に伴うタウ蛋白の変化を推し進めるメカニズムが分かれば、タウオパチーの観点からの新規創薬ポイントとなる可能性があり、多角的な視点からの検討が必要となる。

近年、様々な疾患において腸内微生物叢の関わりが注目されている。腸内細菌は宿主である人を細胞数、遺伝子数において遥かに凌ぎ、糖代謝、ビタミン合成、短鎖脂肪酸合成など、一つの「臓器」としての働きを有する。また、構成比の変化によりその機能は障害される。脳腸相関の観点からの治療薬の開発はすでに進みつつあり、中国ではアルツハイマー病の新薬GV-971が認可された。腸内微生物叢の組成およびその代謝経路の解析を行うことにより、異常タウ蛋白の修飾や代謝異常に関わる分子を同定すれば、新しい観点から病態機序を予測し治療法を検討することができる。文献的考察を交えて腸内微生物叢の新規解析手法を提案したい。

【略歴】

2003年 3月 山口大学医学部医学科 卒業
 2003年 5月 京都大学医学部附属病院 内科研修医
 2004年 6月 大阪府済生会中津病院 内科研修医・脳神経内科専攻医
 2009年 4月 東京都立神経病院脳神経内科 医員
 東京都神経科学総合研究所神経病理学(内原俊記室長) 客員研究員
 2010年 4月 日本赤十字社和歌山医療センター脳神経内科 医員
 2011年 4月 京都市立病院神経内科 医長
 2013年 4月 京都大学大学院医学研究科博士課程入学(高橋良輔教授研究室)
 東京都医学総合研究所脳病理形態研究室(内原俊記室長) 協力研究員
 2014年 4月 日本学術振興会特別研究員(DC1)
 2017年10月 東京大学医科学研究所システム免疫学社会連携部門 特任研究員
 2018年 3月 医学博士(京都大学)
 2018年 4月 東京大学医科学研究所粘膜炎共生学分野 特任助教
 2019年 9月 大阪市立大学大学院医学研究科ゲノム免疫学 特任助教 現在に至る

HT-06-5 タウオパチーにおけるRNA結合タンパク質の機能不全と治療薬開発の展望

○石垣 診祐^{1,2,3}、祖父江 元⁴

¹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、²名古屋大学大学院医学系研究科・神経内科、³名古屋大学脳とこころの研究センター、⁴愛知医科大学

タウオパチーは病理像としてリン酸化タウ蓄積に伴う神経原線維変化を示す神経変性疾患を総称するものであり、アルツハイマー病(AD)をはじめ、進行性核上麻痺(PSP)、大脳皮質基底核変性症(CBD)、前頭側頭葉変性症(FTLD)などが含まれる。PSP、CBD、FTLDの多くは4-repeat tau (4R-tau)が優位に沈着することから4R-tauopathyと総称され、疾患スペクトラムを形成すると考えられる。一方で、FTLDは遺伝学的、病理学的にALSとマーカー分子を共有しているため、筋萎縮性側索硬化症(ALS)と同じ疾患単位とも考えられる。家族性ALSの原因の1つである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。こうしたことから、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、剖検脳を用いてヒトの海馬顆粒細胞の核内におけるFUSとSFPQの微小局在に着目して解析を行ったところ、コントロール群(非神経疾患)に対してALS/FTLDおよびPSPではFUSとSFPQの局在性が有意に低下していることがわかった。一方でADではそうした変化は認められなかった。このことからFUSとSFPQの複合体形成は、ALS/FTLDから4Rタウオパチーに至る幅広い疾患スペクトラムの病態に関連している可能性が示唆された。こうした知見から、我々はFTLD、PSPなど幅広い疾患の治療法開発を目指して、tau isoform (3R/4R)のバランスを正常化するための核酸治療薬を開発し、ヒト化タウマウスを用いてその効果を検証している。

【略歴】

1996年 3月 名古屋大学医学部医学科卒業
 1996年 5月 東京都立駒込病院臨床研修医
 2002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
 2002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
 2005年 9月 University of Massachusetts Medical School postdoctoral fellow
 2010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
 2018年10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 特任准教授

認知症における脳機能画像の進歩

座長：下濱 俊 札幌医科大学医学部神経内科学講座
 羽生 春夫 東京医科大学高齢総合医学分野

〈ねらい〉

認知症の画像診断は、早期検出および鑑別診断上からも不可欠なものとなってきている。MRIなどの形態診断法に加え、脳血流SPECTなどの機能画像診断法が役立っている。今後の認知症の画像診断においては、その早期検出や鑑別診断に加え、治療効果や予後判定に役立つことが大切である。その意味で病態の解明のみならず抗認知症薬などの創薬、あるいは治療効果の判定に活用できるバイオマーカーを用いた新しい画像診断法である分子イメージングに対し大きな期待がもたれている。本シンポジウムでは、①アミロイドPETと病理像の対比、②タウPET、③グリオシスPET、④ニコチン受容体PET、⑤MRIによるアミロイド斑の描出、について第一線で活躍されている先生方に講演していただき、認知症における脳機能画像の進歩について議論したい。

HT-07-1 アミロイドPET画像病理
 関連研究の意義と展望

○石井 賢二

東京都健康長寿医療センター研究所 神経画像研究チーム

線維型アミロイド β ($A\beta$) の脳内蓄積はアルツハイマー病(AD)における最早期かつ必須のイベントであり、これを生体で可視化できるアミロイドPETの実用化により、ADの臨床研究は大きく進展した。ADの前駆期(MCI期)や前臨床期(プレクリニカル期)のバイオマーカーを含めた診断基準も提案され(NIA-AA 2011、NIA-AA2018)、早期病態研究や疾患修飾薬開発研究が加速している。

アミロイドPET診断薬は、チオフラビンTやコンゴレッドの誘導体をアイソトープ標識して開発されたものであり、診断技術としての検証は、病理所見を正答(Standard of truth)として行われた。現在検証済みの効能効果は、CERAD基準に基づく老人斑密度がアルツハイマー病の病理診断レベルであるか否かを、アミロイドPETの陽陰性画像診断で判定できるというものである。既知の感度・特異度によって、アミロイド病理の存在を推定できるため、臨床研究や治験の組み入れ基準などに広く利用されるに至った。

「アミロイド病理の存在推定」という診断的役割は、今後体液(脳脊髄液・血液)バイオマーカーに移行してゆく可能性があるが、アミロイドPETは、脳内における線維型 $A\beta$ の「分布」と「量」、その「経時変化」を詳細に追跡できるというユニークな特徴がある。プレクリニカル期における脳内 $A\beta$ の増加や疾患修飾による変化の経時観察など、アミロイドPETは従来の病理診断では知り得なかった情報をもたらしてくれる可能性があり、その意味で更なる検証と診断的意義づけが必要となる。

病理診断を補完する病態マーカーとしてアミロイドPETを用いるためには、それぞれのアミロイドPET診断薬がどのような $A\beta$ の存在様式に対して親和性が高いのか(diffuse plaque, cored plaque, neuritic plaque, etc)およびamyloid angiopathy)という質的検証と、従来の陽陰性判定の陰性領域も含め、 $A\beta$ 蓄積の変化を連続的に追跡できる定量性の検証を進めて、知見を確立してゆく必要がある。従って画像病理関連も、個体の診断の対比だけではなく、脳部位ごとに質的・量的対比を行う方法論的な革新が必要とされている。これは現在実証研究が進められているタウPETや、今後実用化が期待される α シヌクレインPETについても同様である。

【略歴】

1985年京都大学医学部卒業。京都大学神経内科、東京都老人医療センター神経内科勤務を経て、1990年より東京都老人総合研究所ポジトロン医学研究施設勤務。1997-1999年米国立衛生研究所NINDS客員科学者。2004年より東京都老人総合研究所附属診療所長、研究副部長。2009年より現職(研究部長)。
 ポジトロンCTを用いて、脳の加齢研究や様々な神経疾患の病態研究、診断法の開発に携わってきた。J-ADNI/J-ADNI2/AMEDプレクリニカル研究/DIAN-JapanアミロイドPETコア、H19-25年度厚生労働省アミロイドイメージング研究班班長。アミロイドイメージング適正使用ガイドラインワーキンググループ座長。専門は、神経内科学、脳核医学。
 主な所属学会：日本神経学会(専門医・指導医)、日本核医学会(PET核医学認定医・評議員)、日本認知症学会(専門医・指導医・評議員)、日本内科学会(認定医)、Society for Neuroscience、American Academy of Neurology、International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism

HT-07-2 タウPETが魅せる認知症脳病態

○島田 齊

国立研究開発法人 量子科学技術研究開発機構
量子医学・医療部門 放射線医学総合研究所 脳
機能イメージング研究部



アルツハイマー病に代表される多くの変性性認知症は、神経細胞内外にさまざまな異常たんぱくの蓄積を認める。これらの異常蓄積たんぱくは脳内環境の恒常性を乱し、最終的な神経機能障害とそれによる臨床症状発現に至る一連の脳病態カスケードの上流にある病的変化と想定されていることから、変性性認知症における治療ならびに診断上の重要な標的とされてきた。異常蓄積たんぱくの中でも、アミロイドβはアルツハイマー病を病理学的に特徴づける異常蓄積たんぱくであり、長年アルツハイマー病の発症に密接に関与することが疑われ続けてきた。アミロイドβに対してはその実用的な可視化技術であるアミロイドPETイメージングが最も先行して開発され、標的治療薬に関しても第III相臨床試験のプライマリーエンドを達成する薬剤が登場してきた。一方、アルツハイマー病のみならず多くの変性性認知症の脳内に出現する異常タウたんぱく病変に関しては、標的治療薬こそまだその有効性が実証されたものは登場していないが、近年さまざまなPETイメージング製剤が開発され、ヒト生体における可視化が実現したことで、認知症脳病態の理解の飛躍的な進歩をもたらしつつある。アルツハイマー病において、アミロイドPETイメージングの登場がアミロイドβを標的とした治療薬開発を力強く牽引してきた歴史を振り返ると、タウPETイメージングが異常タウたんぱくを標的とする新規治療薬の開発において基盤的な技術となることが期待される。

本講演ではタウPETイメージングで得られた認知症脳病態に関する最新の知見を紹介し、異常タウたんぱく病変を標的とする疾患修飾薬開発推進を見据えた今後の展望についても考察する。

【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
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(量研・放医研)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」

【社会活動】

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、認知症学会代議員、日本脳循環代謝学会幹事 & 学術委
員会委員

ほか

【受賞等】

1. Young Investigator Award, the International College of Geriatric Psychoneuropharmacology, 2014
2. de Leon Prize in Neuroimaging (年間最高論文賞/Senior Scientist部門), Alzheimer's Imaging Consortium, 2014
3. Travel Scholarship, Human amyloid Imaging Conference, 2014
4. Best Poster Award, Alzheimer's Imaging Consortium, 2013
5. Young Investigator Encouragement Grant, the 13th Asian Oceanian Congress of Neurology, 2012

ほか国内での受賞8件。

HT-07-3 反応性アストロサイトのPETイメージング

○岡村 信行

東北医科薬科大学医学部薬理学



神経変性疾患や脳虚血、頭部外傷、感染などの様々な病態において、アストロサイトはその形態や機能を変化させる。反応性アストロサイトはグリア瘢痕を形成して炎症の拡大を阻止する一方、アルツハイマー病や筋萎縮性側索硬化症などの神経変性疾患においては神経細胞障害に深く関与すると考えられている。近年、反応性アストロサイトの生体イメージングを目的としたPETプローブ開発が進んでおり、上記疾患の病態把握や鑑別診断、グリア細胞を標的とした治療薬開発におけるバイオマーカーとしての活用が期待されている。反応性アストロサイトではモノアミン酸化酵素B (MAO-B) の高発現がみられることから、¹¹C-L-deprenylなどのMAO-B阻害薬の放射性標識体を用いたイメージングが試みられてきた。我々はタウPETプローブとして開発されたTHK-5351がMAO-Bに強く結合することからヒントを得て、MAO-Bと可逆的に結合する新規PETプローブ¹⁸F-SMBT-1を開発した。SMBT-1はMAO-Bと高い結合親和性(Kd= 3.7 nM)を示すが、MAO-Aやその他の酵素、受容体、トランスポーター、ミスフォールディング蛋白病変とは結合せず、MAO-Bへの結合選択性に優れている。SMBT-1の¹⁸F標識体はマウスにおいて優れた体内動態を示し、臨床応用可能な安全域も有していたことから、その臨床研究を豪州で開始した。これまでの臨床研究で、(1) ¹⁸F-SMBT-1がMAO-B高発現部位に一致した結合像を示し、MAO-B阻害薬の事前投与によってその結合が阻害されること、また(2) アルツハイマー病患者では側頭葉や海馬傍回などの領域を中心に集積上昇を示し、その集積分布がアミロイドやタウの蓄積分布ともオーバーラップすることを確認している。今後の縦断研究によって、アミロイド病理やタウ病理の形成過程における反応性アストロサイトの関与の有無が明らかとなる。

【略歴】

1994年3月 東北大学医学部卒業
1998年4月~ 東北大学医学部老年内科 医員
2001年4月~ 株式会社ビーエフ研究所 研究員
2003年4月~ 東北大学大学院医学研究科 機能薬理学分野 助手
2009年2月~ メルボルン大学Mental Health Research Institute研究員
2009年8月~ 東北大学大学院医学研究科 機能薬理学分野 准教授
2016年4月~ 東北医科薬科大学医学部 薬理学 教授

9月1日(火) 9:00 ~ 10:30

第01会場(岡山コンベンションセンター 4F 405会議室)

HT-07-4 ニコチン受容体PETと認知機能

○尾内 康臣

浜松医科大学病院 生体機能イメージング研究室



ニコチン性アセチルコリン受容体 (nAChR) は膜貫通型イオン型チャンネル、遺伝子構造や蛋白質鎖の違いから、現在では $\alpha 1 \sim 10$ 、 $\beta 1 \sim 4$ 、 γ 、 σ 、 ϵ が報告されている。ほ乳類で脳内のnAChRは主に $\alpha 4\beta 2$ と $\alpha 7$ である。 $\alpha 4\beta 2$ タイプはアセチルコリン (ACh) やニコチン作動薬に高親和性を示すが、 $\alpha 7$ はAChへの親和性は低い。中枢神経のnAChRは、コリン系を含めた神経伝達物質の放出やシナプスシグナル伝達の調整に関わり、その役割として、 $\alpha 4\beta 2$ 型nAChRは注意、認知、情動などの制御に、 $\alpha 7$ は記憶、学習などの認知機能の促進に重要な働きをしている。 $\alpha 7$ はまた神経保護にも関わっていることも示唆されている。これらの分子を可視化してヒト脳の認知機能を客観的に評価するものとしてニコチン受容体PETがある。初期に開発された ^{11}C nicotineは特異性に乏しく、より選択性のよいトレーサーが望まれてきた。我々は、 $2\text{-}^{18}\text{F}$ fluoro-3-(2(S)-azetidylmethoxy)pyridine ($2\text{-}^{18}\text{F}$ FA) を用いて $\alpha 4\beta 2$ 受容体を、(R)-2-[(11C)methylamino-benzoic acid 1-aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl ester (^{11}C)(R)-MeQAA) を用いて $\alpha 7$ 受容体をヒト脳で可視化してきた。 $\alpha 7$ 型nAChRは $\alpha 4\beta 2$ 型よりも脳内密度が少ない上、セロトニン3受容体 (5-HT₃) と同じリガンド開口型イオンチャンネルのスーパーファミリーを形成しているため、 $\alpha 7$ 受容体を画像化するためにはより特異性を有するトレーサーを用いることが望ましい。本シンポジウムでは、両者の分布の違いと脳機能との関係について、正常者と認知症患者での相違を示しながら我々の知見を報告する。

【略歴】

1988年3月 京都大学医学部医学科卒業(神経内科入局)
 1995年3月 京都大学大学院医学研究科博士課程終了
 1995年4月~2007年10月 浜松市医療公社・先端医療技術センター 副医長・医長
 1997年~1998年 USAハワイ州Queen's Medical Center共同研究員
 2002年~現在 浜松光医学財団理事
 2007年11月 浜松医科大学 分子イメージング先端研究センター 教授
 2016年1月~現在 組織統合改組でセンター・所属名称変更、現職

HT-07-5 MRI定量的磁化率マッピング法によるアルツハイマー病の早期診断

○工藤 與亮

北海道大学大学院医学研究院画像診断学教室



MRIの定量的磁化率マッピング (quantitative susceptibility mapping, QSM) は磁化率という物性値を定量解析する手法であり、鉄や脱酸素化ヘモグロビンなどの常磁性体を高感度・高精度に検出することができる。パーキンソン病での中脳黒質、多系統萎縮症での被殻外側、進行性核上性麻痺での赤核や淡蒼球、被殻、筋萎縮性側索硬化症での運動野の皮質など、様々な神経変性疾患において特徴的な組織鉄の沈着を検出することが可能である。アルツハイマー病 (AD) では $\text{A}\beta$ やTauの沈着に伴い鉄も沈着することが知られており、この鉄沈着をQSMで検出することでADの早期診断が可能となる。脳表補正や静脈除去を併用したQSM解析によってAD病理で重要となる大脳皮質の鉄沈着評価を可能とした。この撮像法や解析法を用いて健康成人データベースを構築し、認知症患者での多施設臨床研究を行った。ADでは様々な部位で有意な磁化率上昇を認めており、QSMでの磁化率上昇とアミロイドPETでの $\text{A}\beta$ 沈着との間には有意な相関があることなども明らかにしてきた。今後、多施設臨床研究をさらに進め、AD以外の認知症、様々な神経変性疾患における早期診断法の確立を目指している。

【略歴】

平成 7年 3月 北海道大学 医学部 卒業(71期)
 平成 7年 4月 北海道大学 医学部 放射線科 入局
 平成 7年12月 旭川厚生病院 放射線科 医員
 平成 8年 5月 北海道大学病院 放射線科
 平成 9年 6月 医療法人禎心会 セントラルCクリニック 院長
 平成11年 4月 北海道大学大学院 医学研究科 博士課程 入学
 平成15年 3月 北海道大学大学院 医学研究科 博士課程 修了
 平成16年 4月 北海道大学 医学研究科 放射線医学分野 助手
 平成18年 5月 米国Wayne State University MR Research Center 留学
 平成19年 4月 北海道大学病院 放射線科 助教
 平成20年 4月 岩手医科大学 先端医療研究センター 講師
 平成23年 4月 岩手医科大学 医歯薬総合研究所 講師
 平成25年 4月 北海道大学病院 放射線部 准教授、放射線診断科長
 令和元年 8月 北海道大学大学院医学研究院 放射線科学分野 画像診断学教室 教授

脳神経内科における遠隔医療・オンライン診療の現状とこれから

座長：野崎 園子 わかくさ竜間リハビリテーション病院
中村 昭則 国立病院機構まつもと医療センター脳神経内科

〈ねらい〉

「ファーストタッチから終末期まで」の医療を担う脳神経内科において、在宅医療の果たす役割は大きい。神経内科専門医課題検討委員会の「調査アンケート」(回答2370名)では開業医はわずか165名であり、少ないマンパワーで在宅医療を支えている実態がみられた。「情報通信機器を用いた診療(いわゆる「遠隔診療」)は、難病患者に対して直接の対面診療と組み合わせられてきたが(健政発第1075号)、平成30年度には対面診療と組み合わせた「オンライン診療」の診療報酬が認められた。企画提案者施設での摂食嚥下障害患者へのオンライン医療では、患者と在宅スタッフの満足度が高く、遠隔医療・オンライン診療は、在宅医療を支える脳神経内科診療の一翼を今後担っていくと考えられる。シンポジウムでは、遠隔医療に取り組んでいる医療機関、訪問看護と行政の立場から、脳神経内科における現状と今後ありたかについて議論を深めたい。

HT-08-1 遠隔医療・オンライン診療の経緯と現状 オーバービュー



○野崎 園子

わかくさ竜間リハビリテーション病院

「遠隔医療」とは、「情報通信技術 (Information Communication and Technology: ICT) を活用した健康増進・医療・介護に資する行為」であり、「オンライン診療」とは遠隔医療のうち、医師-患者間において、情報通信機器を通して患者の診察及び診断を行い診断結果の伝達や処方等の診療行為を、リアルタイムにより行う行為と定義されている (オンライン診療の適切な実施に関する指針 (厚生労働省 平成30年3月))。

遠隔医療は遠隔病理診断(テレパソロジー)、遠隔画像診断(テレラジオロジー)、遠隔相談(テレコンサルテーション)、在宅医療(テレケア)に分類されている(厚生労働省)。

ICTによる遠隔診療は、平成9年厚生省健康政策局長通知があり、平成27年8月には、難病患者などで患者側の要請に基づき、直接の対面診療と適切に組み合わせることで差支えないこととされた。その後対象疾患は拡大し、また、平成29年厚生労働省医局長通知では、患者側の理由により直接の対面診療が行われなくとも、また当事者が医師及び患者本人であることが確認できる限り、ICTを組み合わせた遠隔診療について、医師法第20条等に抵触しないとされ、平成30年度には対面診療と組み合わせた「オンライン診療」の診療報酬が認められた。

オンライン診療の果たすべき役割・目的(上記指針による)は

- ① 患者の日常生活の情報も得ることによる医療の質のさらなる向上
- ② 医療を必要とする患者に対して、医療に対するアクセシビリティ(アクセスの容易性)を確保し、よりよい医療を得られる機会を増やす
- ③ 患者が治療に能動的に参画することにより、治療の効果を最大化することとされている。

「ファーストタッチから終末期までの医療を担う」脳神経内科診療(日本神経学会神経内科専門医課題検討委員会)の中で、遠隔医療・オンライン診療は、今後重要な一翼を担っていくと考えられる。脳神経内科領域では、脳卒中、神経難病、筋ジストロフィー、てんかん、認知症などの疾患を対象とした報告がある。

シンポジウムでは、オーバービューとして、遠隔医療・オンライン診療のこれまでの経緯と、現状、文献などを紹介する。

【略歴】

1980年 大阪大学医学部卒業
1980年 天理よろづ相談所病院レジデント
1982年 市立豊中病院内科
1983年 大阪大学医学部第二内科
1989年 国立病院機構 刀根山病院 神経内科
1992年 同 神経内科医長
2004年 国立病院機構 徳島病院 臨床研究部長
2008年 兵庫医療大学 リハビリテーション学部 教授
2011年 同 大学大学院 医療科学研究科長 兼任
2016年 関西労災病院 神経内科部長
2017年 同 リハビリテーション科部長 兼任

ホットピックス 08

公募 Jp

9月1日(火) 9:00 ~ 10:30

第02会場(岡山コンベンションセンター 4F 407会議室)

1日

HT-08-2 神経筋難病における遠隔医療の有用性



○中村 昭則

国立病院機構まつもと医療センター 脳神経内科

近年、医療社会システムの変化に伴い重度の神経難病患者においても在宅療養が推し進められている。これらの患者では様々な障害を有するために複数の施設から診療及び介護を受けていることが多い。しかしながら、患者情報の施設間共有が行われていないために、患者の全体像や日々の変化を把握することが容易ではなかった。我々は、2011年から情報通信技術 (ICT) を用いて患者本人、介護者家族、各施設の関係者も参加し、バイタルサインなど患者情報やメッセージを入力・閲覧することを可能にする「電子チームケアシステム」を開発してきた。このシステムはクラウド内で管理され、場所や電子端末を選ばずに利用可能としている。患者・家族および診療・ケアスタッフの双方向性の情報共有が進むことで不安解消や異常時の対応がスムーズにできる事例が少なくなった。また、同時にバイタルサインモニターや人工呼吸器のアラームの遠隔通報システムも開発してきた。さらに、昨今ではオンライン診療が進められていることから「電子チームケアシステム」内にWeb会議通信機能搭載し、患者ごとの専用ブラウザから通信を行うことで不正なアクセスや患者間違いを予防した安全かつ利便性の高いシステム、服薬情報の追加、バイタルサインの入力省力化についても検討を進めている。ICTを利用した遠隔医療システムは、通信状況や入力の手間、電子カルテとの連携、医療機器の規格の問題等の課題はあるものの、患者の全体像をリアルタイムに把握できることから、小児科から成人科への移行期医療や災害対策にも活用できると考えている。遠隔医療の普及により、遠隔地在住や移動困難な患者に対して適切な医療やサービスを提供でき、医療・介護従事者に対しても業務効率の向上に役立てられることが期待される。本シンポジウムでは、我々がこれまでに開発してきた遠隔医療システムの開発とその課題について紹介し、議論したい。

【略歴】

平成 3年 信州大学医学部医学科卒業
 平成 7年 信州大学附属病院第三内科医員
 平成10年 同病院 助手
 平成11年 オックスフォード大学留学
 平成17年 信州大学医学部附属病院遺伝子診療部助教授
 国立精神・神経センター神経研究所遺伝子疾患治療研究部室長
 平成21年 信州大学医学部附属病院難病診療センター准教授
 平成25年 同上教授
 信州大学医学部在宅療養推進学講座教授(寄付講座)
 平成28年 国立病院機構まつもと医療センター脳神経内部長、神経難病センター長
 信州大学医学部第三内科特任教授
 令和元年 国立病院機構まつもと医療センター臨床研究部長

HT-08-3 脳卒中の遠隔医療 (Telestroke)



○長谷川泰弘

聖マリアンナ医科大学病院 脳神経内科

急性期脳梗塞患者における組織プラスミノゲンアクチベータ (tPA) 静注療法と血管内治療は、メタ解析を含めてその有効性が証明されており、適応のある全ての国民がこれらの治療の恩恵を受けることができる脳卒中医療提供体制を構築する必要がある。わが国では24時間常時tPA静注に対応できる一次脳卒中センター (primary stroke center, PSC) の認証が進んでいるが、これらの施設にtPA静注可能な時間内にアクセスすることができない地域 (tPA静注空白地域) に居住する者も多い。tPA静注療法自体に複雑な手技は必要ないが、適正使用指針を常時把握し、これを遵守して頭部CT (あるいはMRI) の読影とNIH Stroke Scaleを用いた神経診察を迅速に行って、患者搬入60分以内を目標にtPA静注を行うことのできる訓練された医師を全ての遠隔地の病院に配置することは不可能である。平均的な救急搬送圏内にPSCが存在しない地域で発症した脳梗塞患者にも、安全性、適切性を担保しつつtPA静注療法を行うことができる様、遠隔地から脳卒中専門医がリアルタイムで頭部の精細な画像や検査結果等必要な情報を直ちに送受信できる体制を用いて、現地で対面診療を行う医師の診療援助を行う遠隔医療をtelestrokeという。この様にtelestrokeは、対面診療の補完 (Dtp) として行われるオンライン診療の枠組みとは異なるDtd、DtdDtpの医療であり、現時点で保険診療の裏付けはない。しかしtelestrokeは、世界のガイドラインが推奨する医療であり、諸外国では10年以上の経験がある日常的医療で、第7次医療計画、脳卒中・循環器病対策基本法の施行開始などの背景から、もはや導入に大きな障害は見当たらない。すでにその一部は、脳卒中ケアユニット入院医療管理料の医師配置要件の経験年数の緩和策として2016年度診療報酬改定で認められており、2020年度の診療報酬改訂ではtelestrokeによるdripshipを想定した超急性期加算の配分と加算のための施設要件の見直しも検討されている。Telestrokeはオンライン診療と同様に、診療報酬の裏付けを得て行われる日常診療の一つの形態として成熟する(させ得る)新たな病連携(telestroke network)となるものと期待される。

【略歴】

1980年 鹿児島大学医学部卒業
 1981年 国立循環器病センター、内科・脳血管部門レジデント
 1990年 国立循環器病センター、研究所、脳血管障害研究室、研究員
 1992年 米国マサチューセッツ大学医学部神経内科
 1995年 国立循環器病センター、研究所、脳血管障害研究室長
 1996年 国立循環器病センター、内科・脳血管部門、医長
 2005年 聖マリアンナ医科大学内科学(神経内科)教授
 学会活動等：日本神経学会診療向上委員会委員長、日本脳卒中学会脳卒中医療向上・社会保険委員会副委員長、一般社団法人内科系学会社会保険連合神経関連委員会委員長、DPC見直しM01班班長

HT-08-4 訪問看護におけるオンライン診療の効果と課題



○竹市 美加

訪問看護ステーションたべる

当訪問看護ステーションたべるは、在宅における食支援を中心とした訪問看護を行っている。在宅支援は、病院とは異なり多くの医療・介護事業所が介入する。また、単独訪問で、限られた訪問時間でのケアが必要となり、訪問支援者の知識やスキルが療養者や家族の生活に大きく影響する。特に食支援では、不適切な環境や支援方法により、誤嚥性肺炎や窒息、低栄養・脱水などのリスクとなっている場合も多く、食べたいと願う十分な機能があるにも関わらず、適切な再評価や介入がなされず絶飲食のまま経過している例も少なくない。専門外来に通院していても、自宅での状況が伝わりにくく、在宅療養の環境や介護体制などに適さない指導内容や、病院からの指導内容が十分に伝わっていない場合がみられる。これらの課題において、病院などの専門機関と在宅との連携にオンライン診療などの試みを行っている。

当ステーションではオンライン診療を用いた在宅での食支援を数例行っているが、そのうちの一症例を紹介する。

症例は、パーキンソン症候群、神経因性膀胱に精神疾患、認知障害を合併した70歳代男性。訪問時に病院スタッフとテレビ電話によるオンライン診療を用いて、在宅でのリハビリテーションや食事場面を共有し、リアルタイムにリハビリテーションのプラン見直しや環境調整を行った。加えて、その場で家族やケアスタッフへの食事環境や介助方法、吸引の必要性など指導を行った。結果、タイムリーにプランの修正・変更を行ったことで、ADL改善、誤嚥性肺炎の予防、栄養状態改善が図れた。オンライン診療を取り入れることで、実際の食事場面での情報共有が図れ、自宅環境にあったプラン立案、ケア方法などの指導がタイムリーに受けられる。それに伴い、患者、家族、在宅スタッフの負担や不安軽減につながった。一方で、通信環境が不十分な場合、通信が安定しないことがある、訪問日時の調整や急な予定変更への対応が困難、通常の訪問に比べ時間がかかるなどが課題であった。

課題はあるが、日常生活の情報を共有することで、より具体的なプランの構築・実践となり、医療・介護ケアの質向上につながる。また、訪問する医療・介護者にとっても不安の軽減につながる。

【略歴】

平成7年 播磨内陸医療事業組合立播磨看護専門学校 卒業
平成7年 看護師免許取得
平成7年 4月~平成12年12月 小野市民病院 勤務
平成13年 1月~平成19年 5月 財団法人神戸地域医療振興財団西神戸医療センター 勤務
平成19年11月~平成26年 3月 広島県厚生農業共同組合連合会広島総合病院勤務 主任看護師
平成21年 日本赤十字広島看護大学認定教育課程 修了
平成22年 摂食嚥下障害看護認定看護師免許取得
平成23年 日本赤十字広島看護大学認定教育課程 専任教員
平成26年11月~ ナチュラリスマイル西宮北口歯科、摂食嚥下栄養部 部長
平成29年 日本摂食嚥下リハビリテーション学会評議員
平成30年 9月 訪問看護ステーション たべる 開設
著書
迫田綾子編集 「誤嚥を防ぐ ポジショニングと食事ケア」
小山珠美編集 「口から食べる幸せをサポートする包括的スキル第1版、第2版」
藤島一朗 相下淳監修 「経口摂取アプローチハンドブック」
若林秀隆編著 「高齢者の摂食嚥下サポート」
古屋聡編 「多職種で取り組む食支援~急性期から看取りまで~」
野崎園子編 「患者さんに伝えたい 摂食嚥下のアドバイス 55のポイント」

HT-08-5 オンライン診療の適切な実施に関する指針について



○伴 圭吾

厚生労働省医政局医事課

近年、情報通信機器は、その技術の飛躍的な進展とともに、急速な普及が進んでいる。

情報通信機器を用いた診療については、これまで、無診察治療等を禁じている医師法(昭和23年法律第201号)第20条との関係について、平成9年の厚生省健康政策局長通知で解釈を示し、その後、二度に渡って当該通知の改正を行っている。また、電子的に医療情報を扱う際の情報セキュリティ等の観点から、平成17年に「医療情報システムの安全管理に関するガイドライン」を公表し、累次の改正を行ってきた。

情報通信機器を用いた診療は、医師の不足する地域において有用なものと考えられる。今後、更なる情報通信技術の進展に伴い、情報通信機器を用いた診療の普及が一層進んでいくと考えられるが、その安全で適切な普及を推進していくためにも、情報通信機器を用いた診療に係るこれまでの考え方を整理・統合し、適切なルール整備を行うことが求められている。

このような背景もあり、厚生労働省は、平成30年3月に「オンライン診療の適切な実施に関する指針」を策定し、定期的に見直ししている。令和元年7月の改訂では、地方の過疎地域等における緊急時のオンライン診療や、患者が医師といる場合のオンライン診療等を新たに位置づけたところである。

今後も、年1回以上、同指針の内容やQ&Aの見直しを行っていくこととしている。

【略歴】

平成27年3月 群馬大学医学部医学科 卒
平成29年4月 厚生労働省 入省
平成29年7月 環境省環境保健部特殊疾病対策室
令和元年8月 現職

Is the concept of embolic stroke of undertermined source (ESUS) dead or alive?

Chairs : Kazunori Toyoda

Dept. of Cerebrovascular Medicine, National Cerebral and Cardiovascular Center

Takanari Kitazono

Department of Medicine and Clinical Science

《Objective》

Two clinical trials to compare direct oral anticoagulants (DOACs) and aspirin did not show superiority of DOACs over aspirin in patients with embolic stroke of undertermined source (ESUS). It is argued on the reasons for the negative results that covert atrial fibrillation may not be a major cause and arteriogenic embolism may be prevalent than ever thought. In this symposium, we analyze the factors affecting the results, reconsider the current concept of ESUS, and perspect future direction of antithrombotic therapy.

後援：日本脳卒中学会、日本血栓止血学会、日本栓子検出と治療学会、日本心血管脳卒中学会

HT-09-1 Problems of ESUS criteria from the viewpoint of the guidelines for implantable cardiac monitor



○ Keiji Yamaguchi

Department of Neurology, Ichinomiya Nishi Hospital, Japan

Currently, implantable cardiac monitor (ICM) is applicable to insurance for the purpose of detecting atrial fibrillation (AF) in the patients with cryptogenic stroke (CS). A guideline for the proper use was provided by the Japanese Stroke Society in 2016. It is diagnosed with CS when the cause of infarction cannot be determined even after performing the mandatory tests shown there. Some points in the guideline should be reconsidered. First, the target disease is better to be embolic stroke of undetermined source (ESUS). Indeed, majority of CS are ESUS; however, some CS cannot be regarded as embolic, such as when a small infarct outside the territories of perforating arteries are seen (non-ESUS CS). We have inserted ICM for 67 CS patients so far. The AF detection rate within one year is 40% in the ESUS patients, while none in the non-ESUS CS patients. We routinely perform 7-days electrocardiogram (ECG) monitoring utilizing Duranta for all hospitalized patients with acute cerebral infarction. The AF detection rate was 15% in the ESUS patients, whereas 2% in the non-ESUS CS patients. Considering the cost and invasiveness, the introduction of ICM for non-ESUS CS may be cautious. Second, the way how to exclude embolic sources should be intensified. Among 72 patients where AF was detected within 7 days, the AF detection rate within 24 hours and within three days was 50% and 88%, respectively. This indicates that ECG monitoring should be performed for at least three days. The exclusion of arterial embolic sources is not enough; some vessel parts remain uninvestigated even after performing the mandatory tests, and lesions with less than 50% stenosis are not classified into atherosclerosis, even if they have potential embolic sources such as unstable plaques. Transesophageal echocardiography should be positively considered for non-elderly patients with ESUS. The search for malignant diseases should be considered for the elderly patients with coagulation abnormalities.

【Curriculum Vitae】

Education:

1992 Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan, M.D.

Professional experience:

2018 Vice-president and director, Department of Neurology, Ichinomiya Nishi Hospital

2012 Director, Department of Neurology, Ichinomiya Nishi Hospital

2006 Director, Department of Neurology, Japanese Red Cross Mito Hospital

2005 Research Associate, Department of Neurology, Keio University School of Medicine

2002 Research fellow, Department of Pathology and Laboratory Medicine, Indiana University School of Medicine

1999 Research Associate, Department of Emergency Medicine, Keio University School of Medicine

1996 Research Associate, Department of Neurology, Keio University School of Medicine

1995 Medical staff, Department of Internal Medicine, National Hospital Organization Murayama Medical Center

1994 Medical staff, Department of Internal Medicine, Saitama Municipal Hospital

1992 Resident, Department of Internal Medicine, Keio University School of Medicine

9月1日 (火) 10:45 ~ 12:15

第01会場(岡山コンベンションセンター 4F 405会議室)

HT-09-2 Investigation of arteriogenic embolism○ Yuji Ueno¹, Takao Urabe², Nobutaka Hattori¹¹Department of Neurology, Juntendo University Faculty of Medicine, Japan, ²Department of Neurology, Juntendo University Urayasu Hospital, Japan

Cryptogenic stroke was first named by Mohr more than a quarter of a century ago. Cryptogenic stroke was not uncommon, comprising about a quarter of all ischemic strokes. In 2014, embolic stroke of undetermined source (ESUS) was advocated as a new clinical entity, and the trend suggested covert atrial fibrillation as a fundamental mechanism of ESUS. The NAVIGATE-ESUS and RESPECT ESUS aimed at comparing efficacy between direct oral anticoagulants (DOACs) and aspirin failed to show benefits of DOACs to aspirin. On the contrary, a sub-analysis of the NAVIGATE-ESUS indicated that rivaroxaban reduced stroke recurrence in ESUS patients with patent foramen ovale and dilation of the left atrium. Arteriogenic embolic sources including atherosclerotic mild carotid stenosis and aortic arch plaques, for which antiplatelet agents and statins were optimal treatments, have been also shown as important embologenic diseases in ESUS and cryptogenic stroke. Thus, etiological heterogeneity regarding the underlying embolic sources remains a critical issue in ESUS and cryptogenic stroke. With regard to aortogenic brain embolisms, we showed that aortic arch calcification, abnormal lipid profile, multiple infarctions on MRI, and the CAM score were associated with large aortic arch plaques in ESUS and cryptogenic stroke. Recently, we have conducted the CHALLENGE ESUS/CS (Mechanisms of Embolic Stroke Clarified by Transesophageal Echocardiography for Embolic Stroke of Undetermined Source/Cryptogenic Stroke), a multicenter observational registry of cryptogenic stroke patients who underwent transesophageal echocardiography. The CHALLENGE ESUS/CS registry indicated that large aortic arch plaques were found in 38% of cryptogenic stroke, and were associated with high CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc scores and cerebral microbleeds. In the current lecture, we will present the impact of arteriogenic embolism for the pathologic contribution of ESUS and cryptogenic stroke.

[Curriculum Vitae]

Yuji Ueno, MD, PhD, is Associate Professor, Department of Neurology, Juntendo University Faculty of Medicine. He is also a neurosonologist especially in transesophageal echocardiography, and he has experienced more than 1500 cases. His clinical interesting is the investigation of the pathological mechanisms of ischemic stroke. His research efforts have focused on several fields including 'Investigation of potential embolic sources in ESUS', 'Surrogate markers for aortogenic brain embolism', 'Impact of omega-3 polyunsaturated fatty acids in stroke', and 'Lipid management for secondary prevention of stroke'. Notably, he recently carried out a multicenter registry of cryptogenic stroke patients who underwent transesophageal echocardiography (CHALLENGE ESUS/CS) in Japan, which elucidated the pathophysiology of cryptogenic stroke. In 2015, He received a Kusano award from Japanese Stroke Society-Japan Heart Association.

HT-09-3 Decision making of patent foramen ovale closure by brain and heart team

○ Hiroshi Yamagami

Department of Stroke Neurology, National Hospital Organization Osaka National Hospital, Japan

The causal relationship between patent foramen ovale (PFO) and cryptogenic stroke has been controversial. About 25% of the adult population has a PFO, and the risk of ischemic stroke is not associated with the existence of PFO by itself. However, the prevalence of PFO is significantly higher in patients with cryptogenic stroke. Up to 40% of ischemic strokes without an identifiable cause have a PFO, and paradoxical embolism through a PFO may be implicated in a proportion of cryptogenic strokes especially in the young cases. The PFO serves as a potential conduit for venous emboli to cross into the left atrium and the arterial circulation. However, the definite paradoxical embolism in which both right-left shunt disease and venous thrombosis detected is only 5% of acute cerebral infarction cases. Many cases of cryptogenic stroke with PFO can not be confirmed as "paradoxical embolism". The reasons are that the accuracy of diagnosis of PFO is not constant, and that it is difficult to search for venous thrombi. In 2017, three randomized clinical trials have clarified the effectiveness of percutaneous PFO closure in patients with juvenile cryptogenic stroke who had high risk PFO. The technical success rate was 99%, and the complete closure rate of the foramen ovale was over 70%. In Japan, the Amplatzer PFO Occluder has been approved in Nov 2019 for secondary prevention of ischemic stroke. Theoretically PFO closure is effective in patients with paradoxical embolism via PRO, the stroke patients with incidental PFO must be well evaluated and excluded. Thus, this treatment should be considered in patients with cryptogenic embolism suspected the causal relation of PFO, based on the careful diagnosis by stroke specialist and a cardiologist. The three Japanese societies related to this treatment have stated a guideline of percutaneous PFO closure for cryptogenic stroke. Based on this guideline, I would like to talk about decision making of PFO closure by heart and brain team.

[Curriculum Vitae]

1997 ~ 2000 Resident, Cerebrovascular Division, Department of Medicine, National Cerebral and Cardiovascular Center
 2000 ~ 2004 Graduate School of Medicine, Osaka University
 2005 ~ 2012 Department of Neurology, Stroke Center, Kobe City Medical Center General Hospital
 2012 ~ 2019 Chief, Department of Neurology and Division of Stroke Care Unit, National Cerebral and Cardiovascular Center
 2019 ~ present Director, Department of Stroke Neurology, National Hospital Organization Osaka National Hospital

Board Certified Member of the Japanese Society of Internal Medicine, the Japan Stroke Society, and Japanese Society for Neuroendovascular Therapy
 Director of the Japanese Society for Neuroendovascular Therapy and the Japan Academy of Neurosonology.
 Delegate of the Japanese Society of Neurology, the Japan Stroke Society, and the Japan Society of Embolus Detection and Treatment.

HT-09-4 Subclassification of ESUS according to the responsiveness to anticoagulation

○ Shinichiro Uchiyama

Center for Brain and Cerebral Vessels, Sanno Hospital and Sanno Medical Center, Japan

Two randomized clinical trials, NAVIGATE ESUS (N Engl J Med 2018) and RE-SPECT ESUS (N Engl J Med 2019), failed to show superiority of direct oral anticoagulants over aspirin in patients with embolic stroke of undetermined source (ESUS) including Japanese patients. These results suggest that covert atrial fibrillation (AF) is not a main player and arteriogenic embolism is more common than ever thought. Based on the results of these trials and their subgroup analyses, ESUS can be classified into two groups of causes by response to anticoagulation. The first group includes AF, atrial cardiopathy without AF, silent myocardial infarction, high-risk patent foramen ovale (PFO), cancer association, and coagulopathy, which respond to anticoagulation. The second group includes non-stenotic arterial plaque, aortic arch atheroma, branch atheromatous disease (BAD), non-atherosclerotic vasculopathy, and unknown cause, which are unlikely responding to anticoagulation. Atrial cardiopathy can cause stroke without AF through hypercoagulability due to remodeling of left atria (JAMA Neurol 2019). In patients with PFO, risk stratification of paradoxical embolism is required for anticoagulant therapy (Lancet Neurol 2018). Though BAD meets the current criteria of ESUS, a subgroup analysis of NAVIGATE ESUS showed no difference in efficacy and safety between rivaroxaban and aspirin in BAD patients (Int J Stroke 2019). Antiplatelet therapy is recommended according to current guidelines in patients diagnosed with ESUS by standard tests. When sources responding to anticoagulation are identified by advanced tests, switch to anticoagulation is recommended (Jpn J Thromb Hemost 2019). However, the majority of recurrent strokes after ESUS are still of undetermined source, and thus more extensive investigation to identify the embolic source is important towards an effective antithrombotic strategy.

[Curriculum Vitae]

Graduation from Hokkaido University in 1974, Research Fellow of Mayo Clinic during 1987 to 1989, Professor of Department of Neurology in 2001, Professor and Chairman of Department of Neurology in 2008, Director of Neurological Institute in 2009 of Tokyo Women's Medical University, and Professor of Clinical Research Center for Medicine of International University of Health and Welfare, Director of Center for Brain and Cerebral Vessels of Sanno Hospital and Sanno Medical Center in 2014. Honorary Members of Japanese Society of Neurology, Japan Stroke Society, Japanese Society of Thrombosis and Hemostasis, Japanese Society of Vascular Cognitive Impairment, and Japan Brain Dock Society. Scientific Committee of Asia Pacific Stroke Organization, Fellows of Stroke Council of American Heart Association and European Stroke Organization. Editorial Board of "Stroke" and "Cerebrovascular Diseases". President of Annual Meetings of Japan Brain Dock Society (2006), Japan Stroke Society (2011), Japanese Society of Thrombosis and Hemostasis (2012), Asia Pacific Stroke Conference (2012), and Japanese Society of Vascular Cognitive Impairment (2017).

HT-09-5 Atrial cardiopathy as a cause of ESUS

○ Hans C. Diener

Faculty of Medicine and Institute for Medical Informatics, Biometry and Epidemiology at the University of Duisburg-Essen, Germany

The anatomy and physiology left cardiac atrium plays an important role as a possible source of embolic stroke. The left atrium promotes left ventricular filling by contraction and relaxation. In a number of cardiac diseases, e.g. arrhythmias, valvular diseases or primary atrial diseases, the function and morphology and function of the left atrium are altered. Atrial cardiopathy can be detected by echocardiography. Atrial cardiopathy is an independent predictor of ischemic stroke. Atrial dysfunction plays an important role in embolic strokes of undetermined source (ESUS). ESUS accounts 20%-25% of all ischemic strokes. Structural markers of left atrial dysfunction predict the development of atrial fibrillation AF.

[Curriculum Vitae]

Prof. Hans-Christoph Diener is affiliated with the Faculty of Medicine and Institute for Medical Informatics, Biometry and Epidemiology at the University of Duisburg-Essen in Essen Germany. He trained as neurologist and worked in Germany, the USA and Australia. He was Chair of Neurology at the University Hospital Essen in Germany from 1989 until 2016 and Senior Professor of Clinical Neurosciences from 2016 to 2019. His research interests are stroke and headache. His h-Index is 110.

ニューロトキシコロジー：臨床医が理解すべき病態と治療の最新情報

座長：下畑 享良 岐阜大学大学院医学系研究科 脳神経内科学分野
 岩田 淳 地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター脳神経内科

〈ねらい〉

神経毒による疾患の病態と治療を扱うneurotoxicologyは古くから新しい学問である。脳神経内科医にとって歴史的に重要なものから、日常診療において後遺症をもたらす問題となる疾患まで多岐に及ぶ。本シンポジウムでは脳神経内科医がとくに抑えておくべき神経毒について基本から最新情報まで網羅し、今後の治療開発につながるようなものにした。

HT-10-1 メチル水銀中毒

○下畑 享良

岐阜大学病院 脳神経内科



本講演ではまず脳神経内科医が語り継ぐべき水俣病の歴史と臨床像について、新潟水俣病を例にして提示したい。水俣病は1956年、熊本県水俣市にて発生が確認され、1965年、類似例が新潟県阿賀野川流域において確認され、新潟水俣病と呼ばれるようになった。いずれもアセトアルデヒド製造の過程で、触媒として用いられた無機水銀が有機化され、副生されたメチル水銀が魚貝類に濃縮し、これを喫食した住民が中毒症を発症した。水俣病は公式確認されて以来、既に半世紀以上が経過し、メチル水銀の濃厚曝露終了から長期間が過ぎているため、加齢による影響や他疾患の併発等が生じ、症状が多様化している。また水俣病の社会的な特殊性により、近年は、網羅的・科学的な現状把握がより一層困難になっている。このような状況の中、患者をいかに救済するかは重要な課題である。一方、メチル水銀による健康被害は、イラクやパキスタンでメチル水銀含有消毒薬による種麦処理に起因する中毒の集団発生がみられているように過去の疾患ではなく、世界的に発生している。よって水俣病の経験を踏まえて、急性中毒に対する予防や治療法の開発に取り組む必要がある。水俣病重症例の剖検脳では、脳浮腫や脳出血が認められ、また培養内皮細胞の検討では、メチル水銀が血管内皮増殖因子(VEGF)の発現を誘導することが確認されていることから、私たちはメチル水銀中毒にVEGFを介した血管障害が関与するという仮説を立てて検証を行った。ラット・メチル水銀急性中毒モデルを使用して、メチル水銀が血液脳関門に及ぼす影響を検討したところ、水俣病で傷害される小脳、大脳後頭葉のアストロサイトにVEGFが高発現し、さらに抗VEGF中和抗体の経静脈的投与により、神経症候の改善傾向を認めた。このことは、メチル水銀がVEGFを介して血液脳関門の破綻を引き起こし、神経障害や部位特異性に関与する可能性を示唆するものである。メチル水銀中毒において血液脳関門の保護は治療標的と考えられ、治療応用を目指した今後のさらなる検討が必要である。

【略歴】

1992年 新潟大学医学部医学科卒業
 2001年 新潟大学大学院医学研究科 博士課程(医学)修了
 2002年 日本学術振興会特別研究員
 2004年 米国スタンフォード大学客員講師
 2007年 新潟大学脳研究所神経内科准教授
 2017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
 学会役員
 日本神経学会、日本内科学会、日本脳循環代謝学会、日本脳卒中学会、日本神経治療学会、日本パーキンソン病・運動障害疾患学会、日本睡眠学会、日本頭痛学会、日本認知症学会、日本老年医学会、難病医療ネットワーク学会、米国神経学会 (FAAN)、米国心臓学会 (FAHA)

HT-10-2 破傷風毒素

○徳本健太郎¹、福武 敏夫²¹NHO 静岡てんかん・神経医療センター 神経内科、²亀田メディカルセンター 脳神経内科

破傷風は、破傷風菌*Clostridium tetani*が産生する破傷風毒素(テタノスパスミン)により主にGABAやグリシンなどの抑制性神経伝達物質のシナプス小胞からの放出が阻害され、筋肉の痛性攣縮を特徴とする神経救急疾患である。ワクチンにより予防可能であり、本邦では稀な疾患となったが、ワクチン未接種の中老年の患者を主体に発症し、一旦発症すると、診断・治療に難渋することが少なくない。

嫌気性菌である破傷風菌は創部から体内に侵入し、密閉されたり、出血・壊死が生じて嫌気環境が形成されると、増殖し毒素産生を開始する。破傷風毒素は、創部付近の局所、あるいは血行性に全身の筋肉に運ばれ、神経筋接合部から運動神経に侵入し、軸索を逆行性に輸送され脊髄・脳幹の細胞体に到達する。そこから前シナプス抑制細胞に移動し、抑制性神経伝達物質の放出を妨げる。破傷風免疫グロブリンはすでに神経内に侵入した毒素には無効のため、早期の投与が必要である。早期の投与のためには、早期診断が必要である。

破傷風の特徴的な症状である開口障害は必ずしも早期から出現しないことがあり、また患者が自覚していても、痛みや嚥下障害などの他の症状が前面に出て、自発的な訴えが乏しいことがある。嚥下障害や構音障害で発症すると、消化器内科や耳鼻科を受診し、上部消化管内視鏡や喉頭ファイバーを受けたり、脳梗塞疑いで脳MRIを施行されるも診断に直結する所見を欠き、診断されない経過も少なくない。検査で異常がないときこそ破傷風の可能性を考慮し些細な外傷歴や頭や肩の筋肉のこわばりなどの情報を積極的に聴取することが早期診断・治療介入のために重要である。

診断後の早期に気道確保、創傷があればその処置、破傷風免疫グロブリン投与、ワクチン接種、抗菌薬投与などを行った後は「全身管理」が主体となる。「全身管理」で用いられるベンゾジアゼピン系を代表とする鎮静薬やマグネシウム製剤などの使用法は、他疾患による重症患者と同じではないため、破傷風患者特有の管理を知っておく必要がある。また集中治療室では、しばしば管理物が多いため、移動を必要とする検査へのアクセスが悪くなり、骨折や筋肉内出血など、合併症の発見が遅れうることも留意すべきである。

【略歴】

2012年 筑波大学卒業
2012年 亀田総合病院 初期研修医
2014年 亀田総合病院 神経内科
2018年 東京都健康長寿医療センター 神経内科
2019年 NHO静岡てんかん・神経医療センター 神経内科

HT-10-3 農薬の神経毒性学

○市川 博雄

昭和大学藤が丘リハビリテーション病院 内科系診療科 脳神経内科



本邦では昭和以降、有機塩素系であるDDT、有機リン系であるパラチオン、有機水銀、パラコートなどをはじめ、多くの合成農薬が導入されてきたが、高い急性毒性や蓄積性などが大きな問題となった。これらの旧来薬の多くが登録失行となり淘汰されていく一方、効果や安全性が高いとされる超高性能農薬と謳われるものが新たに開発され、近年広く普及するに至っている。しかし、いずれの農薬も対象への選択性が完全とは言えず、人畜にも毒性を発揮する可能性は払拭できない。

本邦における農薬登録件数は4,500以上にのぼり、その有効成分は約500種類に及ぶ。農薬の分類には使用方法、用途によるもののほか、作用機序による分類がある。国際農薬工業連盟では、殺虫剤抵抗性対策委員会(IRAC)、殺菌剤抵抗性対策委員会(FRAC)、除草剤抵抗性対策委員会(HRAC)により、それぞれ作用機序による分類が示されているが、とくに殺虫剤では神経系への直接的作用を有するものが主流となっている。神経系への直接的作用を有する代表的なものとしては、アセチルコリンエステラーゼ阻害作用を示す有機リン系、カーバメート系、ニコチン性アセチルコリン受容体に作用するネオニコチノイド系、GABAやイオンチャンネルに作用する有機塩素系、ピレスロイド系などがある。一方、殺虫剤の一部、殺菌剤や除草剤の多くは、細胞呼吸やエネルギー代謝などに作用するため、エネルギー消費量の多い神経系に影響を及ぼしやすいほか、細胞膜、核酸合成、細胞分裂、蛋白や脂質合成などへ作用するものは非特異的あるいは二次的に神経毒性を来すことも想定される。

日常生活の中には農薬に接する機会が様々な形で存在し、残留農薬に対する懸念も高まるなか、農薬による脳発達や高次脳機能への影響は未解決のままである。新たな農薬が次々に製造されるなか、農薬における神経毒性学という視点は今後も重要な課題と思われる。

【略歴】

平成 1年 3月 昭和大学医学部卒業
平成 1年 5月 昭和大学医学部神経内科入局
平成 3年 9月 亀田総合病院神経内科
平成 9年 7月 昭和大学医学部神経内科助手
平成13年 7月 昭和大学医学部神経内科講師
平成23年 4月 昭和大学医学部内科学講座神経内科学部門准教授
昭和大学藤が丘病院脳神経内科 診療科長
昭和大学藤が丘リハビリテーション病院病院長
昭和大学藤が丘リハビリテーション病院内科系診療科診療科長
令和 1年12月 昭和大学医学部内科学講座脳神経内科学部門教授
(勤務地：昭和大学藤が丘リハビリテーション病院 脳神経内科)

HT-10-4 一酸化炭素中毒



○中山 貴博

横浜労災病院 脳神経内科・神経筋疾患部

一酸化炭素(CO)中毒は中毒死や中毒により後遺症を生じる。曝露直後に頭痛や意識障害などの中毒症状を呈する急性一酸化炭素中毒と、急性期症状が改善した後、数週間の意識清明期を経て発症する間歇型一酸化炭素中毒の2つの病態がある。

急性CO中毒の治療は、まずCO発生源から離れ、医療機関への搬送中は酸素投与を行う。COHbの測定を行い、高気圧酸素療法(hyperbaric oxygen therapy : HBO)適応を検討する。当院では、現場または来院時の意識障害、神経学的異常所見、代謝性アシドーシス、COHb >15% (妊婦ならばCOHb >10%)をHBOの適応基準とし、HBOを24時間以内に3回施行、以降は2回/日で計5日間を施行している(10回/1コース)。

急性CO中毒の臨床症状は多彩で、多く見られる症状は頭痛、めまい、悪心である。様々な程度の意識障害を生じ、注意力低下や見当識障害から、重症例では昏睡に至り、痙攣も生じうる。

急性CO中毒の症状回復から約2~40日程度の無症状期間を経て精神神経症状が出現するものを間歇型CO中毒と呼ぶ。言語の流暢さの障害、注意・集中力の低下、性格変化、自発性低下、見当識障害、不穏状態、失語症状などが生じる。重症例では精神症状や重度の認知障害が出現し、無言、無動や昏睡となる例もある。

当院の電子カルテで検索できる14年間の一酸化炭素中毒症例は合計61例、急性死亡1例、急性52例、間歇型9例で、急性期治療後に間歇型を呈した1例を含んだ。自殺企図20例(練炭使用18例)、工作中15例(練炭1例)、家庭21例(練炭5例)、趣味5例(練炭1例)であった。CO発生源は練炭25例、木炭15例、エンジン12例、焔炉・暖房器・火災・工場排気各2例、溶接1例であった。間歇型では、練炭7例(自殺企図5例)、その他2例だった。6例を拡散強調画像で評価しながらHBO治療し、4例が社会復帰または日常生活復帰した。

CO中毒は治療可能な疾患である。急性中毒後に、間歇型CO中毒を生じうることを認識し、慎重な病歴聴取が必要である。

【略歴】

1994年	3月	筑波大学医学専門学群卒業
1994年	6月	東京大学医学部附属病院内科系 研修医
1995年	6月	日本赤十字社医療センター 神経内科研修医
1996年	6月	国立療養所下志津病院神経内科 医師
1997年	6月	虎の門病院神経内科 医師
1998年	6月	東京都立老人医療センター神経内科 非常勤医師
1998年	12月	東京大学医学部附属病院神経内科 医員
1999年	4月	東京大学大学院医学研究科脳神経医学専攻入学
1999年	6月	新潟大学脳研究所統合脳機能解析センター(国内留学)
2003年	3月	東京大学大学院医学研究科脳神経医学専攻卒業 学位取得
2003年	4月	東京大学医学部附属病院神経内科 医員
2003年	6月	横浜労災病院神経内科 医長
2006年	7月	横浜労災病院神経内科 副部長
2015年	4月	横浜労災病院 神経筋疾患部 部長

An update on diagnostic and prognostic biomarkers in Parkinson's disease

Chairs : Masahiko Tomiyama

Department of Neurology, Hirosaki
University Graduate School of Medicine

Tetsuya Maeda

Division of Neurology and Gerontology,
Department of Internal Medicine, School of
Medicine, Iwate Medical University

<Objective>

Biomarkers related to the diagnosis and progression of Parkinson's disease are significant for early diagnosis including prodromal stage, prognosis, and development of novel therapies. Even now, there are excellent biomarkers, and although diagnostic criteria for the prodromal stage have been proposed, improvement in diagnostic sensitivity and specificity is inevitable. Based on such a background, recent advances in visualization technology using MRI and nuclear medicine, a more in-depth understanding of the effects of gut microbiota on the pathology, advances in blood biomarker measurement technology such as α -synuclein, and skin pathology are something amazing. In this session, symposists who are specialists in each field will provide the latest information and knowledge. We hope young researchers will envision the direction and potential of future research and encourage their research minds.

HT-11-1 Neuroimaging biomarkers in Parkinson's disease and related disorders



○ Taku Hatano¹, Haruka Takeshige¹,
Takashi Ogawa¹, Ayami Okuzumi¹,
Koji Kamagata², Shigeki Aoki²,
Nobutaka Hattori¹

¹ Department of Neurology, Juntendo University, Faculty of Medicine, Japan, ² Department of Radiology, Juntendo University, Faculty of Medicine, Japan

Diagnosis of Parkinson's disease (PD) is usually based on typical clinical phenotypes with levodopa effectiveness. Pathologically, dopaminergic neurodegeneration with Lewy bodies is a characteristic finding in PD. However, the lesion of neuronal degeneration is not restricted to the substantia nigra, but spreads more widely, in areas such as the white matter and cortices. Therefore, neuroimaging of PD can provide useful information for the diagnosis and monitoring of disease progression. First, advanced MRI is useful for imaging biomarkers in PD. DTI (diffusion tensor imaging) and DKI (diffusional kurtosis imaging) in advanced diffusion MRI provide the alteration of white matter microstructures. NODDI can detect the density and orientation dispersion of neurites (including axons and dendrites). Free water imaging might be a surrogate biomarker of neuroinflammation. Second, structural MRI is useful for differentiating between PD and atypical parkinsonism. Midbrain and superior cerebellar peduncle atrophy are characteristic findings of progressive supranuclear palsy (PSP) and putaminal slit signs and pontine cross signs are specific findings in multiple system atrophy. These findings might be more correlated with pathological findings than clinical symptoms. Additionally, 3T-MRI neuromelanin-sensitive T1-weighted imaging can detect the neuromelanin in the substantia nigra and locus coeruleus. Finally, the nuclear medicine functional neuroimaging technique, including positron emission tomography (PET) and single-photon emission computed tomography (SPECT), can directly detect the abnormal aggregating proteins and neuronal dysfunction. [11C] PBB3 PET can detect the abnormal tau aggregation and is useful for the identification of tauopathy, such as PSP. 123I-FP-CIT SPECT can visualize the functional state of dopaminergic neuron terminals in the striatum.

In this symposium, we will provide up-to-date neuroimaging biomarkers in PD and related disorders.

[Curriculum Vitae]

Dr. Taku Hatano received his MD degree from Juntendo University in 1999. He received his PhD from Juntendo University in 2007 and was appointed Assistant Professor of Neurology at Juntendo University in the same year. Since 2011, he has been Associate Professor of Neurology at Juntendo University. His main research interests include the MRI neuroimaging and biomarkers of Parkinson's disease.

DETAILS OF AUTHORIZATION TO PRACTICE MEDICINE OR OTHER SPECIALITY
National examination for medical practitioners, 1999, Medical Doctor
Japanese Society of Internal Medicine, 2015, Internal Medicine Specialist
Japanese Society of Neurology, 2005, Neurology Specialist
Japan Society for Dementia Research, 2010, Dementia Specialist
MEMBERSHIP OF PROFESSIONAL ORGANIZATIONS
Japanese Society of Neurology
The Japanese Society of Internal Medicine
International Parkinson and Movement Disorder Society
Movement Disorder Society of Japan
Japan Society for Dementia Research
Japanese Society of Neurological Therapeutics

9月1日 (火) 14:15 ~ 15:45

第01会場(岡山コンベンションセンター 4F 405会議室)

HT-11-2 Intestinal microbiota as biomarkers

○ Masaaki Hirayama

Nagoya University Graduate School of Medicine, Japan

Parkinson's disease (PD) is caused by the abnormal accumulation of α -synuclein fibrils called Lewy bodies (LB) in the dopaminergic neurons in the substantia nigra, as well as in the autonomic nervous system, lower brainstem, cerebral cortex, and non-neuronal tissues including the olfactory bulb, skin, salivary glands, and intestinal mucosa. Following evidence has highlighted the gastrointestinal tract as a potential starting point for aggregated α -synuclein, with the vagus nerve acting as a "highway". Pathologically, Autopsy studies showed that LB pathology ascends from the dorsal nucleus of the vagus nerve to the substantia nigra in the midbrain. Epidemiologically, constipation is frequently observed about 20 years before the onset of motor symptoms. Colon biopsies frequently show abnormal accumulation of α -synuclein fibrils in the submucosal neural plexus in PD. Total vagotomy for treating duodenal ulcer in more than 30 years ago may or may not lower the incidence of PD by as much as 50%. The intestinal microbiota metabolizes undigested meals to short-chain fatty acids and vitamins which are used as energy sources of a host. They also promote the host health by stimulating the intestinal cells and affecting differentiation of immune cells. Intestinal permeability is increased in PD. Expression of the tight junction protein is decreased in PD. Intraperitoneal administration of lipopolysaccharide increases intestinal permeability and causes the accumulation of phosphorylated α -synuclein in the intestinal mucosa and the dorsal vagal nucleus. Recently, the abundance of bacterial tyrosine decarboxylase in the proximal small intestine can explain the increased dosage regimen of levodopa treatment in Parkinson's disease patients. Therefore, the analysis of intestinal bacteria is important for elucidating the cause of the onset and treatment in PD.

We review the potential of gut microbiota composition as a biomarker of PD and present our latest results in our study.

[Curriculum Vitae]

1984 Graduated from Graduate School of Medicine, Gifu University
1984 Rotate training at Nagoya University Graduate School of Medicine
1988 Doctor of Neurology, Okazaki Municipal Hospital
1989 Nagoya University Hospital, Department of Neurology
1993 Nagoya Quarantine Station Quarantine Division Quarantine Division Manager
1996 Assistant Professor, Department of Neurophysiology, Laboratory, Nagoya University Hospital
2007 Lecturer, Department of Neurophysiology, Laboratory, Nagoya University Hospital, Deputy Director
2010 Associate Professor Graduate School of Medicine, Nagoya University Department of Medical Technology Associate Professor
Councilor
Councilor of Japan Society of Neurovegetative Research
Councilor of the Japanese Society of Neurology
Councilor of the Japanese Peripheral Nerve society

HT-11-3 Biofluid biomarkers for parkinsonian disorders: focusing on blood-based biomarkers

○ Takahiko Tokuda

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

To make an accurate diagnosis in early or even preclinical stages of Parkinson's disease (PD) and related disorders, it is essential to develop imaging and biofluid biomarkers (BMs) reflecting the pathognomonic pathological changes of the underlying disease. Also, from the viewpoint of "precision medicine", the disease-modification therapies would be achieved by both the precise objective diagnosis based on molecular abnormalities and the accurate evaluation of the prognosis of each patient, and would accordingly need an adequate set of multiple BMs. In the meaning of "multiple" BMs, biofluid biomarkers, especially blood-based BMs less invasive than CSF BMs, are most suitable for this purpose.

Regarding the blood-based BMs for PD and related disorders, there have been substantial advances recently including protein, metabolomic and exosomal BMs. Flipping through those blood-based BMs reported so far, I will review the current situation of blood BMs for parkinsonian disorders, and discuss the future prospects of diagnostic and prognostic BMs for those diseases.

[Curriculum Vitae]**EDUCATION:**

MD, Shinshu University, 1984
PhD, Shinshu University, 1992

RESEARCH AND PROFESSIONAL ACTIVITIES:

1984.6: Dept. of Neurology, Shinshu University
1993-1995: Visiting Scholar, Dept. of Molecular Biology, Tokyo Institute of Psychiatry
1997-1999: Postdoctoral fellow, Dept. of Pathology (Prof. B. Frangione), NY Univ., USA.
2005-2011: Assistant Professor, Kyoto Prefectural University of Medicine (KPUM)
2011-2013: Associate Professor, KPUM
2014-2020.3: Professor, Dept. of Molecular Pathobiology of Brain Diseases, KPUM
2020.4-: undetermined (as of 2020.1.12)

PROFESSIONAL AND SOCIETY MEMBERSHIPS:

Board Member
2009: Representative, The Japanese Society of Neurology
2010: Councilor, The Japan Society for Dementia Research
2012: Director, The Japanese Society of Normal Pressure Hydrocephalus

MAJOR RESEARCH INTERESTS

1. Protein chemistry and biomarker development in dementing/neurodegenerative diseases
2. Biochemical analyses of brain-derived extracellular vesicles

HT-11-4 Pathological biomarker



○ Renpei Sengoku

Departments of Neurology and Neuropathology, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital, Japan

The Biomarkers Definitions Working Group has defined a biomarker as "a characteristic that is objectively measured and evaluated as an indicator of normal biological processes, pathogenic processes or pharmacological responses to a therapeutic intervention". Because current diagnostic techniques have limitations in diagnosing early Parkinson's disease (PD) without motor symptoms, there is an affirmation of the strong need for a diagnostic biomarker of PD. Researchers around the world are continuing to study biomarkers with a simple approach like serum or saliva for PD. These biomarkers can be classified as clinical, imaging, biochemical, genetic, and pathological.

Here, pathological markers are described. In order to be candidate sites for a pathological marker, the appearance of α -synuclein is a necessary condition. Sites where the appearance of a phosphorylated α -synuclein-positive structure is observed in sites other than the brain include skin, intestinal tract, adrenal gland, submandibular gland, cardiac sympathetic ganglion, retina, and nasal mucosa. Among them, a biopsy site is important to list as a pathological marker. In order to obtain the above findings, whole body autopsy examination is a major premise. In our consecutive autopsy study, the olfactory bulb (including olfactory tract) is one of the first sites of phosphorylated α -synuclein deposition in PD. However, the olfactory bulb is not a candidate for biopsy. Another candidate site is the submandibular gland, which is generally difficult for a biopsy site. On the other hand, skin is a common biopsy site and ranks high as a candidate for a pathological marker. My part in this symposium outlines the latest candidate sites for pathological markers.

[Curriculum Vitae]

Renpei Sengoku, MD, PhD, is at present the director of Department of Neurology Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital. He graduated from the Jikei University School of Medicine in 1999 and became an attending neurologist in Jikei University Hospital. He became an assistant professor of Department of Neurology, Jikei University School of Medicine at 2012. He received the Moore Award from the American Association of Neuropathologists at 2008 and the best research award from the Japan Foundation for Aging and Health at 2009. His major research interests are directed at the clarifying of the path of progression of Parkinson's disease. He is a member of the American Association of Neuropathologists and the Movement Disorder Society.

頰椎・腰椎症を含む脊椎疾患のホットピックス

座長：安藤 哲朗 愛知県厚生連安城更生病院脳神経内科
古谷 博和 高知大学医学部脳神経内科

〈ねらい〉

頰椎・腰痛疾患は、神経内科医にとって非常にcommonな疾患群である。しかし、一方で腰椎椎間板ヘルニアでも、神経内科医として手術療法の適応についても悩むことがある。新しい手術療法、リハビリ療法なども知っておく必要がある。さらに頰椎症では、実臨床で必要となる鑑別や病態について、新たな知見も多い。最先端の治療法を含めトップエキスパートに解説して頂く。開業医から勤務医まで、全ての神経内科医は必聴である。

HT-12-1 頰椎症の臨床病理

○亀山 隆

中部ろうさい病院 神経内科



頰椎症の神経症候や画像所見の解釈には、背景となる病理所見の理解が重要である。

圧迫性頰髄症の脊髄病理

頰髄が圧迫されると、まず前角の扁平化と前角細胞の減少がおこり、白質は保たれる。この段階ではほとんど無症候である(画像上の無症候性脊髄圧迫に対応)。次いで中間質、後角基部、後索の腹外側部(楔状束)に病変が形成され、cystic necrosisを呈することもある(画像上のsnake-eyes所見に対応)。この後角~楔状束の病変が、手指の異常感覚の責任病巣と考えることが合理的であると思われる。さらに重度になると病変は側索と後索におよび、手指の巧緻運動障害や下肢の痙性および下肢の遠位から始まる感覚障害をきたすに至る。最終的には前索および前側索(脊髄視床路が通る)を残して、ほぼ横断性壊死となり、後索の上行性二次変性と側索の下行性二次変性を伴う。

脊髄の横断面形態と病変の拡がりは関係しており、脊髄外側のふくらみが保たれる「ブーメラン型」では、病変は灰白質に限局して、後索の一部を除き白質は比較的保たれる。一方、脊髄外側が鋭角となり脊髄前面が直線化する「三角型」では、前側索を除く横断性の重度の病理変化が上下複数髄節におよび脊髄は萎縮している。このような形態と病理の関係の理解は、画像所見からの予後予測などに有用と思われる。

以上のような特徴的な病変分布の形成には、血管構築を含む脊髄自体の力学的特性に加えて、脊髄循環障害の関与が考えられている。

頰椎症性筋萎縮(cervical spondylotic amyotrophy; CSA)の病理・病態

頰椎症の特殊病型であるCSAの病態には、前根の選択的障害と前角の選択的障害がある。画像所見と病理所見からの考察より、頰髄の動的圧迫による脊髄内循環障害を介した複数髄節におよぶ前角の選択的障害が、病態のひとつと考えられる。この中には成人発症のflexion myelopathy例やathetoid myelopathyで筋萎縮を主徴とする例、さらに不全型前脊髄動脈症候群を呈し脊髄梗塞との異同が問題となる例なども含まれ、前角選択障害型の病態スペクトラムにも多様性がある。

【略歴】

1985年 3月 名古屋大学医学部医学科卒業
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医師
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

日本神経学会専門医・指導医 日本神経学会代議員
日本内科学会認定医・指導医

HT-12-2 頸部病変の診断精度を上げるための多くの臨床データ解析



○古谷 博和

高知大学病院 脳神経内科

【はじめに】社会の高齢化に伴い、四肢の麻痺やしびれを訴える患者は多くの病変を合併していることが多く、主訴を単一病変で説明したり、画像検査で複数認める病変のどれが主病変かの判断が困難なことがよくある。一方、ベッドサイドの神経学的診察手技は、神経画像診断が発達していない頃に開発されたもので、特異度を上げるために感度が下げられている。私達はこれまでベッドサイドの神経学的診察精度を上げるため、ベッドサイドで収集した神経学的所見をデータベース化し、補助検査を用いた最終診断との相関を検討してきた。今回頸椎症による上位頸椎神経根障害と、通常徒手筋力検査が行われない菱形筋(C4/5、肩甲背神経支配)との相関を検討した。【対象・方法】2013年9月から2019年12月までの間に高知大学脳神経内科を受診し、完全な神経学的診察所見をデータベースに取り込んだ症例1,745例を対象とし、徒手筋力検査(MMT)で菱形筋筋力に左右差を認めた症例と認めない症例について、最終診断との相関を統計学的に検討した(χ^2 検定)。【結果】画像検査も含めた2番目までの最終診断が上部頸椎神経根症(C3-6神経根症)であった症例は198例で、この中で左右の菱形筋筋力にMMTで差の見られる症例は114例であった。一方それ以外の症例(1,547例)で菱形筋筋力に左右差を認めた症例は389例あり、菱形筋筋力に左右差を認めた症例は統計学的に有意に上位頸椎神経根障害に罹患している可能性が高いことが判明した($p < 0.1$)。【考察】私達はこれまでに円回内筋、回外筋と同様の検討を行い、円回内筋の左右差がある症例は下部頸椎病変(C6/7)、回外筋の左右差がある症例は上部頸椎病変(C5/6)が存在する可能性が高く、しかも2-4週間以内にこの左右差が改善しない場合はMRI画像で明らかな異常が見られる可能性の高いことを報告した(1)。今回菱形筋筋力左右差も上部頸椎病変の検出に有用である事がわかったが、このように多くの臨床データに基づき、これまであまり注目されてこなかった筋力検査や反射所見などに注目し、それらを組み合わせて判定することで、ベッドサイドの神経診察手技の精度を上げ、不要な検査を減らすことが可能であると考えられた。

【参考文献】1. Furuya H, et al. *Fukuoka Acta Med.* 96 (8) : 319-325, 2005

【略歴】

1982年 4月 鹿児島大学医学部医学科卒業
 1982年 6月 九州大学医学部附属病院神経内科医員
 1983年12月 国立別府病院神経内科医師
 1984年12月 九州大学医学部附属病院神経内科医員
 1985年 4月 九州大学大学院医学研究科内科系専攻 博士課程入学
 1989年 3月 九州大学大学院医学研究科内科系専攻 博士課程卒業
 1989年 4月 九州大学医学部附属病院神経内科医員
 1990年 4月 米国国立衛生研究所(National Institute of Health (National Cancer Institute)) 客員研究員
 1993年 4月 九州大学医学部附属病院・助手(神経内科)
 1996年 4月 九州大学医学部・助手講師(神経内科)
 1998年 4月 大牟田労災病院神経内科部長
 2000年 6月 九州大学大学院医学研究科 神経内科学講座・講師
 2001年 5月 九州大学大学院医学研究科内科学講座神経内科学講座・助教授
 2004年 4月 国立病院機構筑後病院神経内科医長
 2004年12月 国立病院機構大牟田病院神経内科医長
 2008年 4月 国立病院機構大牟田病院臨床研究部長
 2013年 9月 高知大学医学部老年病・循環器・神経内科学講座神経内科教授
 2015年10月 高知大学医学部脳卒中センターセンター長併任
 2016年 4月 高知大学医学部神経内科学教室 脳神経内科教授

HT-12-3 腰椎疾患の鑑別診断と手術適応



○安藤 哲朗

安城更生病院 脳神経内科

脊髓下端はおおよそL1/2椎間レベルにあり、それ以下は神経根の束である馬尾となる。脊髄円錐部(S3以下)はおおよそL1椎体高位にあり、円錐上部(L4-S2)はT12椎体高位にある。この脊椎と脊髓の高位差の位置関係を理解しておくことが腰椎髄疾患の部位診断に重要である。

高頻度疾患である腰椎椎間板ヘルニアは、L4/5とL5/Sレベルに好発し、L4/5ではL5神経根障害が、L5/SではS1神経根障害が起こりやすい。L5神経根障害と総腓骨神経麻痺とでは臨床症状が類似しているため、誤診されることがある。L5神経根障害であるが腓骨神経支配ではない後脛骨筋と中脛骨筋障害の有無が鑑別のポイントである。またLasègue徴候と腓骨頭のTinel徴候の有無が参考になる。

腰部脊柱管狭窄による馬尾症候群では、特徴的な間欠性跛行が出現する。立位や歩行により下肢のしびれが増強して、座って休むと軽快する。円錐症候群では下肢の症候が目立たず、排尿障害が主症候となる。円錐上部症候群では、下腿の筋萎縮が主症候となり、感覚障害が乏しいことがある。

より上位レベルの障害との鑑別のポイントは、腸腰筋の罹患があるかどうか、感覚障害のレベルが鼠径部よりも上位にあるかどうかと、Babinski徴候が重要である。

一側下肢から発症する筋萎縮性側索硬化症は、初期には腰椎髄疾患との鑑別が問題となる。筋力低下の分布を詳細に検討して、髄節性の障害として説明可能か、それともびまん性の障害かどうかを見極めることが初期診断に必要である。

腰椎疾患の手術適応は、手術しない場合の経過を予測して、手術した方がリスクとコストを考慮しても利益が上回ると考えられる場合に、外科医と共に検討して施行すべきである。

【略歴】

昭和58年3月 名古屋大学医学部卒業
 昭和58年4月 名古屋第二赤十字病院
 平成元年4月 名古屋大学医学部附属病院神経内科
 平成5年4月 名古屋第二赤十字病院神経内科副部長
 平成10年4月 名古屋第二赤十字病院神経内科部長
 平成16年4月 愛知県厚生連安城更生病院神経内科部長
 平成28年4月 愛知県厚生連安城更生病院副院長

HT-12-4 リハビリテーションから
考える腰痛の病態と対応

○服部 憲明

富山大学附属病院リハビリテーション科

腰痛は有訴者率が最も高い疾患のひとつであり、多くの人が一生のうちに腰痛を経験する。ロコモティブシンドロームに関連して、高齢者にみられるものだけでなく、職業に関連するものも多い。厚生労働省の「職場における腰痛予防対策指針」でも、事業者には対策を講ずる必要があるとされているが、業種別災害性腰痛の発生は、残念ながら保健衛生業が第一位で、我々にとって、非常に遭遇することの多い疾患である。

脊柱は頸椎から尾骨に至るまで椎体がS字カーブを描いて集合して形成されており、この湾曲を保ちつつ、様々な姿勢をとることができる。椎間板と椎間関節で上下の椎骨は支えあっているが、体幹の前後屈、側屈、回旋の際には、大きな力がこれらにかかることになる。特に腰椎は、上半身と下半身のつなぎ目にあたり、立位、座位で絶えず荷重がかかっている。腰痛の原因としては、腰椎椎間板ヘルニア、腰部脊柱管狭窄症などがあるが、報告により頻度はさまざまではあるものの、最も頻度が高いのは、痛みの原因がはっきりしない非特異的腰痛であるとされる。

腰痛の鑑別診断には、発症前からの経過、痛みの部位、性状、頻度、姿勢・動作との関連、痛みの持続時間などの情報が重要である。高位診断や馬尾症候群の有無の評価には、神経学的診察が欠かせない。また、MRIなどの画像診断も有用である。

治療は、一般的には、リハビリテーション・生活指導、薬物療法、注射療法、手術があるが、原因により、また、急性期か慢性期かにより、内容は異なってくる。リハビリテーションは、体幹や下肢筋の筋力増強やストレッチなどの運動療法が中心となる。腰痛は予防対策が重要であり、脳神経内科医も、生活指導、動作指導などを、高齢者や介護・看護職のスタッフなどに啓発していくことが望まれる。

【略歴】

平成 5年 大阪大学医学部医学科卒業
平成14年 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 米国NIH, NINDS, Human Motor Control Section 研究留学
平成19年 大道会森之宮病院 神経リハビリテーション研究部
平成29年 大阪大学国際医工情報センター 臨床神経医工学寄附研究部門
寄附研究部門准教授
令和 2年 富山大学附属病院リハビリテーション科 特命教授

学会

日本神経学会 専門医、指導医、日本リハビリテーション医学会 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 評議員、日本内科学会 認定医、総合内科専門医

タウオパチー最新の知見

座長：坪井 義夫 福岡大学医学部脳神経内科
 矢部 一郎 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〉

微小管関連タンパク質タウの不溶性凝集体はタウオパチーの病理学的特徴である。進行性核上性麻痺 (PSP) および大脳皮質基底核変症 (CBD) の脳では、微小管結合反復ドメインを4つ有する4Rリピートタウを含むアイソフォームを含む凝集体を形成し、一方ピック病脳では3リピートタウを含むピック小体が形成される。このシンポジウムでは、臨床病理学的、遺伝学的、分子生物学的側面からタウオパチーの病態機序の最近の進歩について、さらに病態に基づくタウオパチー治療の可能性について議論する。

HT-13-1 タウオパチーの神経病理

○吉田 眞理

愛知医科大学病院 加齢医科学研究所



タウは分子量約5万の微小管結合蛋白 (microtubule associated proteins, MAPs) で、チューブリン結合蛋白 (tubulin associated unit, tau) として同定され、微小管の重合促進と安定化に作用する。タウ遺伝子 (microtubule associated protein tau, *MAPT*) は第17番染色体長腕17q21.2に存在し、選択的スプライシングにより、6種類のアイソフォームが形成される。タウの異常蓄積をきたす病態は孤発性、家族性疾患も含めてタウオパチーと総称され、疾患毎に特徴的な封入体が形成され、蓄積する細胞の種類、蓄積するタウのアイソフォーム、過剰なリン酸化部位、断片化などの修飾に違いがある。

Alzheimer病 (AD) の神経原線維変化 (neurofibrillary tangles: NFT) は、6種類すべてのタウアイソフォームから構成され、超微形態的にpaired helical filament (PAF) という線維構造をとる。AD、石灰化を伴うびまん性神経原線維変化病 (diffuse neurofibrillary tangles with calcification, DNTC)、NFT型老年期認知症 (senile dementia of the NFT type, SD-NFT)、Guam島や紀伊半島の筋萎縮性側索硬化症-パーキンソン認知症複合のNFTは3Rタウと4Rタウの両者から、ピック病 (Pick disease, PiD) のピック球は3Rタウから構成される。進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy, PSP) と大脳皮質基底核変性症 (corticobasal degeneration, CBD)、嗜銀顆粒性認知症 (argyrophilic grain disease, AGD) は4Rタウオパチーで、PSPではtufted astrocyte、CBDではastrocytic plaque、AGDでは側頭葉内側の嗜銀顆粒が特徴的病理像である。

2013年にAhmedらによって提唱されたGlobular glial tauopathy (GGT) は、オリゴデンドログリアやアストロサイトに小球状 (globular) の4Rタウ陽性封入体を認めることを特徴とする。近年加齢に伴うタウの蓄積としてprimary age-related tauopathy (PART)、aging-related tau astrogliopathy (ARTAG) という概念が提唱され、PARTは内側側頭葉領域のNFTの蓄積、ARTAGは血管周囲や軟膜下、大脳白質や脳室上衣下のアストロサイトのタウ蓄積を示している。Chronic traumatic encephalopathy (CTE) では、神経細胞やグリア細胞のタウの蓄積を小血管周囲や脳溝深部に認める。タウオパチーは神経変性疾患以外にも加齢や炎症、外傷など様々な病態で出現する。

【略歴】

1981年 名古屋大学医学部卒業
 1981年 公立陶生病院臨床研修
 1982年 岐阜県立多治見病院 神経内科
 1986年 国立療養所東名古屋病院 神経内科
 1993年 博士(医学)学位取得(名古屋大学)
 1996年 愛知医科大学加齢医科学研究所 助手
 2000年 同 講師
 2004年 同 准教授
 2010年4月 同 教授
 専門領域 v神経病理学、神経内科学

HT-13-2 タウオパチー病態に関与する素因遺伝子



○矢部 一郎

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

タウ蛋白質が蓄積する疾患 (tauopathy) は多彩であり、蓄積するタウ蛋白質のアイソフォームにより3リピートtauopathy、4リピートtauopathy、3+4リピートtauopathyに大別される。最も頻度の高いのはアルツハイマー型認知症やprimary age related tauopathy (PART) などが含まれる3+4リピートtauopathyであり、その他、4リピートtauopathyには進行性核上性麻痺 (PSP) や大脳皮質基底核変性症、3リピートtauopathyには前頭側頭型認知症が該当する。本講演ではまずこれらのtauopathyにおける遺伝学的側面について紹介する。次いで、しばしば臨床診断が困難なPSPについて遺伝学的側面から概説する。PSPは通常孤発性疾患であるが、まれながら家族内発症があり、いくつかの原因遺伝子も特定されている。われわれは最近、臨床的に家族性PSPと診断した家系において、遺伝子解析研究と神経病理学的解析研究を行った。その家系例においては、神経病理学的に側頭葉、淡蒼球、黒質、脳幹を中心病変とした3+4リピートtauopathyであり、原因遺伝子変異としてbassoon (BSN) 遺伝子ミスセンス変異を同定した。加えて、孤発性PSPと臨床診断されている患者の約10%にもBSN変異が認められることを報告した。野生型または変異BSNとタウ蛋白質を過剰発現させた細胞モデルにおいて、野生型BSNがタウ蛋白質の蓄積を減少させ、変異BSNではこの機能が損なわれている可能性を明らかにした。現在、全国規模で検証研究が進捗しており、本講演ではその結果も含めて報告する。

【略歴】

平成14年 4月 北海道大学医学部附属病院神経内科・医員
平成15年10月 北海道大学大学院医学研究科脳科学専攻神経病態学講座
神経内科学分野・助手
平成17年10月 北海道大学大学院医学研究科脳科学専攻神経病態学講座
神経内科学分野・講師
平成18年11月 北海道大学大学院医学研究科脳科学専攻神経病態学講座
神経内科学分野・助教授
平成19年 4月 北海道大学大学院医学研究科脳科学専攻神経病態学講座
神経内科学分野・准教授
平成20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・准教授
平成23年 7月 北海道大学病院神経内科・診療教授(兼任) ~現在
平成24年 4月 北海道大学病院臨床遺伝子診療部・部長(兼任) ~現在
平成29年 1月 Houston Methodist Research Institute (Houston,
TX USA) Visiting Scientist/Professor
平成29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・准教授 ~現在

HT-13-3 タウオパチーの臨床と治療薬開発の最新線



○藤岡 伸助、坪井 義夫

福岡大学病院 脳神経内科

タウオパチーは、微小管関連蛋白質タウがリン酸化修飾を受けて脳内に沈着することを特徴とする神経変性疾患の総称である。タウオパチーには進行性核上性麻痺 (PSP)、大脳皮質基底核変性症 (CBD)、ピック病、Globular Glial Tauopathy (GGT)、嗜銀顆粒病、Primary Age-Related Tauopathy (PART)、Aging-Related Tau Astroglialopathy (ARTAG)が含まれる。4RタウオパチーであるPSPとCBDについては臨床診断基準が提案されているが、臨床表現型は両者ともに多彩で、感度・特異度が必ずしも高くない。PSPではRichardson症候群が、CBDでは大脳皮質基底核症候群が典型的表現型であるが、臨床病理学的研究から両者は臨床亜型を呈することが多く、前頭側頭型認知症や進行性非流暢性失語などを呈することも知られている。ピック病は3Rタウオパチーで、行動障害・感情障害・言語障害などの前頭側頭型認知症様症状を特徴とする。GGTは4Rタウオパチーであり、前頭側頭型の病理を背景とした前頭側頭型認知症を呈するタイプI、皮質脊髄路の病理を背景とした錐体路症状を呈するタイプII、その両者を呈するタイプIIIに分類される。嗜銀顆粒病も4Rタウオパチーであり、高齢発症で、記憶障害から始まり、精神症状や行動異常を経過中に合併する。また健常者と比較してPSPやCBD脳で合併が多く、共通した病態が存在する可能性が示唆される。PARTは、内側側頭葉における3Rと4Rのらせん状フィラメントタウ沈着を特徴とする。臨床的には海馬萎縮を反映し、認知機能低下をきたす。近年、ARTAGと呼ばれる加齢に関連したアストロサイトへのタウ沈着が報告された。ARTAGの存在が特定の臨床症状を生じるか、また同時に存在する神経病理の表現型に影響を与えるかどうかは不明である。タウオパチーの診断は、脳脊髄液バイオマーカーや画像検査による脳の形態的、機能的評価が有用であるが、確定診断には至ることができない。研究レベルで生体脳タウイメージングの開発が進んでおり、診断率の向上が期待される。創薬の分野においては、特にPSPとCBDに対する疾患修飾療法の開発が進んでいる。タウ免疫療法、タンパク質恒常性を改善する薬剤、タウ蛋白の線維化を防ぐ治療法、異常タウ蛋白の細胞間伝播を阻害する薬剤、タウ蛋白の発現を調整する薬剤、微小管のダイナミクスを減少させる薬剤、タウオートファジー増強剤など、病態生理に基づいた治療薬の開発が進んでいる。

【略歴】

1. 学歴・職務経歴
2003年3月 福岡大学医学部卒業
2003年5月-2005年4月 福岡大学病院 初期臨床研修医(内科・救命救急科)
2005年5月-2007年3月 東京労災病院 後期臨床研修医(神経内科)
2007年4月-2007年8月 福岡大学病院 神経内科 助手
2007年9月-2010年3月 福岡和白病院 神経内科 医師
2010年4月-2014年3月 メイヨ・クリニック(アメリカ・フロリダ州) 客員研究員
2014年4月-2019年3月 福岡大学病院 神経内科 助教
2019年4月-至現在 福岡大学病院 脳神経内科 講師
2. 資格
2006年 日本内科学会 認定医
2009年 日本神経学会 専門医
2019年 日本脳卒中学会 専門医
3. 教育
MDS LEAP program provided by the International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS) (2017-2018)

HT-13-4 タウオパチーの分子病態



○長谷川成人

東京都医学総合研究所 認知症プロジェクト

微小管結合タンパク質のタウの異常病変を伴う神経変性疾患はタウオパチーと総称される。アルツハイマー病(AD)、ピック病(PiD)、大脳皮質基底核変性症(CBD)、進行性核上性麻痺(PSP)、慢性外傷性脳症(CTE)などが含まれる。タウの病変は疾患ごとに出現する細胞の種類や蓄積形態、病変分布などが異なる。タウは微小管結合領域にある繰り返し配列が3つの3Rタウと4つの4Rタウに大別されるが、ADでは主に神経細胞に3Rタウと4Rタウの両方のアイソフォームが蓄積するのに対し、PiDでは3Rタウが神経細胞に、またCBDやPSPでは4Rタウが神経細胞とグリア細胞に蓄積する。1998年に、17番染色体に連鎖する前頭側頭型認知症(FTDP-17)の患者にMAPT変異が発見され、タウのミスセンス変異、あるいはスプライシングの異常によってタウの蓄積と神経変性が起こることが遺伝学的に証明された。いずれの疾患においてもタウは線維状構造を形成して蓄積していることが特徴であり、蓄積したタウはリン酸化やユビキチン化などの翻訳後修飾を受けている。近年、このような線維化した異常型タウが、プリオン病における異常型PrPプリオンの感染と同じように、正常型タウを異常型に変換することで増殖、細胞間を超えて脳内に伝播するという考えが提唱され、多くの実験的証拠が示されている。さらに、クライオ電子顕微鏡解析技術の進歩により、線維化した異常型タウの線維中心の構造が次々と解かれ、プリオン様伝播の構造基盤が原子レベルで明らかになりつつある。

【略歴】

1986年 筑波大学 大学院 修士課程 修了
 1992年 博士(医学)取得(東京大学医学部 論文博士)
 1993年 東京大学 医学部、脳研究施設 助手
 1995年 英国 ケンブリッジ、MRC 分子生物学研究所 研究員
 1999年 東京大学 大学院 薬学系研究科 講師
 2001年 東京都精神医学総合研究所 部門長
 2011年 東京都医学総合研究所 認知症・高次脳機能研究分野 分野長

稀有な認知症疾患の画像と病理

座長：玉岡 晃 筑波大学神経内科
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〉

稀有な認知症疾患の特徴的画像検査や病理所見を開発することによって、これらの疾患に対する理解を深めるとともに、診断効率を高め、病態の解析を促進する。

HT-14-1 ALSP/HDLSの臨床画像と病理

○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



若年性認知症の原因として成人発症大脳白質変性症が注目されている。大脳白質変性症のなかでも、ALSP (adult-onset leukoencephalopathy with spheroids and pigmented glia) / HDLS (hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids) は比較的頻度が高く、若年性認知症の鑑別診断として念頭におくべき疾患である。ALSP/HDLSはCSFIR変異を原因としており、CSFIRの遺伝子検査により診断を確定できる。我々は、遺伝子解析によりALSP/HDLSと確定診断された自験例と既報例を収集し、その臨床像の特徴を明らかにした。平均発症年齢は、43歳(18~78歳)である。女性患者の発症年齢(平均40歳)は、男性患者(平均47歳)よりも若年である。初発症状は、認知機能障害(59%)、精神症状(44%)、運動症状(38%)、言語症状(19%)の順が多い。主症状である認知機能障害は、前頭葉機能低下を反映した意思発動性の低下、注意障害、無関心、遂行機能障害などを特徴とする。動作緩慢や姿勢反射障害を主体とするパーキンソン症状、錐体路徴候など頻度も高い。けいれん発作は、約半数の症例に認められる。進行性の経過をとり、5年以内に臥床状態になることが多い。大脳白質病変は前頭・頭頂部優位に分布する。信号異常は内包や脳幹の錐体路にも認められる。白質病変の一部は、拡散強調画像で高信号を呈する。脳梁は早期から信号変化を伴い菲薄化する。脳梁の変化は、矢状断で捉えやすい。ALSP/HDLSの診断には、脳CTが重要な役割を果たす。患者脳では特徴的な石灰化が認められ、診断的な価値を有する。石灰化は主に側脳室前角近傍の前頭葉白質と頭頂葉皮質下白質に両側性に分布する。矢状断では、脳梁に近接する部位を縁取るように飛び石状に石灰化が並んだ「stepping stone appearance」を呈する。ALSP/HDLSの病理所見として、大脳白質の有髄線維の脱落、軸索腫大(スフェロイド)、PAS染色陽性の色素性グリア細胞が認められる。興味深いことに、ALSP/HDLS患者では、特徴的なミクログリアの異常が認められる。患者脳では、ミクログリアの密度と面積が低下している。形態的には、細胞質が小さく、細く捻れた突起を特徴とするミクログリアが出現する。免疫電子顕微鏡を用いた解析では、患者脳のミクログリアでは粗面小胞体の空胞化が観察される。これらのことから、CSFIR変異によるミクログリア異常がALSP/HDLSの病態に本質的に関与していることが考えられる。

【略歴】

平成 3年 新潟大学 医学部卒業
平成 5年 新潟大学 医学部付属病院 神経内科レジデント
平成10年 日本学術振興会 特別研究員
平成12年 新潟大学 大学院医学研究科 博士課程修了
平成12年 シカゴ大学 博士研究員(日本学術振興会 海外特別研究員)
平成15年 新潟大学 医歯学総合病院 助手
平成16年 新潟大学 脳研究所 助手
平成19年 新潟大学 脳研究所 助教
平成20年 文部科学省 研究振興局 学術調査官(併任)
平成23年 新潟大学 超域学術院 准教授
平成25年 新潟大学 脳研究所 生命科学リソース研究センター 教授

HT-14-2 脆弱X関連振戦/失調症候群 (FXTAS) の臨床像と病態



○石井 一弘

筑波大学病院 神経内科

脆弱X関連振戦/失調症候群 (FXTAS) は脆弱X関連早期卵巣不全症と合わせて脆弱X症候群関連疾患と呼ばれている。この脆弱X症候群関連疾患はFMR1遺伝子のCGGリピート数で55から200に伸長する前突然変異 (permutation) が原因であり、premutationを有する、男性保有者の約40%、女性保有者の8~16%において50歳から70歳代で発症することが知られている。CGGリピート伸長によるFXTASの発症病態として、R-loop形成によるDNA damage反応の誘発による神経細胞死、CGGリピート伸長部でのRNA結合蛋白の過剰結合が生じ、RNA結合蛋白の枯渇による神経細胞機能不全、RAN translationによるFMRP polyG産生による神経細胞毒性などの機序が想定されている。

FXTASの主要症候は失調性歩行と企図振戦で、加えて遂行機能障害、短期記憶障害、パーキンソン症状、精神症状、自律神経症状、末梢神経障害など多彩である。また脳MRIのT2強調またはFLAIR画像で特徴的な両側中小脳脚の高信号病変 (middle cerebellar peduncle: MCP sign) が見られ、他に脳幹の両側性白質病変、脳梁膨大部の白質病変 (Corpus callosum splenium: CCS sign)、大脳白質病変や中等度以上の大脳萎縮を認める。FXTASの脳病理では神経細胞、アストロサイトで核内封入体が見られ、脳MRI上のMCP signでは軸索および髄鞘の脱落やspongiosisがみられる。

FXTASの診断基準 (Jacquemont 2013) によると、画像上の大項目は MCP sign、脳幹の両側性白質病変、CCS signの3つで、臨床上的大項目は企図振戦、失調性歩行の2つ、臨床上的小項目はパーキンソン症状、中等度から高度の短期記憶障害、遂行機能障害、下肢の末梢神経障害の4つである。definite FXTASには1つの画像上の大項目と1つの臨床上的大項目が必要で、Probable FXTASには1つの画像上の大項目と1つの臨床上的小項目、または2つの臨床上的小項目が必要である。以上の臨床診断を踏まえて、遺伝子検査でFMR1遺伝子のCGGリピート数の伸長を確認する。

MCP signを呈する神経核内封入体病や多系統萎縮症などの疾患や、振戦、小脳症状や認知機能障害を示す疾患が鑑別診断に挙がるが、50歳以上で原因不明の小脳失調、企図振戦、認知症、パーキンソン症状を認めた場合や家系内に脆弱X症候群を認める場合、脳MRIでMCP signを認めた場合はFXTASを積極的に疑い、遺伝子検査を実施すべきである。

【略歴】

1988年 愛媛大学医学部医学 卒業
1988年 筑波大学附属病院 神経内科
1990年 東京都老人医療センター 神経内科
1991年 筑波メディカルセンター 病院
1991年 筑波大学附属病院 神経内科
1998年 筑波大学大学院博士課程医学研究科生化学専攻 卒業
1998年 ドイツ連邦共和国ハイデルベルグ大学ZMBH 分子神経生物学部門 客員研究員
2000年 筑波大学臨床医学系講師
2004年 筑波大学大学院人間総合科学研究科 講師
2009年 筑波大学 医学医療系 臨床医学域 神経内科学 准教授
賞罰：
2003年 茨城県潮来保健所長 特別表彰
2005年 日本神経学会「学会賞 (診療部門)」
2006年 環境省環境保健部感謝状
2006年 茨城県医師会勤務医会学術奨励賞
2019年 茨城県民健康づくり表彰 県知事賞
2020年 第48回 医療功労賞 (読売新聞社)

HT-14-3 CADASIL、CARASILの画像と病理



○水野 敏樹

京都府立医科大学 神経内科学

脳小血管病の代表的な常染色体優性遺伝するCADASIL、劣勢遺伝するCARASILは多発する皮質下梗塞、微小出血 microbleeds、大脳白質病変をMRI画像上認める。白質病変は脳梗塞発症前からCADASILでは20歳頃から点状に認められ、徐々に斑状に広がり、40歳頃には癒合性に拡大する。CARASILでも同様に10歳代から白質病変が拡大していく。両疾患の特徴的所見として側頭極に早期から白質病変を認めるが、CADASILは主としてテント上に病変が広がる一方、CARASILはテント下にも病変が広がり、その特徴的な中小脳脚の病変はarc signと言われる。白質病変が出現しやすい皮質下白質、側脳室周囲白質、大脳基底核を中心に、ラクナ梗塞が症候性、無症候性に多発する。臨床的に脳出血を生じることが稀だが、microbleedsは同部位に認めることもある。一方脳梗塞、脳出血は早期から白質病変を認める側頭極に認めることは稀である。7テスラMRIでは進行期になると皮質梗塞も生じる。

その脳梗塞、脳出血の背景となる血管病理はCADASILにおいては原因遺伝子であるNOTCH3が血管平滑筋に発現し、その細胞外断片が平滑筋細胞膜周囲に凝集し、電子顕微鏡で観察するとオスミウムに濃染することからGOMと命名されている。NOTCH 3細胞外断片はさらに細胞外基質を巻き込んで脳小血管に蓄積し、血管平滑筋の壊死と線維化を誘導し、血管の土管化を誘導する。一方CARASILではTGFβを制御するHtRA1の変異により発症する。TGFβ活性を制御することができないため、その下流にある細胞外基質の発現が異常に亢進し、脳小血管周囲に蓄積する。これらの細胞外基質の蓄積は血管の収縮・拡張を障害することによって、脳血流の恒常性を保つことが難しくなること、また排出系の駆動力が失われることが病変の進展を促すと推定されている。

【略歴】

1983年 京都府立医科大学医学部卒業。
1992年 医学博士。
1994年 京都府立医科大学医学部助手。
1998-2000年 英国ニューキャッスル大学へ留学。
2000年 京都府立医科大学医学部講師。
2003年 京都府立医科大学大学院医学研究科助教授
2013年 京都府立医科大学大学院医学研究科教授、現在に至る

HT-14-4 神経核内封入体病(NIID)の画像と病理



○曾根 淳

国立病院機構鈴鹿病院 脳神経内科

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、共通する病理組織学的な特徴に基づいて提唱されてきた疾患である。HE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。これらの核内封入体は、ユビキチンもしくはp62により陽性に染色され、電子顕微鏡下では限界膜を持たずフィラメント状の物質が渦巻き状に集合する像を呈する。NIIDは中心となる臨床症候が症例ごとに異なるとされ、発症年齢は乳児期から60歳台までと幅広く報告されていたため、必然的にNIIDの臨床診断は困難とされてきた。

我々は、2011年に家族性NIID、2014年に孤発性NIIDについて皮膚生検がNIIDの生前診断に有効であることを報告した。その後、頭部MRI画像上で白質脳症を呈し、DWI (Diffusion weighted image) 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NIIDと診断され報告されるようになり、NIID症例数が飛躍的に増加している。

さらに、2019年には、皮膚生検により診断した多くの家系例を用いてゲノム解析を行った結果、NIIDの原因遺伝子がNOTCH2NLC遺伝子のGGCリピート配列の延長であることを同定し、その結果、NIIDが皮膚生検のみではなく遺伝子検査によっても診断が可能となり、より正確なNIIDの臨床診断が行えるようになった。

本稿では、皮膚生検の概要、NIID症例の臨床病理像について述べるとともに、いままでに蓄積されたNIIDの画像所見について概説する。

【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
 2018年4月 国立病院機構鈴鹿病院 第二脳神経内科医長

Toward Early Diagnosis of ALS

Chairs : Yoshikazu Ugawa

Department of Human Neurophysiology,
Fukushima Medical University

Hiroyuki Nodera

Department of Neurology, Kanazawa
Medical University, Japan

《Objective》

ALS has been a non-curable disease, but its disease-modifying therapy is emerging increasingly. There have been hundreds of promising therapeutic agents tested for its efficacy in animal models, but only few have been approved for humans with limited efficacy. As in Alzheimer's disease, it may not be possible to change its natural course if the regimen is started too late. To this end, the diagnosis of ALS should be made early, and more surviving motor neurons be tested for the efficacy of any agent. One of these criteria for early electrophysiological diagnosis is Awaji-criteria, and it has been shown that the diagnosis is made possible several months earlier compared with Airlie House-El Escorial criteria with similar specificity. Other disease-markers, especially for detecting upper motor neuron involvement, are now being explored. In this talk, the most updated information is reviewed on these measures for early diagnosis, which make it possible to start a potentially effective treatment for disease modification.

HT-15-1 History and Limitations of Airlie House revision of El Escorial Criteria



○ Masahiro Sonoo

Department of Neurology, Teikyo University School of
Medicine, Japan

The first diagnostic criteria of ALS were proposed by Professor Lambert at Mayo Clinic in 1960s. They were composed of 1) fibrillation potentials and fasciculation potentials in the upper and lower limbs or in limb and cranial muscles. 2) high-amplitude and long-duration motor unit potentials (MUPs) and reduced recruitment, and statements on nerve conduction findings. These were just electrophysiological criteria, and the world federation of neurology proposed new criteria in 1994, the El Escorial criteria, although they were soon revised because of many flaws. The revised El Escorial criteria (R-EEC), or Airlie House criteria, published in 1998 first divided the body into 4 regions, cranial, cervical, thoracic and lumbosacral. Then, upper motor neuron (UMN) signs and lower motor neuron signs (LMN) signs were evaluated for each region. The diagnostic categories proposed were: clinically definite (UMNs in 3 regions and LMNs in 3 regions), clinically probable (UMNs in 2 regions and LMNs in 2 regions), clinically probable-laboratory supported (UMNs in 1 region and LMNs defined by needle EMG findings in 2 regions), and clinically possible (UMNs in 1 region and LMNs in 1 region, or UMNs in 2 regions). There were two major criticisms of R-EEC. First, the low sensitivity. Second, fasciculation potentials were ignored despite clinically-observed fasciculations were adopted as LMN signs. The Awaji revision will be presented by Prof. Nodera, but our research started from the criticism of Awaji. We proposed "modified Awaji criteria" in 2012, and the concept has been introduced into the "updated Awaji criteria". However, even updated Awaji achieved only less than 50% sensitivity according to our data. Our major goal is "beyond Awaji", the title of Prof. Ugawa's presentation. I will briefly state our constellations of the proposal of new criteria and will present their preliminary results.

[Curriculum Vitae]

Education: 1989 Ph.D. (Dr. of Medical Science), The University of Tokyo
1982 M.D. The University of Tokyo, School of Medicine, Tokyo

Professional Background and Employment:
2016-present Dean of Graduate School of Medicine, Teikyo University, Tokyo (concurrent)
2015-present Chairman, Neuromuscular Electrodiagnosis Center, Teikyo University Hospital, Tokyo (concurrent)
2011-present Professor and Chairman, Department of Neurology, Teikyo University School of Medicine, Tokyo
2006-2011 Associate Professor, Department of Neurology, Teikyo University School of Medicine, Tokyo
1992-2006 Assistant Professor, Department of Neurology, Teikyo University School of Medicine, Tokyo
1991-1992 Guest Researcher, Department of Clinical Neurophysiology, Uppsala University Hospital, Sweden
(Professor Erik Stålberg's laboratory, Study on Quantitative EMG analysis)
1984-1991 Department of Neurology, Teikyo University Hospital and related institutions
1982-1984 Residency in Internal Medicine, Teikyo University Hospital, Tokyo

Academic Memberships:
Editorial board of Muscle and Nerve
Editorial board of Clinical Neurophysiology Practice
Japanese Society of Neurology (Director, Chief Editor, Vice Chairman of the committee to achieve the independent specialty of Neurology)
Japanese Society of Clinical Neurophysiology (Director, Chairman of Board-certification committee, Chairman of Specialty system committee)
Japanese Society of Peripheral nerves (Director, Chairman of Finance Committee)
Japanese Association of Neurological Emergencies (Director)

Fields of Specialty and Expertise: Neurology, Clinical Neurophysiology and Neuromuscular Electrodiagnosis, Needle EMG, Single-fiber EMG, Somatosensory evoked potentials, Nerve conduction studies, Myotomal chart, Diagnoses of ALS, cervical spondylotic amyotrophy, true neurogenic TOS, and non-organic paresis (Sonoo abductor test)

9月2日 (水) 9:00 ~ 10:30

第01会場(岡山コンベンションセンター 4F 405会議室)

HT-15-2 The revised Awaji criteria

○ Hiroyuki Nodera

Department of Neurology, Kanazawa Medical University, Japan



While the El Escorial ALS diagnostic criteria and its revision (the Airlie House revision) had been generally well accepted as a research criteria, they have been criticized due to low diagnostic sensitivity in patients with the early stage of ALS. Therefore, a consensus symposium was held in the Awaji Island, Japan to discuss about a revised criteria, mainly focusing on electrodiagnostic definition of lower motor neuron dysfunction. Two major changes were proposed and accepted. First, in line with the traditional concept that electrophysiological testing is a part of neurological examination, evidences of lower motor neuron damage identified by clinical examination and by needle electromyography should be treated as equivalent. This proposal logically led to the conclusion that the laboratory-supported probable category is redundant and should be thereby omitted. Second, fasciculation is unique, but not disease-specific, phenomenon in ALS. Given the observations that early, clinically strong muscles in the early stage of ALS often do not demonstrate signs of active denervation (fibrillations and positive waves), but only show fasciculations, implying abnormal axonal/neuronal excitability preceding neuronal loss. In order to reflect these observations, fasciculation potentials identified by needle EMG were accepted as alternative evidence of active denervation, provided that evidence of reinnervation is accompanied.

The Awaji criteria had successfully increased the diagnostic sensitivity without impairing specificity. However, the elimination of the laboratory-supported probable ALS category lowered the diagnostic sensitivity in some patients due to more strict criteria of upper motor neuron dysfunction by the clinical (and only remaining) probable category. Therefore, a revision (the Revised Awaji criteria) was proposed, that returned the concept of the laboratory-supported probable category. Studies comparing these criteria would be highly awaited.

[Curriculum Vitae]

2019 - present: Associate professor, Kanazawa Medical University
 2012 - 2019: Assistant professor, Director, EMG lab, Tokushima University
 2010 - 2012: Assistant professor, Harvard Medical School (Beth Israel Deaconess Medical Center)
 2009 - 2010: Peripheral Neuropathy fellow, Weill Cornell Medical College
 2002 - 2009: Instructor, Tokushima University
 2000 - 2002: EMG/Neuromuscular fellow, University of Rochester
 1997 - 2000: Neurology resident, Indiana University
 1996 - 1997: Transitional resident, Ball Memorial Hospital
 1996 - 1996: Research assistant, Indiana University
 1993 - 1995: Neurology resident, Kitano Hospital
 1993 - 1993: Neurology resident, Kyoto University Hospital

Board certification: Japanese Board of Neurology; Japanese Board of Clinical neurophysiology (EMG/NCS); Japanese Board of Internal Medicine; American Board of Psychiatry and Neurology (adult neurology, neuromuscular medicine); American Board of Electrodiagnostic Medicine

HT-15-3 Beyond Awaji Criteria

○ Yoshikazu Ugawa

Department of Human Neurophysiology, Fukushima Medical University, Japan



For early diagnosis of ALS, the Awaji criteria, first reported in 2008, focused on the lower motor neuron dysfunction (LMND). The upper motor neuron dysfunction (UMND) is still evaluated by clinical neurological examination. In 2019, a meeting was held for proposing new criteria to detect early UMND in Gold Coast, Australia. I will here summarize the discussion there. Most of ALS specialists agreed with that the specialist can detect UMND clinically and don't need any physiological method. However, we may need some method of early diagnosis of UMND. Two candidates were proposed for this purpose, but both have problem in specificity and widely use.

Threshold tracking method for SICI: The threshold tracking for SICI was reported to be useful for early detection of UMND in ALS. This finding has been confirmed by several other studies from the same research group. It may be useful for early detection of UMND. **Low specificity:** SICI was abnormal in around 3-5% of normal subjects. SICI was reduced in patients with epilepsy, Parkinson's disease, dystonia or other movement disorders. **Availability:** A few special devices are needed for performing this examination in addition to two magnetic stimulators. Based on these arguments, we concluded that it is too early to include this method in the diagnostic criteria.

Central Motor Conduction Time (CMCT): The CMCT should not be useful for early detection of UMND in general. TMS reveals UMND masked by LMND or UMND not detected by clinical examination. The CMCT still has clinical diagnostic utility in some ALS patients prudently selected for CMCT examination. The abnormal CMCT is not specific to ALS. The availability of this method is better than the threshold tracking method, but it still has a problem in wide use. We concluded that CMCT is also not good for the diagnostic criteria.

[Curriculum Vitae]

1978 Graduate from School of Medicine, University of Tokyo
 1978-2007 Department of Neurology, the University of Tokyo (1987-1989 under Professor Marsden, Queen Square)
 May, 2007- March, 2018 Professor and Chairman, Department of Neurology, FMU
 April 2018 Professor and Chairman, Department of Neuro-regeneration, FMU
 MEMBERSHIPS
 International Federation of Clinical Neurophysiology (IFCN), Secretary general 2014-2017
 Movement Disorders Society Asian Oceania Section, Executive committee, treasurer 2013 -
 Japanese Society of Neurology executive board member, auditor 2019-
 Japanese Society of Clinical Neurophysiology executive board member, auditor 2017-
 Movement disorders society, Japan executive board member, President 2015-2017
 Past president 2017-

HT-15-4 An epigenetic study of age acceleration in ALS



○ Ekaterina Rogaeva¹,
Ming Zhang^{1,2},
Paul M. Mckeever^{1,3}, Zhengrui Xi²,
Tessa Bergsma¹, Philip Mcgoldrick^{1,3},
Julia Keith^{3,4}, Janice Robertson^{1,3},
Lorne Zinman^{3,4}

¹Tanz Centre for Research in Neurodegenerative Diseases, University of Toronto, Canada, ²Shanghai First Rehabilitation Hospital, School of Medicine and Shanghai East Hospital, School of Medicine, Tongji University, China, ³Department of Laboratory Medicine and Pathobiology, Toronto, Canada, ⁴Sunnybrook Health Sciences Centre, Toronto, Canada

Objective: Aging is the strongest risk factor for ALS. The cumulative assessment of DNA methylation (DNAm) levels at age-related CpGs allows for the estimation of multi-tissue DNAm-age, which could be more accurate for assessing biological than chronological age. Hence, we evaluated the association of DNAm-age acceleration with ALS age of onset or survival. **Methods:** Using the Infinium MethylationEPIC chip, we conducted a genome-wide DNAm investigation on DNA from blood of mainly sporadic ALS patients (n=249) and CNS tissues (frontal cortex and spinal cord from 18 ALS cases). **Results:** After removal of CpGs overlapping known genetic polymorphisms, locus-by-locus DNAm analysis of 835,424 CpGs did not detect genome-wide significant association with age of onset. Next, we assessed DNAm-age acceleration based on the 334 age-related CpGs. Blood-based DNAm-age acceleration is significantly associated with ALS age of onset (p-value=2.2E-16) and survival (p-value=1.7E-7). Even with a modest CNS sample size (n=18), DNAm-age acceleration is associated with age of onset using DNA from frontal cortex (p-value=8.4E-4) or spinal cord (p-value=3.7E-5). **Conclusions:** DNAm-age acceleration is linked to a younger age of onset and shorter survival in ALS patients without known mutations. To answer the question if DNAm-age acceleration is the cause or consequence of aging, there is a need for a longitudinal study evaluating DNAm status before and after ALS onset. The epigenetic clock may be used to stratify results obtained in clinical trials.

[Curriculum Vitae]

Dr. Rogaeva's graduate degree (1983) and PhD in Biochemistry (1988) were obtained at Moscow State University. For the past 28 years, Dr. Rogaeva has been doing research at the University of Toronto in the Centre for Research in Neurodegenerative Diseases. In 2001, she obtained the New Pioneer Award from the Ontario government in the Science & Technology category. In 2013, Dr. Rogaeva obtained the Lewy Body Chair position, and was promoted to Full Professor in the Department of Medicine in 2016. Dr. Rogaeva contributed to 310 peer-reviewed papers, many of which are focused on the development of effective genetic testing of Neurodegenerative Diseases (e.g. Parkinson's Disease, Alzheimer's Disease and Amyotrophic lateral sclerosis). For instance, she played a central role in the discovery of several genes associated with the early- and late-onset forms of Alzheimer's Disease. Dr. Rogaeva's studies are focused on the genetic overlap between different neurodegenerative disorders. More recently, Dr. Rogaeva's lab has been investigating if the risk of these diseases could be linked to epigenetic events (e.g. DNA methylation).

舞踏病の最前線

座長：桑原 聡 千葉大学医学部脳神経内科
長谷川一子 国立病院機構相模原病院 神経内科

〈ねらい〉

舞踏病についてはこの数年取り上げられていないがハンチントン病のみならず、有棘赤血球舞踏病、McLeod症候群、ハンチントン病類似型(Huntington disease-like2)、PKANなどの症例集積が進んでいる。本企画では、臨床、病態生理、遺伝子治療についての最新研究成果を集約する。

HT-16-1 Overview

○濱田 雅

東京大学医学部附属病院脳神経内科



舞踏病を呈する疾患は多岐にわたる。なかでもハンチントン病は最も有名な遺伝性舞踏病である。常染色体優性遺伝様式の慢性進行性神経変性疾患であり、舞踏病運動を主体とする不随意運動と精神症状、認知症を主症状とする。好発年齢は30歳代であるが、小児期から老齢期まで様々な年齢での発症がみられるとされる。臨床症状は、舞踏運動を主体とする不随意運動と精神症状がある。舞踏運動は早期には四肢遠位部にみられ、次第に全身性となり、ジストニアなど他の不随意運動が加わってくる。精神症状には人格障害と易刺激性、うつなどの感情障害と認知機能低下を認める。進行期になると立位保持が不能となり、臥床状態となる。てんかん発作を合併することもある。近年経頭蓋磁気刺激を用いて、大脳皮質抑制性回路の検討が行われ、発症前キャリアーと発症後の患者では抑制性回路の脱抑制に差があるという報告がされるなど生理学的な研究も進められている。常染色体優性遺伝形式を示すのはハンチントン病以外にも歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症、脊髄小脳失調症17型などがあり、一方常染色体劣性遺伝形式を示す疾患には神経有棘赤血球症、パントテン酸キナーゼ関連神経変性症、ウィルソン病などがある。非遺伝性(孤発性)の場合には、血管障害、薬剤性、感染性・自己免疫性(脱髄性含む)、妊娠、代謝性、傍腫瘍性神経症候群など非常に多岐に及ぶ。本講演ではハンチントン病を中心として舞踏病の鑑別診断にも触れながら、特に舞踏運動についての生理学的な機序についても考察を加えたい。

【略歴】

2001年 東北大学医学部卒業
2001年 東京大学医学部附属病院(内科研修医)
2002年 関東中央病院内科(研修医)
2003年 虎の門病院神経内科(専攻医)
2004年 東京大学医学部附属病院神経内科(専門研修医)
2005年 東京大学大学院医学系研究科博士課程入学
2009年 同修了/日本学術振興会特別研究員(PD)
2010年 英国留学(Sobell Department, UCL Institute of Neurology, London)/日本学術振興会海外特別研究員
2013年 東京大学医学部附属病院神経内科(助教)
2018年 東京大学医学部附属病院神経内科(助教・医局長)
2019年 東京大学医学部附属病院脳神経内科(助教・医局長)

受賞歴など

2006年 IFCN Fellowship
2008年-2016年 Clinical Neurophysiology Editorial Board
2008年 3rd International Conference on Transcranial Magnetic and Direct Current Stimulation. Best Poster Award
2014年 Brain Stimulation Editorial Board
2014年 日本神経学会パーキンソン病診療ガイドライン委員会研究協力者
2015年 日本臨床神経生理学会第5回奨励賞
2017年 日本運動障害研究会幹事
2018年 IFCN Founding member of SIG on NBS Techniques
2019年 日本神経学会代議員

HT-16-2 糖尿病など内科疾患に伴う舞踏運動

○鈴木 裕

日本大学病院 内科 (神経・脳卒中)



不随意運動は多くの疾患に伴って出現する。大半はパーキンソン病・パーキンソン病関連疾患などの変性疾患、認知症、脳血管疾患、脳性麻痺、神経系の感染症などの神経疾患が原因となって生じる。しかし、これらの神経疾患以外にも多くの疾患により不随意運動が生じる。代表的な物を以下に示す。振戦は、本態性振戦、変形性頸椎症、脱髄疾患、代謝性疾患、腫瘍性疾患、神経Behçet病、Wilson病、尿毒症、透析脳症、舞踏運動は、代謝性疾患 (肝性脳症、糖尿病など)、中毒性疾患、薬剤の副作用 (抗Parkinson病薬や抗精神病薬など)、経口避妊薬、炎症性および感染性疾患 (Sydenham's chorea、妊娠舞踏病)、アテトーゼは、Lesch-Nyhan病、Wilson病、肝性脳症、CO中毒、薬剤の副作用 (L-dopaや抗精神病薬など)などで生じる。口舌ジスキネジアは本態性の他に薬剤の副作用 (抗精神病薬、抗Parkinson病薬など)によるものが多い。この中では、甲状腺機能亢進症やアルコール中毒での振戦、肝性脳症での羽ばたき振戦、糖尿病や妊娠に伴う舞踏運動が日常診療において比較的多く遭遇すると思われる。

本シンポジウムでは、糖尿病性舞踏運動 (DMC)について述べる。DMCの臨床的特徴は、1.60歳以上の高齢者に多く発症する、2.女性にやや多く発症し、2型糖尿病のことが多く、血糖のコントロール不良例が多い、3.不随意運動は非ケトン性の高血糖状態で発症することが多いが、治療後の低血糖状態の時にも発症することがある、4.不随意運動は両側・片側性のいずれもある、5.予後は良好で不随意運動は軽快する症例が殆どである。頭部CTでは線条体に高吸収域や頭部MRIで高信号を呈するものが約半数にみとめられる。発症機序は1.大脳基底核のなんらかの代謝異常、2.微小点状出血、3.虚血などが考えられている。虚血説が最も有力である。高血糖自体や血液粘稠度上昇により一過性不完全虚血が生じ、淡蒼球外節に投射する線条体ニューロンが選択的に変性脱落する。これにより淡蒼球外節のニューロン活動が亢進して抑制が強くなり、これを受ける視床下核ニューロンの活動が減弱する。これが視床ニューロンの活動が亢進することにつながり、対側の運動過多、舞踏運動を惹起させる。本シンポジウムでは当施設で虚血を契機に発症したDMCの症例を呈示する。

【略歴】

昭和63年 3月 日本大学医学部卒業 日本大学医学部神経内科
平成 8年 6月 東京都済生会向島病院神経内科医長
平成10年 9月 カナダ・西オンタリオ大学病理学海外派遣研究員、同客員教授
平成15年 4月 日本大学医学部神経内科 講師
平成16年 4月 日本大学医学部神経内科 専任講師
平成22年12月 日本大学医学部神経内科 准教授
平成24年 6月 日本大学医学部神経内科 診療教授
平成27年11月 日本大学医学部総合内科・総合診療医学 (現総合診療学) 教授
平成27年11月 日本大学病院内科・教授

専門医・指導医等
医学博士

日本神経学会 神経内科専門医・指導医
日本内科学会 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
日本脳卒中学会 脳卒中専門医・指導医
日本臨床神経生理学会 脳波専門医・筋電図専門医・指導医
日本プライマリケア学会 認定医・指導医・総合診療専門医特任指導医
日本病院総合診療医学会 認定医

委員

日本神経学会代議員、日本老年医学会代議員、日本神経治療学会評議員、日本神経感染症学会評議員、
日本アルコール・アディクション医学会代議員、日本プライマリケア学会代議員

HT-16-3 舞踏運動の病態生理について

○南部 篤^{1,2}¹自然科学研究機構生理学研究所・生体システム研究部門、²総合研究大学院大学・生理科学専攻

舞踏運動は、ハンチントン病で典型的に見られるように、顔面、四肢などにおこる速やかで不規則な不随意運動である。舞踏運動を来す疾患では、大脳皮質、線条体が共通して高度に変性している。ハンチントン病においても、大脳皮質全般と線条体、特に尾状核の萎縮が認められる。線条体では、中型有棘細胞のうちエンケファリンを含むニューロン、すなわち淡蒼球外節に投射する線条体ニューロン (間接路のニューロン) が、サブスタンスPを含むニューロン (直接路のニューロン) よりも早期に脱落する。

大脳基底核の入力部は線条体と視床下核であり、大脳皮質から入力を受けている。一方、出力核は淡蒼球内節と黒質網様部であり、視床に投射している。入力部と出力核を結ぶ神経回路は、大脳皮質から始まり視床下核を経由して淡蒼球内節と黒質網様部に到るハイパー直接路、大脳皮質から始まり線条体を経由して淡蒼球内節・黒質網様部に投射する直接路、大脳皮質から始まり線条体、淡蒼球外節、視床下核を経由して淡蒼球内節・黒質網様部に到る間接路から成り立っている。大脳皮質を電気刺激して淡蒼球内節・黒質網様部から単一ニューロン活動を記録すると、早い興奮抑制-遅い興奮から成る3相性応答を示し、それぞれハイパー直接路、直接路、間接路を経由した反応であることがわかっている。また、淡蒼球内節・黒質網様部から視床・大脳皮質への投射が抑制性であることを考えると、実際の随意運動の際にもハイパー直接路、直接路、間接路が順に働き、それぞれ大脳皮質活動のリセット、脱抑制による運動の惹起、運動の終了を担っていると考えられる。

実際、マウスにイムノトキシン法を用いて、線条体間接路ニューロンのみを特異的に除去すると運動過剰を生じ、これはハンチントン病のモデルと考えられる。このマウスの黒質網様部から覚醒下で神経活動を記録すると、自発発射頻度に変化はないものの、大脳皮質運動野を電気刺激して得られる遅い興奮が減弱していた。遅い興奮は視床・大脳皮質を抑制し運動の終了に関与すると考えられるので、ハンチントン病では運動をストップする機能が失われ、その結果、一度引き起こされた運動が停止できなくなり、不随意運動に到ると解釈できる。また、被殻だけでなく尾状核にも病変がみられることから、ハンチントン病における精神症状も大脳基底核による大脳皮質連合野のストップ不足で説明できるかもしれない。

【略歴】

学歴：
1976-1982 京都大学医学部
1982-1984 京都大学大学院博士課程医学研究科生理系専攻
学位：京都大学医学博士

資格：医師免許

職歴：

1985-1991 京都大学医学部助手
1989-1991 Postdoctoral Fellow, Department of Physiology and Biophysics, New York University Medical Center

1991-1995 生理学研究所助教授

1995-2002 東京都神経科学総合研究所副参事研究員

2002- 生理学研究所教授

2019- 生理学研究所副所長

所属学会：日本生理学会、日本神経科学学会、Society for Neuroscience、IBAGS (国際大脳基底核学会)

HT-16-4 ハンチントン病の治療開発の動向



○岡澤 均

東京医科歯科大学病院 神経病理学分野

ハンチントン病は我国においては人口10万人に0.6人程度の希少疾患であり、1993年に遺伝学的解析から発見された、4番染色体短腕上のハンチンチン遺伝子の第1エクソン内CAGリピートの伸長による神経変性疾患である。この結果、凝集性の高い異常ハンチンチンが転写翻訳され、線条体あるいは大脳皮質の神経細胞内に主に核内凝集体を形成する。他の多くの神経変性疾患と同様に低分子による凝集抑制、あるいはオートファジーなどによる凝集体除去、あるいは、異常ハンチンチンの獲得した (gain-of-function) 機能を抑制する方法 (例えば転写機能低下の改善、miRNA補充など) が、病態修飾薬 (Disease Modifying Therapy) 開発の過去20年近い研究開発上の主流であったが、現時点では実用化に至っていない。一方、症状改善薬 (Symptom improving drug) では、かつての抗精神病薬にかわり、2013年からはモノアミン小胞トランスポータータイプ2 (VMAT2) 選択的阻害薬であるテトラベナジンが不随意運動抑制の効能で承認されている。このような研究開発から実用化に至る背景のもとに、核酸医薬 (ASO) と遺伝子治療において、近年急速に開発が進み臨床試験が行われている。ASOでは、IONIS-HTTRxがSNPを利用して疾患アレルから発現したmRNAのみを抑制することを目的としている。また、AMT-130はAAV5にmiRNAを乗せて発現抑制を図っている。IONIS-HTTRxの安全性試験と治験初期の有効性の予備的データについて報告がなされているので、論文に沿った紹介を行いたい。さらに、私たちの研究グループでは、新規細胞死をターゲットにした治療法開発を行っており、この進捗についてもご紹介したい。

【略歴】

東京医科歯科大学 脳統合機能研究センター センター長
難治疾患研究所 神経病理学分野 教授

昭和59年 東京大学医学部卒業
同年 東京大学医学部付属病院内科研修医
昭和61年 東京大学神経内科入局
平成3年 東京大学医学系研究科(生化学第1教室)医学博士
同年 ドイツ・マックスプランク研究所常勤研究員
平成6年 東京大学神経内科助手
平成13年 東京都神経科学総合研究所(現・東京都医学研究所)分子治療研究部門 部門長
平成15年 東京医科歯科大学難治疾患研究所神経病理学分野教授
平成26年 東京医科歯科大学脳統合機能研究センター センター長

専門は神経内科学 神経科学
新学術領域「シナプス・ニューロサーキットパノロジーの創成」領域代表、文科省脳プロ課題E(水澤英洋代表)老化班班長、AMED革新脳・変性疾患チーム代表など

主な学会・社会活動(各種委員)等:
日本神経科学学会(理事・2018年第41回大会長)、日本神経学会(評議員~社員)、日本神経病理学会(理事)など

9月2日(水) 10:45~12:15

第01会場(岡山コンベンションセンター 4F 405会議室)

Update of Oligonucleotide Therapy for CNS diseases ; From Basic to Clinic

Chairs : Takanori Yokota

Department of Neurology, Tokyo Medical and Dental University

Tatsushi Toda

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

HT-17-1 Clinical application siRNA for neurological diseases

○ Muthiah Manoharan

Alnylam Pharmaceuticals, Inc.

<Objective>

Following antisense oligonucleotide, nusinersen/Spinraza for SMA, first siRNA drug, givosiran/Fitusiran for TTR amyloidosis (familial amyloid neuropathy) has been approved in Japan, and SOD1 and C9ORF72 for ALS, tau for Alzheimer disease, PSP/CBD, synuclein for Parkinson disease, DLB and MSA, and Huntingtin for Huntington disease are also started for clinical stages. This rapid and splendid progress of oligonucleotide therapy are now a main stream for development of DMT to neurological diseases. In this symposium, basic chemistry, delivery and biology of oligonucleotide drug are reviewed, and current clinical status for approved oligonucleotide drugs for neurological diseases are to be updated.

後援：日本核酸医薬学会

9月2日 (水) 10:45 ~ 12:15

第01会場(岡山コンベンションセンター 4F 405会議室)

HT-17-2 BBB-penetrating 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. Over the last few decades, the oligonucleotide therapeutics field has seen remarkable progress with the approval of the antisense oligonucleotide (ASO) drugs including splice switching oligonucleotides and small interfering RNA (siRNA). Nusinersen is one of the successful cases of ASO drugs. Surprisingly, nusinersen improves disease symptoms when intrathecally administered to symptomatic patients rather than just slowing the progression of the disease. In addition, ASO drugs are currently in development for the treatment of other neurodegenerative diseases such as amyotrophic lateral sclerosis, Huntington's disease, and Alzheimer's disease. Multiple research programs are also ongoing for other neurodegenerative diseases by intrathecal injections. Intrathecal injections are relatively invasive compared with subcutaneous or intravenously delivered medications, yet thus far have been well tolerated. As a result of the success of these intrathecal delivery programs for these ASO therapeutics, innovative approaches to making administration even easier are required. Here we present a new type of DNA/RNA heteroduplex oligonucleotide which achieves blood to brain delivery and efficient gene knockdown in the CNS by systemic administration.

[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-17-3 Antisense oligonucleotides for the treatment of neurodegenerative diseases

○ Holly Kordasiewicz, Dan Norris, Anne Smith, Roger Lane, Frank Bennett, Eric Swayze

Ionis Pharmaceuticals, USA

Objective

Antisense oligonucleotides (ASOs) are emerging as a viable therapeutic approach to alter production of proteins implicated in currently untreatable neurodegenerative diseases. Ionis has achieved transition from the bench to the clinic for certain neurodegenerative diseases, as evidenced by regulatory approval of an ASO for the treatment of spinal muscular atrophy and initiation of clinical trials for ASOs in Huntington's disease, amyotrophic lateral sclerosis and other neurological conditions. The goal of this talk is to review the transition process and progress to date.

Methods

ASOs are single stranded nucleotides, typically 20 bases in length, that bind complementary target RNA through Watson and Crick hybridization. Depending on ASO design, hybridization can lead to selective degradation of the target RNA, alteration of RNA splicing or another highly specific post-transcriptional modification. Tools that guide drug development and mitigate risk include pharmacology studies in rodents to demonstrate proof-of-concept phenotypic benefit of ASOs and biodistribution studies in larger species. Additionally, modeling can be built using preclinical data to predict ASO effects in humans.

Results

Here, I describe our experiences in ASO development, including proof-of-concept and biodistribution animal studies, pharmacokinetics and pharmacodynamics (PKPD) model-building and clinical trial design and interpretation.

Conclusions

These experiences demonstrate the utility of preclinical characterization of ASOs, and the value of mechanism-based drug development and the potential for advancement of ASO therapies to treat neurodegenerative disease.

[Curriculum Vitae]

Dr. Holly Kordasiewicz is Vice President of Neurology Research at Ionis Pharmaceuticals, a company that specializes in RNA therapeutics. Dr. Kordasiewicz heads a team focused on identifying antisense oligonucleotide therapeutics for currently untreatable neurodegenerative diseases, including drugs now in clinical trials for ALS, Alzheimer's disease, Parkinson's disease and Huntington's disease. Dr. Kordasiewicz joined Ionis 8 years ago after working on the preclinical validation for Ionis' Huntington's disease program as a post-doctoral fellow in the laboratory of Dr. Don Cleveland at the University of California at San Diego. Dr. Kordasiewicz began her work on understanding neurodegenerative diseases at the University of Minnesota, where she received her Ph.D. in Neuroscience.

9月2日 (水) 10:45 ~ 12:15

第01会場(岡山コンベンションセンター 4F 405会議室)

HT-17-4 Basic biology and clinical application of ASO to SMA



○ Kentaro Sahashi

Department of Neurology, Nagoya University, Japan

Loss-of-function mutations in the *SMN1* gene cause spinal muscular atrophy or SMA, a leading genetic cause of infant mortality. Degeneration of alpha-motor neurons in the brain stem and spinal cord that results in progressive paralysis, is a pathological hallmark of SMA. Additionally, peripheral-tissue involvement has been also implicated in the pathogenesis. Humans have an *SMN1* paralogue, *SMN2*, but it only expresses low levels of functional, full-length SMN protein, due to an alternative splicing of exon 7. The resulting decrease in ubiquitously expressed SMN, one of whose functions is to promote U snRNP assembly that is essential for splicing, is responsible for SMA, although how this deficiency particularly affects the survival of alpha-motor neurons remains unclear. So far, no effective therapy had been available for SMA, but restoration of SMN levels is thought to be both necessary and sufficient for the treatment. Synthetic antisense oligonucleotides (ASOs) can be designed to specifically alter splicing patterns of target pre-mRNAs and are being developed as RNA-targeted therapeutics to correct disease-associated splicing defects. Based on an extensive screen of overlapping ASOs tiled along *SMN2* exon 7 and its flanking introns, we identified an ASO complementary to positions +10 to +27 in *SMN2* intron 7 that masks the splicing *cis*-element dubbed ISS-N1, and efficiently increases *SMN2* exon 7 inclusion and also full-length SMN levels. Its therapeutic efficacy, safety, and tolerability have been proven in preclinical studies using mouse models of SMA and nonhuman primates, and further in clinical trials in infants and children with SMA. Exploring of the relationship between spatial and temporal effects of therapeutic ASOs yields relevant insights into the roles of SMN in SMA pathogenesis, as well as its normal physiological functions, which in turn have contributed to the successful development of the targeted therapeutics.

[Curriculum Vitae]

- 1999 Nagoya Univ. School of Medicine. M.D.
- 2008 Nagoya Univ. Grad. School of Medicine. Ph.D.
- 1999 Residency in Japanese Red Cross Nagoya First Hospital
- 2004 Graduate course in Department of Cell Information Medicine, Nagoya Univ. Grad. School of Medicine
- 2008 Postdoctoral fellow in Cold Spring Harbor Laboratory
- 2013 Staff in Department of Neurology, Nagoya Univ. Grad. School of Medicine
- 2016 Assistant professor in Nagoya Univ. Hospital

ジストニア・SCD/MSA・HAM

座長：羽生 春夫 東京医科大学高齢総合医学分野
 飛田 宗重 独立行政法人国立病院機構米沢病院脳神経内科

〈ねらい〉

日本神経学会学術大会では新しく刊行されたガイドラインの大切なポイントをガイドラインセッションで解説しています。今回は「ジストニア2018」「SCD/MSA 2018」「HAM 2019」の3つになります。

G-1 ジストニア診療ガイドライン 2018



○目崎 高広

榊原白鳳病院脳神経内科

ジストニアとは運動障害のひとつで、骨格筋の持続的やや長い収縮、もしくは間欠的な筋収縮に特徴づけられる症候であり、異常な運動(ジストニア運動)とジストニア姿位、あるいはその両者よりなる。疾患によっては、ジストニアという言葉が診断名として使用されることもある。日本における患者数は、軽症も入れれば、数万人以上にも及ぶ可能性がある。しばしば身体の一部の特定の随意運動を侵し、一見「軽症」であっても仕事に大きな支障を来したり、あるいは、全身性ジストニアなどの重症例では寝たきりになることもある重要な神経疾患である。しかし、ジストニアの診療にはいまだに困難が多く(ジストニアであるかどうかの判断、多岐にわたる原因、遺伝性ジストニアの鑑別方法など)、また、国際的にも診断・治療に関する細かく定まった指針は存在しない。このような背景から、日本神経学会と厚生労働省の研究班が協力してジストニア診療ガイドライン2018を作成した。主な対象は医師を想定したが、患者やその家族にもある程度理解してもらえる内容とした。他の特徴として、(1)臨床現場で手に取ってもらえるガイドラインを目指し、解説を簡潔に記載し、可能な限り一つのクリニカル・クエスチョンが見開き2ページに収まるようにした。(2)遺伝子異常を伴う例が「遺伝性ジストニア」として指定難病となっていることを受け、遺伝性ジストニアに関して複数の独立したスコープを設けた。(3)ジストニアの鑑別はしばしば困難であるが、病歴や合併する他の神経徴候などが重要な手がかりになることがある。巻末に表形式の「ジストニア鑑別の手引き」を加え、鑑別の一助となるようにした、ことが挙げられる。

【略歴】

昭和54年3月 大阪府立天王寺高等学校卒業
 昭和60年3月 京都大学医学部医学科 卒業
 平成 8年5月 京都大学医学博士
 平成13年1月 京都大学大学院医学研究科脳統御医科学系脳病態生理学講座
 臨床神経学(神経内科) 助手
 平成16年1月 医療法人鳳林会 榊原白鳳病院 診療顧問
 現在に至る

資格

日本神経学会 専門医・指導医・代議員
 日本臨床神経生理学会 専門医・代議員
 日本神経治療学会 代議員
 日本ボツリヌス治療学会 顧問
 日本リハビリテーション医学会 認定臨床医

兼職

京都大学医学部医学科 非常勤講師
 徳島大学医学部 臨床教授・非常勤講師
 名古屋市立大学大学院医学研究科 非常勤講師

9月1日(火) 10:45 ~ 12:15

第12会場(岡山国際交流センター 8F イベントホール)

G-2 SCD・MSA診療ガイド
ラインのエッセンス

○吉田 邦広

信州大学医学部神経難病学講座神経遺伝学部門

脊髄小脳変性症(SCD)・多系統萎縮症(MSA)診療ガイドライン(GL)は日本神経学会と厚生労働省運動失調班により作成され2018年5月に刊行された。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。総論、疾患各論、臨床症状・徴候、検査、診断・鑑別診断、治療、リハビリテーションの7章で構成され、122のクリニカルクエストが設定されている。

【総論・疾患各論】SCDは遺伝性と孤発性に大別される。本邦では遺伝性の90%以上は常染色体優性遺伝性(AD-SCD)であり、MJD/SCA3、SCA6、SCA31、DRPLAの4病型でAD-SCDの70%程度を占める。孤発性SCDはMSAと皮質性小脳萎縮症(CCA)に大別されるが、GLではCCAに代わる厳密な疾患概念として2018年に提唱された特発性小脳失調症(IDCA)の診断基準も掲載している。

【臨床症状・徴候】運動失調症候として、運動分解、測定異常、反復拮抗運動障害、筋緊張低下、リバウンド現象、構音障害、歩行障害、平衡機能障害、前庭眼反射異常、企図振戦、動作性ミオクローヌス等を呈する。病型により錐体外路症候、錐体路症候、自律神経障害、認知機能障害、末梢神経障害、眼球運動障害、精神症候等を合併する。

【検査】治療可能な小脳失調症を鑑別し、頭部MRI所見で特徴的な所見に留意する。特にMSAのHot cross bun signは鑑別に有用な所見である。末梢神経・脊髄後索系病変の評価に電気生理学的検査が有用である。病型確定には遺伝子検査が有用であり、コンソーシアム(J-CAT・JASPAC)を活用する。

【診断・鑑別診断】代謝性、傍腫瘍性、自己免疫性小脳失調症、甲状腺機能低下症などの二次性失調症を除外する。臨床病型・遺伝形式に着目し、フローチャートを参考にして鑑別診断を進める。

【治療・リハビリテーション】運動失調の対症療法として、プロチレリン酒石酸塩水和物とタルチレリン内服薬を用いる。痙縮に対しては抗痙縮剤やボツリヌス毒素(BTX)、パーキンソン症候に対しては抗パーキンソン病薬、ジストニアに対してBTX、起立性低血圧にはドロキシドパやミドドリンを用いる。嚥下障害・呼吸障害に留意し早期に評価・介入を行う。集中リハビリテーションにより小脳失調・歩行・ADL指標が改善する。

GLの改訂に向けて、最新の分子疫学、病型別前向き自然歴、MSA早期診断基準、自己免疫性小脳失調症の鑑別、小脳失調に対する治療法等、質の高いエビデンス創出が必須である。

【略歴】

学歴：1978年 兵庫県立西脇高等学校 卒業
1984年 信州大学医学部医学科 卒業

職歴：

1984～2000年 信州大学医学部第三内科(脳神経内科、リウマチ・膠原病内科)
上記の期間内に飯田市立病院(1985～1986年)、豊科赤十字病院(1988～1990年)勤務。
東京都臨床医学総合研究所(1990～1992年)、米国国立衛生研究所(1994～1996年)留学。
2000～2005年 信州大学医学部附属病院遺伝子診療部
横浜市立大学大学院遺伝学(2004年)に短期(3ヶ月)出向。
2005～2009年 信州大学医学部大学院医学系研究科加齢適応医科学系専攻分子細胞学(神経可塑性分野)
2009～2010年 信州大学医学部附属病院難病訪問診療センター
2010年4月～ 現職

所属学会：日本内科学会(認定内科医・総合内科専門医)、日本神経学会(専門医・指導医)、日本人類遺伝学会(臨床遺伝専門医)、日本遺伝カウンセリング学会(臨床遺伝専門医)、日本認知症学会(専門医・指導医)、日本神経治療学会、など

G-3 リアルワールドエビデンス
を活用した「HAM診療ガイド
ライン2019」について

○佐藤 知雄

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

ヒトT細胞白血病ウイルス(HTLV-1)の感染者の一部に発症するHTLV-1関連脊髄症(HAM)は、進行性の脊髄障害を特徴とする疾患で、全国で約3000人の患者が存在すると推測される。従来は西南日本に患者が多いとされてきたが、近年の疫学調査では首都圏などで増加傾向にあり、今や全国どこでもHAMが疑われる患者、HAMと診断される患者に遭遇する可能性がある。しかし、HAMの診療経験がない神経内科専門医も多く、いざという時、診断や検査、治療に悩む事も多いのが現状である。2019年6月に刊行された「HAM診療ガイドライン2019」は、患者が全国どの地域に居住していても、質の高い診療が受けられることを目的に作られた、HAMに関する世界初のガイドラインである。第1章は、HAMはもとより、HTLV-1感染の診断やケア、成人T細胞白血病リンパ腫(ATL)などのHTLV-1関連疾患に関する基本情報を記載した、いわば「HAM患者を診療するうえで必要な知識を網羅した教科書」的な内容となっている。さらに第2章以降では、疾患活動性に応じたHAMの標準的治療のアルゴリズムを提示し、初めてHAMの治療に携わる先生にも、診断の手順、治療方法の決定について判断しやすいよう工夫している。クリニカル・クエスト(CQ)は、現段階でエビデンスが得られているステロイドやインターフェロン α 等の薬物療法に関する推奨を、最新のガイドライン作成法であるGRADEシステムを用いて提示している。しかしながら、希少疾患故にCQの推奨作成に資するエビデンスに乏しい臨床課題も多く、患者レジストリデータに基づくリアルワールドエビデンスを駆使して、HAMの疾患活動性をどのように分類すべきか、疾患活動性に応じた具体的な治療法、HAM患者のATL合併スクリーニングの方法など、診療上重要性の高い臨床課題に対しては、Q&A方式で出来るだけ詳しく提示しており、HAMの治療方針決定の道標となり得る内容になっている。また、HTLV-1陽性患者に対する免疫抑制剤の使用に関わる課題や、HTLV-1陽性者の臓器移植に関する課題など、神経内科以外の医師にも参考にして頂きたい内容も盛り込まれている。今回は、HAM診療ガイドラインに基づき、HAMを疑い、HAMと診断したらどのようにすべきか、HAMの診断や検査、治療の流れについて、わかりやすく概説する。

【略歴】

1995年 3月 名古屋市立大学医学部 卒業
2000年10月 名古屋市立大学大学院医学研究科病理系専攻 博士(医学)取得
2002年 4月 聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター 嘱託研究員
2005年 5月 聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター 助手
2012年 4月 聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター 講師
2016年 4月 聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター 准教授
現在に至る

9月2日 (水) 10:45 ~ 12:15

第09会場(岡山県医師会館 4F 402会議室)

こんなにも面白い神経学の歴史

座長：岩田 誠 メディカルクリニック柿の木坂
山脇 健盛 広島市立広島市民病院 脳神経内科

〈ねらい〉

60回大会の教育コースで、「知ってて・知らない・神経診察の基本と歴史」という企画が採用された。歴史という珍しい内容のせいか、募集開始日に即日満員となり、多くの脳神経内科医が歴史に興味をもっていることがわかった。脳神経内科の診察、診断、治療の進歩は、先人たちの鋭い洞察と豊富な臨床経験を礎に、医師のみでなく、様々な人たちの協力や助けがあって生まれたものである。今回は、成書にはあまり書かれていない少し変わった視点から神経学の歴史を眺めてみることにした。神経学会の重鎮の先生方をお願いしたところ、大変興味深いタイトルをいただいた。これを機会に1人でも多くの脳神経内科医が神経学の歴史に興味をもていただければ、存外の喜びである。

HS-1 神経学の進歩に貢献した患者たち



○廣瀬源二郎

浅ノ川総合病院 脳神経内科

今日我々が学ぶ臨床神経学は、脳科学の原理に基づき中枢神経系における大脳機能局在を基盤としていると言えよう。脳機能局在研究の濫觴は1740年頃のスウェーデンの解剖学者Emanuel Swedenborg、1798年頃のドイツ骨相学者Franz Gallに遡ることが出来よう。それ以降患者の症候と対比した病理所見や動物局所切除実験や電気刺激による症状、徴候の実証が重なり次々と大脳機能局在が判明し、臨床神経学の局所診断が可能となったわけである。これらの脳科学発展には多くの患者の協力が知られており、特に有名は4患者について述べる。

患者1はMonsieur Leborgne (俗称: Mr. Tan) でPaul Brocaが患者の30年にわたる失語症状と51歳での剖検所見から運動性失語の局在が左半球前頭葉第2・第3前頭回後部にあるとした失語症研究上もっとも有名な患者である

患者2はH.M.で後に本名:Henry Molaisonを明かして協力した。彼は難治てんかんのため29歳で実験的両側内側頭葉切除を米国脳外科医Scovilleに受け、術後認知機能に変化はないが著明な記憶力障害を来したことから、長期にわたり二人の有能な女性神経心理学教授にフォローされ、彼らから得られた多くのデータにより側頭葉機能のみならずヒト記憶機能全体の科学的解明に貢献した。

患者3はドイツ人Auguste D 婦人(本名: Auguste Deter). Alois Alzheimer博士が最初に発表したとされる非梅毒性変性型認知症(初老期痴呆・Alzheimer病)の患者。彼女の当時のカルテおよび大脳病理切片スライドが1990年代になり3度ミュンヘン大学神経病理学研究所の地下から見つかり、その臨床および病理組織の再検討から典型的病理組織像の確認、遺伝子研究からPresenilin 1点変異が確認された最初の患者となった。

患者4は米国人Phineas Gageで男性線路工夫。25歳で新たな鉄道線路を作るため岩場の岩石発破中、誤って太さ3cm、長さ120cmの鉄棒が左頬部から入り左半球前頭部を貫通して80m飛んだ事故に遭遇。事故直後は一瞬ボーとしたが幸い数分で意識回復し現場で歩くことができた。事故後彼にみられた性格変化と、鉄棒の通過経路から腹側前頭前野障害が類推され、前頭前野の機能研究が、米国はHarlow医師、Bigelow教授をはじめ、英国Ferrierら、最近ではDamasioらによってされたことから非致死性脳外傷局在論で最も有名な患者である。彼らの貢献なしには我々の今日の脳科学の実績はあり得なく、深く感謝する次第である。

【略歴】

昭和41年 3月 京都府立医科大学卒業
昭和41年 4月 米国空軍病院(立川)内科インターン
昭和42年 4月 米国空軍病院(立川)内科レジデント
昭和43年 7月 ヴァージニア大学医学部神経学レジデント
昭和45年 7月 同上 チーフレジデント
昭和46年 7月 ハーバード大学医学部神経学研究員
(Prof. Cesare T. Lombroso, Neurophysiology unit (Seizure Clinic): Clinical fellow)
昭和47年 9月 京都府立医科大学研究生(病理学第一講座)
昭和48年10月 金沢医科大学講師、内科学(神経内科)
昭和49年 9月 金沢医科大学助教授、内科学(神経内科主任)
昭和61年 4月 金沢医科大学教授、神経内科学
平成17年 3月 金沢医科大学教授定年退職
平成17年 6月 金沢医科大学名誉教授
平成17年 4月 医療法人社団浅ノ川 浅ノ川総合病院脳神経センター常勤顧問、脳神経センター長兼てんかんセンター長

9月2日(水) 10:45 ~ 12:15

第09会場(岡山県医師会館 4F 402会議室)

HS-2 神経科学の発展に貢献したイラストレーターたち



○岩田 誠

メディカルクリニック柿の木坂 神経内科

神経科学の発展を陰から支えたのは、多くの優れたイラストレーターたちである。イラストレーターの中には、そのイラストレーションを必要とした研究者自身もいたし、研究者たちの指導を受けながら描いた本職のイラストレーターたちもいた。そのいずれのイラストレーターたちにおいても、彼らには大きく分けて二つの異なった役割があった。その一つは、写真術が未発達な時代、実物を正確に描き出した科学的記録を残すことであり、もう一つは様々な神経科学的所見や概念を、わかりやすい模式図として提示することであった。今回の発表では、近代的な神経科学の勃興期において、これ等の役割を果たして活躍したイラストレーターたちの残した作品を紹介しながら、メディカル・イラストレーションの魅力について語りたと思う。

【略歴】

1967年：東京大学医学部卒、1967-69年：虎の門病院インターン、内科特別病棟医、1969-70年：東京医科歯科大学医学部第3解剖学助手、1971年：東京大学病院神経内科医員、1972-73年：サルベトリエール病院神経病クリニック、1976-78年：モンテフィオーレ病院神経病理学リサーチフェロー、1982年：東京大学神経内科助教授、1994-2008年：東京女子医科大学神経内科主任教授、脳神経センター長、2004-08年：東京女子医科大学医学部長、2008年より東京女子医科大学名誉教授、2009年よりメディカルクリニック柿の木坂院長、日本神経学会名誉会員、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、受賞歴：第1回中山賞大賞、毎日出版文化賞、日仏医学会年度賞、時英利彦記念賞特別賞

HS-3 新『解体新書』－漢字と神経学用語－



○福武 敏夫

亀田メディカルセンター 脳神経内科

私は2018年の「日本漢字学会」の設立時に正会員になり、同年7月から「好きでも嫌いでも日本は漢字の国であり、平仮名も片仮名も漢字をもとに作られ、漢字から逃られられません。それどころか漢字とうまく付き合っていかなければなりません」という趣旨で、『週刊医学界新聞』(医学書院)上に表記エッセイを18回連載してきた(ネット検索可)。

「神経」は『解体新書』(1774)において(中国を含めて)初めて登場した。杉田玄白が奥州の建部清庵に宛てた手紙から「神経」は「神気」の「神」と「経脈」の異字体の「経」を合わせて作られたことが分かる。多くの辞典ではこれをもって「精神の経路」と意味づけをしているが、「精神とその経路」と解釈することもでき、「神」=「中枢神経」、「経」=「末梢神経」と統一的に理解できる。

「脳」は「腦」の略字であるが、偏の「月」はもちろん肉体を表すものであるが、旁(つくり)の上部は髪の毛を示し、下部の構えは頭蓋骨であり、もともとはその上部は開いていた。開いているのは乳児において大泉門が開いていることを示しており、漢字が形成されていく古代中国において、実物への観察力が高かったことが分かる。構えの中の「メ」は漢字学者の白川静先生によれば、文様を示す記号とされているが、脳神経内科医として考えると、この「メ」は脳表の脳溝の象形だと思われる。

本講演では、漢字で書かれた最古の日本語文献である『古事記』に述べられている片頭痛様症状や"境界性人格障害"の紹介から始め、奈良・平安時代から江戸時代にかけての神経学登場以前に頭痛や麻痺などの神経症状がどのように記述されてきたのかをたどっていき、三浦・呉両先生の時代から1975年頃までの教科書/論文における神経学用語を振り返り、現代中国のそれと比較しながら今後を展望してみたい。

【略歴】

東京大学理学部数学科中退、医学系予備校講師を経て、1981年3月、千葉大学医学部卒業；同年5月、千葉大学神経内科(平山恵造教授)入局
2000年6月、千葉大学神経内科助教授(服部孝道教授)
2003年4月、亀田メディカルセンター脳神経内科部長、現在に至る
学会活動：日本神経学会(用語委員会、教育小委員会)、日本神経治療学会(功労会員)、日本頭痛学会(名誉会員、編集委員会)、日本高次脳機能障害学会(特別会員)、日本脊髄障害医学会(名誉会員)、American Academy of Neurology (Corresponding Active, Royal Member)、日本漢字学会
著書：「神経症状の診かた・考えかた—General Neurologyのすずめ—」第2版(医学書院、2017)、「脊髄臨床神経学ノート—脊髄から脳へ—」(三輪書店、2014)、他に編集・分担執筆多数
主な研究領域：臨床神経学、神経症候学、脳小血管病、脊髄疾患、頭痛・めまい、心因性疾患

9月2日(水) 10:45~12:15

第09会場(岡山県医師会館 4F 402会議室)

HS-4 神経学こぼればなし

○高橋 昭

名古屋大学名誉教授



1) 史料の発掘の苦楽

時代とともに消えゆく歴史に新しい光を当てる努力には苦楽を伴う。世界初の『臨床神経学書』の著者Rombergの史料は新知見がなかった。東・西ドイツ大使館からRombergの史跡に関する情報を入手、遺族と連絡、ナチス時代に焚書の受難を蒙ったこと、スイスに疎開した僅かな遺品が現存することを知り、東西ドイツの遺跡とスイスの遺品を垣間見た。日本初の神経学書『内科彙講、神経系統篇』の著者川原 汎は、その子女が就学した学校の同窓会を通して遺族が判明、これを手掛りとして本書を入手。家系、旧居跡、墓石などを確認。

2) 明治27年第6回帝国議会で「脳脊髄疾患講座」の建議

明治日本は富国強兵と殖産興業が国家目標で、安政5年に調印された米蘭露英仏との通商条約の条約改正と朝鮮問題が二大外交課題であった。西南戦争により財政難に陥った政府は、軍備拡大、インフラ整備を迫られ、それ以外の事業への予算削減と増税を強行。反政府系党「民党」は経費節減、民力休養、不平等条約改正問題などで政府との対立を深くした。このような逼迫した世情の明治27年5月の第6回帝国議会において、長谷川泰代議士は5月21日に「脳脊髄疾患講座」の新設を建議したが、本議会は6月2日に解散、廃案となった。明治26年9月には、講座主任候補の三浦謹之助は内科学助教授に就任し、これが契機となり「神経学講座」の設置は戦後まで持ち越された。

3) 明治期日本における脚気の研究と日本神経学

脚気は西欧には見られず、その主な研究は東洋においてなされた。明治時代の日本では結核と脚気は国民病で、神経学の中心的研究課題は脚気だった。東京大学の前身校で教壇に立ったvon Baelzは、本症を感染症として講義、その影響で衛生学の緒方正規は明治18年に「脚気病菌」発見の講演を行い、病理学三浦守治は青魚の中毒説を提唱、内科学の青山胤通、三浦謹之助、薬理学の林 春雄、陸軍軍医総監の森林太郎らは感染説を信奉。明治16年高木兼寛は海軍軍人の白米食を麦飯に変更することで、脚気の発症予防に成功。東大農科大学卒の鈴木梅太郎は明治43年米糠から新栄養素を発見。この不足が脚気の病因であることを明らかにした。島蘭順次郎は日露戦中に脚気患者の臨床研究を行い、大正8年に脚気はビタミンB₁欠乏症と断定。以後、神経学への関心を失い、日本神経学は凋落の運命を辿った。『三浦神経病學』(昭和3・4年)には脚気に関する記載がない。

【略歴】

昭和30年(1955) 3月 名古屋大学医学部医学科卒業
 昭和35年(1960) 3月 名古屋大学大学院医学研究科内科学内科学単位取得
 6月 名古屋大学医学博士
 昭和43年(1968) 4月 名古屋大学助手(医学部内科学第一講座)
 昭和45年(1970) 10月 名古屋大学助手(医学部附属病院第一内科)講師(医学部)併任
 昭和53年(1978) 12月 愛知医科大学教授(内科学第四講座)
 昭和60年(1985) 3月 名古屋大学教授(医学部附属病院神経内科)
 平成元年(1989) 7月 名古屋大学医学部附属病院院長併任
 平成3年(1991) 4月 名古屋大学教授医学部神経内科学講座
 平成5年(1993) 3月 名古屋大学停年退職。4月~名誉教授
 平成5年(1993) 4月 公立学校共済組合東海中央病院院長
 平成12年(2000) 3月 公立学校共済組合東海中央病院定年退職。4月名誉院長~
 平成13年(2001) 4月 愛知医科大学客員教授~
 学会
 日本神経学会 名誉会員(1996~)第36回総会会長(1995)
 日本自律神経学会 名誉会員(2000~)第45回総会会長(1992)
 日本神経治療学会 名誉会員(2000~)第6回学術集會会長(1988)
 日本顔面神経学会 名誉会員(2003~)第13回研究会会長(1990)
 日本内科学会 功労会員(2012~)
 日本医史学会 功労会員(2012~)

新型コロナウイルス感染症現場における脳神経内科医の挑戦1

座長：阿部 康二 岡山大学医学部脳神経内科
橋本洋一郎 熊本市立市民病院神経内科

〈ねらい〉

2019年暮に中国武漢市で始まり、2020年初頭から日本でも発生し、その後急速に日本国内ならびに世界中に拡大した新型コロナウイルス感染症(COVID-19)は、主として呼吸器を侵す疾患であるが、急速進行例における意識障害や全身血管内皮障害など脳神経内科とも関連深い症状を来すことがあり、さらに脳神経内科医の様々な日常的活動にも重大な影響を与えている。一方このコロナ禍により第61回神経学会学術大会自体も5月開催から8月開催への延期を余儀なくされた。そこでこのたび「緊急シンポジウム：新型コロナウイルス感染症現場における脳神経内科医の挑戦」として2セッションに分けて、この新型コロナウイルス診療現場での脳神経内科医の活躍や脳神経内科の教育・診療・研究全般への影響などについて幅広く議論して、この問題に対する学術集会参加者の多面的な関心に応えることがねらいである。

EMG-01-1 新型コロナウイルス感染症を発症したクルーズ船内発症脳梗塞患者における治療上の問題点



○木村 活生¹、麥田 積司¹、横山 尚佑¹、
萩原 真斗¹、岸田 日帯¹、工藤 誠²、
比嘉 令子³、築地 淳³、上田 直久¹、
田中 章景⁴

¹横浜市立大学附属市民総合医療センター 脳神経内科、²横浜市立大学附属市民総合医療センター 呼吸器病センター、³横浜市立大学附属市民総合医療センター 感染制御部、⁴横浜市立大学大学院医学研究科 神経内科学・脳卒中医学

【はじめに】2020年2月初旬に発生したクルーズ船"ダイヤモンド・プリンセス号"船内における新型コロナウイルス感染拡大は、我が国における感染流行のさきがけとなった事象である。感染者隔離のため横浜港停泊中の船内で脳梗塞を発症し、その後COVID-19を発症した症例を経験したので報告する。【症例】71歳米国籍男性。既往に高脂血症、高血圧症、心疾患あり。東南アジア周遊クルーズ目的で来日。横浜港出港後、鹿児島、香港、ベトナム、台湾、那覇に上陸し観光。その後船内で新型コロナウイルス感染者が確認されたため検疫目的で横浜港にて船内隔離され、自室内に滞在。隔離二日後、入浴中左上下肢脱力を自覚。翌日まで改善せず船内診療所受診。脳血管障害が疑われ当院搬送となった。当院搬送時左上下肢不全片麻痺認め、脳MRIで右中大脳動脈分水嶺領域に梗塞巣を、頸部MRAで右内頸動脈起始部高度狭窄を認めた。血行力学性脳梗塞の診断で入院。呼吸器症状はないが38.3度の発熱あり、新型コロナウイルス感染が疑われ隔離された。アルガトロバン・エダラボンで加療開始。第2病日以降麻痺は改善し、体温も自然解熱。新型コロナウイルスPCR(以下PCR)陽性が確認されたため胸部CT撮像。右肺S1/S5にすりガラス状の異常陰影を認めた。対応する呼吸器症状なく麻痺も改善傾向であったが、第5病日より発熱再燃し呼吸状態が急速に悪化し、COVID-19発症と診断。第9病日ロピナビル/リトナビル投与開始。その後呼吸状態は回復に転じ第20病日投与終了した。第33病日隔離解除基準を満たし退院。翌日空路帰国。脳梗塞の原因と考えられた右内頸動脈起始部狭窄治療は米国担当医へ引き継ぎ、外科的処置により狭窄は解除された。【考察】本症例対応上、①クルーズ船内と連絡が困難であった、②米国籍患者であり、米国大使館、米国医療機関との調整に時間を要した、③新型コロナウイルス感染症流行初期であり、COVID-19に関する知見が不十分であった、④隔離環境下での神経学的診察・検査・リハビリテーション施行に制限が生じた、⑤マスク関連含めた第三者からの問い合わせ、⑥当初隔離解除基準が厚生労働省と米国疾病予防管理センターで異なり、両者の基準を満たすことに時間を要した、⑦ウイルス陰性確認から米国入国までの時間的制約、といった問題点があげられた。本講演では経験の共有と問題点検討を行い、特殊環境下での脳梗塞症例診療について議論したい。

【略歴】

2003年 横浜市立大学医学部卒業	所属学会
2003/4-2005/3 横浜市立大学臨床研修医	日本神経学会 脳神経内科専門医
2005年 横浜市立大学附属市民総合医療センター 神経内科 医員	日本内科学会 認定内科医
2006年 横浜市立大学医学部神経内科学 助手	日本定位機能神経外科学会 技術認定医
2008年 東京都立神経病院脳神経内科 医員	日本パーキンソン病・運動障害性疾患コンgres International Parkinson & Movement Disorder Society
2009年 国家公務員共済組合連合会 横浜南共済病院 神経内科 医長	
2010年 東京都立神経病院脳神経内科 医員	専門分野
2011/4-2014/3 京都大学霊長類研究所統合脳システム分野	パーキンソン病、ジストニア、難治性振戦などの運動異常症の診断・治療、とくに脳深部刺激療法に関して
2014年 横浜市立大学附属市民総合医療センター 神経内科 2017年から助教	

**EMG-01-2 COVID-19 対応
脳卒中プロトコル
(Protected Code
Stroke : JSS-PCS)**



○橋本洋一郎、和田 邦泰
熊本市市民病院 脳神経内科

脳梗塞超急性期例には、rt-PA静注療法や機械的血栓回収療法 (mechanical thrombectomy : MT) を念頭に置いて診療を開始するため"Code Stroke (コードストローク)"が発令される。発令のための基準を含めた病院前から院内のコード・ストローク・プロトコルが必要になる。コード・ストロークは、rt-PA静注療法やMTの可能性のある超急性期脳卒中患者を特定し、病院前および院内の輸送時間とともに診断・治療を短縮し、脳梗塞患者の予後を改善するシステムである。この2つの治療は「時間との戦い」であり、24時間365日 (24H/7D) 急性期脳卒中を受け入れる脳卒中センターを含めた救急医療体制の整備とともに、「8つのD」(Detection, Dispatch, Delivery, Door, Data, Decision. Drug/Device, Disposition) が迅速に行われることが重視される。

2020年になり、救急外来に搬入された脳梗塞疑い症例が発熱を来たしておりCOVID-19の可能性が否定できない場合 (COVID-19未判定例)、感染症病棟に入院中のCOVID-19症例が脳梗塞を発症した場合等々への対応が大きな課題になった。

MTのできる施設は限られており、病院や地域の実情に応じて「mothership」「drip & ship」「drip & drive」などでrt-PA静注療法やMTが提供されている。当院はMTができない感染症指定病院のため「drip & ship」を行っているが、COVID-19の時代になって新たな対応が迫られることになった。カテ室が陽圧のため「drip & drive」(専門医に当院に来てもらってMTを行うこと) は簡単にセットアップできない。入院中のCOVID-19患者が脳梗塞や急性冠症候群を来たした場合の対応が進まない状況が続いた。

4月4日日本脳卒中学会にCOVID-19プロジェクトチームができ、9日「COVID-19に関する日本脳卒中学会・日本循環器学会合同声明」がだされた。北米のグループがCOVID-19パンデミック期間における超急性期脳卒中治療を行うための「protected code stroke」を4月1日に提唱していた。4月13日に「専門性」と「時間との戦い」に加えて「医療従事者の感染防御」も図りつつ脳卒中急性期に対応する「COVID-19対応 脳卒中プロトコル (日本脳卒中学会版 Protected Code Stroke : JSS-PCS)」作成を提案し、学会内の審議を経て24日公開 (28頁) となった。COVID-19症例あるいはCOVID-19未判定者がrt-PAやMTの適応のある脳梗塞疑い例の場合はPCSを発令して対応できる病院や地域の体制構築を行って欲しい。

【略歴】

1981年 鹿児島大学医学部 卒業
1981年 熊本大学医学部 第一内科
1984年 国立循環器病センター 内科 脳血管部門
1987年 熊本大学医学部 第一内科 助手
1993年 熊本市立熊本市市民病院 神経内科 医長
1998年 同上 部長
(1998年9月~12月ドイツのハイデルベルグ大学医学部神経内科)
2011年 同上 診療部長
2014年 同上 首席診療部長
学会
日本神経学会 (代議員、専門医、指導医)、
日本脳卒中学会 (理事、代議員、評議員、
専門医)
日本頭痛学会 (理事、代議員、専門医、指導医)

日本禁煙学会 (理事、評議員、禁煙指導
専門医、2015年会長)
日本種子検出と治療学会 (理事、評議員、
2005年会長)
日本リハビリテーション医学会 (代議員、
専門医、指導責任者、2015年九州地方会
会長)
日本静脈経腸栄養学会 (認定医、NST専門
療法士認定教育施設指導医)
日本プライマリ・ケア連合学会 (認定医、
指導医)
日本内科学会 (認定医、指導医)、日本心臓
脳卒中学会 (評議員)
日本神経治療学会 (評議員)、日本神経
超音波学会 (評議員)
日本脳ドック学会 (評議員)、医療マネジ
メント学会 (評議員)

**EMG-01-3 新型コロナによる
telestroke連携・オンラ
イン診療への影響**



○佐々木 諒、表 芳夫、
武本 麻美、菱川 望、山下 徹、
阿部 康二

岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科 脳神経内科学

近年、医師偏在による医療体制の不均衡を解消するためデジタルデバイスを用いた医療連携 (telemedicine) が普及しつつあり、脳神経内科領域においてもその利用が拡大している。岡山県北部地域で脳卒中急性期を診療可能な医療機関は少なく、我々は県北部の総合病院である津山中央病院と他病院間にコミュニケーションアプリ「Skype®」による画像共有ネットワーク (岡山県北部telestrokeネットワーク) を整備し、脳卒中診療に利用してきた。

しかしながら2020年3月以降、日本国内におけるコロナウイルス感染症の拡大を受けて、病院間での患者転送を避ける動きがみられ、telestroke連携の体制にも変化が生じている。また外来定期通院患者も受診を控える傾向にあるため、ビデオ通話等を用いたオンライン診療を導入する病院も多く出てきている。

新型コロナウイルス禍によるtelestroke連携、オンライン診療体制の変化について、岡山県の現状を報告し、議論したい。

【略歴】

【学歴】
2014年 3月 香川大学医学部医学科卒業

【職歴】
2014年 4月 香川県立中央病院 初期臨床研修
2016年 4月 岡山大学病院脳神経内科 レジデント
2017年 4月 倉敷平成病院神経内科
2017年10月 津山中央病院内科
2018年 4月 岡山大学病院脳神経内科 医員~現在に至る

EMG-01-4 本邦COVID-19重症例における神経学的所見の検討



○川本 未知、石山 浩之、
石井 淳子、角替麻理絵、
比谷 里美、中澤 晋作、塩見 悠真、
乾 涼磨、黒田 健仁、前川 嵩太、
藤原 悟、村上 泰隆、尾原 信行、
吉村 元、幸原 伸夫

神戸市立医療センター中央市民病院 神経内科

【背景】COVID-19に合併する神経学的所見について、中国や欧米よりの報告が散見されるが、本邦での実態については不明である。感染防御に要する資源の不足や厳しい病床運営のため制約は多いが、本邦におけるCOVID-19の神経学的徴候の検討は重要であり、今回我々は重症例にみられた神経学的所見を中心に報告する。

【方法】2020年3~5月に当院に入院したCOVID-19連続症例を対象とした。5 L/分以上の酸素投与を要した重症群とそれ以外の非重症群に分類し、急性期の神経学的所見や合併症を後方視的に観察し、2群間で比較した。また重症群については、神経徴候に加え、MRI、SPECT等の画像所見、電気生理学的所見、各種血液検査、髄液所見、脳波、高次脳機能などを後方視的に検討した。【結果】対象は96例(53±20歳、男性57例、女性39例)。重症群35例、非重症群61例であった。重症35例中34例は集中治療室での加療を必要とし、21例が挿管人工呼吸を要した。挿管人工呼吸を希望しなかった3例を含め重症群の6例(17.1%)が死亡した。重症群は高齢(67±14 vs. 46±20歳)で、高血圧症(54% vs. 20%)、糖尿病(34% vs. 11%)の割合が高かった。神経症状は、重症群で意識障害(46% vs. 3%)や筋力低下(54% vs. 2%)を呈する症例が多く、嗅覚障害(3% vs. 26%)や味覚障害(6% vs. 28%)は少なかった。重症群35例中19例(54%)に急性期の四肢力低下を認め、ICU acquired weaknessの発生頻度報告(25-33%)より高率であった。弛緩性四肢麻痺や腱反射低下を呈した症例もあったが、回復期に神経伝導検査を施行した11例において9例に軽度のneuropathyの所見を認め、うち7例ではSNAP主体の振幅低下であった。1例では発症より1か月後の疾患治癒後に両側性の顔面神経麻痺を呈し、電気生理学的には脱髄が示唆された。頭部MRIで脳梗塞を認めた症例は1例のみであり、無症候性小脳梗塞であった。また2例にSWIで多発するmicrobleedsを認め、うち1例ではDWIで視床の異常信号や脳表のSAHを認めた。COVID-19肺炎改善後も意識障害や高次脳機能障害が遷延した症例を認めたがうち、3例で脳血流SPECTにて頭頂葉・前頭葉の還流低下と視床の還流上昇を認めた。【考察・結論】本邦のCOVID-19重症例で高頻度に神経学的異常を合併しているが、梗塞例は少なく、筋力低下や意識障害の遷延、高次脳機能低下などが目立ち、その原因について更なる検討が必要である。

【略歴】

1989年3月 京都大学医学部卒業
1997年4月~ 神戸市立中央市民病院神経内科副医長
2003年4月~ 神戸市立中央市民病院神経内科医長
2003-2011年 同感染症科副部長兼務
2012年4月~ 神戸市立医療センター中央市民病院神経内科医長
2020年4月~ 同 脳神経内科部長

所属学会等

日本神経学会 日本脳卒中学会
日本臨床神経生理学会 日本内科学会
日本神経感染症学会 日本神経免疫学会
International Parkinson and Movement Disorder Society 等

9月2日(水) 9:00 ~ 10:30第03会場 メインホール(岡山コンベンションセンター 3F コンベンションホール)

新型コロナウイルス感染症現場における脳神経内科医の挑戦2

座長：阿部 康二 岡山大学医学部脳神経内科
 永山 正雄 国際医療福祉大学大学院医学研究科 脳神経内科学

〈ねらい〉

2019年暮に中国武漢市で始まり、2020年初頭から日本でも発生し、その後急速に日本国内ならびに世界中に拡大した新型コロナウイルス感染症(COVID-19)は、主として呼吸器を侵す疾患であるが、急速進行例における意識障害や全身血管内皮障害など脳神経内科とも関連深い症状を来すことがあり、さらに脳神経内科医の様々な日常的活動にも重大な影響を与えている。一方このコロナ禍により第61回神経学会学術大会自体も5月開催から8月開催への延期を余儀なくされた。そこでこのたび「緊急シンポジウム：新型コロナウイルス感染症現場における脳神経内科医の挑戦」として2セッションに分けて、この新型コロナウイルス診療現場での脳神経内科医の活躍や脳神経内科の教育・診療・研究全般への影響などについて幅広く議論して、この問題に対する学術集会参加者の多面的な関心に応えることがねらいである。

EMG-02-1 COVID-19 神経診療の現状と課題



○川本 未知、藤原 悟、
 乾 涼磨、石山 浩之、
 石井 淳子、中澤 晋作、角替麻理絵、
 黒田 健仁、比谷 里美、塩見 悠真、
 前川 嵩太、村上 泰隆、尾原 信行、
 吉村 元、幸原 伸夫

神戸市立医療センター中央市民病院 神経内科

【背景・目的】COVID-19において、頭痛や筋肉痛、めまい、嗅覚低下、味覚障害などの神経症状は軽症者や感染早期にみられる一方、重症例では意識障害の遷延、四肢筋力低下、振戦などを呈することが多く、脳梗塞、脳炎、ギランバレーなどの合併報告もあり、病態解明には脳神経内科医の診療が重要である。【方法】2020年3～5月に当院に入院した96例のCOVID-19患者の診療上の課題について重症例を中心に検討した。【現状】当県では少数の自治体病院に患者が集中したため、ピーク時の当院患者総数は52名、ICU入室者は12名であった。人工呼吸管理期間は2～47日(平均16.3日)で、ICU Dr.Ns,臨床工学士、理学療法士によるチーム診療を行った。日々の抜管可能性判断時に意識レベルや四肢筋力も観察するが、N95マスクやタイバックなど予防衣の絶対的不足のため、理学療法士も全例には治療介入できず、問題症例を脳神経内科医が直接診療することも困難であった。診療器具の持込みやレッドゾーン外での画像検査も困難であり、脳波も少数例にしか実施できなかった。【対策】COVID診療には集中治療NSを中心に大量の人員が必要となるが、当院では患者急増期に院内感染が生じたため、全職種でCOVID-19患者とそれ以外を担当する医療者を休憩室含め厳密にわけ、通常診療復帰前に自宅待機期間を設けたこともあり、通常診療や手術などの大幅な縮小を余儀なくされた。COVID診療チーム結成後、脳神経内科医はその一員としてレッドゾーンに入り神経診察を実施したが、感染管理面から1名の脳神経内科医が複数症例の評価を行うことは難しかったため、限られた資源で記録しうる観察項目(瞳孔所見、眼位、筋緊張、Babinski徴候等)を医療者間で共有し、神経所見の変化を認識できるよう工夫した。高感度モニターの導入や通信機器による遠隔診療も有用であった。また、ICU以外では搬送される神経救急患者のIVR等対応マニュアルを作成し感染防止を徹底した。【結論】急性期のCOVID診療において、神経内科医による診察や画像診断、脳波、髄液検査等を必要とする症例は多い。COVID-19の神経合併症を早期に診断治療するためには、感染リスクに配慮した患者監視システムや簡潔な観察、検査項目を事前に用意するとともに、変化時に遅滞なく専門医が介入できる体制を前もって構築しておく必要がある。

【略歴】

1989年3月 京都大学医学部卒業
 1997年4月～ 神戸市立中央市民病院神経内科副医長
 2003年4月～ 神戸市立中央市民病院神経内科医長
 2003-2011年 同感染症科副部長兼務
 2012年4月～ 神戸市立医療センター中央市民病院神経内科医長
 2020年4月～ 同 脳神経内科部長

所属学会等

日本神経学会 日本脳卒中学会
 日本臨床神経生理学会 日本内科学会
 日本神経感染症学会 日本神経免疫学会
 International Parkinson and Movement Disorder Society 等

EMG-02-2 順天堂医院における新型コロナウイルス感染症診療と脳神経内科医の貢献



○平 健一郎、上野 祐司、
木島 千景、中島 翔、宮元 伸和、
富沢 雄二、斉木 臣二、服部 信孝

順天堂大学医学部附属順天堂医院 脳神経内科

COVID-19は急性呼吸障害のみならず、vWFや凝固第Ⅷ因子の放出、補体活性化、フィブリノゲンの増加、サイトカインストームなど複雑な病態機構を介して、動静脈及び毛細血管に血栓を生じる。脳梗塞、急性冠症候群、肺塞栓の合併も報告されているが、脳梗塞症例では基礎疾患のない若年者や抗カルジオリピン抗体陽性例も散見される。我々は当院に入院したCOVID-19患者22名のうち2名に脳梗塞の発症を認めた。1例目は63歳女性、乳癌術後に放射線治療中であった患者である。発熱、咳嗽にて当院受診し、胸部CT画像にて肺炎像を認めたため緊急入院となった。同日より酸素化不良となり挿管管理され、ヒドロキシクロロキン、エンドトキシン吸着、ナファモスタットメシル酸塩にて治療が開始された。しかし、DIC、汎血球減少、高度の肝機能障害とD-ダイマーの上昇を認めた。第6病日に右上肢の脱力を呈し、第11病日に施行された頭部CT画像にて両側大脳半球に多発する低吸収域を認めた。2例目は66歳男性、IgA腎症による末期腎不全にて腹膜透析導入中の患者である。頭痛、倦怠感、呼吸苦を認め当院救急搬送となった。高度の酸素化不良により入院同日挿管管理となった。ヒドロキシクロロキン、メチルプレドニゾロン、持続的血液濾過透析、ナファモスタットメシル酸塩にて治療を開始した。発作性心房細動、ARDS、DIC、血球貪食症候群を合併し、第28病日に右後頭葉脳梗塞を発症した。当院での脳梗塞発症症例は2例とも重症例であり、様々な合併症と共に脳梗塞を発症した印象であった。一方で、コロナ禍にある2020年3月1日から4月30日にかけて、当院における脳出血による緊急入院が12名であり、2016年から2019年の同時期の合計20名に比べ多い傾向であった。そして、コロナ禍における脳出血患者は非コロナ禍に比して若年(57.8±14.2 vs. 68.3±13.5歳)であり、血中EPA値(31.87±12.93 vs. 64.63±43.46 μg/ml)が低かった。コロナ禍発症脳出血患者ではCOVID-19感染を示唆する所見はなかった。コロナ禍では当院における脳出血入院患者が増加し、EPAが指標となりうる可能性が示唆された。

【略歴】

2008年3月 順天堂大学卒業
2011年4月 順天堂大学医学部附属順天堂医院 脳神経内科 入局
2014年4月 順天堂大学医学部附属順天堂医院 神経学講座 大学院入学
2018年3月 順天堂大学医学部附属順天堂医院 神経学講座 大学院卒業
2018年4月 順天堂大学医学部附属浦安病院 助教
2019年6月 順天堂大学医学部附属順天堂医院 脳神経内科 助教
現在に至る

EMG-02-3 新型コロナによる神経内科教育臨床研究現場への影響



○山下 徹、表 芳夫、
武本 麻美、菱川 望、
阿部 康二

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学

2019年12月中国湖北省武漢に端を発した新型コロナウイルス感染症は瞬く間に世界的に流行した。日本においても2020年1月16日に初の感染者が確認された後、都市圏を中心に感染者数、死者数とも増加の一途を辿り、休業要請やテレワーク推進、登校中止措置、都市間の移動制限など多様な社会的・経済的影響が出てきている。

脳神経内科医の視点からは、①学部学生の入構禁止とオンライン授業への切り替え ②外部からの研修医の受け入れ制限と懇親会禁止、Web会議システムを利用した説明会 ③大学院生の基礎研究停止措置とアルバイト制限 ④実地診療での触診やハンマー使用を行う際の感染リスク防止策の徹底などこれまでに経験のない様々な対応を求められている。

今後も新型コロナウイルス感染が中長期的に繰り返し発生・流行する可能性もあり、本シンポジウムではこの新型コロナウイルスに対して我々脳神経内科医が教育臨床研究においてどのように対応すべきかを議論したい。

【略歴】

【学歴】
2001年 3月 岡山大学医学部医学科卒業
2007年 3月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科博士課程卒業 (阿部康二教授)

【職歴】
2001年 4月 岡山大学医学部附属病院神経内科
2002年 5月 国立岡山医療センター内科
2003年 4月 慶應義塾大学医学部生理学教室共同研究員(岡野栄之教授)
2006年 4月 岡山大学医学部附属病院神経内科医員
2009年 7月 米国コロンビア大学病理細胞生物学部門博士研究員(Asa Abeliovich博士)
2012年 9月 岡山大学病院神経内科助教
2013年 9月 岡山大学病院神経内科講師
2015年 4月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 脳神経内科学 講師～現在に至る

【受賞歴】
2010年 2月 岡山医学会賞
2010年 4月 第34回日本心臓財団草野賞
2019年10月 第9回日本認知症予防学会浦上賞

【所属学会】
世界脳循環代謝学会(理事2019-)、日本神経学会(代議員)、日本脳循環代謝学会(幹事)、日本脳卒中学会(国際委員会副委員)、日本認知症予防学会(評議員)、日本老年医学会(代議員)、日本難病医療ネットワーク学会(評議員)、日本内科学会、日本神経科学会等

EMG-02-4 COVID-19 重症例の神経障害と神経学先進国におけるNeuro-ICUの役割



○永山 正雄¹、Izzy Saef²、
Suarez Jose³

¹ 国際医療福祉大学大学院医学研究科・医学部 脳神経内科学、

² Department of Neurology, Harvard Medical School/

Brigham and Women's Hospital, ³ Department of

Neurology, The Johns Hopkins University School of

Medicine

【COVID-19重症例の神経障害】

COVID-19の神経障害は入院例の36.4%~69%で報告されており、COVID-19重症例ではより重症の神経障害がより多く認められる。従って神経障害はCOVID-19の合併症では無く、主要臨床像の一つといえる。

COVID-19の神経障害には急性脳症、てんかん発作、脳血管障害、骨格筋障害、大脳白質病変、嗅覚・味覚障害、頭痛、ふらつき等が多いが、脳炎、急性散在性脳脊髄炎、中枢神経系脱髄、急性壊死性出血性脳症、横断性脊髄炎、Guillain-Barré症候群、Miller Fisher症候群等も報告されている。

これらの神経障害例ではCOVID-19の有無を評価する必要があり、逆にCOVID-19例、とくに重症例では神経障害について評価する必要がある。脳症や神経障害によりCOVID-19が除外し切れない例は「COVID-19 rule-out patients」として管理する

【神経学先進国におけるNeuro-ICUの役割】

欧米、とくに 米独では大学病院、主要病院に重症神経疾患患者を診療するNeuro-ICUが設置されている。重症神経疾患の管理には人工呼吸を含めた呼吸管理が重要であり、このためCOVID-19パンデミックにあたっては、ほとんどのNeuro-ICUがCOVID-19患者専用のCOVID-ICUと化し、Neuro-ICUを担う医師(約60%は脳神経内科医)がCOVID-19患者の診療に献身的にあたった。

本報告では実際の臨床例をご紹介するとともに、共同研究を行っておりCOVID-19パンデミックの中心地となった米国を代表するNeuro-ICUにおいて得られた知見をご紹介する。

【略歴】

専門 脳神経内科学;脳血管障害、てんかん重積状態、脳死
医学教育、医学英語教育、生命倫理、危機管理

国際学会

理事; 米国Neurocritical Care Society (NCS)
支部長; 米国NCSアジア・オセアニア支部
委員長; 米国内科学会日本支部候補者選考委員会
メンバー; 米国NIH-NINDS/NCS Curing Coma Project
欧州脳卒中機構COVID-19対応ガイドライン作成プロジェクト

国内学会

理事; 日本蘇生協議会/事務局長、日本脳死脳蘇生学会、日本神経救急学会
世話人; 日本臓器移植関連学会協議会
代議員・評議員; 日本神経学会、日本脳卒中学会、日本医療安全学会、日本医学英語
教育学会

略歴 横浜国大教育学部附属横浜小中連携高、東海大医学部卒業、国立病院機構東京医療センター
米国ミネソタ大学医学部神経学講座留学、国際医療福祉大学熱海病院教授、副院長を経て現職

教育プログラム

International Education Course

レクチャーマラソン

Chairs : Toru Yamashita

Department of Neurology, Okayama
University Graduate School of Medicine,
Dentistry and Pharmaceutical Sciences

Yohanna Kusuma

Deakin University / National Brain Centre

IE-01-1 Different imaging
patterns of MS and
NMOSD


○ Yaou Liu

Department of Radiology, Beijing Tiantan Hospital, Capital
Medical University, China

Multiple sclerosis (MS) and neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) are the two main autoimmune inflammatory diseases of the central nervous system. Clinically, accurate diagnosis of MS and NMOSD is critical especially in the early stage, since the prognosis and treatments of these disorders differ, and some MS treatments (including interferon- β and Fingolimod) may exacerbate NMOSD.

This lecture will present the state of the art of MRI biomarkers for MS and NMOSD:

1. The basic concepts and imaging techniques for evaluating brain, spinal cord and optic nerve imaging in MS and NMOSD
2. Conventional imaging to differentiate MS and NMOSD
3. Advanced imaging biomarkers to differentiate MS and NMOSD.
4. Clinical significance of different imaging biomarkers in MS and NMOSD
5. A summary and future perspective of imaging biomarker development and validation in MS and NMOSD

【Curriculum Vitae】

Dr. Yaou Liu, as a neuroradiologist, has been dedicating to basic and clinical neuroimaging research and focusing on elucidating the MRI features of neuroimmune disease especially neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) and its clinical relevance. He serves as the executive director of Department of Radiology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University from 2018.

Dr. Yaou Liu was awarded two PhD from Capital Medical University (China, 2013) and VU University, Amsterdam (The Netherlands, 2017), he has published 55 SCI papers including Immunity, Brain, Neurology, Radiology, which have been cited more than 800 times. He is the chief editor of the book "Neuroimage in central nervous system demyelinating diseases" (in Chinese). Fifteen international prizes in neuroimage and neuroimmune disease field were awarded including McDonald Fellowship from Multiple Sclerosis International Federation (MSIF), Young investigator award and Best poster award of Pan-Asian Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (PACTRIMS), Educational award from American society of MS (ACTRIMS), Merit Award from Radiological Society of North America (RSNA). He serves as the committee member for several international scientific organization e.g. Central Organizing and Scientific Committee of PACTRIMS, Editor of Neuroradiology and principle investigator of three national funds.

IE-01-2 Stroke and Sonodiagnosis

○ Yohanna Kusuma

Deakin University, Australia / National Brain Centre, Indonesia

Stroke is the one life-threatening disease that can cause mortality and disability. There is a relationship between carotid and intracranial stenosis which can be found by using carotid duplex as well as Trans Cranial Doppler. By using these two modalities, we should know the risk of stroke will be higher or what is the etiology of stroke, because we evaluate all the large vessels from extracranial and intracranial arteries. However, this method relatively safe, cheap, reproducible, fast and it can be guided for further treatments if needed such as carotid stenting or carotid endarterectomy. We examine large vessels step by step by using B-mode, color Doppler and we measure the flow velocities to detect the stenosis if there is any. Trans Cranial Doppler will measure the blood flow velocities in the intracranial arteries by using three approaches, trans-temporal, trans-orbital, and trans-occipital windows to measure intracranial stenosis. There are some difficulties for these studies, for ultrasound carotid e.g. high bifurcation and tortuous vessels. The suboptimal and absent temporal window is the limitation of Trans Cranial Doppler usually found in women, elderly and Asian. The advanced technique from Trans Cranial Doppler, e.g. vasomotor reactivity CO₂ test, can be used to assess cerebral ischemia especially for those who have high-grade stenosis. While *microembolic* signal (MES) is needed to assess the vulnerability of plaques in real-time detection and measuring the middle cerebral artery.

[Curriculum Vitae]

Dr. Yohanna Kusuma is currently working as Consultant Neurology and the Head of Hyperacute Stroke Services and Neurosonology at National Brain Centre Hospital, Jakarta, Indonesia.

She graduated from University of Indonesia as a Neurologist in 2007, then attended fellowship training in Neurosonology, Clinical Stroke and Research Fellow at National Neuroscience Institute, Singapore General Hospital, Tan Tock Seng Hospital 2008-2008 as well as National University Hospital in 2011-2013. She is currently a PhD student at Deakin University, Australia.

She is certified in Neurosonology from World Federation of Neurology The Neurosonology Research Group (WFN-NSRG) in 2009 and American Society of Neuroimaging (ASN) in 2013. Her main interests are in stroke, thrombolysis, and neurosonology. She has published numerous papers, book, and invited to speak in multiple stroke meetings.

IE-01-3 Stem cell therapy for stroke and ALS

○ Toru Yamashita, Koji Abe

Department of Neurology, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Japan

Recent stem cell technology provides a strong therapeutic potential not only for acute ischemic stroke but also for chronic progressive neurodegenerative diseases such as amyotrophic lateral sclerosis (ALS) with neuroregenerative neural cell replacement.

In addition to resident neural stem cell activation in the brain by neurotrophic factors, bone marrow stem cells (BMSCs) can be mobilized by granulocyte-colony stimulating factor for homing into the brain for both neurorepair and neuroregeneration in acute stroke and neurodegenerative diseases in both basic science and clinical settings.

Exogenous stem cell transplantation is also emerging into a clinical scene from bench side experiments. Early clinical trials of intravenous transplantation of autologous BMSCs are showing safe and effective results in stroke patients. In addition, we reported in vivo direct reprogramming from endogenous glial cells to neurons in the post-stroke mouse brain, by enforced neuron-specific transcriptional factors (Ascl1, Sox2 and NeuroD1), opening a gate to novel self-repair strategy for various neurological diseases.

In this educational course, we will overview recent progress in the stem cell therapy for stroke and ALS, and discuss the possibility of application for clinical setting.

[Curriculum Vitae]**Education:**

2001 M.D. Okayama University Medical School, Okayama, Japan
2006 Ph.D. Graduate School of Medicine, Okayama University, Okayama, Japan (Prof. Koji Abe)

Appointments:

2001-02 Resident, Okayama University Hospital
2002-03 Resident, National Hospital Organization Okayama Medical Center
2003-06 Research fellow, Department of Physiology, Keio University School of Medicine
2006-09 Physician, Department of Neurology, Okayama University Hospital
2009-12 Postdoctoral Scientist, Columbia University, New York, USA
2012-9 Assistant Professor, Department of Neurology, Okayama University Medical School
2013-9 Senior Assistant Prof., Department of Neurology, Okayama University Medical School

Awards:

2010 The Japan Stroke Society Young Scholar's Award
2010 Okayama Medical Association Award

IE-01-4 REM sleep behavior disorder: A Window into Parkinson's Disease



○ Ronald B. Postuma

Department of Neurology, McGill University, Canada

REM sleep behavior disorder (RBD) is caused by loss of the normal atonia (paralysis) during REM sleep, such that patients act out their dreams. RBD is strongly associated with neurodegenerative synucleinopathies, including PD, DLB and MSA. Diagnosis of probable RBD can be made on history, and confirmed with polysomnography. Treatments include clonazepam and melatonin, which appear to help many patients in observational studies (although randomized controlled trials have produced equivocal results). The overall prevalence of idiopathic RBD is approximately 1% after age 50, and between 35-80% of patients with neurodegenerative synucleinopathies have RBD.

Beyond its immediate clinical implications, RBD has vast implications for the field of synucleinopathy in general. Documentation of RBD can serve as a strong diagnostic marker of neurodegenerative synucleinopathy. It is also a prognostic marker, generally implying worse prognosis in PD and DLB. Finally, it very commonly precedes defined neurodegenerative disease. In fact, RBD is by an order of magnitude, the strongest clinical predictor of PD. Implications of RBD for current clinical care and for the future of neuroprotective therapy will be discussed.

[Curriculum Vitae]

Dr. Postuma is Professor of Neurology at McGill University. He graduated with his Medical Degree from the University of Manitoba, completed a Neurology fellowship at McGill University, a Movement Disorders research fellowship at the University of Toronto, and a Masters in Epidemiology at McGill. He is a clinical movement disorders specialist, with a research interest mainly centered around non-motor aspects of Parkinson's disease. Main areas of interest include early detection of PD, diagnosis and treatment of sleep disorders including REM sleep behavior disorder, diagnosis and diagnostic criteria for PD, and clinical trials in the early stages of PD.

Chairs : Man Mohan Mehndiratta
Janakpuri Super Speciality Hospital Society
Shan Ping Yu
Emory University School of Medicine / VA
Medical Center

IE-02-1 Management of Acute Stroke-Evolution so far and Future



○ Man Mohan Mehndiratta

Department of Neurology Janakpuri Super Speciality Hospital Society (An Autonomous Post-Graduate Institute), India

Stroke caused an estimated 6.15 million deaths and at least 2/3rd of these occurred in developing countries. Ischemic stroke is the most common form of strokes and is one of the leading cause of long-term disability in people.

In the past treatment of acute stroke was passive and no effective treatment was available for acute stroke. With the discovery of Streptokinase and Urokinase the management of stroke changed drastically. These agents were given up because of high occurrence of intracerebral bleeds.

Tissue Plasminogen activators (tPA) is a naturally occurring protein found on endothelial cells. It activates the conversion of plasminogen to plasmin, an enzyme responsible for the breakdown of clots, and hence preventing the enlargement of blood clots that obstruct the flow in the brain.

Quite good number of RCT revealed effectiveness of rtPA administered in the window period of 3-4.5 Hrs, resulted complete recovery in almost 1/3rd of acute ischemic stroke eligible for thrombolysis. Another 1/3rd subjects had significantly reduced morbidity on mRS assessment.

The use of clot-busting drug for stroke has increased in the emergency in last few years. However, its overall use is still low 5-10%. This is because of high cost, poor awareness among general physicians and family physicians as well as in the public. The most common reason for underutilisation of clot busters is that patients simply don't get to the hospital within the stipulated 4.5 hours of the onset of symptom; tPA is a strongly time-dependent therapy.

Recently newer tissue plasminogen activators such as Ateplase, Reteplase, Tenecteplase are available which can be given up to 9 hours of the onset of symptoms of stroke and have been effective in decreasing neurological deficit due to stroke in patients. Similarly thrombectomy with various devices has shown enormous advances. While the risks of clot busters should be considered, the benefits of prompt treatment of the clot far outweigh the risks in most people.

【Curriculum Vitae】

Designation/Affiliation:
M.D (Medicine), DNB (Medicine), D.M (Neurology) FAAN, FANA, FAMS, MNAMS, FRCP, FICP, FIAN
Ex Director-Professor, Department of Neurology, Govind Ballabh Pant Institute of Postgraduate Medical Education and Research-GIPMER (Delhi University), New Delhi.
Director, Professor & HOD-Department of Neurology, Janakpuri Superspeciality Hospital, New Delhi
Publications: 220 paper publications in high impact National and International journals (such as Lancet, Neuroepidemiology, Neurology, Stroke etc) and more than 60 book chapters in world renowned neurology books.
PUBLISHED THREE COCHRANE REVIEWS
Book Published: PUZZLING CASES IN STROKE 3000 copies subscribed & 2nd Edition in Progress
1500 MCQ for Post-Graduate and Post Doctoral entrance on NEET pattern
Honours & Achievements: Bestowed with many national and international fellowships, awards and honours for outstanding work in field of neurology
Honorary Membership of Japanese Neurological Society & Sri Lankan Society
Life Time Achievement Award By Coimbatore Neurological Society 6th-7th May, 2017
A.B.Baker Teacher recognition award for excellence in neurological education
Donald M. Palatucci Advocacy award of American Academy
Ambassador of Epilepsy by the International League Against Epilepsy and International Bureau of Epilepsy in 2007
Prestigious Delhi State Award-2003 in recognition of outstanding contribution in the field of Health & Family Welfare in 2004

IE-02-2 Diagnosis of Headache: Pearls and Pitfalls

○ David W. Dodick

Mayo Clinic, USA

Headache is a ubiquitous symptom in the general population, the major feature of primary headache disorders, and the presenting symptom of many serious systemic and intracranial diseases (secondary headaches). Therefore, a careful clinical approach is required, especially as there may be significant overlap in the clinical features of both primary and secondary headaches. There are historical and examination pearls that can help distinguish between primary and secondary headaches as well as guide the timing, need, and selection of appropriate diagnostic tests. There are also a number of pitfalls or traps that challenge clinicians and sometimes lead to misdiagnosis. Missing the correct diagnosis can be serious, especially if the underlying cause has the potential to be fatal or leave the patient with serious neurological morbidity. This lecture will present a simplified approach to the diagnostic assessment of patients presenting with headache and highlight the pearls and pitfalls that clinicians must be aware of when evaluating a patient with headache as the primary or main complaint.

[Curriculum Vitae]

David W. Dodick, MD, is Professor of Neurology, Director of the Headache Program, and Director of the Concussion Program at Mayo Clinic in Arizona. He is board certified in Neurology and Vascular Neurology by the American Board of Psychiatry and Neurology and board certified in Headache Medicine by the United Certification of Neurological Subspecialties. Dr. Dodick has authored more than 400 peer-reviewed publications and authored/edited 10 books. He is the Chair of the American Migraine Foundation, Chair of the American Brain Foundation, and Chair of the International Concussion Society. Dr. Dodick is also the Chair of the International Registry for Migraine Research, Co-Chair of the American Registry for Migraine Research, and Chair of the International Headache Society's Global Patient Advocacy Coalition. He is the Co-Chair of the International Headache Academy, the American Academy of Neurology (AAN) Annual Program Concussion Committee and Co-Director of the Annual AAN Sports Concussion Conference. He is a former Editor-in-Chief of Cephalalgia, Past-President of the American Headache Society and a Past-President of the International Headache Society.

IE-02-3 Role of the gut brain axis on gut microbiome mediated inflammation in Alzheimer's Disease○ Giulio M. Pasinetti^{1,2}¹ Icahn School of Medicine at Mount Sinai, USA, ² James J Peters Veterans Affairs Medical Center, USA

Chronic stress results in elevated innate immune activation in the periphery and the brain which are symptoms that underlie many chronic diseases including Alzheimer's Disease and other forms of dementia. The mechanisms that drive stress-induced innate immune activation remain elusive, thus limiting therapeutic efficacy. Recently, the gut microbiota has been identified as a major component of the body's response to stress and can impact innate immune activation in the periphery by modulating lymphocyte subpopulations and the brain by attenuating microglia activation. The objective of this Education Course is to discuss current mechanism (s) through which the gut microbiota modulates stress-induced impairments in peripheral and central innate immune responses. During this course we will discuss how certain pre/probiotics can regulate peripheral lymphocyte differentiation promoting an anti-inflammatory milieu despite stress. To specifically define the mechanisms responsible for stress-induced innate immune impairments a chronic unpredictable stress (CUS) model will be discussed. Because CUS paradigm leads to structural and functional impairments of the BBB characterized and correlated to the infiltration of peripheral immune cells into the brain, during this educational course we will discuss potential novel mechanisms of how to prevent activation of innate immunity responses provoked by immune cells as well as neuroinflammatory mediators from the gut associated to dysbiotic response in the microbiota following stress. Based on these considerations, a synbiotic will be designed by combining a grape-derived prebiotic using a state-of-the-art in vitro model of the human gastrointestinal tract coined ABIOME. At the conclusion of the course, we will discuss the mechanisms of how to prevent innate immune activation and BBB permeability in response to stress which we believe will open new therapeutic areas in the field of Alzheimer's Disease.

[Curriculum Vitae]

Dr. Giulio Maria Pasinetti is the The Saunders Family Chair and Professor of Neurology, Neuroscience, and Geriatrics and Adult Development at the Icahn School of Medicine at Mount Sinai (ISMMS) in NY. He also serves as the Director of Basic and Biomedical Research in the Center for Geriatric Research and Training at the Bronx Veterans Affairs Medical Center. He is also the Director of the Center for Molecular Integrative Neuroresilience at the ISMMS. The Center's goal is to understand the mechanisms of action through which novel therapeutics act against stressful events and to clarify the role of innate immunity in the gut/microbiome-brain axis at the genomic level in the promotion of cognitive and psychological resilience across the lifespan.

IE-02-4 The role of microbiota in Alzheimer disease animals and patients○ Chaur-Jong Hu^{1,2}

¹Department of Neurology and Dementia Center, Shuang Ho Hospital, Taipei Medical University, Taiwan,
²Department of Neurology, School of Medicine, College of Medicine, Taipei Medical University, Taiwan

Alzheimer disease (AD) is the most common disease of dementia. The pathological landmarks are extracellular senile plaques and intracellular neurofibrillary tangles. The main components in plaques and tangles, amyloid and tau proteins have been considered to play the most important role of cause of AD. However, many clinical trials of amyloid cleaning therapy failed. Therefore, the real pathophysiological mechanisms of AD are still unclear.

In recent years, the scientists have begun to study causal effects of the gut microbiota on our neuro-degenerative disorders, including Parkinson disease (PD) and AD. The underlying molecular mechanisms are being elucidated. The pathways of gut-brain communication can be direct. The gut microbiota signal can be delivered to the central nervous system through the vagus nerve around the gut or immune system or some unknown pathways.

Recent studies also have observed abnormal gut microbiota (dysbiosis) in AD and PD patients. Dysbiosis was further found to play important roles in blood-brain-barrier disruption and amyloid accumulation. Fecal microbiota transplantation (FMT) therapy has been applied to many diseases in human, including clostridium difficile colitis, irritable bowel syndrome, PD, autism and stroke. These findings imply modification of GM could be a therapeutic target of AD.

In this talk, I will review the recent evidence of gut-brain axis in AD and present our results of AD animals treated by FMT.

[Curriculum Vitae]

Dr. Chaur-Jong Hu graduated from Taipei Medical University, Taipei, Taiwan in 1990. He completed the Neurology specialty training in Jen-Ai Hospital, Taipei. Currently he serves as a neurologist and also the vice superintendent in research affairs and the director of the Dementia Center in Taipei Medical University-Shuang Ho Hospital, New Taipei City, Taiwan. He also is a professor at the School of Medicine, College of Medicine and vice superintendent of Taipei Neuroscience Institute, Taipei Medical University. He has ever studied as a research fellow in the Stroke Center, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri, USA in 2000. His researches focus on clinical and molecular aspects of neurological diseases, including stroke, dementia and neuro-degeneration-related sleep disorders. Dr. Hu also has extensive experience in clinical trials. He has published over 180 peer-reviewed papers and 2 book chapters. He is also a member of the editorial boards in *Acta Neurologica Taiwanica*, *Journal of Neurodegenerative Diseases*, *Scientific Reports* and *Medicine*. Dr. Hu now is the President of the Taiwan Dementia Society since 2018. He is also a fellow of the American Heart Association (FAHA).

Chairs : Lin Wei

Emory University

Ekaterina Rogaeva

Tanz Centre for Research in

Neurodegenerative Disease, University of

Toronto

IE-03-1 Sleep in Older Adults

○ Sonia Ancoli-Israel

University of California, San Diego, USA



There are some who believe that as we age, we sleep fewer hours than younger adults. Yet most epidemiological studies have shown that older adults report sleeping about seven hours a night, well within the normal recommended range. The amount of deep sleep (slow wave sleep) does decrease with age, but this reduction begins in the third-fourth decades and stabilizes by our sixties. Nevertheless, there are changes in sleep that are connected to aging. The circadian rhythm advances, resulting in early evening sleepiness and early morning awakening which can be misinterpreted as insomnia. Sleep efficiency is reduced, likely a result of sleep disturbances which become more common with age. The sleep disturbances however, are not a result of aging per se, but rather are almost always related to medical/psychiatric problems, medications and polypharmacy or primary sleep disorders whose prevalence increases with age, such as insomnia, sleep disordered breathing, REM behavior sleep disorder, restless legs syndrome, and periodic limb movements in sleep. Treatment for these sleep disorders should be considered, regardless of age, to prevent or ameliorate some of the negative consequences of these sleep problems.

[Curriculum Vitae]

Sonia Ancoli-Israel, Ph.D. is Professor Emeritus in the Department of Psychiatry and the Center of Circadian Biology at the University of California San Diego (UCSD). Dr. Ancoli-Israel received her Ph.D. in Psychology from the University of California, San Francisco. Dr. Ancoli-Israel's expertise is in the field of sleep disorders and circadian rhythms in normal aging and neurodegenerative disease, and in cancer. Her research has included studies on the longitudinal effect of sleep disorders on aging, therapeutic interventions for sleep problems in dementia, and in the relationship between sleep, fatigue and circadian rhythms in cancer. Dr. Ancoli-Israel is Past-President of the Sleep Research Society (SRS), Past-President of the Society for Light Treatment and Biological Rhythms and was on the founding Executive Board of the National Sleep Foundation. She was honored in 2007 with the National Sleep Foundation Life Time Achievement Award and the SRS Mary A. Carskadon Outstanding Educator Award, in 2012 with Society of Behavioral Sleep Medicine Distinguished Career Award, in 2014 with the SRS Distinguished Scientist Award, in 2019 with the American Academy of Sleep Medicine William C. Dement Academic Achievement Award. Dr. Ancoli-Israel is published regularly in medical and psychiatric journals with over 500 publications in the field.

9月2日 (水) 10:45 ~ 12:15

第10会場(岡山県医師会館 2F 三木記念ホール)

IE-03-2 Genetics of AD: lessons from a family with identical triplets

○ Ekaterina Rogaeva

Tanz Centre for Research in Neurodegenerative Disease, University of Toronto, Canada

The recent advances in "omics" technologies (e.g., next-generation sequencing) have made the precision medicine possible. Knowledge about genetics of Alzheimer's disease (AD) is important to manage the challenges of aging populations. Genetics is now widely applied to AD diagnosis, monitoring, and the search for a potential treatment. The ability to detect carriers of causal mutations could help to evaluate the efficacy of AD therapies in the longitudinal clinical trials of the individuals at either pre-symptomatic or early stages of dementia. An overview for the molecular genetic findings available for AD will be provided, including the discussion about how this knowledge can be applied in clinical practice and strategies to detect novel AD genes. The educational objectives are: 1) to be updated on general genetic and epigenetic analyses, including DNA methylation age; 2) to provide updates on genetics of AD; 3) to learn how to interpret genetic findings based on the example of a unique family with identical triplets discordant for AD, which is reflecting on genetic/epigenetic perspectives in clinical applications.

[Curriculum Vitae]

Dr. Rogaeva's graduate degree (1983) and PhD in Biochemistry (1988) were obtained at Moscow State University. For the past 28 years, Dr. Rogaeva have been doing research at the University of Toronto in the Centre for Research in Neurodegenerative Diseases. In 2001, she obtained the New Pioneer Award from the Ontario government in the Science & Technology category. In 2013, Dr. Rogaeva obtained the Lewy Body Chair position, and was promoted to Full Professor in the Department of Medicine in 2016. Dr. Rogaeva contributed to 310 peer-reviewed papers, many of which are focused on the development of effective genetic testing of Neurodegenerative Diseases (e.g. Parkinson's Disease, Alzheimer's Disease and Amyotrophic lateral sclerosis). For instance, she played a central role in the discovery of several genes associated with the early- and late-onset forms of Alzheimer's Disease. Dr. Rogaeva's studies are focused on the genetic overlap between different neurodegenerative disorders. More recently, Dr. Rogaeva's lab has been investigating if the risk of these diseases could be linked to epigenetic events (e.g. DNA methylation).

IE-03-3 REM Sleep Behavior Disorder

○ Aleksandar Videnovic

Harvard Medical School / Massachusetts General Hospital

Rapid eye movement (REM) sleep behavior disorder (RBD) is a REM sleep parasomnia characterized by vivid nightmares and dream-enacting behaviors during sleep, initially described in 1986. The spectrum of dream enactment in RBD ranges from vocalizations and/or benign movements to violent life-threatening behaviors. These symptoms are associated with excessive electromyographic activity during REM sleep, known as REM sleep without atonia (RSWA). The International Classification of Sleep Disorders diagnostic criteria for RBD rely on vocal and behavioral manifestations and additionally require presence of RSWA. Several instruments have been developed to assist screening of RBD and monitoring symptom severity. The primary management goal is to prevent sleep-related injury. If concerning dream enactment persists once ancillary sleep disorders are treated, and RBD-inducing medications are minimized or discontinued, then medication therapy is reasonable. The most commonly employed agents include clonazepam or melatonin taken orally at bedtime. The evidence supporting these therapies is primarily based upon case series, small clinical trials, and expert consensus. Over 80% of RBD patients go onto developing a synucleinopathy, namely, Parkinson's disease, dementia with Lewy bodies, and multiple system atrophy. Given the high conversion rates of RBD to a synucleinopathy, the RBD population is positioned to serve as the ideal study population for testing promising agents that may arrest synuclein-specific neurodegenerative process.

[Curriculum Vitae]

Aleksandar Videnovic, MD, MSc is an Associate Professor of Neurology at Harvard Medical School, Director of the Division of Sleep Medicine at MGH, and Director of the MGH Program on Sleep, Circadian Biology and Neurodegeneration. He completed Neurology residency at Northwestern University Feinberg School of Medicine in Chicago, followed by fellowships in Movement Disorders at Rush University and Sleep Medicine at Northwestern University. Dr. Videnovic holds a Master of Science degree in clinical research. His clinical activities include the diagnosis and treatment of a wide spectrum of movement disorders and co-existent sleep dysfunction associated with these disorders. His research is focused on clinical investigations in sleep and movement disorders. Specifically, his group has positioned sleep and circadian rhythms as novel therapeutic targets for neurodegenerative disorders. Another major research interest is REM Sleep Behavior Disorder, and this line of research aims to detect biomarkers of neurodegeneration within the RBD phenotype that will inform planning of future disease modifying trials for these neurodegenerative disorders. Dr. Videnovic serves on scientific committees with the American Academy of Neurology, the American Academy of Sleep Medicine, the International RBD Study Group, and the Parkinson Study Group.

9月2日 (水) 10:45 ~ 12:15

第10会場(岡山県医師会館 2F 三木記念ホール)

IE-03-4 Routes to therapy for the spinocerebellar ataxias (SCAs)

○ Henry L. Paulson

University of Michigan, USA

Routes to therapy for the spinocerebellar ataxias (SCAs)

I will review the molecular genetic causes of various SCAs, emphasizing shared pathogenic mechanisms among subsets of these disorders. This overview will include, but not be limited to, the SCAs caused by polyglutamine expansions. After discussing the range of pathogenic mechanisms underlying the SCAs, I will review the current status of therapeutic development for these still largely untreatable disorders. This review will highlight the numerous efforts under way to use nucleotide-based gene silencing as potential disease modifying therapy for specific SCAs.

[Curriculum Vitae]

Henry L. Paulson, M.D., Ph.D., is the Lucile Groff Professor of Neurology for Alzheimer's Disease and Related Disorders in the Department of Neurology at the University of Michigan. Dr. Paulson joined the U-M faculty in 2007, and he currently directs the Michigan Alzheimer's Disease Center (MADC) and co-directs the U-M Protein Folding Diseases Initiative.

Dr. Paulson received his medical degree and doctorate in Cell Biology from Yale University in 1990. He then completed a neurology residency and neurogenetics/movement disorders fellowships at the University of Pennsylvania. In 1997, he joined the Neurology faculty at the University of Iowa, where he remained until 2007.

Dr. Paulson's research and clinical interests concern the causes and treatment of age-related neurodegenerative diseases, with an emphasis on polyglutamine diseases, Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. In 1997, his lab described abnormal protein aggregates in the polyglutamine diseases, which now are recognized as a pathological hallmark in this important class of inherited diseases. Using test tube, cell-based and animal models, he has contributed to advances in the understanding of various neurodegenerative diseases. His lab also has helped pioneer the use of gene silencing methods as potential therapy for the many neurological disorders caused by "toxic" mutant genes.

レクチャーマラソン 01

Jp

8月31日(月) 10:00 ~ 11:00

第08会場(岡山県医師会館 4F 401会議室)

座長: 出口 一郎 埼玉医科大学国際医療センター

LM-01-1

神経変性疾患の脳画像

矢部 一郎

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



近年の技術革新によって、神経変性疾患への画像アプローチは劇的に変化してきている。パーキンソン病とその他のパーキンソン症候群(進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症、レヴィ小体型認知症など)を鑑別するためには、形態変化を確認できる脳MRIの他、脳血流SPECT、¹²³I-MIBG心筋シンチグラフィのほか、最近ではドパミントランスポーターSPECTなどの機能画像が良く用いられる。病歴や神経症候学とこれらの画像所見を組み合わせることによって、正確な診断に近づくことができる。当初はパーキンソン病と思われた症例でもドパミントランスポーターSPECTを用いてscan without evidence of dopaminergic deficitsの診断に至ることもある。また、遺伝性脊髄小脳変性症あるいは多系統萎縮症のような孤発性脊髄小脳変性症については、MRIの撮像方法の工夫が診断の参考になる。アルツハイマー型認知症、TDP-43 proteinopathiesを含む前頭側頭葉変性症、嗜銀顆粒病、神経核内封入体病、プリオン病といった認知症に関しては、MRIに加えて、アミロイドPET、タウPETなどの核医学検査も今後保険収載されれば使用頻度が増してくることが予想される。この他、ハンチントン病やneurodegeneration with brain iron accumulationなどの不随意運動が前景に立つ疾患群に関しても、同様に画像診断が有用である。本講演では様々な神経変性疾患の画像と特徴を提示しながら、その有用性や限界について概説する。

【略歴】

- 平成14年 4月 北海道大学医学部附属病院神経内科・医員
- 平成15年10月 北海道大学大学院医学研究院脳科学専攻神経病態学講座神経内科学分野・助手
- 平成17年10月 北海道大学大学院医学研究院脳科学専攻神経病態学講座神経内科学分野・講師
- 平成18年11月 北海道大学大学院医学研究院脳科学専攻神経病態学講座神経内科学分野・助教授
- 平成19年 4月 北海道大学大学院医学研究院脳科学専攻神経病態学講座神経内科学分野・准教授
- 平成20年 4月 北海道大学大学院医学研究院神経病態学講座神経内科学分野・准教授
- 平成23年 7月 北海道大学病院神経内科・診療教授(兼任) ~現在
- 平成24年 4月 北海道大学病院臨床遺伝子診療部・部長(兼任) ~現在
- 平成29年 1月 Houston Methodist Research Institute (Houston, TX USA) Visiting Scientist/Professor
- 平成29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・准教授 ~現在

レクチャーマラソン 02

Jp

8月31日(月) 11:00 ~ 12:00

第08会場(岡山県医師会館 4F 401会議室)

座長: 山口 修平 島根県病院局

31
日

LM-02-1

PET画像を駆使した脳疾患病態

亀山 征史

東京都健康長寿センター放射線診断科



PETが世に出て40年あまり、その間シンチレーター、増幅装置、収集法、再構成法などの進歩があり、機器は確実に進歩してきました。また、PETはtracerが異なれば見るものが異なるという重要な性質があり、見たいものが標識できれば何でも見る可能性があることを秘めています。その性質を利用して、PETは脳虚血性疾患、変性疾患、脳腫瘍、てんかんなど脳神経疾患の様々な病態を知るのに役立ってきました。

この講演では、血管性病変、アルツハイマー病・レヴィー小体型認知症などの変性疾患などについてのPETの役割、またPETで分かってきた新たな知見について紹介したい。

教育プログラム

【略歴】

1998年東京大学医学部卒業。1998年東京大学大学院医学系研究科機能生物学専攻統合生理学(宮下保司教授)入学。2001年東京大学大学院医学系研究科生体物理医学専攻へ転専攻。2005年東京大学大学院医学系研究科生体物理医学専攻核医学分野(百瀬敏光准教授)卒業。2015年国立国際医療研究センター。2016年より現在の東京都健康長寿医療センター放射線診断科医長。

専門は脳核医学と動態解析、数理医学。

慶應大学非常勤講師、脳循環代謝学会評議員、Fellow of Asia Nuclear Medicine Board

LM-03-1

末梢神経障害診断のポイント

神田 隆

山口大学大学院 臨床神経学



末梢神経障害診断の第1歩は、病変の首座が末梢神経にあることを的確に診断することにある。このためには、正確に神経学的所見をとることが何より重要で、筋力低下、感覚障害の分布をみることで、末梢神経の疾患であるか否か、末梢神経が障害されているのであれば多発神経障害か、多発性単神経障害か、単神経障害かの診断はほぼ可能であるといっても過言ではない。本日のレクチャーでは、脊椎脊髄疾患との鑑別を中心に、自験例を交えて末梢神経障害診断のためのtipsをお話することとした。

末梢神経軸索を構成するニューロンは、単一の細胞としては人体で最も長いものに属する。例えば、L5後根神経節に位置する神経細胞は、薄束核に入るcentral axonの端から足の末梢に至るperipheral axonの先端まで、優に1mを超える長さとなる。この長い細胞のホメオスタシスを末端まで維持するためには細胞体が健常でなければならない、細胞体に異常があることで末端の健常性が損なわれて手袋靴下型の障害になる、と考えれば理解しやすい。また、長く走る軸索ほど確率論的に走行途中での障害を受けやすくなることも、手袋靴下型の障害の原因となる。下肢末端に至る線維がより長いので、ポリニューロパチーは下肢の方が障害が出やすいのである。

1. 上肢がしびれる

とはいっても、足のしびれは気にならなくても手指先のしびれは非常に不愉快なものである。ポリニューロパチー患者の主訴が上肢のしびれ感であることは稀ではない。この場合は、詳細な神経学的所見をとることで本当に患者の症状が上肢優位であるかどうかを確認する必要がある。上肢優位の症候が確実である場合は次の4つを考える。①脊椎脊髄疾患、②上肢を障害するニューロパチー、③上肢の絞扼性ニューロパチー(手根管症候群、肘部管症候群)、④視床梗塞、である。

2. 下肢がしびれる

①ポリニューロパチーのほか、②脊椎脊髄疾患、③下肢の絞扼性ニューロパチー(足根管症候群、meralgia parestheticaなど)を考えて精査を進める。

末梢神経障害は、認知症、脳血管障害、頭痛、てんかんと並ぶ脳神経内科領域のcommon diseaseである。末梢神経障害であることの確実な診断のためには、電気生理学的検査、場合によっては腓腹神経生検をふくめた病理学的検索が必要となるが、何よりも詳細な神経学的診察に勝るものはなく、これは脳神経内科医の独擅場であることを強調しておきたい。

【略歴】

1975年4月 東京医科歯科大学医学部医学科入学
 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歯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授
 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システム統御医学系専攻脳・神経病態制御医学領域神経内科学分野教授
 現在に至る

役職 日本内科学会理事、日本神経学会理事、日本神経免疫学会理事、日本神経病理学会理事、日本末梢神経学会理事、日本臨床免疫学会監事

LM-04-1

パーキンソン病診療ガイドライン 2018

前田 哲也

岩手医科大学医学部内科学講座脳神経内科・老年科分野



日本神経学会のパーキンソン病ガイドライン改定は服部信孝委員長の下で3度目の全面改定を2018年に終え刊行した。2002年に日本神経学会は本邦初となるパーキンソン病治療ガイドラインを水野義邦委員長の下で作成、刊行した。当時のエビデンスの集大成が行われ、広く臨床に資することとなったと同時に本邦のパーキンソン病治療は標準化への第一歩を踏み出すこととなった。パーキンソン病の治療薬に関するエビデンスのまとめ、治療上の問題などを数多く取り上げ、早期治療と進行期治療を一目で分かりやすいアルゴリズムとして示した点など、随所に意匠が施された構成であった。その後のめざましい治療エビデンスの蓄積に応じてガイドラインは改訂が行われ、2011年には第2版が高橋良輔委員長の下で作成され刊行された。初版を踏襲した構成に加え、さらにエビデンスに基づく近代的かつ汎用性の高い内容となって本邦の標準的なパーキンソン病治療の普及に大いに貢献した。今回のガイドライン改訂はこれまでとは異なり、治療のみならず新たな診断基準に触れたり、病態病因、遺伝子、画像診断などにも言及することにより、ベッドサイドでも幅広く役立つ標準臨床指針としての性格をもつこととなり、名称もパーキンソン病診療ガイドラインへと変更が行われた。従来通り抗パーキンソン病薬のエビデンスのアップデートはもとより、clinical questionは2つに絞り込みが行われ、これらはMinds2014で推奨しているGRADEシステムに準拠した作成方法へ変更された。治療選択には患者の意見や医師以外の医療スタッフの意見が積極的に反映されるものとなった。また従来のガイドラインでclinical questionとして掲載されたその他の臨床の諸問題はQ&Aに体裁を変え、これまで同様にエビデンスに基づきつつも実用的な体裁へと変更された。ベッドサイドで生じた疑問解決の糸口となる入門書として、またより標準的な診療あるいは治療選択の確認書としても役立つものと思われる。本邦におけるパーキンソン病診療レベルの恒常性確保に貢献するものと期待される。本講演ではパーキンソン病診療ガイドライン2018の内容に関して概説する。

【略歴】

学歴

- 1993年 弘前大学医学部卒業
- 1997年 弘前大学大学院医学研究科修了、博士(医学)取得

研究歴

- 1993年 弘前大学医学部第三内科および附属脳神経疾患研究施設臨床神経部門
- 2001年 滋賀医科大学解剖学第一講座
- 2002年 弘前大学医学部附属病院第三内科 助手
- 2003年 秋田県立脳血管研究センター 神経内科
- 2006年 同 神経内科診療科長
- 2009年 同 神経内科診療部部長
- 2016年 岩手医科大学医学部内科学講座神経内科・老年科分野 特任准教授
- 2019年 同 教授

LM-05-1

経頭蓋磁気刺激法の最近のトピック

花島 律子

鳥取大学医学部脳神経医科学講座脳神経内科分野



経頭蓋磁気刺激法(transcranial magnetic stimulation: TMS)は、1985年にBarkerらが開発した、ヒトの脳を非侵襲的に刺激することを可能にした方法である。運動野を刺激し運動誘発電位(Motor evoked potential: MEP)を記録し、脊髄刺激のMEPとの潜時差から、中枢運動神経伝導障害を客観的に把握できるようになり画期的であった。

TMSは、単発刺激のみではなく、種々の条件刺激によるMEPへの影響を把握することにより、運動野に影響する因子を解析する方法も生理学的解析・検査法として用いられてきた。さらに、反復刺激により神経可塑性を誘導するために用いたりすることが多くなってきている。特に、反復経頭蓋磁気刺激法(repetitive transcranial magnetic stimulation: rTMS)を用いることで、ヒトにおける神経可塑性の生理機能を非侵襲的に研究することは、近年のトピックとなっている。均一な頻度で刺激するrTMSだけではなく、より安定し長期に続く神経可塑性誘導を目指してバースト状もしくは4連発を繰り返す刺激法や、異なる機序の神経可塑性誘導を行うpaired association刺激など新しいrTMSも開発されている。また、rTMS後の運動学習の変化を分析することなどで、大脳皮質の部位の可塑性変化が学習や運動で果たす役割について解明されてきている。さらに、rTMS後に脳波や機能的MRIの機能的結合性を測定することで、脳内ネットワーク機構を明らかにする試みも行われている。また、神経疾患での神経可塑性の異常が明らかになってきており、神経疾患の症状と神経可塑性変化の関係について解明が待たれている。

rTMSによる神経可塑性誘導が精神・神経疾患の治療に役立つことが期待されているが、最近、治療抵抗性の鬱病に対しては一定の条件下でrTMS療法の保険診療としての実施が認められた。神経疾患の治療応用のための臨床研究も試みられている。

このように近年ではTMSは神経機能のモデレーションとして用いられることが多くなってきている。本レクチャーでは最近の報告など紹介したい。

【略歴】

1990年	横浜市立大学医学部卒業 虎の門病院ジュニアレジデント
1992年	東京大学医学部神経内科入局
1995年~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
2001年~2003年	トロント大学トロントウェスタン病院留学
2003年	東京大学大学院医学系研究科研究拠点形成特任助手
2014年	北里大学医学部神経内科講師
2016年	北里大学医学部神経内科診療准教授
2017年	鳥取大学医学部脳神経医科学講座脳神経内科分野教授(現職)

日本パーキンソン病・運動障害疾患学会(MDSJ) 理事(財務)

MDSAOS Treasurer elect

日本神経学会 代議員

日本臨床神経生理学会 評議員・代議員、理事

日本神経治療学会 評議員

日本末梢神経学会 評議員

日本内科学会 評議員

Brain stimulation Deputy Editor

LM-06-1

脳神経内科医が取り組む特許出願・権利化のポイント



下畑 享良

岐阜大学病院 脳神経内科

創薬や医療機器, 新規の検査の実現のためには, 知的財産権の確保は不可欠である。アカデミアが単独で, 臨床試験や薬事申請等を行うことは困難で難しく, 製薬企業との共同研究が必要になるが, 製薬企業は特許で保護されていない薬剤や医療機器は独占的販売ができないため, 共同で開発することは困難となる。よって産学連携に発展させるためには特許出願を行う必要がある。

まず特許出願の要件, 「産業上利用できる発明であること, 新規性があること, 進歩性があること, 先に出願されていないこと, 公共良俗に反しないこと」を理解する必要がある。「新規性」には特に注意が必要で, 発明に関して学会や論文等で情報公開を行い, 研究成果を「公知」の状態にしてしまうと, 日本国特許法第30条の「新規性喪失の例外」の適応の申請が可能な場合を除き「新規性」を喪失し, 特許を取得できなくなる。よって特許出願前に, 研究成果を「公知」にしないことを心がける。

また特許出願の是非やタイミングの決定は難しく, まず大学の知的財産部とよく相談することをお勧めしたい。脳神経内科医は特許明細書を記載することに慣れていないため, 弁理士事務所に依頼し, 弁理士に記載してもらうことが一般的である。その際, 目指す発明に詳しい弁理士事務所を選ぶこと, ならびに弁理士に分かりやすく発明の内容を伝え, 十分に請求項や特許範囲に関する議論を行うことが大切である。

また特許の権利化には難しいハードルがある。第一に, 特許は大学院生教育にジレンマを招く。大学院生が学会・論文発表を出願より先に行ってしまうと, そのシーズは「公知」となり, 特許が権利化できなくなる。よって特許出願を完了するまで, 大学院生は学会・論文発表は一切できなくなり,モチベーションの低下を招くことになる。第二に, 特許に要する費用が高額である。国際商品になる製品では, 国際特許を取得しておく必要があるため, 特許出願は世界各国に行なわねばならない。一般に, 国内出願, 特許協力条約に基づく国際出願, 各国移行の順に行われるが, そのたびに費用を要する。とくに各国移行での海外弁理士への支払い, 翻訳料, 各国特許庁への支払いは高額で, 財源の確保は深刻な問題である。具体的には, JST, ベンチャーキャピタル, 創薬ベンチャー, 製薬企業から支援が考えられるが, その獲得は容易なことではない。本講演では自身の経験を踏まえて議論を行いたい。

【略歴】

- 1992年 新潟大学医学部医学科卒業
- 2001年 新潟大学大学院医学研究科 博士課程(医学)修了
- 2002年 日本学術振興会特別研究員
- 2004年 米国スタンフォード大学客員講師
- 2007年 新潟大学脳研究所神経内科准教授
- 2017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

学会役員

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

LM-07-1

神経変性疾患の分子生物学的病態解明

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



神経変性疾患における病態関連タンパク質やRNAの異常蓄積は、RNA代謝の障害、細胞内輸送障害、ミトコンドリア機能障害、オートファジーの障害など、様々な神経変性に関わる分子病態過程に関与している。これら異常タンパク質・RNA蓄積の分子病態形成における重要度は、蓄積物によって各々異なり、原因ではなく結果を見ているだけの場合もあるが、まずはこれらを同定していくことが、神経変性疾患解明への手がかりとなりうる。本レクチャーでは、自験データを含め各種神経変性疾患において集積する異常タンパク質、異常RNAについて概説する。次に、神経変性疾患における病変拡大を説明する仮説として、プリオン様伝播仮説、すなわち異常タンパク質およびタンパク凝集体が細胞間を伝播することが知られている。その伝播機序については複数の経路が考えられており、細胞膜や受容体を介したタンパク質の直接放出や吸収、tunneling nanotube (TNT)を介した直接輸送、そしてエクソソームを介した輸送経路などが報告されている。この中でも、エクソソームは中枢神経系のニューロン、アストロサイト、オリゴデンドロサイト、ミクログリアのいずれからも分泌され、異常タンパク質の細胞間移動、小分子のクリアランスに関与する。神経変性疾患においては、臨床上得られるサンプルとして、脳脊髄液のエクソソーム解析がその病態解明に有用であると考えられ、この分野における動向について自験例を交えて概説する。一方、神経変性疾患の中には、例えば責任遺伝子およびそれに伴う責任タンパク質自体の機能が低下、喪失することによって発症する場合など、タンパク質、RNAの異常蓄積といった病理学的メルクマールが必ずしも明らかでない場合もある。このような場合、動物モデルを用いて神経細胞の機能不全を電気生理学的手法で捉える方法なども用いられる。以上のように、本レクチャーでは、神経変性疾患の病態解明に対する様々なアプローチについて紹介したい。

【略歴】

- 1986 名古屋大学医学部医学科卒業
- 1993 名古屋大学医学部神経内科研究生/医員(指導 祖父江 元教授)
- 1999 Visiting Scientist, Neurogenetics Branch, National Institutes of Health (NIH) (指導 Dr. Kenneth Fischbeck, Dr. Paul Taylor)
- 2002 名古屋大学医学部神経内科医員
- 2003 名古屋大学大学院医学系研究科客員助教授
- 2005 同特任助教授/特任准教授
- 2007 名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学准教授
- 2012 横浜市立大学大学院医学研究科神経内科学・脳卒中医学主任教授

9月1日(火) 10:00~11:00

第08会場(岡山県医師会館 4F 401会議室)

座長: 葛目 大輔 社会医療法人 近森会 近森病院 脳神経内科

LM-08-1

脳神経内科医が行う脳血管内治療 できること・すべきこと

神谷 雄己

昭和大学江東豊洲病院 脳神経内科



脳神経内科医が脳神経血管内治療学会専門医を受験するためには、日本内科学会認定内科医(今後は総合内科専門医)の資格を持ち、5年以上の臨床経験が必須である。この条件は他のサブスペシャリティ領域と比較して困難なものではないが、研修や症例経験の条件からみると、その受験資格はいまだハードルが高い。

一般的には指導医が在籍する研修施設での研修が必要だが、内科系の指導医は現時点で10数名と極わずかであり、現実的には外科系の指導医に従事して受験資格を得るのがほとんどである。最近では内科から外科への出向、交流も盛んではあるが、これがかなわないこともしばしばである。また、症例経験には脳動脈瘤や硬膜動静脈瘻・脳動静脈奇形といった脳神経内科医にとってなじみの少ない疾患も必須である。脳神経内科医が研修しやすい環境の整備が求められる。

脳神経内科医がどのような治療を行うかも課題である。虚血系疾患の治療が主ではあるが、知識や経験、そして熱意があれば出血系疾患の治療にも積極的に携わるべきである。ただ内科医が血管内治療を志す動機は「脳梗塞を治したい」という強い思いにもとづいている。「再開通療法においては誰にも負けない」という強い気持ちをもって望むのが内科系治療医の責務である。日常的な手術に縛られず、後の原因検索、再発予防に深く携わる内科系治療医が施設の再開通療法を牽引していく、チームをマネジメントするのが理想的である。

自身では血管内治療を行わないがその知識や患者の管理に長けた脳神経内科医の育成も重要である。再開通療法の転帰には術中・術後管理が大きく影響する。また、大動脈解離の診断や内頸動脈閉塞の閉塞部位の迅速な同定にはエコーが威力を発揮する。これらの能力を有する脳神経内科医がチームに在籍するメリットは計り知れない。血管内治療を軸に、脳卒中診療に長けた脳神経内科医を育成し、治療医を志す内科医への環境整備を行い、知識、経験にもとづき脳神経外科医と強固な連携を行うのが、内科系治療医の役割だと考える。

【略歴】

2000年	昭和大学医学部卒業, 昭和大学大学院入学
2004年	昭和大学神経内科入局, 員外助手
2005年	済生会熊本病院神経内科国内留学
2006年	昭和大学神経内科助手
2007年	関東労災病院神経内科医長
2009年10月	虎の門病院脳神経血管内治療科国内留学
2011年10月	昭和大学藤が丘病院神経内科助教
2012年 4月	同科講師, 医局長
2014年 3月	昭和大学江東豊洲病院脳血管センター脳神経内科准教授, 診療科長

所属学会:

日本神経学会, 日本脳卒中学会, 日本脳神経血管内治療学会, 日本脳神経超音波学会, 日本神経救急学会 など

資格:

日本神経学会専門医, 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

日本脳神経血管内治療学会専門医, 指導医

日本脳神経超音波学会認定検査士

9月1日(火) 11:00~12:00

第08会場(岡山県医師会館 4F 401会議室)

座長: 下濱 俊 札幌医科大学医学部神経内科学講座

1
日

LM-09-1

開業神経内科医の認知症対応~明るく楽しく過ごせる街で優しい神経内科医になるために~

神谷 達司^{1,2}¹神谷医院 神経内科、²日本医科大学大学院 医学研究科 神経内科学分野

超高齢化社会を迎える日本において、認知症高齢者の数は2012年の時点で全国に約462万人と推計されており、2025年には、約700万人を超えると推測され、約10年で1.5倍にも増える見通しがされている。2060年には、65歳以上の3人に1人が認知症患者となることが予測されており、認知症への対応は開業神経内科医としても重要である。現在、アルツハイマー型認知症を元の状態に戻す治療法はない。そこで開業神経内科医におけるアルツハイマー型認知症の治療は、疾患を治療するだけでなく、患者が自分の住んでいる地域で快適に暮らせるよう家族や介護者の負担を軽くすることも治療の目的となる。

アルツハイマー型認知症患者の多くは何らかの生活習慣病を合併しており、高血圧は約42%、糖尿病は19%、脂質異常症は48%も合併していると言われている(Sakurai H et al.: Geriatr Gerontol Int,10,216-217,2010)。高血圧、糖尿病、脂質異常症等生活習慣病は血管老化および代謝老化を介して、アルツハイマー型認知症の病態を修飾するため、その治療は認知症患者の発症・進行を予防する。そのため、開業神経内科医は神経疾患として認知症を治療するだけでなく、一般内科としての認知症への対応も不可欠である。また、不眠、心房細動、有酸素運動等認知症を取り巻く各種関連因子への介入も必要である。誰もが住み慣れた地域で自分らしく生涯暮らす国の地域包括ケアにおいて、日常生活に制限のない期間「健康寿命」をより長く延伸させるかが超高齢社会を迎えた日本において重要な課題であり、そのためには、認知症の早期発見・早期対応が重要視されている。地域医療体制の充実、認知症初期の診断体制を充実させるため、日本認知症学会若しくは日本老年精神医学会の定める専門医を取得することが重要だが、認知症サポート医やかかりつけ医の養成も必要で神経内科医は積極的にこれらに参加すべきで、認知症初期集中支援チームに積極的に参加する事も必要である。

一度認知症になるとなかなか以前の生活には戻れない。認知症を正しく知り、早期発見と早期治療の重要性を十分理解して、「認知症の方をいかにしてこの地元で支えていくか?」について考えることが大切である。本講演では、地域包括ケアや認知症の早期発見と早期治療の重要性を考え、地元で明るく楽しく過ごす事を目指して行くために必要な開業神経内科医の認知症への対応を概説する。

【略歴】

1984年 3月	日本医科大学卒業
1989年12月	日本医科大学大学院医学研究科(臨床系内科学専攻)卒業
1990年 1月	東京都多摩老人医療センター神経内科医員
1991年 4月~1992年 3月	米国コーネル大学医学部神経内科、神経科学科にpostdoctoral research fellowとして留学(Prof. W.A. Pulsinelli).
1992年 4月~1994年 3月	米国テネシー大学メンフィス校医学部神経内科にpostdoctoral research associateとして留学(Prof. T.S. Nowak, Jr).
1999年 4月	日本医科大学付属病院第二内科講師
2006年 4月	日本医科大学内科学講座(神経・腎・膠原病リウマチ内科部門) 助教授
2006年 6月	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科生体制御学専攻 脳神経制御学講座神経病態内科学 助教授
2007年 4月	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科生体制御学専攻 脳神経制御学講座神経病態内科学 准教授
2008年10月	神谷医院 院長
2013年 4月	日本医科大学客員教授
2014年 4月	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科 臨床教授・非常勤講師、獨協医科大学埼玉医療センター神経内科 非常勤講師、自治医科大学内科学 神経内科学分野 非常勤講師、現在に至る

9月1日(火) 14:30 ~ 15:30

第08会場(岡山県医師会館 4F 401会議室)

座長: 豊田 一則 国立循環器病研究センター 脳血管内科

LM-10-1

脳卒中急性期診療の最新トピックス

藤本 茂

自治医科大学病院 神経内科



近年、脳卒中の診断および治療の進歩により、脳卒中の死亡率は低下してきている。発症早期においてはrt-PA静注療法および機械的血栓回収療法による閉塞血管の再開通療法の有効性が確立しており、脳卒中センターにおいては院内体制を整え、患者到着から治療開始までの時短に取り組んでいる。また、rt-PA静注療法においては、発症または最終未発症時刻から4.5時間以内が従来の適応であったが、発見から4.5時間以内でもDWI-FLAIRミスマッチが確認できた場合は考慮可能となった。さらにミスマッチをソフトが自動評価し機械的血栓回収療法の適応を判断するシステムの導入も一部の施設で開始されており、今後の拡大も期待されている。

高齢化社会に伴い非弁膜症性心房細動の患者が増加しており、心原性脳塞栓症の予防には適切な抗凝固薬の導入が不可欠となっている。2011年以降4種類直接作用型経口抗凝固薬 (DOAC) が登場し、ワルファリンを含めた選択肢の中から個々の症例に適した治療薬を選択できるようになった。一方でUnder-Doseの問題も指摘されている。DOACの急性期使用や出血後の再開についても更なるエビデンスの蓄積が必要である。また、抗凝固薬を内服中の患者では、PT-INR>1.7またはAPTT>40秒の場合、DOAC内服後4時間以内の場合はrt-PA静注療法は適応外となるが、ダビガトランの場合に限りイダルシズマブで中和後にrt-PA静注療法を考慮可能となっている。

非心原性脳梗塞の急性期治療の第一選択は、アスピリンとクロピドグレルを用いた抗血小板薬2剤併用療法 (DAPT) である。その有効性は大規模臨床試験で証明されているが、一方で長期使用による大出血の増加に注意が必要である。日本人を対象としたCSPS.com試験では、シロスタゾールを用いたDAPTの有効性と安全性が示されており、今後高リスク例への中長期的な選択肢として考慮されるべきであろう。

塞栓源不明の脳塞栓症 (ESUS) の診断と治療も注目されている。ESUSに対するDOACのアスピリンに対する優越性は大規模臨床試験で証明されなかった。現時点では、経食道心エコーや長時間心電モニターを用いて塞栓源の精査を行った上で治療方針を決めることが重要である。

本講演では、これらの診断と治療を中心に最新の話題も含めて概説する。

【略歴】

平成 5年3月 九州大学医学部卒業
 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修練医
 平成13年5月 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
 平成17年4月 製鉄記念八幡病院脳血管内科
 平成17年6月 同医長
 平成20年4月 同主任医長
 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(理事・機関誌編集委員・ガイドライン作成委員)
 日本心血管脳卒中学会(評議員)
 日本脳循環代謝学会(幹事)
 日本栓子検出と治療学会(理事長)
 日本内科学会
 日本神経治療学会(評議員)
 日本てんかん学会
 日本老年医学会
 Mt. Fuji Workshop on CVD

レクチャーマラソン 11

Jp

9月1日(火) 15:30~16:30

第08会場(岡山県医師会館 4F 401会議室)

座長: 高嶋 博 鹿児島大学病院 脳神経内科

1
日

LM-11-1

伝播現象から遺伝性病態まで: メンブレントラフィックが織りなすパーキンソン病の分子病態



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

細胞には高度に専門化された物流システムであるメンブレントラフィック (MT) が存在し、生命活動を下支えしている。興味深い事に、パーキンソン病 (PD) をはじめとする神経変性疾患の原因遺伝子の多くが、MT系の制御に関与していることが相次いで明らかとなってきている。PDのkey moleculeである α シヌクレインはER-ゴルジ輸送系や神経伝達物質の放出に必要とされるSNARE複合体の制御に関わっていることが示されている。また、リソソーム蓄積病であるゴーシェ病のGBA遺伝子変異は、PD発症の重要なrisk因子となることが証明されている。さらに、家族性PD遺伝子VPS35はエンドソームからゴルジへの積荷タンパク輸送 (レトロマー) の構成因子であり、他の家族性PD遺伝子 (LRRK2, RAB7L1, DNAJC13) 異常もエンドソーム輸送に関与することが指摘されている。これらの事実は、MTシステムの異常が遺伝性あるいは孤発性PD病態において重要な役割を有していることを示唆している。また、MTは異常凝集タンパクの吸収・分泌・分解を制御し、伝播現象にも重要な役割を演じている。本講演では、MTが織りなすPDの分子病態について、自験例データを交え最新の知見を紹介したい。

教育プログラム

【略歴】

平成 7年 3月	東北大学医学部 卒業
平成 7年 4月	東北大学医学部神経内科 入局
平成 8年 4月	広南病院神経内科 医師
平成 8年10月	山形市立病院済生館神経内科 医師
平成12年 3月	東北大学大学院医学系研究科(神経内科学) 修了
平成12年 4月	東北大学附属病院神経内科 医員
平成13年 4月	大崎市民病院神経内科 科長
平成15年 8月	東北大学医学系研究科 神経・感覚器病態学講座神経内科学分野 助手
平成18年 4月~20年 9月	ドイツ・Tübingen大学・Hertie脳疾患研究所 留学(Alexander von Humboldt財団奨学生、Prof. Dr. Philipp J Kahleに師事)
平成20年10月	東北大学医学系研究科 神経・感覚器病態学講座神経内科学分野 助教
平成26年 5月	同 講師
平成29年 4月	同 准教授・副科長

<所属学会>

日本神経学会(専門医、代議員)、日本内科学会(総合内科専門医)、日本神経治療学会(評議員)、日本パーキンソン病・運動障害疾患学会(MDSJ)、日本認知症学会、日本脳卒中学会、日本神経科学学会、日本神経化学学会、日本生化学会、日本臨床ストレス応答学会(幹事)、日本フンボルト協会(理事)、Movement Disorder Society、Society for Neuroscience

9月1日(火) 16:30 ~ 17:30

第08会場(岡山県医師会館 4F 401会議室)

座長: 足立 弘明 産業医科大学医学部 神経内科学講座

LM-12-1

電気生理学検査による筋力低下・感覚障害へのアプローチの
基本をマスターしよう

黒川 勝己

川崎医科大学総合医療センター 脳神経内科

【はじめに】電気生理学検査は、運動神経や感覚神経を機能的に評価することにより、筋力低下や感覚障害の責任病巣を診断する大変重要なツールである。本レクチャーでは、症例提示を通して、電気生理学検査を用いての筋力低下・感覚障害へのアプローチの基本を述べる。【筋力低下へのアプローチ】まずは、筋力と運動神経伝導検査(MCS)の複合筋活動電位(CMAP)の振幅を比較して病態を絞っていく。筋力とCMAP振幅の対比において4つの組み合わせが考えられる。例えば、筋力が一見正常と思われたのにCMAP振幅が低下している場合、Lambert-Eaton筋無力症候群を示唆する重要な所見である。従って、次に短時間運動負荷を行いCMAP振幅の増大があるかどうかを確認する。もし、筋力低下があるにもかかわらずCMAP振幅が保たれている場合には、3つの病態(中枢性筋力低下をきたす病態、細胞体・軸索障害の急性期、および刺激部位より近位での伝導ブロック)が考えられる。例えば、より近位部での刺激を追加することで、伝導ブロック所見が見つかる場合がある。中枢性か末梢性かが明確でない場合には、針筋電図検査の動員パターンの所見で鑑別する。細胞体・軸索障害の急性期か、伝導ブロックかの鑑別はMCSを10日後などに再検し、前者ではワーラー変性のためCMAP振幅が低下・消失してくるが、後者では振幅はそのままであるので、鑑別ができる。なお、偽の伝導ブロック所見を招くpitfallとして、Martin-Gruber吻合などを知っておく。【感覚障害へのアプローチ】感覚と感覚神経伝導検査(SCS)の感覚神経活動電位(SNAP)の振幅を比較することによって、病態を絞っていく。ただし、SCSは大径線維のみを評価するものなので、小径線維ニューロパチーではSNAP振幅は低下しないことを知っておく。さて、感覚が正常と思われるにも関わらず、SNAP振幅が低下・消失している所見は、慢性のニューロパチーにおいて見られ得る。また、位相の相殺のため、軽度の脱髄であってもSNAP振幅は容易に低下する。もし、感覚低下があるにも関わらずSNAP振幅が保たれている場合は、中枢神経内の感覚伝導路の病変、ヒステリー、後根神経節より近位側での末梢神経障害、細胞体・遠位側軸索障害の急性期および遠位側軸索上での伝導ブロックなど複数の病態がある。感覚の経路のどこに病変があるかの局在診断に、体性感覚誘発電位検査(SEP)が極めて有用である。

【略歴】

1989年 広島大学医学部卒業	賞罰
1991年 広島大学医学部第三内科(現脳神経内科)入局	2017年度日本神経学会 Excellent Teacher 表彰
1992年 医療法人社団陽正会寺岡記念病院	
1994年 広島大学医学部第三内科	主な所属学会
1996年 川崎医科大学神経内科、広島大学医学部第三内科	日本神経学会 専門医・指導医・代議員
2000年 川崎医科大学神経内科講師	日本臨床神経生理学会 専門医(筋電図・神経伝導分野、脳波分野)・指導医
2002年より1年間、アメリカアラバマ大学神経内科Shin J Oh 教授の元に留学	日本内科学会 内科認定内科医
2005年 広島市立安佐市民病院神経内科副部長	日本神経治療学会 評議員
2007年 同部長	日本てんかん学会
2009年 川崎医科大学神経内科准教授	
2016年 広島市立広島市民病院脳神経内科部長	
2018年 同主任部長、脳神経センター大田記念病院脳神経内科部長	
2019年 川崎医科大学総合医療センター脳神経内科副部長	

LM-13-1

認知症とcerebral small vessel disease最新情報

水野 敏樹

京都府立医科大学神経内科学



脳小血管病はラクナ梗塞、脳内出血を生じる病理学的基盤で、MRIなどの画像検査で捉えられる大脳白質病変、微小出血に関連する。脳小血管病は高血圧が最も大きな危険因子で、このために発症する脳卒中の克服が大きな課題であったが、血圧のコントロールと共にラクナ梗塞・脳内出血の発症頻度は減少する一方、近年は脳血管性認知症の原因として注目されている。

遺伝性脳小血管病は認知症を発症する機序を考察する上で様々な示唆を与えてくれる疾患である。優性遺伝するCADASILではNOTCH3ミスセンス変異から変異型NOTCH3細胞外断片(NECD)が血管平滑筋基底膜周囲に蓄積してGranular Osmiophilic Materialsを形成すること、一方劣性遺伝するCARASILはHtARIのミスセンス変異、ナンセンス変異によってセリンプロテアーゼの酵素活性低下あるいは喪失、TGF- β シグナルが過剰になり、細胞外基質が蓄積することが病態に関与すると考えられている。CADASILでは変異型NECDの過剰が凝集の核となって細胞外基質を巻き込み、TGF β 関連蛋白も加わり蛋白凝集が進行することが想定され、両疾患では脳小血管に細胞外基質が蓄積し、血管内腔の狭小化は殆どみられないにもかかわらず、血管壁の肥厚と血管平滑筋の脱落を来し土管化している点が共通している。その結果、血管収縮拡張機能不全が起こり、血流調節が障害されることが血管性認知症発症に繋がる機序として推定され、弧発性の脳小血管病でも同様の発症機序を考慮する必要がある。

一方脳小血管の障害によって脳からの排出系の障害を来している

、いわゆるglymphatic pathwayの障害も注目されている。特にアルツハイマー病との合併例で認められる脳アミロイド血管症の場合には脳血管へのアミロイド β 蛋白の蓄積から、A β の排出障害が注目されている。高血圧患者における脳小血管病の場合にも同様の機序でA β を含む異常蛋白の排出障害が認知機能低下につながる可能性が示唆されている。

【略歴】

1983年	京都府立医科大学医学部卒業。
1992年	医学博士。
1994年	京都府立医科大学医学部助手。
1998-2000年	英国ニューキャッスル大学へ留学。
2000年	京都府立医科大学医学部講師。
2003年	京都府立医科大学大学院医学研究科助教授
2013年	京都府立医科大学大学院医学研究科教授、現在に至る

9月2日(水) 10:00~11:00

第08会場(岡山県医師会館 4F 401会議室)

座長: 浦上 克哉 鳥取大学医学部保健学科生体制御学講座・環境保健学分野

LM-14-1

超高齢社会における認知症の実態

菱川 望、阿部 康二

岡山大学病院 脳神経内科学

2
日

我が国は超高齢社会に入って既に10年以上経過し、今後もさらに高齢化率が高くなることを見込まれている。我々はこれまでに、高齢化が既に深刻になっている自治体と協力し、一般住民検診受診者の知的・情動機能の特徴を調査してきた。検診受診者のうちMMSEとCDRを行った408人を正常(NC, CDR=0 and 24≤MMSE)、軽度認知機能障害(MCI, CDR=0.5 and 24≤MMSE)、認知機能障害(apparent cognitive decline: ACD, MMSE≤23)の3群に分け、認知・情動機能、血管性危険因子などを比較したところ、NCは325人(79.6%)、MCI 55人(13.5%)、ADC28人(6.9%)であった。知的機能については3群で有意差を認め、特にMCI群ではNC群と比較し、遅延再生、計算、復唱、語想起、数字の逆唱、時計描画、立方体模写、抽象化の課題で低下していた。情動機能ではMCI群はNC群と比較しうつスコアが高く、阿部式BPSDスコアでは特に"昼夜逆転"でADC群とNC群で有意差を認めた。背景因子では年齢、教育歴、収縮期血圧、HbA1c、HDLにおいて3群で有意差を認めた。また趣味や運動習慣のある人の方で知的・情動機能が保たれていたことを明らかにした。

また、認知症患者の多くは、高血圧や糖尿病などの生活習慣病を合併しており、それらの適切な治療継続が認知機能低下の進行を抑制することが知られているため、その通院継続率や、通院困難となる因子について、当院および関連病院のもの忘れ外来に受診した患者を対照に、通院継続群、脱落群に分類し、知的・情動機能、ADLについて比較したところ、通院脱落例は全体では年間8%で、脱落までの通院期間は2.2±2.4年であった。知的・情動機能、ADLは通院継続群と比較し脱落群で有意に低下しており、多重比較ではBPSD、ADL低下が通院脱落に重要な因子であることが分かった。通院脱落の主な要因は「遠方のため」、「介護者の健康問題」、「自己中断」であり、認知症患者の知的機能だけでなく、情動機能、ADLの維持が通院加療を継続する重要な因子であることが示唆された。

さらに、我々は認知症・介護予防のために一般住民、施設入所者を対象に、定期的にヨガを取り入れたエクササイズを導入し、知的・情動・身体機能を12ヶ月経過観察した。その結果、それぞれの機能の維持・改善だけでなく、地域そのものが活性化してきているという報告を受けた。このように高齢者や認知症を地域で支える取り組みが今後の課題であると考えている。

教育プログラム

【略歴】

島根医科大学医学部卒業、名古屋掖済会病院にて研修

名古屋大学大学院博士課程を修了

刈谷豊田総合病院 神経内科医長、東京女子医科大学附属青山女性・自然医療研究所自然医療部門

非常勤講師兼任

平成25年9月 岡山大学病院 助教

平成26年4月 岡山大学病院 病院講師

レクチャーマラソン 15

Jp

9月2日(水) 11:00~12:00

第08会場(岡山県医師会館 4F 401会議室)

座長:宮地 隆史 国立病院機構柳井医療センター脳神経内科

LM-15-1

多発性硬化症とNMOの最新情報

越智 博文

愛媛大学大学院医学系研究科 脳神経内科・老年医学



多発性硬化症 (MS) の診療現場では、疾患啓発の促進やMRIの普及、診断基準の改訂などにより、以前にも増して早期の診断が可能となっている。海外では、発症から平均3ヶ月で診断可能であったとの報告もある。早期診断に伴い早期に治療が開始される患者が増加したほか、使用できる疾患修飾薬も2020年1月時点で6剤にまで増加した。また、ほかにも申請中や臨床治験段階にある薬剤もあり、その数は今後さらに増加すると予想される。そのため、患者に最も適切な薬剤を選択することが今後は益々重要となる。薬剤選択の際に重要となるのが疾患活動性であるが、最近では予後因子を考慮した薬剤選択の必要性が提唱されている。そこで本講演ではまず、疾患活動性と予後因子を考慮した薬剤選択について、escalation therapyとearly and strong therapyの観点から解説する。また、MS治療においては、再発の予防のみならず、認知機能を含めた障害進行抑制が極めて重要となる。そこで次に、血清neurofilament light chainを中心に障害進行に関連するバイオマーカーについて解説する。最後に、従来は治療が困難とされてきた進行型MSの治療について、海外での承認薬とともに開発中の主な新薬について解説する。

視神経脊髄炎 (NMO) を含むNMOスペクトラム障害 (NMOSD) では、エクリズマブが本症を適応症とする初めての治療薬として承認された。その上、ほかにも申請中の薬剤があり、アンメットペイシエントニーズの高い疾患に新たな扉が開かれたと言える。そこで、NMOSDではまず、エクリズマブを含むモノクローナル抗体製剤の有効性と課題について解説する。また、抗アクアポリン4 (AQP4) 抗体陰性のNMOSDの一部で、オリゴデンドロサイト糖蛋白 (MOG) に対する自己抗体が検出される。そこで最後、抗AQP4抗体陽性例と抗MOG抗体陽性例について、その臨床的特徴や治療法について、両者を対比しながら解説する。

【略歴】

1993年 3月 九州大学医学部医学科卒業
 2000年 3月 九州大学大学院医学系研究科内科系専攻終了(医学博士)
 2003年10月 Harvard Medical School, Brigham & Women's Hospital, Center for neurologic Diseases, Research Fellow
 2005年10月 飯塚病院神経内科 医長
 2006年 4月 九州大学病院神経内科 助教
 2008年 6月 九州大学病院神経内科 講師
 2009年 4月 福岡リハビリテーション病院神経内科 部長
 2011年 4月 愛媛大学大学院医学系研究科 加齢制御内科学 講師
 2012年11月 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
 2019年 4月 愛媛大学大学院医学系研究科 老年・神経・総合診療内科学 准教授
 2019年11月 愛媛大学大学院医学系研究科 脳神経内科・老年医学 准教授

【専門分野】

神経内科学、神経免疫学

【学会活動歴など】

日本神経学会(代議員、多発性硬化症診療ガイドライン作成委員会委員)
 日本内科学会(四国支部評議員)
 日本神経免疫学会(評議員)
 日本神経治療学会(評議員)
 日本アフェレシス学会(評議員、日本アフェレシス学会ガイドラインWG委員)

9月2日(水) 13:45~14:45

第08会場(岡山県医師会館 4F 401会議室)

座長: 福迫 俊弘 山口県立総合医療センター脳神経内科

LM-16-1

ウェアラブル生体センサを用いた地域在住高齢者における認知症リスク因子の発掘 ~USUKI STUDY~



木村 成志、松原 悦朗

大分大学病院 神経内科

大分県臼杵市では、2010年に市医師会、介護・福祉、市行政による多職種連携体制を構築し、認知症の啓蒙、早期診断・早期治療、認知症になっても安心して暮らせる街づくりに向けた活動を開始した。特に、高齢者を対象とした認知症の啓蒙と検診では、臼杵市の18小学校区を5年間かけて巡回した。この結果、都心部、農村部、漁村部などの地域によって認知機能低下者の割合が異なっており、生活習慣と認知機能の関連が示唆された。この活動が契機となり、2015年から65歳以上の臼杵市在住の高齢者を対象にウェアラブル生体センサを用いた認知症のリスク因子の発掘と予防法の開発に向けた産官学共同研究が開始された。認知症の危険因子には、遺伝的要因、教育、高血圧・糖尿病・脂質異常症等の血管危険因子、運動不足・睡眠・社会的孤立等の生活習慣因子が報告されているが、リスクあるいは防御因子となる歩数・睡眠時間・会話時間等は明確になっていない。このため、我々の研究はウェアラブル生体センサによる活動量・会話量・睡眠時間・摂食時間などの生活習慣データ収集、認知機能検査、アミロイドPETやFDG-PET等の先端画像検査を実施し、ビッグデータ解析によって科学的根拠のあるリスク・防御因子を探索し、認知症予防に有効な数値を提示することを目的とした。参加者は1,090人であり、解析が可能な855例(男:女=317:538、平均年齢73.8 ± 5.8歳、教育年11.8 ± 2.1年)のデータを用いて横断的解析を行った結果、運動量、睡眠時間、会話時間等の生活習慣と認知機能が関連すること、認知機能を維持するためには3276歩以上の歩行、353~434分の睡眠、39分以内の昼寝、80~321分の会話が重要であることを報告した。さらに、アミロイドPETやFDG-PETと生活習慣因子の関連も明らかにしている。今後は、生体センサを活用した予防介入を予定しており、これによって認知症の発症を遅らせることができれば、ヘルスケア分野において革新的なプロジェクトとなる。

2日

教育プログラム

【略歴】

1996年 大分医科大学卒業
 2007年 博士(医学)(大分医科大学)
 2007年 大分大学医学部第三内科講師
 2015年 大分大学医学部神経内科准教授
 現在に至る
 [専門医]
 2000年 日本内科学会認定内科医
 2001年 日本神経学会専門医
 2007年 日本内科学会指導医
 2011年 日本神経学会指導医
 2014年 日本認知症学会専門医・指導医
 2015年 総合内科専門医
 [受賞等]
 2008年 日本神経病理学会賞
 2008年 大分大学学長賞