

プレナリー

大会長講演

副大会長講演

Plenary Lecture

Semi-Plenary Lecture

特別講演

日本神経学会2020年度学会賞受賞者講演

大会長講演

配信 En

5月20日(木) 13:55 ~ 14:40

第01会場(国立京都国際会館 1F Main Hall)

座長: 柴崎 浩 京都大学大学院医学研究科名誉教授

Pr

脳神経内科の使命 - 過去、現在、未来

高橋 良輔

京都大学大学院医学研究科臨床神経学(脳神経内科)



Neurologyは欧米で生まれ育った医学専門領域であり、脳神経内科が我が国でのカウンターパートになる。しかしながら欧米諸国でNeurologyがInternal Medicineとは独立した基本的専門領域であるのに対し、我が国では脳神経内科の専門医は内科のサブスペシャリティに位置づけられている。新専門医制度が開始されるにあたり、当時日本神経学会代表理事を務めていた私は世界の常識に反する状況を今後も続けてよいかどうか学会として再検討することを理事会に提案した。そこで2016年に吉良潤一・九州大学神経内科教授(当時)を委員長とする神経内科専門医課題検討委員会が設立され、10ヵ月にわたってあらゆる角度から検討が行われた。その結果まとめられた答申書では「国民医療の充実の観点から神経内科専門医は将来の基本領域化を目指すべきである」との結論が示された。この結論は約半年間の周知期間を経て2018年1月の臨時社員総会において学会の方針とすることが承認された。いっぽうで2017年基本領域化推進対策本部が設置され、精力的に活動している。神経内科専門医基本領域化実現に向けた活動状況と今後の展望について述べる。

我が国は世界でもっとも高齢化が進んだ超高齢社会であり、国民の幸福のために高齢者がいつまでも健康を維持し、元気に働ける社会を実現しなければならない。その中で加齢がリスクとなる脳卒中、認知症、パーキンソン病といった神経疾患の克服は脳神経内科に課せられた重要な使命の一つである。私はこれまでパーキンソン病を中心とする神経変性疾患の病態解明および治療法開発を目指した基礎・臨床研究に取り組んできた。最近パーキンソン病では前駆期の存在が注目されている。前駆期は神経変性がまだ進んでいない超早期の段階にあたる。前駆期を適確に診断し疾患修飾療法を開始できれば疾患の進行のみならず発症をも抑える期待が持てる。本講演では私どもの研究室で行っている前駆期パーキンソン病のモデル動物および国立精神神経医療研究センターを中心に順天堂大学、京都大学、名古屋大学、大阪大学の5施設の多施設共同研究で進めているヒトパーキンソン病リスクコホート研究(J-PPMI)の進捗状況を紹介する。いっぽう、疾患発症後のパーキンソン病への新規治療として2018年から京大病院で京都大学iPS研究所と連携してパーキンソン病に対するiPS細胞由来ドパミン前駆細胞移植の医師主導治験を行っている。現在まで4例の患者に移植が行われ、重大な副作用はみられていない。神経疾患の新たな病態解明と革新的技術に基づく新規治療法開発は脳神経内科がその使命を果たすために必須である。

最後に脳神経疾患の克服には国内外の基礎研究者、製薬・医療機器企業、臨床医、メディカルスタッフ、患者・家族、そして行政、社会との連携と絆の構築がカギとなる。そのような絆の構築も脳神経内科の重要な使命である。

【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、北野病院内科・神経内科、東京都立神経病院神経内科を経て平成元年より東京都神経科学総合研究所・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-9年、研究休職により米国カリフォルニア州ラホヤのBurnham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-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、ライフサイエンス委員、日本脳科学関連学会連合副代表、学術大会では、第37回日本神経科学大会会長、第12回MDSJコングレス大会会長を務める。World Parkinson Coalition理事。令和2年よりJSTムーンショット型研究開発事業目標2プロジェクトマネジャー。

5月20日 (木) 13:55 ~ 14:40

第01会場(国立京都国際会館 1F Main Hall)

Chair : Hiroshi Shibasaki

Emeritus Professor, Kyoto University Graduate School of Medicine

Pr

The Mission of Neurology - Its Past, Present, and Future

Ryosuke Takahashi

Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine

Neurology is an area of medical specialty created and fostered in Europe and the United States. In Japan, “Nohshinkei-naika” is the counterpart of Neurology. Nohshinkei-naika, i.e. neurology, is a subspecialty area of Internal Medicine in Japan, whereas it is distinct from Internal Medicine and constitutes an independent primary specialty area in medical board systems elsewhere in the world. When the medical board system renovation started in 2015, I served as the President of the Japanese Society of Neurology (JSN). I convinced the JSN Board of Trustees that this system renovation provided an excellent opportunity to examine whether or not the Neurology Specialty Board should be upgraded to a primary specialty area from its position as a subspecialty of Internal Medicine. At the request of the JSN Board of Trustees, Prof. Jun-ichi Kira at Kyushu University organized a special committee to examine the future of the Neurology Specialty Board. Following 10 months of intensive research and discussion, the committee concluded that the field of neurology in Japan should be upgraded to a primary specialty area in the near future, which will contribute to the creation and development of a better medical system. This conclusion was approved as the policy of the JSN at the general assembly of JSN members on January 8, 2018. At present, the JSN is actively negotiating with stakeholders to make this happen.

Japan is a super-aged society, so it is important for the well-being of the population to ensure that elderly people stay healthy and are able to work actively until the end of their lives. Regarding neurological diseases, age-associated illnesses, including cerebrovascular diseases, Alzheimer's disease and Parkinson's disease (PD), need to be overcome. I have been involved in basic and clinical research to elucidate the pathogenesis of and develop therapies for PD and associated neurodegenerative disorders. In the current field of PD research, prodromal PD has received substantial attention. It is well known that about 50% of dopamine neurons have already been lost by the onset of PD motor symptoms. Prodromal PD is characterized by rapid-eye movement sleep behavior disorder (RBD), hyposmia, constipation and other premotor symptoms, which manifest years before the onset of PD motor symptoms. At the prodromal stage, dopaminergic neurodegeneration processes are not very advanced. Therefore, if a disease-modifying therapy were to be administered at this stage, we might be able to retard or stop neurodegeneration altogether. In this lecture, I will discuss animal models of prodromal PD established in our laboratory and an RBD cohort study termed the J-PPMI (Japan Parkinson's Progression Markers Initiative), which is an ongoing multicenter clinical study being conducted by the National Center for Neurology and Psychiatry (NCNP), Juntendo University, Kyoto University, Nagoya University and Osaka University. Future prospects concerning the translation of animal studies to human settings will also be discussed.

We also are involved in a clinical trial concerning iPS cell-derived dopamine cell transplantation to PD patients being conducted at Kyoto University Hospital in close collaboration with the Center for iPS cell Research and Application (CiRA) of Kyoto University. The trial started in 2018, and four cases thus far have received cell transplantation without serious side effects. The elucidation of the pathogenetic mechanisms underlying neurodegenerative diseases and development of innovative therapies are crucial missions for the field of neurology.

Finally, forming bonds and encouraging collaboration among basic scientists, companies, medical doctors, medical staff, patients and their caregivers, government employees and general society at both the national and global levels is essential for overcoming the challenges facing the development of measures against neurological diseases. The promotion of such collaboration is another mission for the field of neurology.

[Curriculum Vitae]

Ryosuke Takahashi, MD, PhD graduated from Kyoto University, Japan in 1983. He received his training of neurology in Kyoto University Hospital. In 1989, he started basic researches as a staff scientist at Tokyo Metropolitan Institute for Neurosciences, then he worked as a postdoctoral fellow with Prof. Jon C. Reed at the Sanford-Burnham Institute, California, USA. He became Laboratory Head at RIKEN Brain Science Institute, Japan, in 1999. In 2005, he was appointed Professor and Chair of the Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine. From 2014 to 2018, he served as the President of Japanese Society of Neurology. He also serves as the Vice President of Japanese Society for Neuroscience. He is on the editorial board of *Movement Disorders*, *Journal of Neural Transmission* and *Molecular Brain*. He has published more than 400 original articles in peer-reviewed international journals.

His major research interests are the molecular pathogenetic mechanisms underlying Parkinson's disease and its related disorders and development of disease-modifying therapies against these disorders.

副大会長講演

配信 En

5月21日(金) 13:40 ~ 14:25

第01会場(国立京都国際会館 1F Main Hall)

座長: 水澤 英洋 国立精神・神経医療研究センター

VPr

ヒトにおけるプリオンとプリオン様タンパク質の伝播:
新しい概念「獲得性CAA」

山田 正仁

金沢大学大学院脳老化・神経病態学(脳神経内科学)

21
日プ
レ
ナ
リ
ー

プリオン病は感染因子プリオンにより伝播する進行性で致死的な疾患の一群である。近年の研究はAlzheimer病(AD)やParkinson病(PD)などの神経変性疾患で蓄積するアミロイド β タンパク質(A β)などの異常タンパク質もプリオン様のメカニズムで個体内、さらには個体間を伝播していることを示している。本講演では、演者らの研究を中心に、まず、プリオンとプリオン病の伝播、次に、A β のプリオン様伝播について、ヒトにおける個体間伝播に焦点を当て論ずる。(1) ヒトにおけるプリオンとプリオン病の伝播: プリオン病は種の壁を越えて個体間を伝播する人獣共通感染症であり、ウシ海綿状脳症(BSE)のウシを経口摂取することにより生じたと考えられる変異型Creutzfeldt-Jakob病(CJD)、ヒト屍体由来成長ホルモン製剤や硬膜移植によりヒトからヒトへ伝播した医源性CJDなどが知られている。演者らはプリオン病の疫学・臨床・病理学的研究を行い、ヒト屍体由来硬膜移植後CJD(dura mater graft-associated CJD: dCJD)の一部にプリオンタンパク(PrP)アミロイド斑を有し比較的緩徐な進行を示す一群(ブランク型)があることに注目した。その後の共同研究により、ブランク型はPrP遺伝子コドン129がメチオニンホモ接合体のヒトにV2プリオン株が伝播して生じたことが明らかになった。すなわち、プリオン病の表現型は宿主のPrP遺伝子型と伝播するプリオン株の交互作用によって決定される。(2) ヒトにおけるA β のプリオン様伝播: 動物実験では、AD、PD他の神経変性疾患脳に沈着したA β 、タウ、 α シヌクレインなどのタンパク質凝集体を他の個体の脳あるいは末梢に接種することにより、病変が個体間を伝播していることが明らかになっている。ヒト屍体由来成長ホルモン製剤投与例においてA β 病理がヒトからヒトへ伝播している可能性が示され、また、演者らはヒトdCJD脳を解析し異常PrPばかりでなくA β 病理も10年以上の潜伏期間を経てヒトからヒトへ伝播している可能性を示した。さらに、演者や他のグループは、小児期に脳外科手術(硬膜移植の記録のある例とない例を含む)を受け、25~44年後に脳血管にA β が沈着するA β 型脳アミロイドアンギオパチー(CAA)による脳内出血を発症している症例群があることを報告した。すなわち、ヒトにおいて、A β の伝播は病理学的なレベルに留まらず、臨床的にもCAAを発症させていることが考えられ、演者らは「獲得性CAA」という新しい概念を提唱した(2019)。

【略歴】

1980年 東京医科歯科大学医学部卒業。同大学附属病院・関連病院、病理学教室で研修、1984年 同大学院博士課程修了、1985年 浴風会病院内科、1988年 カリフォルニア大学サンディエゴ校フェロー、1990年 東京医科歯科大学神経内科助手、1998年 同 講師、1999年 同 助教授、2000年 金沢大学医学部神経内科教授、2001年 金沢大学大学院医学系研究科 脳医科学専攻 脳病態医学講座 脳老化・神経病態学(神経内科学)教授(2004~2009年 脳医科学専攻長併任)、2008年~ 金沢大学大学院医薬保健学総合研究科 医学専攻 脳老化・神経病態学(脳神経内科学)教授(2014~2016年 金沢大学附属病院副院長併任)。この間、厚生労働省/AMEDのアミロイドーシス、プリオン病、認知症予防・治療法開発等に関する研究班の班長を歴任。

受賞歴: 日本神経病理学会賞(1997)、日本老年医学会・老化および老年医学研究基金・研究助成賞(1998)、日本医師会・研究助成賞(2006)、杉田玄白賞(2018)、日本神経学会賞(2020)、全米医学アカデミー・カタリストアワード(2020)ほか。

5月21日 (金) 13:40 ~ 14:25

第01会場(国立京都国際会館 1F Main Hall)

Chair : Hidehiro Mizusawa

National Center of Neurology and Psychiatry

VPr

21
日プレナ
リ
ー

Transmission of prion and prion-like proteins in humans: an emerging concept of “acquired CAA”

Masahito Yamada

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

Prion disease are transmissible fatal disorders caused by the infectious form of prion protein (PrP^{Sc}). Recent studies have indicated that abnormal proteins accumulated in the neurodegenerative diseases, such as amyloid β -protein ($A\beta$) and tau protein in Alzheimer's disease (AD) and α -synuclein in Parkinson's disease (PD), are also transmissible inter-individually as well as intra-individually with a prion-like mechanism. In this lecture, we discuss about inter-individual transmission of PrP^{Sc} and prion diseases, and then, of $A\beta$ in humans. (1) Transmission of human prion diseases: Prion diseases are transmissible crossing the species barrier; human acquired prion diseases include variant Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) related to bovine spongiform encephalopathy, and iatrogenic CJD related to cadaveric human growth hormone and to cadaveric dura mater grafts. We found that a subset of patients with dura mater graft-associated CJD (dCJD) presented with relatively slow progression and PrP amyloid plaques in the brain (plaque-type dCJD). Then, our collaborative studies revealed that the plaque-type dCJD is caused by transmission of V2 prion strain to individuals with methionine homozygote at codon 129 of the PrP gene, indicating that the phenotype of human prion diseases is determined by interactions between PrP genotypes of the host and prion strains. (2) Prion-like transmission of $A\beta$ in humans: It has been established in experimental settings that pathologies of $A\beta$, tau, α -synuclein, and other proteins accumulated in the brain of AD, PD, and other neurodegenerative diseases are transmissible inter-individually by intracerebral or peripheral inoculation of the pathological aggregates. Human-to-human transmission of $A\beta$ was suggested in recipients of cadaveric human growth hormone. We indicated that $A\beta$ pathology could be transmitted inter-individually 11 or more years after cadaveric dura mater grafting. Furthermore, our and other groups reported early-onset non-genetic cerebral amyloid angiopathy (CAA)-related intracerebral hemorrhages (ICH) in younger patients who had histories of neurosurgery with or without evidence of cadaveric dura mater grafting in childhood; the period from the neurosurgery to onset of CAA-related ICH ranged from 25 to 44 years. Thus, iatrogenic human-to-human $A\beta$ transmission may cause not only $A\beta$ pathology but also clinical onset of CAA after long incubation period. A novel concept of “acquired CAA” (Yamada *et al.* 2019) has emerged.

[Curriculum Vitae]

Dr. Masahito Yamada, MD, PhD, is Professor and Chair in the Department of Neurology and Neurobiology of Aging, Kanazawa University Graduate School of Medical Sciences, and Director of Neurological Clinic, Kanazawa University Hospital, Kanazawa, Japan. Dr. Yamada graduated from Tokyo Medical and Dental University School of Medicine in 1980, and had training in neurology, pathology, and neuroscience in Tokyo Medical and Dental University, its affiliated hospitals, and the University of California at San Diego. He became Associate Professor of Neurology at Tokyo Medical and Dental University in 1999, and Professor of Neurology at Kanazawa University School of Medicine in 2000. His clinical and research interest is in (1) brain aging, dementia, and amyloid (Alzheimer's disease, cerebral amyloid angiopathy, etc.) and (2) infection and immunity of the nervous system (prion diseases, etc.). He has been the Chair of Research Committees on Amyloidosis (2005-2011) and on Prion Diseases (2011-) by the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan. He is also the Chair of Dementia Section in the Japanese Society of Neurology (JSN). He received the Japanese Society of Neuropathology (JSNP) Award (1996), the Sugita Genpaku Award (2018), the JSN Award (2020), the Catalyst Award of the U.S. National Academy of Medicine (NAM) Healthy Longevity Global Grand Challenge (2020), etc.

Plenary Lecture

配信 En

5月20日 (木) 13:10 ~ 13:55

第01会場(国立京都国際会館 1F Main Hall)

Chair : Ryosuke Takahashi

Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine

PL-1

Toward the Mysteries of Sleep

Masashi Yanagisawa

WPI-IIS, University of Tsukuba, Japan



Although sleep is a ubiquitous behavior in animal species with central nervous systems, the neurobiology of sleep remain mysterious. Our discovery of orexin, a hypothalamic neuropeptide involved in the maintenance of wakefulness, has helped reveal neural pathways in the regulation of sleep/wakefulness. Orexin receptor antagonists, which specifically block the endogenous waking system, have been approved as a new drug to treat insomnia. Also, since the sleep disorder narcolepsy-cataplexy is caused by orexin deficiency, orexin receptor agonists are expected to provide mechanistic therapy for narcolepsy; they will likely be also useful for treating excessive sleepiness due to other etiologies.

Despite the fact that the executive neurocircuitry and neurochemistry for sleep/wake switching has been increasingly revealed in recent years, the mechanism for homeostatic regulation of sleep, as well as the neural substrate for "sleepiness" (sleep need), remains unknown. To crack open this black box, we have initiated a large-scale forward genetic screen of sleep/wake phenotype in mice based on true somnographic (EEG/EMG) measurements. We have so far screened >10,000 heterozygous ENU-mutagenized founders and established a number of pedigrees exhibiting heritable and specific sleep/wake abnormalities. By combining linkage analysis and the next-generation whole exome sequencing, we have molecularly identified and verified the causal mutations in several of these pedigrees. Biochemical and neurophysiological analyses of these mutations are underway. Indeed, through a systematic cross-comparison of the Sleepy mutants (with a gain-of-function change in a serine/threonine kinase pathway) and sleep-deprived mice, we have found that the cumulative phosphorylation state of a specific set of mostly synaptic proteins may be the molecular substrate of sleep need.

[Curriculum Vitae]

Masashi Yanagisawa obtained MD (1985) and PhD (1988) degrees from University of Tsukuba with his discovery of endothelin. He started his own lab in 1991 as an HHMI Investigator at University of Texas Southwestern Medical Center, where he discovered orexin and stayed for 24 years. He started his current lab back in Tsukuba in 2010 funded by the FIRST program from MEXT, and established WPI-IIS in 2012. He is a member of US National Academy (2003); his awards include the Medal with Purple Ribbon (2016), Asahi Prize, Keio Medical Science Prize (2018), and the Person of Cultural Merit (2019).

Semi-Plenary Lecture 01

配信 En

5月20日 (木) 15:15 ~ 16:00

第04会場(国立京都国際会館 2F Room A)

Chair : Koji Yamanaka

Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya University

20
日プレナ
リ
ー

SPL-01-1

The Therapeutic Landscape for Amyotrophic Lateral Sclerosis

Lucie Bruijn

Translational Medicine, Novartis Gene Therapies, UK



There has been significant advances in the genetics of ALS over the past decade. This has led to advances in our understanding of disease mechanisms and the complexity of ALS. There is a growing number of potential targets for therapy development and interventions that can be considered in ALS. Furthermore significant advances in tools and technology have escalated opportunities in this field. The development of induced pluripotent stem cells from patients carrying specific gene mutations has provided improved in vitro systems to better understand the underlying biology of the disease and relevance for patients. In addition, the exciting development of antisense technology and gene therapy for ALS provides greater confidence that meaningful therapies with a significant impact on survival are within reach. Although the genes identified account for only a proportion of all patients, risk factor genes such as Ataxin-1 and Stathmin 2 may be associated with a larger number of patients. In addition, TDP43, a protein abnormally accumulated in ALS, is present in those patients carrying the known genes causing disease as well as those negative for any of these mutations, providing an attractive target for drug development. The disease process involves multiple cell types and pathways requiring consideration of a combination of therapies. In order to identify the best possible treatment approaches and get as many new therapies to market, innovative clinical trial design is required. Recently platform trials were established to more rapidly identify therapeutic candidates by enabling multiple treatment approaches to be tested at once. In addition to clinical trial design, the development of relevant biomarkers for target engagement and disease progression is essential. ALS worldwide has benefited from increased academic-industry collaborations and an engaged patient community. Close collaboration amongst all stakeholders will ensure the timely approval of novel therapies.

[Curriculum Vitae]

I have worked in the neurodegenerative field for the past 30 years. After completing a Pharmacology Degree, I pursued a career in neuroscience at the University of London, UK. During my post-doctoral fellowship, I developed a SOD1 mouse model of Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) which demonstrated that protein aggregation is a prominent feature in human disease. This has led to the development of multiple therapeutic strategies focused on protein aggregation and more importantly formed the basis of the use of antisense technology to lower SOD1 protein. As Chief Scientist for The ALS Association I built a translational program bridging the gap between industry and academia, establishing initiatives for drug development, clinical trials and biomarkers. I worked closely with the FDA in establishing the FDA guidelines for ALS. These initiatives led to the development of the first antisense therapy for neurodegenerative diseases. As Scientific Advisory to the Healey Center at MGH, I helped establish the first platform trials in ALS. As advisor to the Dementia Discovery Fund I supported the first investments for drug development in ALS. In my current role at Novartis I work in the Gene therapy translational medicine team to develop gene therapy strategies for ALS.

Semi-Plenary Lecture 02

配信 En

5月21日 (金) 13:40 ~ 14:25

第04会場(国立京都国際会館 2F Room A)

Chair : Mitsutoshi Yamamoto
Takamatsu Neurology Clinic

SPL-02-1

Parkinson's disease - from a street view to disease modification

Werner H. Poewe

Dept of Neurology, Medical University of Innsbruck, Austria



When first described more than 200 years ago the diagnosis of what we now call Parkinson's Disease (PD) was solely based on astute clinical observation. It took another century to recognise the underlying pathology and the first breakthrough in PD therapy was only made possible through the discovery of the neurotransmitter role of dopamine and the finding of striatal dopamine deficiency in the parkinsonian brain. Dopamine replacement with L-Dopa has remained the cornerstone of symptomatic PD drug therapy until today and multiple refinements of this general pharmacological approach have increased the degree and duration of benefit patients can expect from drug therapy and DBS offers relief to those with refractory L-Dopa related motor complications.

In parallel to advances in the treatment of PD, the diagnostic process has evolved to include neuroimaging probes of nigro-striatal dopaminergic function and an increasing number of MR-based imaging features as well as genetic and other molecular markers, which has led to earlier diagnosis and increased diagnostic accuracy.

Future developments in the diagnosis of PD will be driven by novel imaging, tissue and fluid biomarkers, which will enable the detection of prodromal disease stages and the identification of disease subtypes. Based on research into the genetic architecture of PD multiple pathogenetic pathways and novel targets for disease modifying therapies have been identified over the last 20 years and have fuelled an impressive pipeline of drugs in development. Future neurologists will be able to identify both subjects at risk for PD or those in pre-clinical disease stages, PD will no longer viewed as a single entity and treatments will be increasingly personalized. The combined effects of pre-clinical diagnosis and personalized disease-modifying therapies will dramatically change the long-term outcome of PD.

[Curriculum Vitae]

Werner Poewe is Professor Emeritus and Past Chair of the Dept. of Neurology, Medical University Innsbruck, Austria. Following his specialty fellowship at the Dept of Neurology and Psychiatry at Innsbruck University (1977-84), he was a British Council Research Fellow to Drs Stern and Lees at University College and Middlesex Hospital London UK and subsequently held a position as Assistant Professor in the Department of Neurology in Innsbruck. In 1990 he was appointed Full Professor of Neurology at the Virchow Hospital of the Free University of Berlin and in 1995 took over the Chair of Neurology at the Dept of Neurology in Innsbruck. He retired from the position of department director in October 2019. His further leadership roles include President of the International Movement Disorder Society (MDS) (2000-2002), President of the Austrian Neurological Society (2002-2004) and Austrian Parkinson's Disease Society (President 1996 - 2009) and Chair of the MDS - European Section (2012-2013). His research interests include Clinical trials in PD, atypical parkinsonism, dystonia & other Movement disorders as well as the diagnosis, imaging and other biomarkers of PD and Movement Disorders and sleep. WP has authored and co-authored 800 articles listed in PubMed with > 80.000 citations (H-Index 141).

Semi-Plenary Lecture 03

配信 En

5月21日 (金) 13:40 ~ 14:25

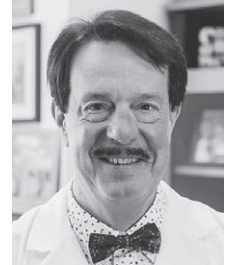
第05会場(国立京都国際会館 2F Room B-1)

Chair : Osamu Onodera

Brain Research Institute, Niigata University

SPL-03-1

APOE4-associated cognitive impairment: the role of blood-brain barrier dysfunction

21
日

プレナリー

Berislav Zlokovic

Department of Physiology and Neuroscience, Zilkha Neurogenetic Institute, Keck School of Medicine, University of Southern California, USA

Apolipoprotein E4 (*APOE4*), the main susceptibility gene for Alzheimer's disease (AD), accelerates vascular dysfunction, amyloid- β and tau pathology, neurodegenerative disorder, and dementia in AD. How different pathologies relate to each other to confer *APOE4*-associated cognitive impairment remains an area of intensive research. Here, I will review 1) the role of blood-brain barrier (BBB) breakdown in development of early human cognitive dysfunction and *APOE4*-associated cognitive decline and relationship with amyloid- β and tau biomarkers; 2) mechanisms of *APOE4*-mediated BBB disruption at the molecular and cellular level and relationship with synaptic and neuronal dysfunction and cognitive deficits; and 3) potential therapeutic targets at the BBB.

【Curriculum Vitae】

Berislav Zlokovic, MD, PhD is the director of the Zilkha Neurogenetic Institute, Professor and Chair of the Department of Physiology & Neuroscience at the Keck School of Medicine, and Professor of Biology at Dornsife College of Letters, Arts and Sciences. Zlokovic studies the role of brain microcirculation, and blood-brain barrier (BBB) in health and disease. Using animal models and studying human brain he has pioneered the neurovascular concept of Alzheimer's disease. He showed that BBB breakdown can accumulate before neuronal and synaptic loss leading to neurodegeneration, and is an early biomarker of human cognitive dysfunction. His findings contributed to Phase 2/3 trials for Alzheimer's and stroke. According to Thomson Reuters/Clarivate Analytics Zlokovic is ranked in top one percent of the most-cited authors in the neurosciences and behavioral sciences for 18 consecutive years. He received the MetLife Award for Medical Research, the Potamkin Prize from the American Academy of Neurology, the MERIT Award from NIA, the Javits Award from NINDS, and 2019 USC Associates Award for Creativity in Research and Scholarship. Zlokovic is a member of the AAAS and the European Academy of Sciences. He co-founded ZZ Biotech, a biotechnology company dedicated to developing new treatments for stroke and CNS disorders.

特別講演 01

配信 En

5月21日 (金) 14:40 ~ 15:25

第04会場(国立京都国際会館 2F Room A)

Chair : Masahito Yamada

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

SL-01-1

Cerebral Amyloid Angiopathy and Alzheimer Disease: One Peptide, Two Pathways

Steven M. Greenberg

Department of Neurology, Massachusetts General Hospital / Harvard Medical School, USA



The shared role of β -amyloid peptide ($A\beta$) deposition in cerebral amyloid angiopathy (CAA) and Alzheimer disease (AD) provides arguably the clearest instance of crosstalk between neurodegenerative and cerebrovascular processes. The pathogenic pathways of CAA and AD intersect at the level of β -amyloid generation, circulation within the interstitial fluid and perivascular drainage pathways, and brain clearance, then diverge in their mechanisms of brain injury, neuroimaging manifestations, and clinical presentations. I will review the evidence and pathogenic implications of interactions between CAA and AD. Both pathologies appear driven by impaired amyloid clearance, creating conditions for a self-reinforcing cycle of increased vascular amyloid, reduced perivascular clearance, and further CAA and AD progression. Despite the close relationship between vascular and plaque $A\beta$ deposition, several factors appear to favor one relative to the other such as the peptide's carboxy-terminal site and particular co-deposited proteins. The amyloid-related imaging abnormalities noted in anti-amyloid immunotherapy trials are another focus of likely intersection between CAA and AD, possibly representing both overload of perivascular clearance and effects of removing amyloid from CAA-positive vessels. The intersections between CAA and AD point to the potentially key role of improving vascular function for treatment of both diseases and to next steps towards identifying therapies.

【Curriculum Vitae】

Dr. Steven M. Greenberg is Professor of Neurology at Harvard Medical School, Vice Chair of Neurology, and holds the John J Conway Endowed Chair in Neurology at Massachusetts General Hospital. Under Dr. Greenberg's leadership, the MGH Hemorrhagic Stroke Research Program has become internationally recognized for ground-breaking studies on the causes, diagnosis, and treatment of the major small vessel disease cerebral amyloid angiopathy (CAA). Among Dr. Greenberg's milestones in the CAA field have been developing and validating the widely adopted Boston Criteria, applying amyloid imaging to CAA detection, characterizing the syndrome of CAA-related inflammation, and designing the foundation for the first CAA immunotherapy treatment trial. Dr. Greenberg is also a leader in the broader stroke and vascular cognitive impairment fields, receiving the 2017 AHA Feinberg Award and serving as PI of the NIH-funded MarkVCID consortium for biomarkers of vascular cognitive impairment, co-PI of the NIH-funded DISCOVERY network for post-stroke cognitive impairment and dementia, and multiple additional national bodies. Among Dr. Greenberg's >300 original reports and >90 review articles/chapters are authoritative review publications in *Lancet Neurology* on microbleeds (2009), microinfarcts (2012), and outcome markers for CAA trials (2014) and in *Nature Review Neurology* on the relationship between CAA and Alzheimer disease (2020).

特別講演 02

配信 Jp

5月22日(土) 9:15 ~ 10:00

第01会場(国立京都国際会館 1F Main Hall)

座長：葛谷 聡 京都大学大学院医学研究科臨床神経学

SL-02-1

世界で1兆円売り上げた日本人発明家のイノベーション戦略

上野 隆司

医薬発明家、医師、医学博士、薬学博士、京都大学大学院医学研究科特任教授

22
日プレナ
リ

1980年代初頭、脳内でできるプロスタグランジンという生理活性物質が、睡眠や体温、痛みの調節に関わっていることを世界で初めて突き止めた。その後、当時プロスタグランジンが代謝されてできた不活性な物質と考えられていた代謝産物から新たな生理活性を有効に発揮する全く新しい機能性脂肪酸プロストンを独自に発見、これまでに神経細胞の修復や眼血流を増やすBK Channel Activatorの緑内障治療点眼薬レスキュラと、腸液の分泌を増やすと共に傷ついた腸内環境を改善するClC-2 Chloride Channel Openerの慢性便秘症治療薬アミティーザという全く新しい作用メカニズムを有する2つの新薬を創製した。この2つの新薬の全世界の売上は2020年現在累計1兆円を超えている。

Discovery Researchには2つのアプローチがあり、1つは事実を積み重ねて這うように進む方法、もう1つは仮説を交えて跳ねるように論理を展開する方法です。

プロストンの発見はまさにこの跳ねるように論理を展開した末にあった。実際にその物質がまだ発見されていなくても、「こんなものがあつたらうまくいくはずだ」と仮説を立てながら実験を繰り返していく。特に医薬品のような競争の激しい世界では、開発のスピードが重要です。

現在、京都大学大学院医学研究科に産学共同講座「認知症制御学講座」が設置され、未だ治療法や予防法の限られているアルツハイマー病などの加齢性神経疾患に対し、私が共同創業したVLPセラピューティクス(米)が新規に見出したワクチン技術(特許済)を使って治療や予防を目指している。アルツハイマー病の発症から重症化に至る段階を三つに分け、3種類の新規ワクチンを「三本の矢」と名付けて研究している(実験結果の一部は、同講座後藤が発表)。

また日本医療研究開発機構(AMED)が公募した、令和2年度「新型コロナウイルス感染症(COVID-19)に対するワクチン開発」に、VLPセラピューティクスの日本法人が採択された。自己増殖RNAを用いることで少量接種でも高い効果を発揮し、副作用リスクの低減や一部の遺伝子変異にも対応できる第二世代COVID-19ワクチンの開発を進めている。

私の講演では、これまでに世界で1兆円売り上げた2つの新薬をいかに発見、研究・開発、上梓したかをお話するとともに、現在行っているアルツハイマー病などの加齢性神経疾患のための革新的なワクチン新薬の研究「三本の矢」についても紹介する。

【略歴】

1980年代に新技術開発事業団早石生物情報伝達プロジェクト・伝達物質研究グループのリーダーとして活躍した後、独自に新しい機能性脂肪酸を発見しプロストンと名づけ、そこから全く新しい作用メカニズムを有する新薬を二つ生み出した。1989年に日本で設立したアールテック・ウエノはジャスダック上場、1996年に拠点を米国に移し設立したスキャンポ・ファーマシューティカルズはナスダック上場、この間、創製した緑内障治療点眼薬レスキュラと、慢性便秘症治療薬アミティーザの全世界の売上は、2020年現在累計1兆円を超えている。現在、感染症・治療用ワクチンの研究開発を行うVLPセラピューティクス(米国)の共同創業者であるほか、Cyn-K LLC(米国)の創業者でもある。

機能性脂肪酸の第一人者として100報以上の論文を医学・科学雑誌に発表、世界中で延べ1000件近い特許を取得している。

主な受賞歴は、日経ビジネス日本イノベーター大賞優秀賞受賞(2006年)、Ernst and Young Entrepreneur of the Year Award for the Greater Washington Area in the Life Sciences Category(2006年)、American Gastroenterological Associationの名誉会員受賞等がある。

日本神経学会 2020 年度学会賞受賞者講演

配信 Jp

5月20日(木) 15:15 ~ 16:00

第01会場(国立京都国際会館 1F Main Hall)

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 京都大学大学院医学研究科臨床神経学

AW-1

筋強直性ジストロフィーの病態解明と治療開発(学術研究部門)

中森 雅之

大阪大学 医学系研究科 神経内科学



筋強直性ジストロフィー(DM)は、筋強直や進行性筋萎縮などの骨格筋症状だけでなく、心伝導障害、認知機能障害、内分泌機能障害など、多彩な全身症状を呈する疾患である。DMの原因はDMPK遺伝子非翻訳領域のCTG繰り返し配列の異常伸長であり、そこから転写される異常RNAがスプライシング制御因子を凝集することで、広汎なスプライシング調節異常が引き起こされる。われわれは、筋小胞体Ca²⁺ポンプや筋細胞骨格蛋白、イオンチャネルなど、DMの様々な症状につながるスプライシング異常を多数見出してきた。また、これらスプライシング異常を治療薬の効果判定に資するバイオマーカーとして確立した。さらに、重症型DMでのインターロイキン6異常活性化による異常RNA産生亢進機構なども明らかにした。こうして解明されたDMの病態を対象とした治療研究もすすめ、異常RNAを分解する核酸医薬を開発し、この成果は米国での第二相治験につながった。また、ペンタミジン誘導体やイソキノリン誘導体など、異常RNAの毒性を低減する低分子化合物を数多く見出すなど、新薬の開発も進めている。このほか、ドラッグリポジショニングスクリーニングにより同定したエリスロマイシンの有用性検証のため、スプライシングバイオマーカーを有効性評価指標として、現在医師主導治験を行っている。ほかにも、DMだけでなくハンチントン病や遺伝性脊髄小脳失調症などCTG・CAG繰り返し配列の異常伸長が原因となるリピート病全般において、リピート伸長機構の解明とこれを制御する治療法の開発もすすめている。これまでにリピート転写時のR-loop形成を契機とするCTG・CAGリピート伸長機構を明らかにしたほか、リピート伸長を誘導するDNAミスマッチ修復蛋白を同定した。さらにはR-loop形成を抑制する核酸医薬によりリピート伸長を抑制する治療アプローチを開発したほか、リピート病の根源的な原因である異常伸長リピートの短縮を誘導する核酸標的的低分子も見出している。DMを始めとする難病ばかりのリピート病における根本的治療の早期確立を目指し、今後も研究を進めていきたい。

【略歴】

1999年	大阪大学医学部 卒業
1999-2003年	大阪大学医学部附属病院、大阪厚生年金病院、国立療養所刀根山病院で研修
2007年	大阪大学大学院 医学系研究科 神経内科学 博士課程修了
2007年	ロチェスター大学(米国) 神経学 博士研究員
2012年	大阪大学医学部附属病院 神経内科 医員
2013年	大阪大学大学院 医学系研究科 神経内科学 特任助教
2016年	大阪大学大学院 医学系研究科 神経内科学 助教
2020年	大阪大学大学院 医学系研究科 神経内科学 特任准教授(現在に至る)

資格

総合内科専門医、神経内科専門医・指導医、臨床遺伝専門医

受賞

2014年	大阪大学総長奨励賞(研究部門)
2015年	大阪大学総長奨励賞(研究部門)
2018年	日本神経治療学会賞(神経治療学術賞)
2020年	日本神経学会賞(学術研究部門)

日本神経学会 2020 年度学会賞受賞者講演

配信 Jp

5月20日(木) 15:15 ~ 16:00

第01会場(国立京都国際会館 1F Main Hall)

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 京都大学大学院医学研究科臨床神経学

AW-2

ミトコンドリア病MELASの脳卒中様発作に対する
タウリン療法(診療／教育部門)

砂田 芳秀

川崎医科大学病院 神経内科学教室

20
日プレナ
リー

MELASはミトコンドリア脳筋症の中では最も頻度の高い疾患であり、臨床的には低身長、筋萎縮、難聴、乳酸アシドーシスなどミトコンドリア病に共通した症状に加え、頭痛、てんかん発作、脳卒中様発作などの中枢神経症状を特徴とする。MELASの自然歴研究では、反復する脳卒中様発作により神経徴候が不可逆的に進行し診断後7.3年以内に20.8%が死亡、神経徴候発症からの平均余命が16.9年、脳卒中様発作は死亡に対する唯一の独立した危険因子である。MELASの約80%はミトコンドリアDNAのtRNA^{Leu(UUR)}コード領域の点変異3243A>Gに起因する。tRNAのアンチコドンやその近傍塩基の化学修飾はコドンの正確な翻訳に重要な役割を果たすが、tRNA^{Leu(UUR)}の場合、この変異によりアンチコドン一文字目のタウリン修飾が欠損し、wobble塩基を含むUUGコドンの翻訳が障害される。このためND6などの呼吸鎖酵素蛋白の合成が低下しミトコンドリア機能不全が惹起される。

MELASの変異ミトコンドリアを持つサイブリッド細胞にタウリンを添加するとミトコンドリア機能(ミトコンドリア膜電位および酸素消費速度)が改善し、高用量のタウリン内服(12g/日)により2例のMELAS患者で9年間にわたり脳卒中様発作が抑制された。こうした非臨床および臨床試験成績に基づいて、タウリン補充療法のMELAS脳卒中様発作に対する再発抑制効果と安全性を検証する目的で、医師主導による多施設・オープン・第3相治験を実施した。1年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。末梢血白血球のミトコンドリア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。重篤な副作用もなく、有効性と安全性が示されたことから、2019年2月タウリンに「MELASにおける脳卒中様発作の抑制」という適用追加が薬事承認された。本治験の実施および承認薬検討会議への要望書提出に日本神経学会の全面的な協力をいただいたことに深謝する。

【略歴】

1983年 岡山大学医学部医学科卒業
1983年 国立病院医療センター内科研修医
1985年 国立病院医療センター神経内科レジデント
1988年 東京大学医学部脳神経内科医員
1993年 米国アイオワ大学ハワード・ヒューズ医学研究所留学
1996年 帝京大学医学部神経内科講師
1999年 川崎医科大学神経内科学教授
2009年 川崎医科大学副学長
現在に至る

日本神経学会 2020 年度学会賞受賞者講演

配信 Jp

5月20日 (木) 15:15 ~ 16:00

第01会場(国立京都国際会館 1F Main Hall)

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 京都大学大学院医学研究科臨床神経学

AW-3

認知症地域コホートと認知症プロフェッショナル育成プログラムの構築と展開 (診療／教育部門)

山田 正仁

金沢大学大学院脳老化・神経病態学 (脳神経内科学)



社会の超高齢化に伴い認知症の人は急増している。受賞テーマの「認知症地域コホートと認知症プロフェッショナル育成プログラムの構築と展開」は、それに取り組む基盤を形成するものである。

能登の七尾市中島町での認知症地域コホート研究 (「なかじまプロジェクト」) は、認知症の早期発見・予防を目的に2001年から計画し、2006年から調査を開始し継続している。調査では60歳以上の住民の90数%、すなわちほとんど全ての方にご参加いただいております、その信頼性の高いデータは国の「認知症施策推進大綱」(2019) 策定の基礎の1つとなった。本コホート研究は、2016年より開始された全国8地域よりなる、日本医療研究開発機構 (AMED) の大規模認知症コホート研究 (JPSC-AD) に発展している。本コホートでは、認知症の早期発見 (発症前を含む) と予防に向けた研究と人材育成を行ってきた。早期発見については、MRI・PETによる画像研究、脳磁図を用いた脳機能研究を実施してきた。予防については、生活習慣、特に食品摂取に焦点を当て、①認知症防御因子を当地域コホート研究で見出し、②Alzheimer病 (AD) 実験モデルでその効果や作用機序を解明し、さらに③地域で認知症予防効果を検証するという戦略で研究を展開してきた。その結果、食品ポリフェノールを用いた予防研究は、ADに対する臨床試験等を経て、非認知症高齢者に対する予防介入研究を実施中である。さらに、本コホートで見出した認知症/ADの遺伝的リスクを低減する可能性がある食品因子を起点にAMEDで認知症予防法開発研究 (D-AGE) を展開している。

認知症プロフェッショナルの育成プログラム (「認プロ」) は、文部科学省の支援を得て北陸の4大学とその関連病院が中心となって2014年にスタートした。本事業を推進する組織として事業推進委員会、教務委員会、運営協議会、外部有識者によるアドバイザーボードを設置し、プロフェッショナル科目 (eラーニング)、ウェブ上でのデメンシアカンファレンス (症例検討会、毎月開催) やデメンシアセミナーを配信している。2020年11月末までに約2,300名の医師や看護・介護関係者などが北陸のみならず全国各地から参加している。「認プロ」を通して、認知症の専門家ばかりでなく、認知症診療・ケアに大切な専門診療科間連携、多職種間連携、地域連携が育っている。

【略歴】

1980年 東京医科歯科大学医学部卒業。同大学附属病院・関連病院、病理学教室で研修、1984年 同大学院博士課程修了、1985年 浴風会病院内科、1988年 カリフォルニア大学サンディエゴ校フェロー、1990年 東京医科歯科大学神経内科助手、1998年 同 講師、1999年 同 助教授、2000年 金沢大学医学部神経内科教授、2001年 金沢大学大学院医学系研究科 脳医科学専攻 脳病態医学講座 脳老化・神経病態学 (神経内科学) 教授 (2004~2009年 脳医科学専攻長併任)、2008年~ 金沢大学大学院医薬保健学総合研究科 医学専攻 脳老化・神経病態学 (脳神経内科学) 教授 (2014~2016年 金沢大学附属病院副院長併任)。この間、厚生労働省/AMEDのアミロイドーシス、プリオン病、認知症予防・治療法開発等に関する研究班の班長を歴任。

受賞歴：日本神経病理学会賞 (1997)、日本老年医学会・老化および老年医学研究基金・研究助成賞 (1998)、日本医師会・研究助成賞 (2006)、杉田玄白賞 (2018)、日本神経学会賞 (2020)、全米医学アカデミー・カタリストアワード (2020) ほか。

Neuroscience Frontier Symposium

Neuroscience Frontier Symposium 01

配信 En

5月19日(水) 14:15 ~ 16:15

第04会場(国立京都国際会館 2F Room A)

Coevolution of multimodal neuroimaging and biomarkers

Chairs : Makoto Higuchi

National Institutes for Quantum and
Radiological Science and Technology

Takashi Hanakawa

Department of Integrated Neuroanatomy
and Neuroimaging, Kyoto University
Graduate School of Medicine

《Objective》

This symposium is focused on parallel and synergistic evolutions of diverse imaging modalities and biofluid analyses towards the establishment of biomarkers for Alzheimer's and Parkinson's diseases and allied neurodegenerative disorders. Recent advances of PET and MRI technologies have allowed diagnostic and therapeutic evaluations of brain functions and pathologies as a clinical workup, while measurements of disease-associated molecules in blood and CSF potentially offer cost-effective tests for mass screening of elderly populations. Moreover, different imaging modalities, along with neurophysiological examinations, play complementary roles in the clinical assessment of these illnesses, conjunctively covering multiple aspects of the neurofunctional and neuropathological phenotypes. The session is accordingly aimed to exchange scientific information on how the coevolution of distinct imaging and other assaying modalities could be made for the construction of next-generation diagnostic workflows.

NFS-01-1 Precision measurement of fluid biomarkers for the multicenter imaging cohort study (MABB)

○ Takahiko Tokuda¹, Multicenter Alliance for Brain Biomarkers²

¹ Department of Functional Brain Imaging Research, National Institute of Radiological Sciences, National Institutes for Quantum and Radiological Science and Technology, Japan, ² The Multicenter Alliance for Brain Biomarkers

There is still a substantial unmet need for less invasive and lower-cost molecular biomarkers, namely blood-based biomarkers, for the diagnosis and stratification of patients with dementia including Alzheimer's disease (AD). We developed the world's first immunoassay to quantify plasma tau phosphorylated at threonine 181 (p-tau181) in 2017 by using an ultrasensitive digital array technology (Simoa system, Quanterix, USA). With this original assay, we reported that the plasma levels of p-tau181 were significantly higher in AD patients than those in the controls. Our study suggested that plasma p-tau181 is a promising blood biomarker for brain AD pathology. After our study, substantial evidence of the usefulness of plasma p-tau assays in the diagnosis of AD has been accumulating internationally. Now, we are developing other blood biomarkers for AD, such as Aβ42/40 and neurofilament light (NfL) as well as those for other dementing diseases, such as TDP-43 and α-synuclein.

Furthermore, in order to validate the usefulness of those blood-based biomarkers, it is essential that we should collect large-scale blood samples obtained from patients with a highly reliable diagnosis of underlying diseases. Such a "reliable diagnosis" used to mean the pathological diagnosis of the patients, but now neuroimaging techniques, such as PET imaging, of pathognomonic accumulation of abnormal protein aggregates can be a substitute for the pathological diagnosis. From this recognition, we have just launched the Multicenter Alliance for Brain Biomarkers (MABB) in August 2020. Now 11 institutes including QST have joined the MABB and started to enroll patients with cognitive impairment and controls to collect both PET imaging data and blood samples.

In this talk, I will present our results regarding blood-based biomarkers for AD and neurodegenerative diseases, and introduce the MABB cohort.

【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.
2014-2020.3: Professor, Dept. of Molecular Pathobiology of Brain Diseases, KPUM
2020.4-: Medical director, Department of Functional Brain Imaging Research, National Institutes for Quantum and Radiological Science and Technology (QST)

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

Neuroscience Frontier Symposium 01

配信 En

5月19日(水) 14:15 ~ 16:15

第04会場(国立京都国際会館 2F Room A)

NFS-01-2 Dissecting pathophysiology of Parkinson's disease with multimodal neuroimaging



○ Nobukatsu Sawamoto

Department of Human Health Sciences, Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan

Clinical picture of Parkinson disease (PD) is now recognized as heterogeneous, reflecting pathology in extensive regions of the nervous system. The classical motor features of parkinsonism deteriorate quicker in early stages, paralleled by loss of dopaminergic terminal activity in the striatum measured with PET/SPECT. The motor symptoms aggravate slower in advanced stages, concurrently with decline of dopamine neurons in the substantia nigra as shown by neuromelanin MRI. Cognitive deficits occur frequently in patients with PD even at the earliest stage of the motor symptom onset and degree of the deficits do not necessarily correlate with severity of parkinsonism. Widespread posterior cortical thinning observed with structural MRI was likely to precede cognitive symptoms, and cortical thinning extended to frontal and anterior-temporal lobe when the symptoms were detected. Memory impairment in patients with PD was one of the major cognitive symptoms, and the clinical characteristics of memory difficulty in PD were different from that in Alzheimer disease. Memory impairment in PD was associated with atrophy of the nucleus basalis of Mynert and medial temporal lobe even when amyloid PET was negative. Since PD is complex in its clinical expression, multiple biomarkers of motor and non-motor symptoms are required to detect occurrence and progression of clinical features, which lead to a better understating of the pathophysiology and new ways for the development of disease-modifying therapies.

[Curriculum Vitae]

1994-1995: Resident, Department of Neurology, Kyoto University Hospital
 2001: Ph.D., Kyoto University Graduate School of Medicine
 2001-2004: Clinical Fellow, PET Neurology Group, MRC Clinical Sciences Centre, Faculty of Medicine, Imperial College, Hammersmith Hospital, London, UK
 2008-2012: Assistant Professor, Human Brain Research Center, Kyoto University Graduate School of Medicine
 2012-2013: Assistant Professor, Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine
 2013-2015: Lecturer, Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine
 2015-: Professor, Department of Human Health Sciences, Kyoto University Graduate School of Medicine

NFS-01-3 Coevolution of neurophysiology, neuroimaging and CSF biomarkers in early staged Alzheimer's disease

○ Takenobu Murakami^{1,2},
Yoshikazu Ugawa³

¹ Division of Neurology, Department of Brain and Neurosciences, Faculty of Medicine, Tottori University, Japan, ² Department of Neurology, Faculty of Medicine, Fukushima Medical University, Japan, ³ Department of Human Neurophysiology, Faculty of Medicine, Fukushima Medical University

Amyloid cascade is recognized as one of the most potent hypotheses for Alzheimer's disease (AD). Amyloid positron emission tomography (PET) and measurement of amyloid-beta protein (A β) in cerebrospinal fluid (CSF) have been established for diagnosing early and preclinical stages of AD. Accumulation of A β 42 impairs long-term potentiation (LTP) in the mouse hippocampus. Here, we study the relationship between amyloid biomarkers and impairment of synaptic plasticity using transcranial magnetic stimulation (TMS) in the early staged dementia.

Nine patients with early AD, 9 amnesic mild cognitive impairment, and 12 age-matched normal subjects participated in this study. The cognitive function was evaluated with standard neuropsychological tests. We performed amyloid PET with ¹¹C-Pittsburg compound-B to evaluate deposition of amyloid senile plaques in the brain. A β -ratio (A β 40/42) was measured in CSF from all the participants. We used a repetitive TMS protocol (quadripulse stimulation: QPS) with interstimulus intervals of 5ms (QPS5), which can elicit LTP-like plasticity. We applied QPS5 over the left primary motor cortical hand area. Motor evoked potentials (MEP) were recorded from the right first-dorsal interosseous muscle before and after QPS.

QPS5 successfully induced LTP-like plasticity in patients with low A β -ratio in CSF and negative amyloid PET imaging. In contrast, patients with high A β -ratio and positive amyloid PET had no LTP-like plasticity. Regression analysis revealed that the degree of induced plasticity had negative correlations with A β -ratio in CSF and amyloid deposition in precuneus and posterior cingulate cortex. MEP changes positively correlated with neuropsychological scores.

The present findings suggest that amyloid pathology is associated with the impairment of LTP-like synaptic plasticity in humans. TMS-induced plasticity may serve as a new biomarker for early diagnosis of AD by detecting synaptic dysfunction.

[Curriculum Vitae]

2021-Present: Assistant Professor, Division of Neurology, Department of Brain and Neurosciences, Faculty of Medicine, Tottori University
 2019-20: Chief Physician, Tottori Prefectural Kousei Hospital, Tottori
 2015-16: Assistant Professor, Advanced Clinical Research Center, Fukushima Global Medical Science Center, Fukushima Medical University
 2012-19: Assistant Professor, Department of Neurology, Faculty of Medicine, Fukushima Medical University
 2009-11: Postdoctoral Research Fellow, Department of Neurology, J.W. Goethe-University, Frankfurt am Main, Germany
 2008: Staff Physician, Shimane Prefectural Central Hospital
 2005-8: Staff Physician, Department of Neurology, Institute of Neurological Sciences, Faculty of Medicine, Tottori University
 2004-5: Staff Physician, Tottori Prefectural Kousei Hospital
 2002-4: Resident, Tottori Prefectural Central Hospital
 2002: Resident, Department of Neurology, Institute of Neurological Sciences, Faculty of Medicine, Tottori University

Neuroscience Frontier Symposium 01

配信 En

5月19日(水) 14:15 ~ 16:15

第04会場(国立京都国際会館 2F Room A)

NFS-01-4 Tau imaging in typical and atypical Alzheimers disease

○ Pedro Rosa-Neto^{1,2}¹ McGill University, Canada, ² McGill Centre for Studies in Aging, Canada

It is expected that tau imaging will provide a framework for staging and predict Alzheimers disease progression. However, the off-target binding typically present in the first generation of tau imaging agents and the low tissue concentrations of tau typical from early Braak stages constitute a challenge for quantifying Alzheimers disease early pathophysiological phases. In fact, post-mortem Braak staging proposes that tau neurofibrillary tangle accumulation follows a stereotypical sequential pattern, beginning in the transentorhinal, spreading through the temporal, and then extra-temporal association and primary sensory cortices. Braak staging provides an index of disease progression and has therefore been incorporated as a core neuropathological criterion for diagnosing Alzheimer's disease. This talk will discuss sub-nanomolar imaging agents' role in identifying individuals in the early stages of tau accumulation. We demonstrated these properties in a cohort of 301 individuals. Participants had imaging amyloid-beta PET with 18F-NAV4694 and neurofibrillary tangles PET with 18F MK6240. Our results highlight that the hierarchical 6-stage Braak model using the sub-nanomolar agent provides a robust index of tau deposition and disease status in living humans. Tau positron emission tomography Braak staging using sub-nanomolar affinity tracers can be incorporated in the diagnosis and staging of living patients with Alzheimers disease.

[Curriculum Vitae]

Dr. Pedro Rosa-Neto MD (Federal University Rio Grande do Sul, Brazil), Ph.D. (Aarhus University PET Centre, Denmark) is a professor of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry at McGill University, affiliated to the Douglas Research Centre. He is a Fonds de Recherche Santé - Québec Senior Scholar. He is the Chair and National Coordinator of PET of the CIHR-Canadian Consortium on Neurodegeneration in Aging (CCNA) and vice-chair of the CCNA team 2 'Inflammation and Trophic Factor deregulation in Alzheimer's disease. Dr. Rosa-Neto directs the McGill University Research Centre for Studies in Aging and the laboratory for translational neuroimaging. Dr. Rosa-Neto's research focuses on methodological aspects of amyloid, tau and neuroinflammation imaging in the context of clinical trials.

NFS-01-5 Multimodal Database for Parkinson Disease in China



○ Tao Wu

Capital Medical University, China

There is no reliable biomarker of early diagnosis or progression in Parkinson's disease (PD). China has the largest PD population. However, the efforts and contributions of Chinese researchers in this area remain limited. To utilize the resources optimally, the National Clinical Research Center on Geriatric Disorders at Xuanwu hospital has initiated CHINA (China Initiative on Neurodegeneration and Aging) project since 2018. The first phase of CHINA project targets for collecting clinical research data of 50,000 neurodegenerative subjects from over 100 hospitals in China with longitudinal clinical records, images, bio tissues, and genomics. Multimodal images (including structural, diffusion, iron, neuromelanin and functional MRI, and PET data) are collected on cohorts of PD, parkinsonism, LRRK2 and RBD. CHINA platform provides users automatic processing pipelines for MRI, PET, and genomics data, AI tools for data analysis, and multi-center study management. CHINA database will help develop imaging biomarkers for diagnosis, progression, and early warning and understand neural mechanisms of PD.

[Curriculum Vitae]

Dr. Wu is a professor in the National Clinical Research Center on Geriatric Disorders, Xuanwu hospital. He is the director of Division of Parkinson's Disease Imaging Research. He obtained his MD from Tianjin Medical University in 1995 and became a neurologist. He later received post-graduate training on clinical neurophysiology at George-August University, Goettingen, Germany, and completed his clinical fellowship at Human Motor Control Section, Medical Neurology Branch, National Institute of Neurological Disorders and Stroke, National Institutes of Health. He joined Xuanwu hospital in 2005.

His main research interests are using multi-modality neuroimaging methods to develop imaging biomarkers and to understand the pathophysiology of Parkinson's disease. He has conducted a series studies on the difficulty in automatic movements in Parkinson's disease. He was the first to apply resting state functional MRI in Parkinson's disease. He organized Parkinson Disease Imaging Consortium of China (PDICC) in 2017, which already has 60 members. PDICC will create a resource sharing database and a big data analytics cloud platform, in order to develop imaging biomarkers for early diagnosis and progression, as well as to understand neural mechanisms of Parkinson's disease. Dr. Wu has published more than 70 SCI peer-reviewed papers.

Neuroscience Frontier Symposium 02

配信 En

5月20日 (木) 16:15 ~ 18:15

第04会場(国立京都国際会館 2F Room A)

20
□

Frontiers of neuroscience and medicine accelerated by big data and AI

Chairs : Hideyuki Okano

Department of Physiology, Keio University
School of Medicine

Hitoshi Okazawa

Neuropathology, Tokyo Medical and Dental
University

《Objective》

Big data analysis is becoming popular very rapidly in all fields of society such as consumption trend, criminal investigation, weather prediction, space research, earthquake, and infectious disease including COVID-19. The amount of data is increasing in neuroscience, which underlies the progress of clinical neurology, due to the rapid expansion of new techniques. This session will introduce new examples of big data and AI-driven researches, and will expect future orientations of basic neuroscience, disease researches, and clinical neurology.

NFS-02-1 iPSCs-based stratification, drug development and clinical trial for ALS



○ Hideyuki Okano

Keio University School of Medicine, Japan

There are common features shared by major neurodegenerative diseases, such as Alzheimer disease and Parkinson disease and ALS. They occur in familial form in <10% of cases, with >90% occurring in sporadic form. Since sporadic forms are highly variable, single drugs are unlikely to be effective across all sporadic cases. Clustering of sporadic forms and precision medicine approaches by identifying the most appropriate therapeutic method for each cluster will thus be very important (Okano et al. Trends Pharmacol Sci 2020). We tried to make classification of sporadic ALS (SALS) by taking advantage of *in vitro* cellular models of SALS using iPSC technology (Fujimori et al., Nat Med, 2018). We developed a system for PCA-based subdividing these heterogeneous SALS models by their *in vitro* characteristics. We found that such a classification was helpful to predict to a response to a new drug candidate for ALS, ropinirole hydrochloride (ROPI) identified by iPSC-based drug screening. ROPI was shown to suppress ALS-associated phenotypes in a dish for about 70% of sporadic ALS patients. Interestingly, we found that localization of ALS related RNA-binding proteins acts as a potential biomarker to predict response to ROPI. In December 2018 Keio University started a clinical trial testing ROPI in ALS patients; a phase I/IIa randomized, double-blind, placebo-controlled, open-label continuation clinical trial, named ROPALS trial (UMIN000034954). In parallel with this, we have established iPSCs from all the participants of ROPALS trial. Subsequent to their rapid motor neurons differentiation by using transcription factors, we could make stratifications of ALS patients among ROPALS trial's participants using neurite retraction phenotypes and other biomarkers in a dish. The therapeutic effects of ROPI for ALS will be investigated at both *in vitro* and *in vivo* levels.

【Curriculum Vitae】

2017~: Dean, Keio University Graduate School of Medicine.
2015~2017: Dean, Keio University School of Medicine.
2017~: Visiting Professor, Peking University
2009~: Visiting Professor, University of New South Wales
2008~: Honorary Professor, the Queensland Brain Institute
2007~ 2015: Dean, Keio University Graduate School of Medicine.
2001~: Professor, Dept of Physiology, Keio University School of Medicine.
1997-2001: Professor, Dept of Neuroscience, Osaka University Graduate School of Medicine
1994-1997: Professor, Dept of Molecular Neurobiology, University of Tsukuba.
1992-1994: Instructor, Dept of Molecular Neurobiology, Institute of Medical Science, University of Tokyo.
1989-1993: Postdoctoral Research Fellow, Dept of Biological Chemistry, The Johns Hopkins University School of Medicine.
1985-1989: Instructor, Institute for Protein Research, Osaka University.
1983-1985: Instructor, Dept of Physiology, Keio University School of Medicine.

NFS-02-2 Applications of AI to Elucidate Mechanisms of Neurodegenerative Disease in Models and Patients



○ Steve Finkbeiner

Gladstone Institutes, UCSF, USA

Neurodegenerative diseases are an enormous and growing unmet medical need in Japan and throughout the world. Unfortunately and despite tremendous efforts the causes of these diseases in the majority of cases remains poorly understood and incurably fatal. One reason that has been offered to explain the disappointing pace of progress is that these diseases are complex. Most cases are idiopathic, and the field still doesn't know if clinical syndromes such as AD or PD each have a single cause or multiple causes requiring patient stratification and different therapeutic approaches. To try to address the complexity of neurodegenerative disease, we have begun to develop and apply new artificial intelligence (AI) tools to data sets that are too big or too complex for humans to fully understand. In this talk, we will illustrate some of the new approaches to our imaging and genomic data to gain new insights from our model systems and patients. We recently showed that we could use deep learning to train neural networks to accurately predict cell structures, cell state and cell function from images of unlabeled cells, something humans are unable to do without labeling. We have developed a series of AI tools to measure disease-relevant phenotypes from model systems of patient-derived iPSCs. These include tools that track cells and detect some of the earliest signs of neuronal dysfunction, including changes in neurite morphology and the earliest time points at which neurons commit to undergo degeneration. We built new robots and developed AI tools to also investigate neurobehavior in high throughput in genetic models of zebrafish. And recently, we have adapted machine learning tools to glean insights from whole genome sequence and pathology samples from patients with ALS, PD and AD. We are optimistic that new powerful AI-based tools have much to offer investigators to uncover the causes of complex neurodegenerative diseases and eventually find therapies that will be effective.

[Curriculum Vitae]

Dr. Steve Finkbeiner is Director of the Center for Systems and Therapeutics and Taube/Koret Center for Neurodegenerative Disease Research at Gladstone Institutes, and is a Professor of Neurology and Physiology at the University of California, San Francisco. He earned a bachelor's degree from Wheaton College (1986), and concurrently earned an MD and a PhD in neuroscience from Yale University (1991). He completed an internship in internal medicine (1992) and chief residency (1995) in neurology at the University of California, San Francisco, followed by a research fellowship at Harvard Medical School (1998). Work in his academic research laboratory has focused on studying the molecular mechanisms that are responsible for learning, memory and neurodegeneration. A major focus of his work in the area of neurodegenerative disease has been the role of protein dyshomeostasis in HD, PD, ALS, and FTD. In this context, he has developed a robotic microscopy, a unique fully automated high throughput single cell analysis platform that provides very sensitive measures of phenotypes. This technology has been used to discover disease-related phenotypes in differentiated neurons from patients with neurodegenerative diseases to better understand mechanisms of disease, and to find and develop therapeutic strategies.

NFS-02-3 AI-based live-cell-image analysis for spinal and bulbar muscular atrophy pathology

一般演題
から採用



○ Kenji Sakakibara¹, Yuta Imai²,
Kentaro Sahashi¹, Ryuji Kato²,
Masahisa Katsuno¹

¹ Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Japan, ² Department of Basic Medicinal Sciences, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Nagoya University

[Objective] Spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA) is a neuromuscular disease caused by CAG repeat expansions in the *androgen receptor* (*AR*) gene. Studies based on cell culture have advanced the understanding of the pathomechanisms as well as the development of therapeutic strategies for SBMA. Herein, we demonstrate an innovative approach for an AI (artificial intelligence)-based cell-morphologic analysis of the cellular models, aiming to determine biological and pathological processes in SBMA. [Methods] We utilized NSC-34 motor neuronal and C2C12 skeletal muscle cell models of SBMA stably expressing a truncated human *AR* with non-expanded 24 CAGs (24 glutamines or Q) or expanded 97 CAGs (97Q). We first applied pioglitazone (PG) that had been previously shown to increase the viability of both cellular models. Cells treated with 5α-dihydrotestosterone and PG were imaged by an automated cell culture monitoring system and analyzed by using AI tools for principal component analysis and hierarchical clustering. [Results] The imaging analyses revealed distinct clustering of 24Q NSC-34 cells regardless of PG treatment, and non-treated 97Q NSC-34 cells. Notably, the clustering of PG-treated 97Q cells shifted toward that of 24Q cells, indicative of correction of the morphological defects and, potentially, viability in SBMA cells. Similar results were obtained when the corresponding C2C12 model were treated by PG. [Conclusions] Our study provides a novel platform of an AI-based image analysis of live-cell phenotypes which may further allow high-throughput drug screening.

[Curriculum Vitae]

Education:
2011 Mie Univ. School of Medicine. M.D.

Qualifications:
2017 Japanese Board of Neurology

Career:
2011- St Luke's International Hospital
2014- Nagoya Medical Center
2019- Nagoya Univ. Grad. School of Medicine.

Neuroscience Frontier Symposium 02

配信 En

5月20日 (木) 16:15 ~ 18:15

第04会場(国立京都国際会館 2F Room A)

20
□

NFS-02-4 Big data-driven research of neurodegenerative diseases



○ Hitoshi Okazawa

Department of Neuropathology, Tokyo Medical and Dental University, Japan

Big data-driven research of neurodegenerative diseases is becoming the standard approach to elucidate pathological mechanisms and develop next generation therapeutics. We employed the approach for the common pathology between frontotemporal lobar degeneration (FTLD) and Alzheimer's disease (AD). We newly develop a mathematical method to analyze chronological changes of PPI networks with sequential big data from comprehensive phosphoproteome of four FTLD mouse models together with four mouse models of AD at multiple time points. The new method reveals the common core pathological network across FTLD and AD, which is shared by mouse models and human postmortem brains. Based on the prediction, we performed therapeutic intervention of multiple FTLD models (PGRN^{R504X}-KI, TDP43^{N267S}-KI, VCP^{T262A}-KI and CHMP2B^{Q165X}-KI mice), and confirmed amelioration of neuropathologies and symptoms of four FTLD mouse models by interruption of the core molecule HMGB1, verifying the new mathematical method to predict dynamic molecular networks.

[Curriculum Vitae]

Dr. Okazawa graduated from The University of Tokyo and received license of medical doctor in 1984. After clinical training in The University of Tokyo Hospital, he became a staff member of Department of Neurology The University of Tokyo in 1986. He started research of molecular biology at Department of Biochemistry The University of Tokyo in 1988, and received Ph.D. by discovery of Oct-3/Oct-4, the most essential factor for ES cell differentiation and iPS cell generation, in 1991 (Cell 1990; EMBO J 1991;1993). He then moved to Max-Planck Institute in Germany as a staff scientist, where he discovered a novel receptor for brain-derived neurotrophic factor. He came back to Department of Neurology The University of Tokyo as an assistant professor in 1993, and moved to Tokyo Metropolitan Institute for Neuroscience as Departemnt Chair in 2001. He has been Professor and Chair of Neuropathology TMDU from 2003, and Director of Center for Brain Integration Research at TMDU from 2012.

NFS-02-5 Deep learning of medical imaging data for early prediction of Alzheimer's disease dementia



○ Yong Fan

Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, USA

Early prediction of cognitive decline and Alzheimer's disease (AD) dementia could promote timely interventions to slow or halt dementia progression. However, it remains challenging to predict when and which individuals who meet the criteria for mild cognitive impairment (MCI) will ultimately progress to AD dementia. It is even more difficult to predict when a cognitively normal person will have cognitive decline. Building upon recent advances in machine learning, our group has developed deep learning methods to facilitate the prediction of individual MCI subjects' progression to AD dementia and cognitive decline of cognitively normal people based on their magnetic resonance imaging (MRI) data and clinical measures, providing specific information about the timing of when MCI patients cross the threshold to AD dementia and cognitively normal people experience cognitive decline. Particularly, we have developed deep learning frameworks to extract informative features from cross-sectional and longitudinal data and build prognostic models on the extracted features to predict AD dementia and cognitive decline in a time-to-event analysis setting. We have evaluated the proposed methods using baseline structural MRI data of subjects from the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) and the Australian Imaging Biomarkers and Lifestyle Study of Aging (AIBL). We also compared the deep learning-based imaging features with conventionally hand-crafted imaging features. Extensive evaluation experiments have demonstrated that the deep learning prediction models could achieve promising performance for early predicting rapidity of dementia progression and cognitive decline of individual older adults based on their MRI images and demographic and cognitive measures.

[Curriculum Vitae]

Dr. Yong Fan is an Associate Professor with tenure in the Department of Radiology at the University of Pennsylvania School of Medicine. Dr. Fan was trained as a mathematician and later received a PhD in pattern recognition and medical image analysis. He has a broad background in medical image analysis and pattern recognition, with specific training in applied mathematics, statistics, and machine learning. His research focuses on the general field of artificial intelligence, with emphasis on machine learning methods applied to complex and large imaging and clinical data. He is developing image analytic methods of functional connectomics, radiomics and radiogenomics, image registration and segmentation, and personalized neuromodulatory therapies, with applications in clinical neuroscience, cancer, and chronic kidney disease, aiming to develop precision diagnostic tools using machine learning and pattern analysis.

Neuroscience Frontier Symposium 02

配信 En

5月20日 (木) 16 : 15 ~ 18 : 15

第04会場(国立京都国際会館 2F Room A)

20
日

Neuroscience Frontier Symposium

NFS-02-6 Challenges to
Personalized Medicine
by AI and Big Data -
Genomes to Networks

○ Satoru Miyano

M&D Data Science Center, Tokyo Medical and Dental
University, Japan

We faced with limitation of human labor for interpreting mutations in challenges in cancer genomics. This is a reason why we employed IBM Watson for Genomics for WGS cancer clinical research in 2015 at University of Tokyo Institute of Medical Science. It sped up the turnaround time and got better precision. However, due to a sudden change of IBM, the service of Watson for Genomics ended December 2020. Fujitsu's Artificial Intelligence Laboratory has been catching up based on its AI technologies. Its progress is good. But the state is still immature. Based on Genomics England' report Berner et al (Cur Gen Med Rep 2019), NHS concluded "It appears that we are moving towards wider adoption of WGS, pan-genomic markers, multi-omics and liquid biopsy, ushering in a new era of personalised medicine and precision oncology trials." Use of AI is unavoidable.

Gene network analysis is also facing with difficulties. We investigated a gene expression data set of 762 cancer cell lines by Sanger Institute more than 10 years ago to explore the mechanisms comprehensively behind EMT. By using NetworkProfiler (Shimamura et al. PLoS One 2011), we computed 762 networks each of which has more than 13,000 genes including microRNAs. A big obstacle was interpretation of complex networks. To overcome this problem, we developed a method of an explainable AI using tensor decomposition of networks. Maruhashi et al (AAAI 2018) developed Deep Tensor and, then we developed Tensor Reconstruction-based Interpretable Prediction (TRIP) (<https://arxiv.org/pdf/2007.03912.pdf>) for learning multiway relations, which are deep learning approaches using tensor decomposition. We then explore the massive multiple gene networks by TRIP. This interpretable AI enabled us to overcome the obstacle. Surprisingly, many EMT-related biological mechanisms found during the last 10 years are revealed from the data set of 10 years ago. Mutations are also employed to explore cancer drug resistance for gefitinib and erlotinib.

[Curriculum Vitae]

Satoru Miyano, PhD, is the Founding Director of M&D Data Science Center, Tokyo Medical and Dental University in April 2020 after finishing his mission of Director of Human Genome Center, the Institute of Medical Science, the University of Tokyo. He received the B.S. (1977), M.S. (1979) and PhD (1984), all in Mathematics from Kyushu University, Japan. He is 2013 Fellow of the International Society for Computational Biology. He received 2016 Uehara Award for cancer genomics and 2020 Healthy Society Award on pioneer division.

5月20日 (木) 16:15 ~ 18:15

第05会場(国立京都国際会館 2F Room B-1)

20
□**Reassessment APOE4 in Alzheimer's disease**

Chairs : Noriyuki Matsukawa

Department of Neurology, Nagoya City University

Kenji Sakai

Department of Neurology, Kanazawa University Hospital

《Objective》

The APOE4 is the highest genetic risk factor for sporadic Alzheimer's disease. The frequency of the APOE4 allele is high in the general population. Thus, there is a significant impact on Alzheimer's disease. Elucidating the role of APOE4 in the pathogenesis of Alzheimer's disease would be important. It may also lead to the treatment of Alzheimer's disease that does not associate with APOE4. However, the involvement of APOE4 in the pathogenesis of the Alzheimer's disease has long been shrouded in mystery. Nearly 30 years after its discovery, new aspects for APOE4 participation in Alzheimer's disease's pathogenesis have recently come to light. In this symposium, we will present the remarkable recent advances in the involvement of APOE4 in the pathogenesis of Alzheimer's disease, and we hope to give the audience a sense of the trends in this area of research.

NFS-03-1 The gender differences in the centenarians with extreme aging are affected by APOE ε 4 alleles



○ Yoshinori Nishimoto

Department of Neurology, Keio University, School of Medicine, Japan

By 2100, 25 million people on earth will reach over 100 years old, so-called 'centenarians'. Japan has more than 80,000 centenarians already. To be surprised, 25% of centenarians are cognitively healthy, then, the investigations of cognitive functions in the centenarians are expected to shed light on some protective factors against dementia. The prevalence of APOEε4 alleles (APOE4) shows large racial differences. As the minor allele frequency in general population, 41% of African Pygmies, 31% of European Lapps and 10% of Japanese carry APOE4. This fact suggests that about 1 in 5 Japanese have APOE4. Past studies have not discussed gender differences in the correlation between longevity and APOE4. Center for Supercentenarian Medical Research in Keio University recently examined mortality rates for 930 centenarians. As a result, APOE4 carrier rates were 4.2% for males and 9.6% for females. It was notable that there was no significant difference in the mortality rate of the centenarians between males and females, while the mortality rate of APOE4 carriers was significantly higher than that of APOE4 noncarriers in the very olds with 85-99 years old. APOE4 was carried in 15.8% of males and 12.9% of females in the very olds. It was found that the risk of mortality due to pneumonia and dementia increased in the very old males affected by APOE4 possession, which might have induced significantly low carrier rate of APOE4 in centenarian males. The large meta-analysis of seven studies including Japanese study, including 28,297 centenarians, suggests that APOE4 would be a risk for maintenance of cognitive function even after the age of 100. APOEε2 allele (APOE2) has a limitation due to the underpower with a small sample size, leading to APOE2 controversial effects on cognition or longevity. Aiming for healthy longevity with independence in the future, it is indispensable to consider and adjust the strong APOE4 effects in the study of haplotypes related with extreme longevity.

【Curriculum Vitae】

Education:

M.D., Keio University, School of Medicine (2003)

Ph.D., Keio University, Graduate School of Medicine (2008)

Appointments:

Instructor, Department of Neurology, Keio University School of Medicine (2020-present)

Project Instructor, Center for Supercentenarian Medical Research, Keio University School of Medicine (2018-2020)

Assistant, Department of Physiology, Keio University School of Medicine (2016-2018)

Physician / Neurologist, Department of Neurology, Tokyo Saiseikai Central Hospital (2016-2018)

Research fellow / JSPS overseas research fellow, Harvard Medical School / Boston Children's Hospital (2013-2016)

Awards:

Startup award, Keio University Global Research Institute (2020)

Selected key poster, Harvard Stem Cell Institute (2016)

Sanshi-kai Incentive Award, Sanshi-kai, Keio University School of Medicine (2011)

Top Cited Article Award (2008-2010), Neuroscience Research (2010)

Chairman Award of Keio University, School of Medicine (2000)

5月20日 (木) 16:15 ~ 18:15

第05会場(国立京都国際会館 2F Room B-1)

20
日

Neuroscience Frontier Symposium

NFS-03-2 ApoE4 disrupts microcirculation in the white matter

○ Yorito Hattori

Department of Neurology, National Cerebral and Cardiovascular Center, Japan

Microvascular alterations leading to decrease of cerebral blood flow and hypoxic-ischemic white matter (WM) lesions result in small vessel disease (SVD), which occupies the major cause of vascular cognitive impairment (VCI). The subcortical WM is thought to be particularly vulnerable to vascular dysfunction and reduced cerebral blood flow, as mainly supplied by deep and superficial perforators such as lenticulostriate arteries with poor collaterals. Furthermore, SVD often coexists with cognitive dysfunction and amyloid- β accumulation under Alzheimer's disease (AD), which is called 'mixed dementia', a leading cause of senile dementia. Regarding the coexistence with SVD and AD, there is, for example, the 'two-hit hypothesis' in the pathogenesis of AD and/or VCI, indicating that vascular deterioration and amyloid- β accumulation aggravate each other like forming a vicious cycle, and implying that SVD and AD share the pathomechanisms and risk factors as well as genetic factors.

The ApoE4 allele, the susceptibility gene for sporadic AD, has also emerged as a risk factor for SVD and cognitive impairment on vascular basis. Thus, homozygous carriers of ApoE- ϵ 4 have 3-4 fold increased risk of WM lesions, independently of other risk factors, such as age and hypertension, or AD diagnosis. Healthy individuals carrying the ApoE4 have reduced cerebral blood flow, whereas mice with targeted replacement of ApoE with human ApoE4 have altered permeability of the blood brain barrier, an effect attributed to age-dependent pericyte loss. However, microcirculation in the WM and the mechanism by which ApoE4 impacts that cerebral hypoperfusion exerts on WM microvascular flow remains to be elucidated, but the actual condition of the altered microcirculation in the WM affected by ApoE4 has been gradually unveiling. It will be reviewed that how ApoE4 promotes WM ischemic damage and reactive oxygen species increased by ApoE4 plays an important role for deteriorating neurovascular coupling.

[Curriculum Vitae]

Dr. Hattori attended Kansai Medical University and received MD in 2004. He was a neurology resident at Kyoto University Hospital and Kurashiki Chuo Hospital, and then acquired Board Certification in Neurology, Stroke, Dementia, Geriatric Medicine, and Internal Medicine. Dr. Hattori entered Kyoto University Graduate School of Medicine in 2010 to establish novel mouse models of vascular cognitive impairment (VCI), investigate mechanisms of VCI and ischemic stroke, and explore the novel therapeutic agents (e.g., SIRT1 for VCI) (PI: Profs. Ryosuke Takahashi and Masafumi Ihara). He was awarded the Kusano Award in 2016 from the Japan Stroke Society. After receiving PhD, Dr. Hattori worked for Weill Cornell Medicine at New York (PI: Prof. Costantino Iadecola) from 2016 to 2019, and unveiled the importance of ApoE4 role in VCI, and the American Heart Association awarded the VCI Award in 2019. He currently belongs to Department of Neurology, National Cerebral and Cardiovascular Center in Japan.

NFS-03-3 ApoE4 in Vascular Mural Cells and Brain Homeostasis

○ Yu Yamazaki

Department of Clinical Neuroscience and Therapeutics, Hiroshima University Graduate School of Biomedical and Health Sciences, Japan

The ϵ 4 allele of the *APOE* gene (*APOE4*) is the strongest and most validated genetic risk factor for late-onset Alzheimer's disease (AD). The allele frequency of *APOE4* dramatically increases to 40-65% in patients with AD, while it is around 10-14% in the general population. The odds ratio of developing AD for carriers with one *APOE4* allele is more than 3.5 when compared to individuals with an *APOE3* genotype. Considering the prevalence and risk-determining effect, better understanding of *APOE4*-related pathophysiology will aid the development of novel therapeutic strategies for late-onset AD. While the major function of apolipoprotein E (apoE) is to transport cholesterol and other lipids in the brain, apoE also modulates multiple pathways under physiological and pathological conditions. ApoE4 not only alters the metabolism and aggregation of amyloid- β ($A\beta$), a key pathogenic driver of AD, but also modulates $A\beta$ -independent pathways that include synaptic plasticity, neuroinflammation, and cerebrovascular functions. Importantly, apoE is synthesized by different cell types and likely has differential lipidation profiles and functions depending upon the origin of the cells. Thus, disambiguating the *in vivo* effects of cell-type-specific apoE isoforms represents a challenge and unique opportunity to better define the pathogenic mechanisms of apoE4 in late-onset AD. Here, the pathogenic role of apoE4 in vascular mural cells (VMCs), a major cell type that expresses abundant apoE, will be discussed. VMCs have recently emerged as critical regulators of vascular morphogenesis, cerebrovascular homeostasis, and the function of neurovascular units. Consequently, VMC dysfunction alters cerebrovascular homeostasis, which could ultimately affect neuronal health contributing to neurodegeneration. Recent findings from cellular and animal studies will be summarized to explore how VMC-derived apoE differentially modulates behavior and vascular phenotypes in an isoform-dependent manner.

[Curriculum Vitae]**Education:**

2002 M.D., Faculty of Medicine, Hiroshima University
2012 Ph.D., Department of Clinical Neuroscience and Therapeutics, Hiroshima University Graduate School of Biomedical Sciences

Appointment:

2002-2004 Resident, Hiroshima University Hospital
2004-2006 Resident, National Hospital Organization Kure Medical Center and Chugoku Cancer Center
2006-2007 Resident, Hiroshima City Hiroshima Citizens Hospital
2007-2008 Resident, Hiroshima City Asa Citizens Hospital
2008-2012 Graduate Student, Department of Clinical Neuroscience and Therapeutics, Hiroshima University Graduate School of Biomedical Sciences
2013-2015 Research Fellow, Mayo Clinic
2015-2017 Postdoctoral Fellowship for Research Abroad (Japan Society for the Promotion of Science), Mayo Clinic
2017-2019 AHA (American Heart Association) Postdoctoral Fellowship, Mayo Clinic
2019-2021 Assistant Professor, Hiroshima University Hospital
2021-present Lecturer, Hiroshima University Hospital

NFS-03-4 Differential effect of APOE genotype on blood-brain barrier integrity

○ Yuto Uchida^{1,2}, Noriyuki Matsukawa¹¹Department of Neurology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, Japan, ²Department of Neurology, Toyokawa City Hospital, Japan

After the discovery of apolipoprotein E (APOE) ε4 as the highest genetic risk factor for sporadic Alzheimer's disease, various hypotheses on the role of APOE ε4 have emerged, but remain elusive. In recent years, its interaction with blood-brain barrier (BBB) breakdown has been a hot topic. This presentation aimed to discuss about the differential effect of APOE genotype on BBB disruption, using an advanced MRI technology which can detect fluid dynamics in the living human brain. While the various measurements for BBB permeability have been reported, such as histological analysis with Evans blue injection and concentration ratio of cerebrospinal fluid-to serum-albumin by lumbar puncture, the MRI-derived assessment is the highest valuable biomarker in terms of its non-invasive nature and the highest spatial resolution. First, we overview the association of BBB dysfunction with cognitive impairment. Second, we introduce how to image BBB permeability using our MRI protocol. Finally, we summarize our ongoing study in patients with the Alzheimer's disease continuum. We hypothesize that APOE ε4 dose would be associated with poor protective BBB integrity for brain waste clearance including β-amyloid.

[Curriculum Vitae]

2009 - 2010: Resident, Anjo Kosei Hospital
 2010 - 2011: Resident, Nagoya City University Hospital
 2011 - 2014: Senior Resident, Tosei General Hospital
 2014 - 2016: Neurologist, Toyokawa City Hospital
 2016 - 2019: Ph.D., Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences
 2020 - present: Postdoctoral Researcher, Nagoya City University; Neurologist, Toyokawa City Hospital

Structure and propagation of aggregated proteins

Chairs : Nobuyuki Nukina

Doshisha University Graduate School of
Brain Science

Atsushi Iwata

Tokyo Metropolitan Geriatric Institute
Neurology

《Objective》

Accumulation of aggregated proteins lies at the central molecular pathogenesis of neurodegeneration. Some of the diseases share common aggregated proteins, but their clinical phenotypes, regional differences and disease course are diverse. Recent advances revealed that the structure of aggregated proteins are diverse and could be a key to the differences of their toxicity or propagation property.

NFS-04-1 Structure of alpha-synuclein fibrils in the brain



○ Katsuya Araki^{1,2}

¹ Toyonaka Municipal Hospital, Japan, ² Department of Neurology, Osaka University Graduate School of Medicine, Japan

Lewy bodies (LBs) and glial cytoplasmic inclusions (GCIs) are specific aggregates of Parkinson's disease (PD) and multiple system atrophy (MSA), respectively. These aggregates mainly consist of alpha-synuclein (α -syn) and have been reported to propagate in the brain. In animal experiments, the fibrils of α -syn propagate like a prion but there is still insufficient evidence to establish this finding in humans. In last 10 years, this prion hypothesis of α -syn is one of the hottest topics in neurology.

On the other hands, 10 years ago, we started the fine structural analysis of LBs in SPring-8 (Hyogo, Japan). At that time, there was few reports on the fine structural analysis of aggregates in the brain except for reports using an electron microscope. In addition, results on the above hot topics have been reported one after another, but almost all of them were experiments *in vitro* or using cells and animals. Therefore, we tried to analysed the protein structure of these aggregates in autopsy brain of patients without extraction and/or artificial amplification using a synchrotron Fourier-transform infrared microspectroscopy (FTIRM) analysis and microbeam XRD (X-ray diffraction).

At this symposium, we will talk about the principle of our measurement and the results obtained by our structural analysis as easy to understand as possible.

【Curriculum Vitae】

2016-present: Clinical Fellow, Department of Neurology, Toyonaka Municipal Hospital

2016-2020: Specially Appointed Researcher, Department of Neurology, Osaka University Graduate School of Medicine

2016: Ph.D., Osaka University Graduate School of Medicine

2011-2016: Clinical Fellow, Department of Neurology, Osaka University Hospital

2009-2011: Resident, Department of Neurology, Toyonaka Municipal Hospital

2007-2009: Resident, Ikeda Municipal Hospital

2007: M.D., Faculty of Medicine, Osaka University

1998: B.Sc., Faculty of Science (Physics), Kyoto University

Neuroscience Frontier Symposium 04

公募 配信 En

5月21日(金) 14:40 ~ 16:40

第05会場(国立京都国際会館 2F Room B-1)

NFS-04-2 Prion-like propagation of pathological alpha-synuclein and tau proteins



○ Masato Hasegawa

Department of Brain and Neurosciences, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, Japan

Intracellular filamentous alpha-synuclein and tau pathologies are the defining features of neurodegenerative alpha-synucleinopathies and tauopathies, respectively. Most of these proteinopathies are sporadic but there are familial cases caused by mutations in these genes (*MAPT* and *SNCA*). Importantly, distributions and propagations of these pathologies are closely correlated with symptoms and progression of the diseases. To explain the pathogenesis and progression of these diseases, prion-like propagation of pathological proteins has been proposed, and it is now widely accepted by a large body of experimental evidence and biochemical analyses. Both alpha-synuclein and tau are natively unfolded proteins, but in disease conditions they form amyloid-like filaments or fibrils which can convert normal proteins into an abnormal form in cells and transmit from cell to cell. They share many biochemical and structural properties (sarkosyl-insoluble, filamentous, phosphorylated, ubiquitinated, etc.). Recent structural studies of pathological proteins prepared from brains of patients by cryo-EM also support the idea of prion-like propagation. I would like to show our biochemical and structural analyses of alpha-synuclein and tau prepared from brains, and some prion-like propagation models.

[Curriculum Vitae]

Masato Hasegawa, the Head of Department of Brain and Neurosciences, studies the molecular pathogenesis and progression of neurodegenerative diseases. He started working on Alzheimer's disease at Yasuo Ihara's lab in 1988 where he identified phosphorylation and ubiquitination sites in tau. In 1995, he joined Michel Goedert's lab at MRC LMB where he and others demonstrated that alpha-synuclein is the major component of filamentous inclusions in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. He next joined Takeshi Iwatsubo's group in 1999 where he identified phosphorylation and ubiquitination of alpha-synuclein. In 2006, while at the Tokyo Metropolitan Institute of Psychiatry, he collaborated with Tetsuaki Arai and found that phosphorylated TDP-43 accumulates in frontotemporal dementias and amyotrophic lateral sclerosis. More recently, he has been studying the prion-like spread of neurodegenerative disease-associated proteins.

NFS-04-3 Identification of disease-specific alpha-synuclein seeds in serum by IP-RT-QuIC

○ Ayami Okuzumi¹, Taku Hatano¹, Nobuyuki Nukina², Nobutaka Hattori¹¹Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine, Japan, ²Laboratory of Structural Neuropathology, Graduate School of Brain Science, Doshisha University

Synucleinopathies are known as neurodegenerative diseases that are associated with the misfolding and aggregation of α -synuclein (α Syn). They include Parkinson's disease (PD), dementia with Lewy bodies, and multiple system atrophy. It has been considered that α Syn aggregates are facilitated by seeded polymerization mechanisms. In each disease, it has been proposed that aggregates of α Syn represent different conformational strains, leading to strains dependent self-propagation and spreading manner from cell to cell. Previously, the mechanism of seeds conversion in prion protein aggregation has been exploited by real-time quaking-induced conversion (RT-QuIC) assay. It was further refined by incorporating the fluorescent dye thioflavin-T, which enabled the real-time monitoring of kinetic changes with a highly sensitive detection of seed aggregates present at an extremely low level. We detected the extreme few α Syn seeds in serum by using modified RT-QuIC combined with α Syn immunoprecipitation (IP), which we named IP-RT-QuIC. Moreover, disease-specific properties were found in seeds identified in PD and MSA. This finding indicates that the method could be used for screening synucleinopathy. The aggregation of α Syn due to the propagated seeds is thought to elicit multiple pathologies (e.g., mitochondrial dysfunction, disruption of the cellular quality control system including ubiquitin-proteasome system, autophagy and the lysosomal pathway, synaptic dysfunction, oxidative stress, and neuroinflammation), which are considered to induce neurodegeneration in PD. Therefore, α Syn seeds identified in serum could be a culprit in the pathomechanisms of PD, thus those seeds should be considered as a therapeutic target. We discuss the involvement of α Syn seeds in pathologies and the possibility of treatments targeting α Syn seeds.

[Curriculum Vitae]

2009 Juntendo University School of Medicine
2014- Graduate student, Juntendo University Graduate School of Medicine
2018- Assistant Professor, Dept. of Neurology, Juntendo University
2019- Research Fellow, Doshisha University, Graduate School of Brain Science
2021- Assistant Professor, Dept. of Neurology, Juntendo University

Neuroscience Frontier Symposium 04

公募 配信 En

5月21日(金) 14:40 ~ 16:40

第05会場(国立京都国際会館 2F Room B-1)

NFS-04-4 Quantum-dot-labeled synuclein seeds assay identifies drugs modulating prion-like transmission



○ Nobuyuki Nukina

Doshisha University Graduate School of Brain Science, Japan

Synucleinopathies are neurodegenerative disorders such as Parkinson disease (PD) that involve deposits of the protein alpha-synuclein (a-syn) in the brain. The inoculation of a-syn aggregates derived from synucleinopathy or fibrils formed *in vitro* induces misfolding and deposition of endogenous a-syn. This is referred to as prion-like transmission, and the mechanism is still unknown. In this study, we labeled a-syn seeds with quantum dots, and visualized their movement directly in acute slices of brain tissue inoculated with a-syn seeds. Using this system, we observed pharmacological effects on a-syn spreading, and found that the seed spreading is dependent on neural activity. Clinically available drugs including riluzol were effective in reducing the spread of a-syn seeds and this effect was also observed *in vivo*. Our quantum-dot-labeled a-syn seed system combined with *in vivo* transmission experiment revealed an early phase of transmission, in which uptake and spreading of seeds occur, and a later phase, in which seeds induce the propagation of endogenous misfolded a-syn.

[Curriculum Vitae]

Dr. Nobuyuki Nukina is currently a professor of Doshisha university Graduate School of Brain Science. He graduated University of Tokyo on 1977 and started research on discovery of tau protein as a main component of Alzheimer neurofibrillary tangles. He was an associate professor of the department of neurology in University of Tokyo until 1997 and moved to RIKEN Brain Science Institute as a head of lab of structural neuropathology. Since 2015, he is working in the current position. His main interest is insoluble proteins in the neurodegenerative disorders including polyglutamine disorders, protein quality control mechanism for clearing those abnormal proteins and transmission of abnormal proteins.

NFS-04-5 Deconstructing and Reconstructing Lewy Bodies: New insights into the role of alpha-synuclein in PD



○ Hilal A. Lashuel

École Polytechnique Fédérale de Lausanne (EPFL), Switzerland

It has been more than 100 years since Lewy bodies (LBs) were first discovered in the brain of Parkinson's disease patients, and more than 20 years since alpha-synuclein (a-syn) aggregates were identified as key component of LBs. However, several fundamental questions regarding how LBs are formed, their composition, and whether they protect against or cause neurodegeneration in Parkinson's disease (PD) and other synucleinopathies remain unanswered. In this talk, I will present recent studies from our group aimed at addressing this knowledge gap through deconstructing the complexity of a-syn pathology in the brain and reverse engineering Lewy body (LB) formation in neurons. These studies show that the process of LB formation involves a complex interplay between a-syn fibrillization, posttranslational modifications, and interactions between a-syn aggregates, lipids, and membranous organelles. Furthermore, we demonstrate that the process of LB formation, rather than merely a-syn fibril formation, is one of the major drivers of neurodegeneration through disruption of cellular functions and inducing mitochondria damage and deficits and synaptic dysfunctions. Finally, our observation that a-syn aggregates undergo significant remodeling and post-translational modifications during LB formation and maturation highlights the limitation of current approaches to profile and quantify aSyn pathology and underscores the critical need for systematic characterization of a-syn pathology at the biochemical and structural levels. I will close by discussing the implications of our findings for the development of diagnostic and disease-modifying strategies for the treatment of Parkinson's disease and other synucleinopathies.

[Curriculum Vitae]

Dr. Hilal A. Lashuel received his B.Sc. degree in chemistry from Brooklyn College-City University of New York in 1994 and completed his doctoral studies at Texas A&M University and the Scripps Research Institute in 2000. In 2001, he moved to Harvard Medical School as a research fellow in the Center for Neurologic Diseases and was later promoted to an instructor in neurology at Harvard Medical School. In 2005 Dr. Lashuel joined the Brain Mind Institute at the Swiss Federal Institute of Technology Lausanne (École polytechnique fédérale de Lausanne, EPFL) as a tenure-track assistant professor in neurosciences. Currently, Dr. Lashuel is an associate professor of life sciences and the director of the laboratory of molecular and chemical biology of neurodegeneration. He is also the founder and CSO of ND BioSciences SA, a biotechnology company that is developing innovative technologies and solutions to accelerate the development of early diagnostics and therapies for neurodegenerative diseases. Dr. Lashuel was also a visiting Associate Professor at the Department of Neurology and Neurological Sciences at Stanford University (2012-2013) and served as the Executive Director of Qatar Biomedical Research Institute (QBRI), Qatar Foundation

21日

Neuroscience Frontier Symposium

Neuroscience Frontier Symposium 05

配信 En

5月22日(土) 8:00 ~ 10:00

第05会場(国立京都国際会館 2F Room B-1)

Motor neuron disease: revisiting the roles of RNA binding proteins and RNA metabolism in neurodegeneration

Chairs : Makoto Urushitani

Department of Neurology, Shiga University of Medical Science

Shinsuke Ishigaki

Nagoya University Graduate School of Medicine

《Objective》

This symposium aims to discuss and share the up-to-date research on pathomechanism of ALS/FTD, especially focused on RNA binding proteins and RNAs, TDP-43, FUS, and C9orf72. Fifteen years have passed since the discovery of these molecules as causative for ALS/FTD, RNA binding proteins and RNA metabolism become central to the pathomechanism of ALS. We invite researchers who are resolving fundamental questions and identifying therapeutic and diagnostic targets for ALS with focus on RNA binding proteins and metabolism.

NFS-05-1 Expanding mechanisms and therapeutic targets for ALS

○ Aaron D. Gitler

Department of Genetics, Stanford University, USA

My lab studies the mechanisms of human neurodegenerative diseases, including Parkinson's disease and amyotrophic lateral sclerosis (ALS, also known as Lou Gehrig's disease). Our approach is to use a combination of yeast and human genetics to define the genes and cellular pathways that are involved in neurodegeneration. Because many neurodegenerative diseases, including Parkinson's disease and ALS, are associated with protein aggregation, we have been using a simple model system, the budding yeast, to introduce aggregation-prone human disease proteins into these cells and then perform genomewide modifier screens for genes that can suppress or enhance toxicity. In one example, we identified a yeast gene that modified the toxicity of an ALS protein. We sequenced the human homolog of that gene, ataxin-2, in ALS patients and controls and identified ataxin-2 mutations as a major genetic risk factor for ALS. Because our studies suggested that these mutations increase the activity of ataxin-2, we next performed experiments in mice to inactivate ataxin-2 and found that this provided a profound extension in survival to an ALS mouse model. In recent work we have been performing genomewide modifier screens in human cells using CRISPR/Cas9 for modifiers of ALS and Parkinson's disease genes. Our overall vision is to define novel mechanisms of human neurodegenerative diseases and then to translate those mechanisms to novel therapies to help treat these devastating conditions.

[Curriculum Vitae]

Aaron D. Gitler, PhD is The Stanford Medicine Basic Science Professor in the Department of Genetics at Stanford University. He received his B.S. degree from Penn State University and did his PhD studies on cardiovascular development in the laboratory of Dr. Jonathan Epstein at the University of Pennsylvania. Then he performed his postdoctoral training with Dr. Susan Lindquist at the Whitehead Institute for Biomedical Research and MIT. In 2007, he established his laboratory at the University of Pennsylvania and moved to Stanford in 2012. His laboratory has been using a combination of yeast and human genetics approaches to investigate pathogenic mechanisms of ALS and FTD.

Neuroscience Frontier Symposium 05

配信 En

5月22日(土) 8:00 ~ 10:00

第05会場(国立京都国際会館 2F Room B-1)

NFS-05-2 Defect in monomer/multimer balance induces TDP-43 pathology in ALS

○ Koji Yamanaka

Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya University, Japan

TAR DNA-binding protein 43 (TDP-43) is a key pathogenic protein in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and frontotemporal lobar degeneration (FTLD). However, the mechanisms through which the protein forms TDP-43 pathology in ALS have not been well clarified. To understand the mechanism for TDP-43 mislocalization from nucleus to cytosol, we focused on the monomer/multimer status of TDP-43. Evaluation the monomer/multimer state of TDP-43 in postmortem brain tissue revealed that ALS brains showed a significant decrease in the dimer/monomer ratio compared to the disease controls. In addition, expression of the TDP-43 monomer mutant in neuronal cells induced cytoplasmic mislocalization and phosphorylated aggregation of TDP-43, which were characteristic of TDP-43 pathology. Moreover, we established the novel evaluation tools to measure dimerization status of TDP-43, utilizing Diluc, a bimolecular fluorescence complementation assay in live cells. Our Diluc assay revealed that TDP-43 dimerization was diminished under the various conditions linked to ALS pathomechanism: transcription / proteasome inhibition and oxidative / heat stresses. These conditions also induced TDP-43 pathology in cells. These results suggest that defect in monomer/multimer balance of TDP-43 is a key determinant for inducing TDP-43 pathology in ALS.

[Curriculum Vitae]

1992 MD, Faculty of Medicine, Kyoto University
 1992-1996 Medical Residency (Kyoto University Hospital and others)
 2000 PhD., Graduate School of Medicine, Kyoto University
 2001-2006 Postdoctoral Fellow, University of California, San Diego, USA
 2006-2009 Unit Leader (Principal Investigator), RIKEN Brain Science Institute
 2009-2014 Laboratory head, RIKEN Brain Science Institute
 2013- present Professor, Research Institute of Environmental Medicine (RIEM), Nagoya University
 2014-2016 Vice Director, RIEM, Nagoya University
 2016-2020 Director, RIEM, Nagoya University

Honors:

2004 Carrier Developmental Award, Muscular Dystrophy Association, USA
 2013 Year 2013 Award, Japanese Society of Neurology
 Editorship:
 Associate Editor: Science Advances, FEBS Open Bio, Neuroscience Research, Clinical Experimental Neuroimmunology
 Editorial Board: Molecular Brain

NFS-05-3 TDP-43 transports ribosomal protein mRNA to regulate local translation in neuronal axons

○ Seiichi Nagano

Department of Neurotherapeutics, Osaka University Graduate School of Medicine, Japan

While abnormal deposition of TDP-43 is a hallmark in neurons of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and frontotemporal lobar degeneration (FTLD), the pathogenic mechanism of the diseases involving TDP-43 is largely unknown. TDP-43 is an RNA-binding protein that regulates transcription, splicing, nucleocytoplasmic export and transport of mRNA. We hypothesized that the failure of mRNA transport to axons by TDP-43 is associated with neurodegeneration in ALS and FTLD, and aimed to clarify the function of TDP-43 by identifying the target mRNA for TDP-43-mediated axonal transport.

We detected mRNA decreased by shRNA-based TDP-43 down-regulation in axons of embryonic mouse cortical neurons using microarray analysis. Down-regulation of TDP-43 expression decreased mRNA of ribosomal proteins in axons. TDP-43 binds to and transports the mRNA through their untranslated region. These mRNA were translated locally, and overall ribosomal function was suppressed in axons by the decreased expression of TDP-43. Disrupted axonal extension in TDP-43-knocked-down cortical neurons was mitigated by overexpressed ribosomal proteins.

In ALS and FTLD, neurodegeneration can arise from impaired protein synthesis in axons as a result of aggregation-mediated deficiency of transport of ribosomal protein mRNA by TDP-43. Enhancement of the target mRNA transport can be a novel strategy to treat ALS and FTLD.

[Curriculum Vitae]

1992 MD, Osaka University School of Medicine
 1992 Resident, Osaka University Hospital
 1993 Department of Neurology, Kansai Rosai Hospital
 1995 Department of Neurology, Osaka Kosei-Nenkin Hospital
 2000 PhD, Osaka University Graduate School of Medicine
 2000 Staff, Osaka University Hospital
 2001 Research Fellow, Massachusetts General Hospital / Harvard Medical School, USA
 2003 Assistant Professor, Department of Neurology, Osaka University Graduate School of Medicine
 2010 Section Chief, Department of Peripheral Nervous System Research, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry
 2016 Lecturer, Department of Neurology, Osaka University Graduate School of Medicine
 2018 Associate Professor, Department of Neurology, Osaka University Graduate School of Medicine
 2021 Professor, Department of Neurotherapeutics, Osaka University Graduate School of Medicine

5月22日(土) 8:00 ~ 10:00

第05会場(国立京都国際会館 2F Room B-1)

NFS-05-4 Optogenetic modulation of TDP-43 oligomerization accelerates ALS-related pathologies in a fish model



○ Kazuhide Asakawa¹, Hiroshi Handa¹, Koichi Kawakami^{2,3}

¹ Tokyo Medical University, Department of Chemical Biology, Japan, ² National Institute of Genetics, Division of Molecular and Developmental Biology, ³ SOKENDAI, Department of Genetics

Cytoplasmic aggregation of TDP-43 characterizes degenerating neurons in most cases of amyotrophic lateral sclerosis (ALS). Here, we develop an optogenetic TDP-43 variant (opTDP-43), whose multimerization status can be modulated in vivo through external light illumination. Using the translucent zebrafish neuromuscular system, we demonstrate that short-term light stimulation reversibly induces cytoplasmic opTDP-43 mislocalization, but not aggregation, in the spinal motor neuron, leading to an axon outgrowth defect associated with myofiber denervation. In contrast, opTDP-43 forms pathological aggregates in the cytoplasm after longer-term illumination and seeds non-optogenetic TDP-43 aggregation. Furthermore, we find that an ALS-linked mutation in the intrinsically disordered region (IDR) exacerbates the light-dependent opTDP-43 toxicity on locomotor behavior. Together, our results propose that IDR-mediated TDP-43 oligomerization triggers both acute and long-term pathologies of motor neurons, which may be relevant to the pathogenesis and progression of ALS.

[Curriculum Vitae]

Assistant professor, National Institute of Genetics (2009 - 2019)
JSPS Research Fellow (2006 - 2009)
Project Researcher, National Institute of Genetics (2004 - 2006)
Research Fellow, Cancer Research UK (2002 - 2004)
Ph.D. The University of Tokyo, Graduate School of Science (2002)

NFS-05-5 Alteration of Tau metabolism through FUS in FTL



○ Shinsuke Ishigaki^{1,2}

¹ Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Japan, ² Brain and Mind Research Center, Nagoya University, Japan

Fused in sarcoma (FUS) is genetically and clinicopathologically linked to frontotemporal lobar degeneration (FTLD) and amyotrophic lateral sclerosis (ALS). We have previously reported that intranuclear interactions of FUS and Splicing factor, proline- and glutamine-rich (SFPQ) contribute to neuronal homeostasis. Using a mouse model, we reported that FUS regulates alternative splicing of tau proteins in coordination with SFPQ. Under normal conditions, the two proteins form a high-molecular-weight complex in the nucleus. Disease-associated mutations in FUS gene, however, disrupt formation of the complex resulting in unregulated alternative splicing of tau, a disproportional increase in the 4R-tau/3R-tau ratio, and eventually neurodegeneration. Disruption of the FUS-SFPQ interaction leads to an increase in the ratio of 4-repeat tau (4R-tau)/3-repeat tau (3R-tau), which manifests in FTLD-like phenotypes in mice. Here, we examined FUS-SFPQ interactions in 142 autopsied individuals with FUS-related ALS/FTLD (ALS/FTLD-FUS), TDP-43-related ALS/FTLD (ALS/FTLD-TDP), progressive supranuclear palsy (PSP), cortico-basal degeneration (CBD), Alzheimer disease (AD), or Pick disease (PiD) as well as controls. Immunofluorescent imaging showed impaired intranuclear colocalization of FUS and SFPQ in neurons of ALS/FTLD-FUS, ALS/FTLD-TDP, PSP, and CBD cases, but not in AD and PiD cases. Immunoprecipitation analyses of FUS and SFPQ revealed reduced interactions between the two proteins in ALS/FTLD-TDP and PSP cases, but not in those with AD. Furthermore, the ratio of 4R/3R-tau was elevated in cases with ALS/FTLD-TDP and PSP, but was largely unaffected in cases with AD. We concluded that impaired interactions between intranuclear FUS and SFPQ and the subsequent increase in the ratio of 4R/3R-tau constitute a common pathogenesis pathway in FTLD spectrum diseases.

[Curriculum Vitae]

Education
1996

M.D.

Nagoya University School of Medicine, Nagoya, Japan

2002

Doctoral Degree in Neurology (Doctor of Medical Science)

Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

Positions and Employment

1996-1998 Medical Residency

Tokyo Metropolitan Komagome Hospital, Tokyo, Japan

2002-2004 Research Fellow

Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, Department of Molecular Oncology

2004-2005 Medical staff, Nagoya University Hospital

2005-2010 Postdoctoral fellow

University of Massachusetts Medical School

2010-2018 Assistant professor

Nagoya University Graduate School of Medicine

2018-present Designated Associate professor

Nagoya University Graduate School of Medicine

ホットトピックス

New Frontiers in the Treatment of Epilepsy 2020

後援: 日本てんかん学会 / 日本臨床神経生理学会

Chairs: Riki Matsumoto

Division of Neurology, Kobe University
Graduate School of Medicine

Hiroshi Shigeto

Department of Health Sciences, Graduate
School of Medical Sciences, Kyushu
University

《Objective》

Epilepsy is one of the most common diseases in Neurology. In the last decade, many new generation anti-epileptic drugs (AEDs) have emerged in Japan, and contributed as a first or add-on drug to decrease tolerability and promote rational polytherapy. However, about one third of the patients are still intractable to these medications. In this symposium, we would like to arrange an international symposium and introduce the cutting-edge researches that focused on novel treatment of epilepsy. From the medical point of view, the talks cover the state-of-art medical management of epilepsy and iPSC technology to evaluate epileptogenicity and drug efficacy. From the viewpoint of novel surgical therapies, the talks cover responsive neuromodulation using an intracranially implanted device, and thermocoagulation using stereo-EEG.

HT-01-1 Medical management, and hopefully, prevention of epilepsy: the cutting edge and future perspectives



○ Masako Kinoshita^{1,2}

¹ Department of Neurology, National Hospital Organization Utano National Hospital, Japan, ² Department of Neurology, Nara Medical University, Japan

#1. Updated epilepsy definition and classification. Epilepsy is a brain disorder with an enduring preposition to generate epileptic seizures. In 2014, the International League Against Epilepsy (ILAE) updated the practical definition of epilepsy to apply to a condition of one unprovoked (or reflex) seizure and a probability of further seizures similar to the general recurrence risk (at least 60%) after two unprovoked seizures.

#2. Antiepileptic drug (AED) development. Approximately one-third of patients with epilepsy become intractable. Potential chemical agents with anti-seizure activity are identified basically using animal models. In addition, human-derived induced pluripotent stem cells and in silico analyses are increasingly utilized in drug screening. Clinical efficacy of a candidate compound is first tested by adjunctive therapy in patients with uncontrolled seizures, and then by monotherapy.

#3. Significant treatment implications of etiology. The new ILAE classification of the epilepsies emphasizes on the need to consider etiology. Evaluation of underlying disorders/conditions is useful in early detection of subtle seizures and prediction of risk for epilepsy (e.g., severity of stroke, early seizures, and cortical involvement in ischemic stroke; early-onset and genetic factors in Alzheimer's disease). Elucidation of pathogenesis can lead to novel therapy to improve both epilepsy and causative disease (e.g., mammalian target of rapamycin inhibitors in tuberous sclerosis complex; immunomodulation/immunosuppression in autoimmune epilepsy).

#4. Epileptogenesis. Epileptogenesis is a process to acquire capability of generating spontaneous seizures. First, brain-damaging insult occurs (acute phase). Second, brain acquires epileptogenicity during a certain period of time (latent period). Third, spontaneous recurrent seizures occur (chronic phase). Further studies are warranted to elucidate the mechanism of epileptogenesis to prevent epilepsy.

[Curriculum Vitae]

Education:

PhD, Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan. March 2005. MD, Faculty of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan. March 1996.

Certification:

Passed board examinations of the Japanese Society of Neurology (2001), the Japanese Society of Internal Medicine (2003), the EEG section of the Japanese Society of Clinical Neurophysiology (2006), and the Japan Epilepsy Society (2009).

ホットトピックス 01

配信 En

5月19日(水) 14:15 ~ 16:15

第06会場(国立京都国際会館 2F Room B-2)

HT-01-2 Evaluation of drug toxicity and efficacy based on human iPSC-derived neuronal activities○ Ikuro Suzuki^{1,2}

¹Department of Electronics, Tohoku Institute of Technology, Japan, ²RIKEN BioResource Research Center, Japan

Human induced pluripotent stem cell (iPSC)-derived neurons and human brain organoids are an effective tool for approaching *in vitro* to *in vivo* human extrapolation. We evaluate the efficacy of antiepileptic drugs (AEDs) and predict the seizure-liability of drugs based on the electrical activities of healthy and patient-iPSC-derived neurons. Multivariate analysis of the time-series data of neural activities obtained by *in vitro* microelectrode array (MEA) assessment revealed that it is possible to separate seizure-causing compounds and seizure-free compounds and classify the mechanism of action of AEDs.

We also developed an artificial intelligence (AI) capable of predicting the seizure liability of drugs and identifying drugs using deep learning based on raster plots of neural network activity. The seizure liability prediction AI had a prediction accuracy of 98.4% for the drugs toxicity. Additionally, the drug identification AI was able to distinguish among 13 seizure-causing compounds as well as seizure-free compound responses, with a mean accuracy of 99.9% ± 0.1% for all drugs. These results indicate that time-series data on *in vitro* neural activities have an inherent mechanism-based drug response. It is also suggested that multivariate analysis and AI analysis methods are effective for evaluation of drug toxicity and efficacy. We would like to report on the results of high spatiotemporal resolution measurement using CMOS-MEA consisting of 236,880 electrodes, electrical activity characteristics of cerebral organoids, and drug responses depending on diseased neurons, and discuss future developments.

[Curriculum Vitae]

Mar2008 Doctor of Philosophy, The University of Tokyo
 Apr2008-Mar2010 Assistant Professor, Institute of biomaterials and Bioengineering, Tokyo Medical and Dental University
 Apr2010-Mar2014 Assistant Professor, Department of Bionics, Tokyo University of Technology
 Apr2014-Mar2016 Lecturer, Department of electronics, Tohoku Institute of Technology
 Apr2016-present Associate Professor
 Apr2018-present Visiting Researcher, RIKEN BRC,
 Sep2019-present Director, Artificial intelligence Resolution research laboratory, Tohoku Institute of Technology

Apr2016-present Advisory, Consortium for Safety Assessment using Human iPSCs Cells (CSAHi)
 Apr2017-present HESI (Health and Environmental Sciences Institute) NeuTox committee member

HT-01-3 Closed Loop Neuromodulation for the Treatment of Epilepsy with Responsive Neurostimulation

○ Dileep R. Nair

Epilepsy Center, Cleveland Clinic, USA

Neuromodulation is a growing field in the treatment of epilepsy. Responsive neurostimulation (RNS) is the second of three approved devices by the United States Food and Drug Administration for the treatment of drug resistant epilepsy. The safety and efficacy of RNS has been studied prospectively in a nine-year observational study. This multicenter study performed in the United States followed 230 patients with drug resistant focal epilepsy who were treated with the RNS device. At nine years, the median percent reduction in seizure frequency was 75%. The responder rate (greater than 50% reduction of seizures) was 73%. There were slightly over a third of patients who achieved a greater than 90% seizure frequency reduction. There were 18% of patients who experienced a greater than one year period of seizure freedom during the study. Overall epilepsy-related and cognitive domains in the QOLIE-89 remained significantly improved. The rate of sudden unexplained death in epilepsy in this study was found to be significantly lower than predefined comparators. The rates of seizure freedom still do not yet approach that of epilepsy surgery. However there may be opportunities to improve outcomes based on artificial intelligence and improving accuracy of targets for neuromodulation using the RNS device. The use of chronic ambulatory electrocorticographic (ECoG) data is providing new insights in the circadian and multidien periodicities of seizures in epilepsy. The ambulatory ECoG data is also allowing additional insights in treatment strategies including medications, life style adjustments and guiding epilepsy surgery.

[Curriculum Vitae]

Dr. Dileep Nair is the section head of adult epilepsy at Cleveland Clinic. He received his medical degree in 1993 from Northeastern Ohio Medical University. He went on to do his neurology residency and clinical neurophysiology and epilepsy fellowship at Cleveland Clinic. He received the Kaiser Permanente Award in Excellence in teaching in 2016 from Case Western Reserve School of Medicine.

Dr. Nair has over 80 peer reviewed articles in journals such as Brain, Neurology, Neurosurgery, Human Brain Mapping, Epilepsia and Clinical Neurophysiology. His publications have been in the areas of human brain connectivity, invasive EEG recordings, brain stimulation and clinical neurophysiology. He is the principal investigator for a National Institute of Health funded RO1 grant to study brain connectivity in patients with focal epilepsy. This grant uses a technique for measuring effective brain connectivity that he discovered called cortico-cortical evoked potentials (CCEPs). This methodology uses low frequency electrical stimulation applied directly to intracranial electrodes placed as a part of a surgical evaluation for the treatment of epilepsy. This technique has now been adopted by numerous epilepsy centers across the world and has been validated methodology for exploring various pathological and functional brain networks.

HT-01-4 Stereo-EEG guided thermocoagulation



○ Koichi Hagiwara¹,
Hiroshi Shigeto^{1,2},
Naoki Akamatsu^{1,3}, Shinji Ohara⁴

¹Epilepsy and Sleep Center, Fukuoka Sanno Hospital, Japan,

²Division of Medical Technology, Department of Health

Sciences, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu

University, ³Epilepsy Center, International University

of Health and Welfare Narita Hospital, ⁴Department of

Neurosurgery, Fukuoka Sanno Hospital

The stereo-EEG (SEEG) is increasingly being utilized at epilepsy centers to localize the epileptogenic zone (EZ) in presurgical investigation of drug-resistant focal epilepsy. Compared with the subdural grids, SEEG enables more widely distributed exploration (i.e., more flexible to multilobar and bilateral explorations) with access to deep brain structures, such as the insula, intrasulcal areas and periventricular heterotopia. Due to the absence of craniotomy, the patient experience is improved, and epileptologists have sufficient time to plan resective surgery. Further to these technical advantages, SEEG provided a surgical treatment option, namely, the SEEG-guided radiofrequency thermocoagulation (RFTC). Two different approaches are possible: RFTC before electrode removal, or RFTC as a separate surgical procedure after electrode removal. The former is performed with the same electrode as those used for SEEG monitoring, thus avoiding additional risks associated with re-inserting electrodes and general anesthesia. The latter requires dedicated electrode insertion but enables creating larger thermolesions by using larger electrodes, thereby enhancing the curative effects to replace a resective surgery. Functional risks associated with RFTC are assessed with electrical cortical stimulation during SEEG monitoring or under awake condition during the procedure. RFTC can be the surgical option of choice in cases where resective surgery is confronted with deeply-situated or multifocal EZ, or with risk of developing language/motor/sensory deficits. It is also a useful adjunct in diagnosing the EZ with SEEG, since its effects, even when transient or limited, can help predict the outcome of resective surgery. In case of re-exploration for recurrence after surgery, SEEG with RFTC is better-tolerated than the subdural grids. Overall, RFTC constitutes an essential part of SEEG strategy, as it allows us to perform SEEG from both a diagnostic and a therapeutic perspective.

[Curriculum Vitae]

Dr. Hagiwara is working in the Epilepsy and Sleep Center of Fukuoka Sanno Hospital. He recently had clinical and research experience in Lyon Neurological Hospital in France. He developed his expertise on stereo-EEG, in particular related to the insular epilepsy and electrophysiology.

ホットトピックス 02

公募 配信 Jp

5月20日 (木) 8:00 ~ 9:30

第01会場(国立京都国際会館 1F Main Hall)

20
日

脳卒中・循環器病対策基本法のゴールイメージ

座長：橋本洋一郎 熊本市立熊本市市民病院脳神経内科
竹川 英宏 獨協医科大学脳卒中センター

＜ねらい＞

2019年12月1日より施行となった「脳卒中・循環器病対策基本法（脳循法）」により全国レベルでの脳卒中予防の進展、発症時から在宅までの継ぎ目のない保健・医療・福祉サービス体制の確保、患者・家族の生活の質の改善などが期待される。今後、脳神経領域で疾患別対策基本法の制定が期待されている中で解決すべき共通の課題は山積しており、それぞれに対して中長期的な目標設定が重要となる。本法に含まれる「啓発・予防」「救急搬送、医療体制整備」「医療福祉の連携と多職種人材育成」「登録事業と研究促進」に関する展望を概説し、「対策基本法」が指し示す脳神経疾患診療体制の未来図を議論したい。

HT-02-1 脳卒中・循環器病対策基本法の制定

○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」、いわゆる「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。その後、循環器病対策推進協議会で議論された「循環器病対策推進基本計画」が2020年10月に閣議決定された。現在、各都道府県での「循環器病対策推進計画」の策定・実行が始まっている。

【背景】

脳卒中は、国民死因の3~4位、要介護性疾患の1~2位、寝たきり原因の首位である。医療費・介護費は1兆7千億円、1兆9億円と莫大で、まさに命と暮らしを直撃する病気である。血栓溶解療法、機械的血栓摘除術など、脳梗塞の急性期治療は著しく進歩しているが、これらの国内導入は遅延し、普及率はなお低く、地域格差が著しい。

1997年に設立された日本脳卒中協会は、一般市民やかかりつけ医の脳卒中教育・啓発、脳卒中患者・家族の支援を目的として活動してきた。2008年には「脳卒中对策特別委員会(委員長:峰松)」を設置し、脳卒中を取り巻く諸問題を議論した。その結果、ボランティアによる啓発・支援活動だけでは問題解決困難であり、国を挙げて取り組むための法的裏付けが必要であるとの結論に達した。

【制定までの経緯】

日本脳卒中協会は、2009年に日本神経学会を含む脳卒中関連諸団体の賛同を得て、「脳卒中对策基本法」法制化運動を開始した。しかし、2度の政権交代、東日本大震災等により作業は難航した。2013年にやっと「脳卒中对策を考える議員の会」が発足し、2014年の参議院厚生労働委員会では法案が議員提案された。しかし、同年秋の衆議院解散、総選挙により廃案となり、国会に提出した18万筆以上の署名も無駄となった。

脳卒中对策基本法の法制化が難航した最大の理由は、個別疾患に対する基本法制定に対する一部国会議員の根強い反対があったことである。この頃、日本循環器学会(以下、日循)でも心血管病に対する基本法制定の運動を始めていた。そこで2016年に2つの運動を合体させ、日本脳卒中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」を発足させた。以後、ホームページの開設、3度にわたる国会集会開催、関連団体や各政党幹部、関係議員への精力的な働きかけが行われた。その結果、2018年12月10日の臨時国会最終日に本法律は可決、成立した。

【略歴】

1977年 九州大学医学部卒業、第二内科入局
'79年 国立循環器病センター内科レジデント
'82年 内科脳血管部門
'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。現在に至る。

研究分野：内科学(脳血管障害)、脳循環代謝学、神経心理学

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回学術集会会長)、世界脳卒中機構(前理事、Fellow)、日本神経学会(名誉会員)、日本脳神経超音波学会(名誉会長)、日本脳循環代謝学会(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

ホットピックス 02

公募 配信 Jp

5月20日 (木) 8:00 ~ 9:30

第01会場(国立京都国際会館 1F Main Hall)

20
日

HT-02-2 脳卒中患者の救命、後遺症軽減のための予防と啓発活動の目標

○竹川 英宏^{1,2}、中山 博文^{1,3}、
橋本洋一郎^{1,4}、峰松 一夫^{1,5}¹ 日本脳卒中協会、² 獨協医科大学病院、³ 中山クリニック、
⁴ 熊本市市民病院、⁵ 医療法人医誠会法人本部

【予防と啓発のゴール】

循環器病対策推進基本計画では、最終的に「2040年までに3年以上の健康寿命の延伸及び循環器病の年齢調整死亡率の減少」を目指し、そのための中間目標の一つとして「循環器病の予防や正しい知識の普及啓発」をあげている。このゴールは、脳卒中・循環器病発症リスクとなる生活習慣を修正し、生活習慣病の適切な治療で発症を予防する、脳卒中・循環器病が発症した場合は一刻も早く救急要請する、さらに再発予防の継続と合併症発症時に適切な対応をとる、ことと考えられる。また、国民は脳卒中が後遺症を残しやすい病気であり、仕事や日常生活に大きな影響を及ぼすことを「知らない」ことが多い。したがって予防や早期受診の必要性のみならず、「なぜ脳卒中を発症すると問題なのか」についても発信すべきである。

【予防啓発】

能動喫煙・受動喫煙・大量飲酒の防止および適度な運動の継続は大変重要である。また特定健康診査と特定保健指導は、既往歴がない一般市民が発症リスクに気づく、もしくは是正できる良い機会であるが、その実施率は決して高くない。一方、加齢とともに増加する心房細動に対しては、不規則脈波を検出する家庭血圧計や、ウェアラブルデバイスなどの発達により家庭で不整脈の疑いに気づくことができる。このためリスク因子の啓発に加え、特定健康診査受診、さらには検脈の啓発も必要と考える。

【発症時対応の啓発】

脳卒中は一刻も早く適切な医療機関で適切な治療を行う必要がある。そのためには、脳卒中の症状がどのようなものか、についての啓発が必要である。欧米を始めFASTが良く用いられているが、その認知度をより一層高めることが重要である。

【再発予防と合併症の啓発】

脳卒中発症後は、継続的な治療、継続的なリハビリテーションが必要である。また認知症やうつといった合併症に加え、心筋梗塞などの他の血管障害の発症予防にも努める必要がある。しかし、服薬率の低下や社会と疎遠になる患者もいるため、保健・医療・社会福祉に係る多職種による介入が必要である。

【有用な啓発方法】

医療者個人による啓発も大切ではあるが、行政が重点的に行う啓発、マスメディアによる啓発が特に有用である。我々医療者は、行政・保健・社会福祉と連携し、に予防・啓発の実施、啓発資料の監修を行うこと、さらにはコアとなる医療機関がSNSなどを用いて情報を発信することが必要である。

【略歴】

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 神経内科 助手
2007年 4月 獨協医科大学 神経内科 助教(職名変更)
2009年 4月 獨協医科大学 神経内科 講師
2010年 4月 獨協医科大学 神経内科 医局長
2012年 4月 獨協医科大学 神経内科 准教授
2014年 4月 獨協医科大学病院 超音波センター長(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(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)

HT-02-3 救急搬送体制



○山上 宏

国立病院機構大阪医療センター 脳卒中内科

急性期脳梗塞の治療に関して、1990年代にstroke unitとrt-PA静注療法、2010年代に機械的血栓回収療法の有効性が示され、米国では2000年代からprimary stroke center (PSC)、comprehensive stroke center (CSC)、thrombectomy-capable stroke center (TSC)の認定が順次開始された。これらの治療は、「高い専門性」と「時間との戦い」の2面性を両立させる必要があり、地域の実状に応じて脳卒中を発症した疑いのある患者の救急搬送体制を再構築することが喫緊の課題である。

脳卒中・循環器病対策基本法の第十三条には、脳卒中患者の「搬送及び受入れの実施に係る体制を整備するために必要な施策」と「救急救命士及び救急隊員に対する研修の機会の確保その他の必要な施策」を講じること、第十四条には「居住する地域にかかわらず等しくその状態に応じた良質かつ適切な医療を受けることができるよう、医療機関の整備を図る」ことが明記されている。また、同法を元に策定された循環器病対策推進基本計画では取り組むべき施策として、「患者を救急現場から急性期医療機関に、迅速かつ適切に搬送可能な体制の構築を進めるため、各都道府県において地域の実情に応じた傷病者の搬送及び受入れの実施に関する基準の見直しが継続的に行われるよう促す必要がある。さらに、救急隊の観察・処置等については、メディカルコントロール体制の充実強化によって、引き続き科学的知見に基づいた知識・技術の向上等を図る」と記載されている。

日本脳卒中学会では急性期医療機関の整備として、2019年に「24時間体制でrt-PA静注療法が施行可能な」PSCの認定を開始し、2020年には地域における中核施設となる「PSCコア施設」の委嘱を行った。

今後の救急搬送体制の整備には、①病院前救護における脳主幹動脈閉塞を予測するスケールの救急隊への普及、②一般医療機関と脳卒中センターおよび脳卒中センター間の急性期医療ネットワークの構築、③地域の実状に応じた転院搬送(Drip and Ship)と直接搬送(Mothership)の選択、④医療情報技術を用いた脳卒中遠隔医療(teleneurology)の普及などを考慮して、行政・医療機関・救急が協力して各都道府県での対策推進計画を策定・施行し、継続的な見直しを行っていかねばならない。

【略歴】

学歴・職歴：
平成 5年3月 国立浜松医科大学医学部卒業
平成 5年4月 大阪大学医学部第一内科入局
平成 5年7月 星ヶ丘厚生年金病院内科医員
平成 9年5月 国立循環器病センター内科脳血管部門レジデント
平成12年4月 大阪大学大学院 医学系研究科 病態情報内科学
平成17年4月 神戸市立中央市民病院 神経内科・脳卒中センター副医長
平成19年4月 神戸市立医療センター中央市民病院 神経内科・脳卒中センター 医長
平成24年4月 国立循環器病研究センター 脳神経内科 医長
平成28年9月 国立循環器病研究センター 脳卒中集中治療科 医長
令和元年6月より 国立病院機構大阪医療センター 脳卒中内科 科長
役職：
日本脳卒中学会 代議員
日本神経学会 特別代議員
日本脳神経血管内治療学会 理事
日本脳神経超音波学会 理事
日本栓子検出と治療学会 評議員
日本脳循環代謝学会 幹事
JSVIN (日本脳神経内科学血管治療研究会) 代表世話人

ホ
ッ
ト
ピ
ッ
ク
ス

ホットトピックス 02

公募 配信 Jp

5月20日(木) 8:00~9:30

第01会場(国立京都国際会館 1F Main Hall)

20
日

HT-02-4 医療体制

○井口 保之

東京慈恵会医科大学 内科学講座 脳神経内科



脳卒中医療体制は、診断および治療(再灌流療法等)に関連するエビデンスの蓄積、回復期・維持期医療機関の整備により近年飛躍的な進化を遂げている。一方で全ての市民がその恩恵を享受できているとは言いがたい。医療体制整備の要点は、1)国および地方自治体と協力し、急性期・回復期・維持期医療機関の適切な機能分担・配置と救急搬送体制の整備を目指す。2)患者・家族支援に向けて、疾患管理プログラムの推進と相談窓口の設置を目指す。3)地域における医療と介護の多職種による連携の具体策を検討する。4)地域包括ケアシステムの中での具体的な包括的サポート体制を構築する。5)情報通信技術(ICT)およびpersonal health record (PHR)の利活用と法的整備を目指す。6)災害・感染症蔓延への対策を講じる等である。さらに医療体制の整備によって市民が享受できる脳卒中医療は均てん化され、おしなべて我が国の福祉厚生は向上しているかを登録事業等により検証することが重要である。このセッションでは、脳卒中と循環器病克服5カ年計画および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)成立の経緯を踏まえ、医療体制の課題を抽出し次世代に求められる施策を大いに論じたい。

【略歴】

1993年 3月 東京慈恵会医科大学 卒業
1993年 4月 杏林大学病院 救命救急センター 研修医
1995年 5月 東京慈恵会医科大学附属柏病院 総合内科 医員
1997年 10月 国立循環器病センター 内科脳血管部門 任意研修生
1998年 10月 東京慈恵会医科大学附属柏病院 総合内科 助手
2000年 4月 東京慈恵会医科大学内科学講座 神経内科 助手
2003年 1月 テキサス大学ヒューストン校 神経内科 留学
(Research fellow)
2004年 4月 川崎医科大学 内科学(神経(脳卒中)) 講師
2006年 4月 川崎医科大学 脳卒中医学 講師
2007年 5月 川崎医科大学 脳卒中医学 准教授
2012年 9月 東京慈恵会医科大学 内科学講座 神経内科 講座担当教授
2020年 4月 東京慈恵会医科大学 内科学講座 脳神経内科 講座担当教授

HT-02-5 医療福祉の連携と人材育成

○藤本 茂

自治医科大学病院 内科学講座神経内科学部門



脳卒中医療においては、急性期治療が終了した後も、回復期、維持期・生活期の医療機関等とのシームレスな連携により、長期的な再発予防、継続的なリハビリテーション、就労支援、地域包括ケアシステムの中での適切な福祉サービスの継続が求められる。また、急性期からシームレスな疾病管理プログラムを提供し、更には生活環境整備を含めた社会的支援を提供するためには多職種による介入が必要である。

シームレスな連携の基本は情報共有である。地域連携バスや疾患管理プログラムにより、個々の患者の適切な抗血栓薬の選択や、血圧・血糖・コレステロールその他の危険因子、リハビリテーション等に関する目標設定を共有する。最終的には、健康・医療・介護情報等のPersonal Health Record (PHR)の地域全体での共有により、地域での医療と介護への連携を深め、アドヒアランスの維持・向上、危険因子の継続的な管理につなげていく。地域包括ケアシステムでは、訪問介護・看護・医療、通院支援、服薬支援、在宅・通所リハビリテーション、メンテナンス入院、レスパイト入院などのサービスを十分に提供し、必要に応じて急性期医療機関との連携が必要となる。また、患者や家族への支援・情報提供の窓口として、地域での疾患管理を調整する「脳卒中相談窓口」を脳卒中センターに設置することも進められている。

以上のような医療と福祉連携を長期的に実践するためには、大学をはじめとする医療機関や各学術団体が中心となって、人材育成システムの継続的な支援を拡充していく必要がある。脳卒中と循環器病の克服に求められる人材とは専門医のみならず、プライマリケア医、かかりつけ医、看護師、保健師、理学療法士・作業療法士・言語聴覚士、医療ソーシャルワーカー、精神保健福祉士、診療情報管理士などの医療専門職ばかりでなく、プレホスピタルでの救急救命士および救急隊員や、疫学や臨床研究の実施に必要なスタッフなど幅広い職種を含んでいる。そしてそれらの職種の育成により、専門医療、多職種によるチーム医療、地域包括ケア・在宅医療、市民啓発、学生・若手医師の教育、各種研究、行政との懸け橋、などを担い発展させていく必要がある。今後必要な人材を効果的に育成するために、学会として改善につながる調査と広報、学術集会でのシンポジウムや育成プログラムの充実、研究への支援など対策が求められる。

【略歴】

出身 九州大学医学部 平成5年卒業 九州大学内二内科入局
職歴
初期研修終了後
平成8年5月 国立循環器病センター内科脳血管部門レジデント
平成11年5月 国立循環器病センター内科脳血管部門専門研修医
平成13年5月 独立行政法人国立病院機構九州医療センター脳血管内科医師
平成17年4月 製鉄記念八幡病院脳血管内科
平成22年4月 同部長
平成26年4月 同脳卒中・神経センター長
平成28年1月 自治医科大学付属病院脳卒中センター教授
平成28年3月 自治医科大学内科学講座神経内科学部門教授
平成28年4月 自治医科大学内科学講座神経内科学部門主任教授
所属学会
American Stroke Association Premium Professional Member
International Stroke Society
日本脳卒中学会(専門医、指導医、代議員)
日本神経学会(専門医、代議員)
日本脳神経超音波学会(理事、認定検査士)
日本心臓脳卒中学会(評議員)
日本脳循環代謝学会(幹事)
日本脳卒中検出と治療学会(理事長、2021年会長)
日本内科学会(認定医、指導医)
日本神経治療学会(評議員)
受賞
第29回日本心臓財団草野賞(第30回日本脳卒中学会にて)
第1回日本脳神経超音波学会優秀論文賞

ホ
ッ
ト
ト
ピ
ッ
ク
ス

ホットピックス 02

公募 配信 Jp

5月20日 (木) 8:00 ~ 9:30

第01会場(国立京都国際会館 1F Main Hall)

20
日ホ
ッ
ト
ピ
ッ
ク
ス

HT-02-6 登録事業と研究の促進

○平野 照之

杏林大学医学部 脳卒中医学教室



疾病対策には実態把握と分析が不可欠であり、脳卒中の患者数や罹患率、生存率、現行治療の効果を把握した上で、有効な新規治療法の開発や創薬・育薬へと繋げる仕組みづくりが求められる。登録事業と研究促進は相互補完関係にあり、脳卒中・循環器病対策基本法において第18条「情報の収集提供体制の整備等」と第19条「研究の促進等」にそれぞれ項目立てされている。以下に具体的に為すべきこと・課せられることを述べる。

登録事業

日本脳卒中データバンク (JSDB) 事業には全国120施設以上が参加し、各施設のquality indicator (診療の質を評価する指標) をフィードバックする取り組みが始まっている。一方、日本脳卒中学会が開始したPSC (一次脳卒中センター) 認定事業には2020年時点で974施設が登録されている (tPA治療の人口カバー率98.8%)。PSCには症例数や治療成績 (3ヵ月転帰) の年次報告が課せられ、各施設・地域で系統的な情報収集の仕組みを構築する必要がある。診療管理士の採用、DPCデータやAIの活用などで、医師の負担を増やすことなく悉皆性を高められるかが課題である。

研究促進

疫学・基礎・臨床にとどまらず幅広い視野からのアプローチが求められる。(1) 病態解明: 多くの脳卒中の発症要因となる動脈硬化や心房細動の原因は不明。病態機序に即した根本治療を開発。(2) 予防: 血圧管理、禁煙、食生活・運動習慣の改善、心房細動への抗凝固薬投与が推奨され、これらは経験や疫学データの裏付けに基づく。生活習慣や危険因子を解析し、国民への啓発活動に資する。(3) 治療法開発: AIやIoTを活用した新規医療技術の開発と普及。海外で有効性が証明されているものの日本未導入の治療薬や治療機器の実用化(ドラッグ・ラグやデバイス・ラグの解消)に向けた産官学の連携。日本の強みでもあるiPS細胞をはじめとする細胞治療の臨床応用。(4) 脳卒中経験者に優しい社会構築: ロボットやブレイン・マシン・インターフェースの開発、てんかん・失語症・摂食嚥下障害・認知症など脳卒中後遺症の低減に関する研究。(5) 研究人材の育成: 参学連携やレギュラトリーサイエンスを専門とする人材、疫学専門家、生物統計家、臨床研究コーディネータなど多職種の育成。これらを国家戦略として推進することがゴールイメージである。

【略歴】

昭和63年3月 熊本大学医学部 卒業
昭和63年4月 熊本大学第一内科入局
平成 3 年5月 国立循環器病センターレジデント内科脳血管部門 (山口武典部長)
平成 6 年5月 熊本大学医学部附属病院 医員 (第一内科、神経内科)
平成 8 年7月 メルボルン大学National Stroke Research Institute Clinical Research Fellow (Geoffrey A. Donnan教授)
平成10年8月 熊本労災病院 内科副部長
平成11年5月 熊本大学医学部附属病院 医員 (神経内科)
平成14年4月 熊本大学助手 医学部附属病院 (神経内科)
平成18年4月 熊本大学講師 大学院神経内科学分野
平成24年4月 大分大学准教授 医学部総合内科学第三講座
平成25年4月 大分大学准教授 医学部神経内科学講座 *講座再編
平成26年4月 大分大学医学部附属病院神経内科診療教授 兼任
平成26年9月 杏林大学教授 医学部脳卒中医学
平成27年4月 杏林大学医学部附属病院 脳卒中センター長 兼任

HT-02-7 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 ~行政の立場から~



○森 恩、桑原 政成、古元 重和

厚生労働省 健康局 がん・疾病対策課

我が国における脳卒中や心臓病などを含む循環器病は、悪性新生物(がん)に次ぐ死亡原因で介護が必要となる主な原因のひとつである。また、循環器病に係る医科診療医療費は全体の約2割を占めており、社会的な影響が大きい疾患群である。循環器病は、急性期だけでなく回復期、維持期にも再発や増悪を来しやすいと、後遺症を認めることも多いため、予防が重要である。循環器病においては、急性期から慢性期まで通じる一貫性のある対策を進める必要がある。循環器病対策を進めるために、「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」が議員立法により平成30年12月に成立し、令和元年12月1日に施行された。その後、令和2年1月に設置された循環器病対策推進協議会で議論が重ねられ、令和2年10月27日に同法に基づく循環器病対策推進基本計画が策定された。本基本計画では、「診療情報の収集・提供体制の整備」を基盤とし、「循環器病の予防や正しい知識の普及啓発」、「保健、医療及び福祉に係るサービス提供体制の充実」、「循環器病の研究推進」を3本柱として循環器病対策を総合的に推進し、健康寿命の延伸及び循環器病の年齢調整死亡率の減少を目標としている。本基本計画を元に、各都道府県で循環器病対策推進計画が策定されることにより、循環器病対策が進められる。各都道府県の取組が進むように、国としても様々なサポートを行うべく取り組んでいるところである。引き続き各都道府県や関連団体等と連携しながら、循環器病に関する幅広い対策を進めてまいりたい。

【略歴】

【学歴】

平成16 (2004) 年 3月 九州大学医学部卒業
平成22 (2010) 年 4月 九州大学大学院医学系府医学専攻博士課程入学
平成26 (2014) 年 3月 同上単位取得後退学

【職歴】

平成16 (2004) 年 5月 国立病院機構九州医療センター 臨床研修医
平成18 (2006) 年 4月 九州大学病院 脳神経外科 医員
平成19 (2007) 年 4月 国立病院機構九州医療センター 脳神経外科 医員
平成26 (2014) 年 4月 九州大学大学院医学研究院 脳神経外科学 助教
平成28 (2016) 年 5月 (株) 麻生 飯塚病院 脳神経外科 医長
平成31 (2019) 年 4月 厚生労働省 医薬生活衛生局 医療機器審査管理課 先進医療機器審査調整官
令和 2 (2020) 年 4月 厚生労働省 健康局 がん・疾病対策課 課長補佐

【資格】

平成22 (2010) 年 日本脳神経外科専門医取得
平成25 (2013) 年 日本脳卒中学会認定脳卒中専門医取得
平成26 (2014) 年 医学博士 (九州大学 医博甲)
令和元 (2019) 年 脳卒中指導医認定

ホットトピックス 03

公募 Jp

5月20日 (木) 8:00 ~ 9:30

第02会場(国立京都国際会館 1F Annex Hall 1 (別館))

20
日

脊髄症の神経障害メカニズムと創薬の可能性

座長：安藤 哲朗 愛知県厚生連安城更生病院脳神経内科
 山野 嘉久 聖マリアンナ医科大学内科学・脳神経内科

＜ねらい＞

脊髄症は、歩行障害や感覚障害、膀胱直腸障害などを引き起こし、患者の予後は不良で、アンメットニーズが高い疾患群の一つである。ひとたび神経障害が発生するとその回復は困難であり、これまで創薬が困難な領域であった。しかしながら最近、科学の進歩により神経障害機構に関する分子的な理解が進み、創薬に結びつく治療標的分子が明らかになりつつある。本シンポジウムでは、脊髄症における神経障害機構を概観し、その病態と創薬の可能性についてを討論する。

HT-03-1 中枢神経回路の障害と修復を制御するメカニズムと治療法の開発



○山下 俊英

大阪大学大学院医学系研究科 分子神経科学

脳血管障害や脳・脊髄の外傷、多発性硬化症など様々な中枢神経疾患において、神経回路が障害されることにより神経症状が現れる。神経症状を改善させるためには、複雑な神経回路を修復させなければならない。このためには、細胞死を免れた神経細胞から軸索が伸長し、標的となる神経細胞に向かって誘導され、神経細胞間でシナプスが形成されなければならない。さらに適切な回路は強化され、不適切な回路は刈り込まれることで、機能的な神経回路となりうる。発生の際には精緻で複雑な神経回路が構築されるが、神経疾患病態下で神経回路がひとたび破壊されると、その再形成は困難となる。その原因の一つとして、損傷された中枢神経の軸索は極めて再生しにくいことがあげられる。

脳脊髄の傷害や炎症により、ミエリンの残骸、ミクログリア、免疫細胞、またグリア瘢痕を形成するアストロサイトなどが集積し、損傷された軸索の伸展を阻害することで、神経回路の修復を阻む。これらの細胞には、損傷された軸索の再生を抑制するたんぱく質が発現する。軸索再生阻害タンパク質と呼ばれる因子としては、Repulsive Guidance Molecule (RGM)、Semaphorin、Nogo-A、コンドロイチン硫酸プロテオグリカンなどがあり、これらの因子を標的とした治療薬が開発段階にある。

GPIアンカー型たんぱく質であるRGMAは、RhoAの活性化やRasの不活性化を導くことで強力な軸索再生阻害作用をもたらす。成体アカゲザルの頸髄損傷後にRGMAの機能を中和する抗体を投与すると、運動機能の回復が顕著に高まり、損傷した軸索の再生が促進されることが観察されており、ヒト化RGMA抗体を用いた臨床試験が2019年より開始された。

またRGMAは免疫系の制御にも関わっており、多発性硬化症や視神経脊髄炎の動物モデルにRGM中和抗体を投与すると、神経症状の改善ならびに炎症の軽減が認められる。RGMAは神経細胞を取り巻くグリア細胞や免疫系細胞に発現し、病態形成に複合的な役割を演じていることが明らかになってきている。本講演では、神経回路の機能的な再生を実現するために何が障壁となりうるかという点と、それを克服するための治療法の開発について概説する。

【略歴】

学歴

1990年3月 大阪大学医学部医学科卒業(最終学歴)
 1994年4月 大阪大学大学院医学系研究科博士課程入学
 1996年5月 大阪大学大学院医学系研究科博士課程退学
 1997年5月 博士(医学) 授与

職歴

1990年~1994年 大阪大学医学部脳神経外科にて臨床に従事
 1996年~1998年 大阪大学大学院医学系研究科機能形態学講座 助手
 1998年~2000年 ドイツマックスプランク研究所研究員
 2001年~2003年10月 大阪大学大学院医学系研究科ポストゲノム疾患解析学講座助教授
 2003年11月~2007年11月 千葉大学大学院医学研究院神経生物学教授
 2007年12月~現在 大阪大学大学院医学系研究科分子神経科学教授
 2017年 4月~現在 大阪大学栄誉教授
 2018年 7月~現在 大阪大学大学院医学系研究科 創薬神経科学共同研究講座 兼任

5月20日 (木) 8:00 ~ 9:30

第02会場(国立京都国際会館 1F Annex Hall 1 (別館))

20
日ホ
ッ
ト
ピ
ッ
ク
ス

HT-03-2 HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の神経障害機構

○新谷奈津美¹、荒谷 聡子^{1,2}、
八木下尚子¹、山内 淳司¹、
佐藤 知雄¹、山野 嘉久^{1,3}¹ 聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター、² 株式会社 LSI メディエンス、³ 聖マリアンナ医科大学 内科学 脳神経内科

ヒトT細胞白血病ウイルス1型(Human T-cell leukemia virus type I: HTLV-1) 感染者の一部に発症するHTLV-1関連脊髄症 (HAM) は、脊髄の慢性炎症による進行性の脊髄傷害を特徴とする疾患である。HTLV-1の感染は脊髄に浸潤したT細胞のみに確認され、周辺の神経細胞やグリア細胞には確認されないことから、HTLV-1が神経細胞に感染して直接的に傷害するのではなく、浸潤した感染T細胞を中心とした過剰な免疫応答による慢性炎症病巣の形成・維持が病態の中心であると考えられており、その発生機構を明らかにすることがHAMの病態理解と治療法開発には重要である。

我々は、これまで感染細胞に着目したHAM病態形成機構の研究を進め、感染細胞が炎症性サイトカインであるIFN γ を異常産生するTh1様細胞に変化、増殖することにより生体の免疫バランスを破綻させ、過剰な免疫応答を引き起こすことを示した。また、HAM脊髄病変部におけるTh1様感染T細胞の局在とIFN γ 産生が、脊髄アストロサイトからのCXCL10過剰産生を誘発し、新たな感染T細胞や炎症細胞の遊走を促進することが、HAM脊髄の炎症の慢性化、脊髄病巣の形成・維持に重要な役割を果たしていることを示した。そこで我々は、HAMの神経障害機構について解析を進め、HAM患者由来末梢血単核細胞 (HAM-PBMC) が神経細胞株を傷害する活性を有すること、その作用にはHAM-PBMCより産生されるIFN γ およびTNF α が関与することを見いだしている。また、HAM-PBMCによる神経障害作用はアストロサイトやミクログリアとの共培養により増強されることから、HAM-PBMCはアストロサイトまたはミクログリアとの相互作用により神経障害を誘導・増幅し得ることが予想された。従って、HAM-PBMCが神経細胞、アストロサイトやミクログリアにどのような作用を起こし得るかを遺伝子発現変化の点から網羅的に解析し、HAMによる神経障害メカニズムに迫りたいと考える。

【略歴】

2005年 筑波大学 大学院 博士課程 生命環境科学研究科 修了 博士 (学術)
2005年 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
2008年 同上 助教 ~現在に至る

HT-03-3 抗AQP4 抗体陽性視神経 脊髄炎の病態と治療



○中島 一郎

東北医科薬科大学 老年神経内科学

視神経脊髄炎は、近年視神経脊髄炎スペクトラム障害 (neuromyelitis optica spectrum disorders: NMOSD) と呼称され、抗アクアポリン 4 (aquaporin-4: AQP4) 抗体が陽性の中枢神経炎症性疾患をすべて含有する。NMOSDによる脊髄炎は、脊髄の中央部に長軸方向に3椎体分以上の長い病変が特徴で、急性期には脊髄腫脹を伴い、時に強い壊死性変化のため脊髄空洞症様変化がみられ、慢性期には高度な脊髄萎縮を認めることがある。NMOSDは血液中に存在する抗AQP4抗体が血液脳関門 (blood brain barrier: BBB) の破綻により中枢に移行し、アストロサイトの足突起に存在するAQP4に結合することで発症する。抗AQP4抗体はIgG1サブクラスで補体活性化能を有し、C1qがAQP4に結合した抗体に結合する。その後古典経路が活性化され、膜侵襲複合体によりアストロサイトが障害され、C5aにより好中球や好酸球の走化性が亢進される。NMOSDの急性期には髄液および血液中のC5a濃度が上昇することが報告されており、C5a濃度と重症度がある程度相関する。また、抗体産生細胞の活性化、抗AQP4抗体の産生、BBBの透過性亢進、補体の活性化などにIL-6が深く関わっていることが示唆されており、急性期には髄液中や血液中のIL-6濃度が上昇する。2019年に補体C5をターゲットとしたエクリズマブ、2020年にIL-6受容体をターゲットにしたサトラリズマブがNMOSDの再発予防に承認された。抄録執筆時点では未承認であるが、講演時にはCD19をターゲットにしたイネビリズマブの承認も予想される。これらの薬剤により、NMOSDの再発予防法が劇的に変わり、これまで標準的な治療法であった経口ステロイド剤を使用せずに効果的にNMOSDの再発が予防できるようになった。NMOSDの脊髄炎の鑑別に重要なのが、抗ミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白 (myelin oligodendrocyte glycoprotein: MOG) 抗体が関与する脱髄疾患である。抗MOG抗体は培養細胞を用いたcell-based assay法による測定が必要であり、現在保険適用になっていない。今後、診断に欠かせないこれらの自己抗体の測定が保険適用になり、容易に鑑別できるようになる必要がある。

【略歴】

平成 6 年 3月 東北大学医学部卒業
平成11年 3月 東北大学大学院医学系研究科修了
平成13年 5月 東北大学医学部附属病院 助手
平成19年 4月 マギル大学神経学研究所 (モントリオール市) 客員研究員
平成20年 4月 東北大学病院神経内科 助教
平成25年11月 東北大学大学院医学系研究科神経内科学分野 准教授
平成29年 4月 東北医科薬科大学医学部老年神経内科学 教授

ホットトピックス 03

公募 Jp

5月20日 (木) 8:00 ~ 9:30

第02会場(国立京都国際会館 1F Annex Hall 1 (別館))

HT-03-4 遺伝性痙性対麻痺の病態と治療



○一瀬 佑太¹、高 紀信¹、
南 海天¹、石浦 浩之²、
三井 純²、戸田 達史²、
辻 省次^{3,4}、瀧山 嘉久¹、JASPAC⁵

¹ 山梨大学神経内科、² 東京大学神経内科、

³ 東京大学大学院分子神経学講座、

⁴ 国際医療福祉大学ゲノム医学研究所、⁵ JASPAC

遺伝性痙性対麻痺 (Hereditary spastic paraplegia : HSP) は、緩徐進行性の下肢痙縮と筋力低下を主徴とする神経変性疾患群である。遺伝形式から、常染色体優性遺伝性、常染色体劣性遺伝性、X連鎖遺伝性に分類されている。臨床症状からは、痙性対麻痺に加え、時に上肢の腱反射亢進や膀胱直腸障害を伴う純粋型と、ニューロパチー、パーキンソニズム、小脳失調、認知機能障害、脳梁菲薄化などの症状を伴う複合型に分類される。HSPは、遺伝子または遺伝子座が同定された病型がSPGのシンボルマークを付与され80種以上 (SPG1-83) 報告されているうえ、SPGとは別に、痙性対麻痺を呈する遺伝性疾患も複数存在しており、遺伝的にも臨床的にも多様な疾患群である。よってその病態メカニズムも多様であり、軸索輸送の障害、小胞体の形態異常、ミトコンドリア機能の障害、オリゴデンドロサイトの機能異常によるミエリン形成の異常、タンパク質の立体構造異常による小胞体ストレス、錐体路と他の神経系の発達障害、小胞形成の異常と膜輸送の障害、脂質代謝の障害などの複数の機序が想定されている。HSPの治療としては、根治治療は未だ存在せず、現在は対症療法やリハビリテーションが中心である。対症療法には、ダントロレンやエベリゾンの経口内服、ボツリヌス毒素の局所注射、髄腔内パクロフェン持続投与療法 (ITB療法) が主に用いられるが、後者2つの治療に比べて経口内服薬の効果は乏しい。臨床治験では、SPG4へのガバペンチン投与、SPG5へのアトルバスタチン投与、複数病型へのファンプリジン投与、L-スレオニン投与、メチルフェニデート投与などが行われてきた。リハビリテーションの面からは、下肢装着型補助ロボットスーツHAL® (Hybrid Assistive Limb®) による歩行運動療法の臨床治験が行われ、一定の成果を挙げている。本演題では、上記のようなHSPの既知の病型から推測される病態機序と治療に関してのオーバービューを行う。加えて、HSPの全国調査とゲノム解析をリンクさせた多施設共同研究であるJASPAC (Japan Spastic Paraplegia Research Consortium) と、2019年に我々が世界の研究グループとは別に独自に発見したUBAPI遺伝子 (SPG80) について紹介する。

【略歴】

2010年3月 山梨大学医学部医学科卒業

2010年4月 山梨大学医学部附属病院初期研修医

2012年4月 山梨大学神経内科

2018年3月 山梨大学医学部医学科大学院総合研究部医学域卒業・医学博士

ホットトピックス 04

公募 配信 En

5月20日 (木) 8:00 ~ 9:30

第05会場(国立京都国際会館 2F Room B-1)

Interdisciplinary research between dementia and epilepsy

Chairs : Naoki Akamatsu

International University of Health and Welfare School of Medicine, Department of Neurology, International University of Health and Welfare Narita Hospital, Epilepsy Center

Takeshi Kihara

Kobe City Medical Center West Hospital, Department of Neurology

《Objective》

New evidence is accumulating that late-onset epilepsy of unknown etiology is associated with the risk of developing dementia in elderly people. Interestingly, recent clinicopathological reports using brain specimens resected from patients with refractory temporal lobe epilepsy (rTLE) have shown that deposition of amyloid- β protein and hyperphosphorylation of tau protein, similar to those of Alzheimer's disease (AD) brains, are found in rTLE brains, indicating a potential pathophysiological link between AD and epilepsy. The goal of the session is to enable the participants to better understand why interdisciplinary research between dementia and epilepsy is significant to create novel and promising therapeutic strategies for dementia.

HT-04-1 Late-onset epilepsy of unknown etiology: cognitive performance and EEG characteristics



○ Riki Matsumoto

Division of Neurology, Kobe University Graduate School of Medicine, Japan

Epilepsy is one of the so-called common neurological diseases that will further increase in the super-ageing society. The incidence of unprovoked seizure is reported as 100-200 per 100,000 in the elderly group. Regarding seizure types, the frequency of generalized tonic-clonic seizures is low, while that of focal impaired awareness seizure (complex partial seizure) is higher in late-onset epilepsy, which could lead to misdiagnosis of dementia or stroke. Furthermore, because of a higher rate of comorbidities in elderly patients, subtle seizure symptoms may falsely be attributed to other comorbidities such as the symptom of dementia itself. Most of late-onset epilepsy belongs to focal epilepsy, and etiology includes cerebrovascular diseases, dementia, inflammatory disorders, and brain tumors in the order of frequency. The epileptic focus is frequently located in the temporal lobe, followed by the frontal lobe as in the younger population. Nevertheless, 25% to 50% of late-onset focal epilepsies are still considered to be of nonlesional origin, and referred to as Late-Onset Epilepsy of Unknown etiology (LOEU). Patients with no evident lesion in brain MRI, namely, those with MRI-negative epilepsy usually belongs to this LOEU category. The neuropsychological, neurobiological and neurophysiological features of LOEU still remain elusive. A recent pilot study implicated the co-morbidity of mild cognitive impairment, and the co-occurrence of Alzheimer pathology (e.g., amyloid β deposition) as reflected in CSF biomarkers. Subacute impairment of cognitive function could be also seen in patients with LOEU, who later presented with other symptoms of autoimmune limbic encephalitis or mild MRI changes in the medial temporal areas. I will overview the current status of LOEU in relation to its EEG characteristics and cognitive impairment.

[Curriculum Vitae]

Prof. Riki Matsumoto graduated Kyoto University Graduate School of Medicine in 1994. After residency in Kyoto University and affiliated hospitals, he had subspecialty training (Epilepsy/Clinical Neurophysiology) in Kyoto University Graduate School and Cleveland Clinic, and obtained PhD thesis in 2003. He then worked in the Department of Neurology, Kyoto University Hospital as young faculty, lecturer and associate professor. He was recently appointed as the Professor of the Division of Neurology at Kobe University Graduate School of Medicine in 2019. His research interests include the brain connectomics of normal physiology and pathophysiology by integrating neurophysiological techniques including CCEP, the development of physiologic biomarkers of epileptogenicity, the clinical/immunologic researches on autoimmune epilepsy, and the interaction between dementia and epilepsy.

20
日ホ
ッ
ト
ト
ピ
ッ
ク
ス

ホットトピックス 04

公募 配信 En

5月20日(木) 8:00 ~ 9:30

第05会場(国立京都国際会館 2F Room B-1)

20
日

HT-04-2 Proposal for a vicious cycle model between Alzheimer's disease and epilepsy

○ Akira Kuzuya¹, Sakiho Ueda¹,
Mizuki Matsumoto¹, Kazuya Goto²¹ Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Japan, ² Department of Regulation of Neurocognitive Disorders, Graduate School of Medicine, Kyoto University

It has been well known that some patients with Alzheimer's disease (AD) experienced epileptic seizures such as complex partial seizures, generalized convulsions and myoclonic seizures, particularly in the advanced stages. On the other hand, it has been cleared that pathological changes occurred in AD brains begin to precede the onset of cognitive impairment by more than 20 years, according to developments in the diagnostic techniques using biomarkers. While preemptive medicine for patients with the early stages of AD including the preclinical phase is recently highlighted, new evidence is accumulating that subtle complex partial seizures or subclinical seizures observed in the early stages of AD are much more common than expected. In addition, recent clinicopathological reports using brain specimens resected from patients with refractory temporal lobe epilepsy (TLE) for epilepsy surgery have shown that deposition of amyloid- β protein and hyperphosphorylation of tau protein, similar to those of AD brains, are found in refractory TLE brains, indicating a potential pathological link between AD and epilepsy. Based on the findings obtained from clinical studies towards both AD and epilepsy, we propose a vicious cycle model via the bidirectional relationship between the two diseases, under which epileptic condition can promote cognitive dysfunction and neurodegenerative processes in AD. In a near future, progress in bidirectional translational research between clinical and basic science, focusing on the comorbidity between AD and epilepsy, could lead to novel and promising therapeutic strategies for AD targeting neuronal network hyperexcitability. From AD researcher's point of view, we will outline this theme, presenting our laboratory data and case reports in addition to previous reports of basic and clinical studies.

[Curriculum Vitae]

Currently, I work at Kyoto University Hospital as a neurologist and a clinician-scientist who devotes my efforts to caring for patients with neurodegenerative diseases, including Alzheimer's disease (AD) and clarifying AD pathogenesis through reverse translational research. My interest in basic research is directed to molecular mechanisms regulating activity-dependent synaptic A β production. In addition, a clinical research is setting up to search for a novel brain functional AD biomarker using EEG, since my attention is paid to comorbidity of epileptic seizure in AD patients.

HT-04-3 Mechanisms of memory impairment in epilepsy

○ Taira Uehara^{1,2}¹ Department of Neurology, International University of Health and Welfare Narita Hospital, Japan, ² Epilepsy Center, International University of Health and Welfare Narita Hospital, Japan

Patients with epilepsy frequently present with memory disturbances, which correlate with epileptic discharges and underlying pathology and may show both transient and persistent memory impairment.

Transient epileptic amnesia (TEA) is a form of temporal lobe epilepsy (TLE), which primarily manifests with amnesic episodes without impaired awareness. Not only seizures but also postictal dysfunction cause TEA attacks. Therefore, their duration is often much longer than that of typical seizures observed in patients with TLE.

Patients with TLE also show persistent short-term memory impairment, which is attributable to hippocampal neuronal loss. Recent technological advances in neuroimaging modalities used by various studies provide a better understanding of the role of dysfunction of extrahippocampal neural networks. The remote effect of epileptic discharges is a possible contributor to such neural network disturbances. Recent studies have reported that neuropathological changes observed in patients with Alzheimer's disease affect memory function in patients with TLE.

Accelerated long-term forgetting (ALF), a characteristic persistent memory dysfunction in patients with epilepsy, represents the phenomenon of rapid loss of newly acquired memories over days to weeks despite normal short-term memory. This finding was first described in patients with TEA but may occur in other epileptic syndromes and has recently been reported in individuals at risk for Alzheimer's disease. Cumulative evidence indicates that impaired memory consolidation during non-rapid eye movement sleep causes ALF. Notably, the interception of memory-related neural oscillations by epileptic discharges during sleep may contribute to ALF in epilepsy.

[Curriculum Vitae]

Education, Training and Professional Experience:
1997-2003 M.D., School of Medicine, Kyushu University
2003-2004 Resident, Kyushu University Hospital
2004-2008 Resident (Neurology), Department of Neurology, Kyushu University Hospital, Beppu Medical Center and Kyushu Rosai Hospital
2008-2012 Ph.D., Department of Neurology and Clinical Neurophysiology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University
2012-2014 Assistant Professor, Department of Neurology, Kyushu University Hospital
2014-2015 Assistant Professor, Department of Neurological Therapeutics, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University
2015-2017 Assistant Professor, Department of Neurology, Kyushu University Hospital
2017-2020 Assistant Professor, Department of Clinical Neurophysiology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University
2020-present Associate Professor, Department of Neurology, International University of Health and Welfare Narita Hospital

ホットトピックス 04

公募 配信 En

5月20日 (木) 8:00 ~ 9:30

第05会場(国立京都国際会館 2F Room B-1)

20
日ホ
ッ
ト
ト
ピ
ク
ス**HT-04-4** Impact of neuronal activity on tau release, tau propagation, and progression of Alzheimer's disease

○ Shuko Takeda

Clinical Gene Therapy, Graduate School of Medicine,
Osaka University, Japan

Epidemiological studies have shown that seizures occur more frequently in people with dementia than in cognitively normal elderly, indicating the pathophysiological interplay between epilepsy and dementia. Notably, patients with Alzheimer's disease (AD) are more prone to seizures compared to those with non-AD dementias. Recent clinical studies have shown that subclinical seizures can occur in the early stage of AD.

AD is characterized by cerebral accumulation of hyperphosphorylated tau. A positive correlation has been reported between cognitive impairment and the tau pathology load, indicating the direct impact of tau on neurodegeneration. Classically, tau is known as a microtubule-associated protein mainly expressed in neurons, and involved in maintaining microtubule stability; however, recent findings suggest that tau play a role in regulating neuronal activity and susceptibility to seizures.

On the basis of the 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. We identified a unique tau species involved in tau propagation and demonstrated its significance as a target for therapeutic intervention. Research in mouse model have shown that neuronal activity could regulate tau propagation, suggesting the pathological significance of epileptic activity in the progression of tau pathology.

Here, we will review the basic concept and recent findings on the interplay between seizure and AD-related tau protein, focusing on the role of extracellular tau, and the implications of this concept for diagnostic and therapeutic targets for AD.

[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

ホットトピックス 05

Jp

5月20日(木) 16:15 ~ 18:15

第02会場(国立京都国際会館 1F Annex Hall 1 (別館))

20
日

運動失調症の克服に向けて

座長：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
池田 佳生 群馬大学大学院医学系研究科脳神
経内科学

＜ねらい＞

脊髄小脳変性症および多系統萎縮症の病態解明が進み、治療法開発を目指した研究も発展している。このシンポジウムではこれらの運動失調症の克服を目指して進捗している最新の研究成果を紹介してもらい治療展望を踏まえたディスカッションを行う。

HT-05-1 運動失調症におけるバイオマーカー開発

○白井 慎一、矢部 一郎、
佐々木秀直

北海道大学 神経内科学



運動失調症を含む神経変性疾患において、病態修飾療法あるいは根治療法開発に向けた多くの治療法開発研究が進行中である。このような臨床研究を成功させるためには、疾患特異的バイオマーカーが必要である。バイオマーカーとは、疾病の存在を示す指標(診断マーカー)、あるいは重症度を客観的に反映する指標(重症度マーカー)である。バイオマーカーには生体試料を用いた分子マーカー、神経放射線画像マーカー、神経生理学的マーカーなど多彩な候補マーカーが含まれる。しかしながら、運動失調症においてはまだ重症度マーカーが確立していないため、治療法開発を目指した臨床研究における評価指標にはscale for the assessment and rating of ataxia (SARA)などの臨床評価スケールが効果判定のために用いられている現状にある。

SARAは臨床症候を元に最軽症0点、最重症40点とスコア化する小脳性運動失調の重症度評価法である。簡便で、いずれの施設でも施行可能だが、検者間の差異が避けられない。そのため、臨床試験の際には動画を用いた講習を行い、検者を固定して評価を行うなど、評価基準の均てん化する等の工夫もなされている。しかし実際には、特に軽症例においてはプラセボ効果が見出されることが報告されている。そのため、有意な効果判定を得るためには長期の観察期間とより多くの被験者数を必要とすることになり、臨床試験成功のための大きな障壁となっている。このような背景のもと、現在運動失調症における重症度マーカーの開発が進捗している。例えば分子マーカーとして、MJD/SCA3においては血液中のNeurofilament light chain proteinやataxin 3の測定が試みられており、神経放射線画像においても、QMS画像など様々な試みがなされている。神経生理学的マーカーにおいても、運動学習を定量的に評価するブリズム順応テストや、3次元触覚/力覚インターフェイスデバイスを用いた上肢運動機能の定量化などが試みられている。我々はかねてから運動失調症において最も多い初発症状であり、かつADLに最も影響を及ぼす歩行機能に着目し、3次元加速度計を用いた歩行機能の定量的測定値をバイオマーカー候補として検討してきた。

本シンポジウムでは、これらバイオマーカー開発状況について紹介した後、われわれが実施中の歩行解析研究や脊髄小脳失調症1型自然歴観察研究について提示し、今後の臨床研究のあり方について討議したい。

【略歴】

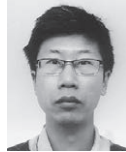
2007年 3月 北海道大学医学部卒業
2007年 4月 北海道大学病院卒後臨床研修センター
2008年 4月 JA北海道厚生連帯広厚生病院
2009年 4月 苫小牧市立病院神経内科
2010年 4月 北海道大学病院神経内科
2011年 4月 釧路ろうさい病院神経内科
2011年10月 北海道大学病院神経内科
2013年 5月 釧路労災病院神経内科
2015年10月 北海道大学病院神経内科
2016年 3月 博士(医学)取得(北海道大学)
2018年 6月 北海道大学大学院医学研究院神経病態学分野神経内科学教室
特任助教

現在に至る

HT-05-2 多系統萎縮症における治療開発

○三井 純

東京大学大学院医学系研究科分子神経学講座



神経変性疾患は、基本的に多因子性疾患であるが、単一遺伝子性に発症する家系例の病原性遺伝子の同定が、病態の理解、治療法の開発につながることもある。パーキンソン病における α シヌクレインの病的蓄積、グルコセレブロシダーゼの機能低下の発見などは、そのような遺伝学的発見が契機となり、病態そのものに介入する病態修飾療法開発の端緒となった例である。

多系統萎縮症 (MSA) は、代表的な孤発性神経変性疾患の一つであり、従来、遺伝因子の関与が極めて乏しい疾患と考えられてきた。しかし、私たちは、非常に稀な家系例を発見し、その病原性遺伝子であるCOQ2遺伝子の2アレル変異を同定した。さらに孤発性MSAにおいてもCOQ2遺伝子の1アレル変異の頻度が有意に高いこと、COQ2遺伝子の関与するコエンザイムQ10 (CoQ10) 量が血漿中で有意に低下していることを見出した。以上のことから、COQ2遺伝子の機能障害とそれに基づくCoQ10量低下が、稀な家系例だけでなく、一般の孤発性MSAの病態においても関連している可能性を示唆している。

この仮説に基づき、まず、COQ2遺伝子の2アレル変異を持つ家系の1例に対して、CoQ10を補充するオープンラベル試験を行った (UMIN000010712)。投与開始時、患者は既に脳の広範な萎縮、喉頭気管分離術後、経管栄養、全介助の状態であり、還元型CoQ10 1,200 mg/日を3年間投与して、臨床的に検知できる変化は認めなかった。しかし、PETにて脳酸素代謝率を評価すると、投与前と比べて投与後には脳酸素代謝率が約30%増加していた。一例ではあるが、投与したCoQ10が脳内に到達し、電子伝達系機能を改善したことを確認できた。

引き続き、非臨床試験ならびに、健康成人男性を対象として、高用量還元型CoQ10 (900 mg/日, 1,200 mg/日, 1,500 mg/日) の安全性及び薬物動態を検討する無作為化・二重盲検・プラセボ対照第I相反復投与試験を実施した (UMIN000016695)。第II相試験は、Proof-of-Conceptとしての位置づけに加えて、用量設定の検討も考慮したが、現実的な試験・リクルート期間から困難が予想されたため、第I相で検証した最大用量である1,500 mg/日を用いて、PoCとしての第II相試験を計画した (UMIN000031771)。本抄録作成時点で、全参加者の評価が完了し、症例検討、データ固定を行っている。

【略歴】

2001年 東京大学医学部医学科 卒業
2001年 東京大学医学部附属病院 内科研修
2002年 三井記念病院 内科研修
2003年 東京大学医学部附属病院 神経内科
2004年 東京都健康長寿医療センター 神経内科
2004年 横浜労災病院 神経内科
2005年 東京大学医学部附属病院 神経内科
2006年 東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻入学
テーマは、パーキンソン病の遺伝学的研究
同卒業 博士 (医学)
2010年 東京大学医学部附属病院 神経内科 特任助教
2011年 東京大学 ゲノム医学研究支援センターにて業務
2017年 東京大学大学院医学系研究科 分子神経学講座 特任准教授
2018年 多系統萎縮症の第2相試験開始 (UMIN000031771)

HT-05-3 タンパク質凝集阻害薬を用いたポリグルタミン病の疾患修飾療法の開発

○皆川 栄子

国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 疾病研究第四部



ポリグルタミン (PolyQ) 病は、脊髄小脳失調症 (SCA) 1、2、3、6、7、17 型、歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症 (DRPLA)、球脊髄性筋萎縮症 (SBMA)、ハンチントン病の9つの疾患の総称である。これらの疾患の原因遺伝子の翻訳領域内にはグルタミンをコードするCAG配列の繰り返し回数の異常伸長という共通の遺伝子変異があり、異常伸長PolyQ鎖を持つ変異タンパク質が産生される。このPolyQ鎖の異常伸長は変異タンパク質の立体構造を不安定化させ、 β シート構造へのコンフォメーション転移を起こした単量体や重合体 (オリゴマー) が形成されやすくなる。その結果、これらの異常伸長PolyQタンパク質は難溶性のアミロイド線維様凝集体を形成して、神経細胞内に封入体として蓄積する。異常伸長PolyQタンパク質の神経毒性は凝集体よりもむしろ β シート構造を持つ単量体やオリゴマーに起因することが近年明らかになってきた。

PolyQ病に対する疾患修飾療法の開発に向けて、この異常伸長PolyQタンパク質の凝集プロセスを標的とする様々な化合物が同定・開発されてきた。最近われわれは、タンパク質の立体構造を安定化させる化学シャペロンと呼ばれる一連の化合物のうちL-アルギニンが、*in vitro*で異常伸長PolyQタンパク質のコンフォメーション転移を抑制し、凝集体の形成を抑制することを見出した。続いて様々なPolyQ病モデル動物を用いて*in vivo*での検証を進め、SCA1ノックインマウスとSBMAトランスジェニックマウスへのL-アルギニン経口投与により両マウスの運動症状の進行および病理所見が緩和されることを見出した。さらに運動症状発症後の投与においてもSCA1ノックインマウスの運動症状の進行が緩和されることを確認した。L-アルギニンはヒトでの安全性が確立した既存薬であることから、すみやかな臨床応用をめざして多施設共同医師主導治験が進行中である。

本講演ではPolyQ病における変異タンパク質のコンフォメーション転移や凝集を標的とした治療薬開発研究の現状を概説するとともに、上述のわれわれの成果を紹介する。

【略歴】

2003年 京都大学医学部卒業
2003年 京都大学医学部附属病院 内科系研修医
2004年 財団法人住友病院 総合診療科
2006年 財団法人住友病院 神経内科
2007年 国立病院機構宇多野病院 神経内科
2009年 京都大学大学院医学研究科臨床神経学 (神経内科) 博士課程入学
2011~13年 ミシガン大学神経学部門 リサーチフェロー
2013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 科研費研究員
2014年 医学博士 (京都大学)
2016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 流動研究員
2020年 同・リサーチフェロー、現在に至る

ホットトピックス 05

Jp

5月20日 (木) 16:15 ~ 18:15

第02会場(国立京都国際会館 1F Annex Hall 1 (別館))

20
日

HT-05-4 iPS研究からみた運動失調治療の可能性



○六車 恵子

関西医科大学 iPS・幹細胞応用医学講座

iPS細胞の強みは、少量の体細胞から樹立することが可能であることと、疾患における目的細胞を繰り返し大量に作製できることにある。神経疾患の克服のため、iPS細胞を活用した再生医療や病態解析、創薬研究が世界的にも精力的に進められており、神経難病に対する新たな治療方法として確立されることも夢物語ではなくなり始めている。我々は、ES細胞(胚性幹細胞)から様々な神経細胞への効率的な分化誘導方法を開発する過程で、小脳プルキンエ細胞・顆粒細胞の作製に成功し、これをiPS細胞に応用している。ヒトES/iPS細胞から作製したプルキンエ細胞は、生体とよく似た形態と機能を持ち、細胞固有の神経活動パターンと細胞特異的のマーカを発現を示す。脊髄小脳変性症患者由来のiPS細胞から作製したプルキンエ細胞は、特殊な培養条件下においては極めて脆弱であり、樹上突起の委縮を伴う形態変化と細胞死が生じる。本講演では、患者由来の疾患特異的iPS細胞を活用した我々の取り組みを紹介させていただく。

【略歴】

京都薬科大学薬学部 卒業
学位取得 大阪大学 (博士)(薬学)
1998年 大阪バイオサイエンス研究所 神経科学部門 研究員
1999年 JST CREST研究員 (大阪大学基礎工学部、生命機能研究科)
2003年 理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター 研究員
2018年 関西医科大学医学部 教授

HT-05-5 脊髄小脳失調症 1 型における遺伝子治療



○藤田 慶大、岡澤 均

東京医科歯科大学 難治疾患研究所 神経病理学分野

脊髄小脳失調症 1 型(SCA1)は、原因遺伝子Atxn1の変異による遺伝性の神経変性疾患である。変異Atxn1により、主に小脳の神経細胞の一つであるプルキンエ細胞において、機能不全や形態学的異常(神経突起の縮退)などを生じ、最終的には細胞死を起こす。私達はこれまでに、変異ポリグルタミンタンパク質発現による細胞死が起こらない条件で、大脳皮質ニューロンおよび小脳ニューロンから核可溶性画分を抽出し、二次元電気泳動・MALDI-TOF/MS解析を行った。二つの結果を照合すると、変異Ataxin-1を発現した小脳ニューロン、変異Httを発現した大脳ニューロンではHMGB1/2が両細胞で共に減少していた。一方で、変異Ataxin-1を発現した大脳ニューロンでは、HMGB1/2は減少していなかった。すなわち、SCA1、Huntington's disease (HD) それぞれで脆弱性を示すニューロンにおいて、共にHMGB1/2が減少していた。SCA 1 においては、プルキンエ細胞の核内においてHigh-mobility group box 1 (HMGB1) が減少し、HMGB1減少による損傷DNA修復能の低下によって神経細胞機能不全、および神経細胞死がおこることを見出した (Qi et al., Nat Cell Biol, 2007)。また、HMGB1は核DNAのみならず、ミトコンドリアDNAの損傷修復にも貢献する分子である (Ito et al., EMBO Mol Med, 2015)。私達は、アデノ随伴ウイルス(AAV)ベクターを用いて、HMGB1を発現させる遺伝子治療実験も併せて行った。5 週齢のAtxn1-KIマウス的小脳表面への、AAVベクター単回投与により、HMGB1は小脳の広範囲にわたって発現し、特にプルキンエ細胞に高発現していた。運動機能評価では、運動機能改善作用が9 週齢および13週齢にて観察され、平均寿命も改善効果を示した (Ito et al., EMBO Mol Med, 2015)。DNA構造タンパク質であるHMGB1の核内減少は、DNA損傷修復と転写という2つの主要な核機能の低下につながり神経変性につながるものと考えられる。私たちはAAV-HMGB1による遺伝子治療を開発し、モデルマウスにおけるPOCを得て、損傷DNA修復不全というSCA1の分子病態を標的とした独自の病態修飾治療を、世界に先駆けて臨床応用すること目標としている。

【略歴】

2006年3月 九州大学薬学部総合薬学科 卒業
2008年3月 九州大学大学院薬学研究院修士課程 修了
2011年3月 九州大学大学院薬学研究院博士課程 修了 (薬学博士)
2011年4月 日本学術振興会特別研究員(PD) (九州大学薬学研究院・病態生理学分野)
2012年4月 東京医科歯科大学難治疾患研究所神経病理学分野・特任助教
2016年4月 東京医科歯科大学難治疾患研究所神経病理学分野・助教(現職)

ホットトピックス 06

配信 En

5月20日 (木) 16:15 ~ 18:15

第06会場(国立京都国際会館 2F Room B-2)

New diagnostic and therapy strategies for PSP/CBD

Chairs : Takeshi Ikeuchi

Brain Research Institute, Niigata University

Ikuko Aiba

Department of Neurology, National Hospital
Organization Higashinagoya National
Hospital

《Objective》

Much attention has been paid on the development of disease-modifying treatments (DMT) for PSP/CBD, in which aggregation and spreading of pathological tau in brain are involved in the pathogenesis. The major limitation in the development of DMT for PSP/CBD has been the lack of sensitive clinical diagnostic criteria and imaging/biofluid biomarkers. In this symposium, new diagnostic approach and therapeutic strategies for PSP/CBD will be discussed.

HT-06-1 Current status and future perspective of clinical diagnosis of PSP/CBD

○ Irene Litvan

US San Diego, Department of Neuroscience, USA

Progressive supranuclear palsy (PSP) and corticobasal degeneration (CBD) are 4-repeat primary tauopathies. Over the past years, there have been significant scientific advances in the clinical presentation and understanding of PSP and CBD that have led to the development of new diagnostic criteria as well as novel therapeutic approaches to slow disease progression based on the hypothesized etiopathogenesis. During this lecture I will discuss the current status of the diagnostic criteria, discuss current challenges, and suggest future steps for their refinement.

【Curriculum Vitae】

Dr. Litvan is the Tisch Endowed Professor of Neurology at the University of California San Diego (UCSD) and Director of the Parkinson Disease Movement Disorder Center, designated as Parkinson Foundation Center of Excellence, Research Center of Excellence in Lewy Body Dementia and CurePSP Center of Care. She is a neurologist specialized in movement disorders, dementia and neuroepidemiology. Her major research goal is to identify symptomatic and biological therapies that can improve the quality of life of patients with neurodegenerative disorders presenting with parkinsonism and/or dementia. For which she has focused her research in improving or developing neuropathologic and afterwards clinical diagnostic criteria that would allow to identify these patients more accurately and finding robust diagnostic and outcome biomarkers. For more than 30 years, she has led or participated in several multicenter studies or international Task Forces to develop clinical and neuropathologic diagnostic criteria for parkinsonian and/or dementia neurodegenerative disorders (PSP, CBD, MSA, DLB, PD, PD-MCI, Prodromal PD and PDD) for which she received the National Institutes of Health merit award and recently the American Academy of Neurology Movement Disorder Research Award and Uruguayan National Academy of Medicine entrance.

20
日ホ
ッ
ト
ト
ピ
ク
ス

ホットトピックス 06

配信 En

5月20日 (木) 16:15 ~ 18:15

第06会場(国立京都国際会館 2F Room B-2)

20
日**HT-06-2** Seeded amplification-based assays for neurodegenerative protein-misfolding diseases

○ Eri Saijo

UCB Biopharma, Neuroscience TA Neurodegeneration, Belgium

A diverse group of neurodegenerative diseases involves the pathological accumulation of distinctive types of tau deposits. Cumulative studies have been reported that tau aggregates with different conformations or combinations have the ability to induce protein misfolding by templating their unique conformations and to propagate consistently in cellular or animal models to cause distinct tau pathologies. Real-time quaking-induced conversion (RT-QuIC) assay detects the trace amount of pathogenic misfolded proteins (seeds) by vastly amplifying the misfolded proteins from diseased but not from non-diseased biological samples, e.g. cerebrospinal fluid (CSF) and brain tissues. Progressive supranuclear palsy (PSP), corticobasal degeneration (CBD) and argyrophilic grain disease (AGD) preferentially deposit 4-repeat (4R) tau isoforms. Using the tau RT-QuIC seed amplification platform that was initially optimized for Pick disease (Acta Neuropathologica 2017), additional highly sensitive assays were optimized for Alzheimer's disease which accumulates roughly equivalent proportions of 3-repeat and 4R tau isoforms and for 4R tauopathies, namely PSP, CBD and AGD. 4R tau RT-QuIC assay preferentially detects 4R pathogenic tau seeding activity in post-mortem PSP and CBD CSF and brain homogenates. CSF from living individuals with clinically diagnosed PSP and CBD showed much weaker seeding activities; however, many cases presented significantly higher seeding activities than control cases. Newly developed ultrasensitive assays for different types of pathological tau aggregates revealed that they have profound tau seeding selectivities. These selectivities may help to explain the consistent propagation of distinct variants of pathological tau aggregates in different neurodegenerative diseases. Together, tau RT-QuIC assays have potential utilities for isoform-specific molecular biomarkers and might be a useful tool to improve diagnostics, prognostics and therapeutics development.

[Curriculum Vitae]

Dr. Saijo received her Ph.D from the University of Kentucky College of Medicine and studied prions and protein misfolding diseases. She continued her studies as a postdoctoral fellow in Byron Caughey's lab at Rocky Mountain laboratories, National Institute of Allergies and Infectious Diseases, National Institutes of Health. Her major project was to develop molecular biomarker assays to detect pathogenic tau seeding activities in biological samples from individuals with different tauopathy diseases, and the first prototype assay optimized for Pick disease was published in *Acta Neuropathologica*, 2017, following Alzheimer's disease-optimized and PSP/CBD-optimized assays in *Acta Neuropathologica*, 2019 and 2020, respectively. The PSP/CBD-optimized assay was the first tau assay that was able to detect tau seeding activities in cerebrospinal fluid from living individuals with clinically diagnosed PSP and CBD. Dr. Saijo is currently a principal scientist in UCB Biopharma and continues exploring her research interests in improving the biomarker assays, understanding the molecular pathogenesis of protein misfolded neurodegenerative diseases and the protein structure to develop effective therapies and treatments.

HT-06-3 In-vivo visualization of tau depositions in the PSP and CBD brains

○ Makoto Higuchi

National Institutes for Quantum and Radiological Science and Technology, Japan

Tau protein fibrils accumulate in diverse neurodegenerative dementias, including Alzheimer's disease (AD) and frontotemporal lobar degeneration (FTLD). FTLD disorders with tau pathologies are represented by PSP and CBD, which are biochemically characterized by assemblies of tau isoforms with four repeat domains (4RT). While several positron emission tomography (PET) imaging agents for tau aggregates enabled in-vivo visualization of tau depositions in AD, the detection of 4RT lesions in PSP and CBD has been challenging due to insufficient reactivities of these probes with non-AD-type tau filaments. We found that beta-sheet ligands with a backbone length approximating 15 angstroms showed high affinity for a wide range of tau assemblies, leading to the generation of a new class of chemicals dubbed PBBs. Our first clinically applied tau PET probe, 11C-PBB3, yielded enhanced radiosignals in AD and a subset of FTLD cases, whereas its propensity to rapid metabolic conversions precluded high-contrast imaging of tau accumulations in subjects with probable PSP and CBD. A new derivative, 18F-PM-PBB3, was designed to improve the biostability of PBB3, and have permitted sensitive assessments of tau topologies in various tauopathies. Indeed, the sensitivity and specificity of differentiation from healthy controls using 18F-PM-PBB3-PET reached 100% for AD patients and exceeded 95% for PSP patients. Moreover, the capability of 18F-PM-PBB3 for detecting PSP and CBD tau inclusions was proven by biopsy and autopsy of afflicted individuals who had undergone PET scans. Cross-sectional PET assays demonstrated that the radioligand retentions were intensified and spatially expanded with the clinical severity in PSP subjects, enabling objective staging of the illness. A longitudinal PET analysis of a PSP cohort is also ongoing to pursue progressive tau depositions in the same individuals and will offer reference data for clinical trials of emerging anti-tau therapeutics.

[Curriculum Vitae]

Makoto Higuchi performed nuclear medicine research including clinical PET imaging in 1993 - 1997 and was awarded a Ph.D. 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 the University of Pennsylvania in 1999 - 2003. In 2003, he became Staff Scientist at RIKEN Brain Science Institute. He was appointed Team Leader at Molecular Imaging Center, National Institute of Radiological Sciences in 2005, and Department Head at National Institutes for Quantum and Radiological Science and Technology in 2019. Dr. Higuchi's primary research focus is translational molecular imaging 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 (Neuron 2013, 2020).

ホットトピックス 06

配信 En

5月20日 (木) 16:15 ~ 18:15

第06会場(国立京都国際会館 2F Room B-2)

20
日ホ
ッ
ト
ト
ピ
ク
ス

HT-06-4 CSF and blood biomarkers for PSP



○ Kensaku Kasuga

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

Progressive supranuclear palsy (PSP) is originally described as a movement disorder with the combination of early onset postural instability and falls with vertical supranuclear gaze palsy. However, it has been reported that autopsy-confirmed PSP cases show various clinical phenotypes. In addition, it has been reported that there are some autopsy cases with asymptomatic/preclinical PSP. Therefore, the clinical criteria based on the combination of early onset postural instability and falls with vertical supranuclear gaze palsy has insufficient sensitivity to detect PSP pathology, characterized by hyperphosphorylated tau aggregation in neurons and glia, called neurofibrillary tangles, neuropil threads, oligodendroglial coiled bodies, and tufted astrocytes.

To diagnose PSP cases independent from clinical symptoms, biomarkers are required, especially in a research field, like diagnosis of Alzheimer's disease (AD). In cerebrospinal fluid (CSF) and blood of subjects with AD, level of the 42 amino acid form of β -amyloid ($A\beta_{1-42}$) is reduced and levels of total tau (t-tau), phosphorylated tau (p-tau) and neurofilament light chain (NfL) are elevated. However, there is no established biomarkers for the diagnosis of PSP.

To evaluate diagnostic value of AD-related CSF biomarkers for PSP, we compared CSF biomarker levels with a nationwide cohort, the Japanese Longitudinal Biomarker Study of PSP and CBD (JALPAC). In PSP patients, which are supposed to have no $A\beta$ in the brain, level of CSF $A\beta_{1-42}$ was comparable with AD patients. CSF t-tau and p-tau, which are elevated in neurodegenerative tauopathy AD, were extremely reduced in PSP patients. CSF NfL was much higher in patients of PSP than those of AD, though both diseases are neurodegenerative disorders. Combinations of these CSF biomarkers could be useful to detect subjects with PSP pathology. Technologies for detecting these molecules in blood have been developed, and it would be possible to diagnose PSP with blood in the future.

[Curriculum Vitae]

2000 Graduated from Niigata University School of Medicine (MD)
2009 Graduated from Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences (PhD)
2010 Postdoctoral Fellow, Department of Neurosciences, University of California, San Diego
2018 Assistant Professor, Department of Molecular Genetics, Brain Research Institute, Niigata University

HT-06-5 Clinical spectrum of pathologically diagnosed CBD -Japanese multicenter study-



○ Ikuko Aiba¹, Mari Yoshida², Takayoshi Shimohata³, Koichi Wakabayashi⁴, Takashi Komori⁵, Yuko Saito⁶, Takeshi Ikeuchi⁷, Masato Hasegawa⁸, Aya M. Tokumaru⁹, Keita Sakurai¹⁰, Kenji Nakashima¹¹, J-VAC study group¹

¹Department of Neurology, National Hospital Organization Higashinagoya National Hospital, Japan, ²Institute for Medical Science of Aging, Aichi Medical University, ³Department of Neurology, Gifu University Graduate School of Medicine, ⁴Department of Neuropathology, Hirosaki University Graduate School of Medicine, ⁵Department of Laboratory Medicine and Pathology, Tokyo Metropolitan Neurological Hospital, ⁶Department of Neuropathology (the Brain Bank for Aging Research), ⁷Niigata University, Brain Research Institute, Department of Molecular Genetics, ⁸Department of Brain and Neurosciences Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, ⁹Department of Diagnostic Radiology, Tokyo Metropolitan Medical Center of Gerontology, ¹⁰Department of Radiology, National Center for Geriatrics and Gerontology, ¹¹National Hospital Organization Matsue Medical Center

Corticobasal degeneration (CBD) is a rare neurodegenerative disease characterized by nerve cell loss and atrophy of various areas of the brain, resulting from the accumulation of abnormal tau protein, which is known as tauopathy. The clinical signs and symptoms of CBD vary, and it has been revealed that it may produce several different clinical features, including not only corticobasal syndrome (CBS) but also progressive supranuclear palsy (PSP) syndrome, frontal behavioral-spatial syndrome, non-fluent/agrammatic variant of primary progressive aphasia, and Alzheimer's-like dementia. On the other hand, the pathological background of CBS is broad, and only approximately half number of CBS was pathologically CBD. Diseases that present CBS include Alzheimer's disease, PSP, Lewy body disease, Creutzfeldt-Jakob disease, and others. Hence, the rate of diagnosis for CBD in living patients is extremely low. Recently, tau-directed therapeutic agents have been developed, and several clinical trials are ongoing for the application of these agents, known as disease modifying therapy (DMT), for tauopathies. A correct diagnosis of CBD at an early stage is extremely important for DMT.

We have planned a Japanese multicenter validation study for CBD. Clinical evaluations were performed on patients with pathologically, genetically, and biochemically-verified CBD during central review and each patient's clinical information was retrospectively studied. The frequency of signs and clinical phenotypes, and the interval from initial symptoms to key clinical milestones were analyzed.

We will present the clinical spectrum and natural history of 32 pathologically, genetically, and biochemically-verified CBD patients from 17 Japanese institutions. We would also discuss the possibility to detect predictors of CBD by investigating pathologically confirmed CBD and CBS patients.

[Curriculum Vitae]

1987 M.D. Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan
1987-1988 Internship, Kasugai City Hospital, Kasugai, Japan
1988-1993 Staff Physician, Neurology, Kasugai City Hospital, Kasugai, Japan
1993-1994 Staff Physician, Neurology, Nagoya University School of Medicine
1994-1997 Staff Physician, Neurology, Higashinagoya National Hospital, Nagoya, Japan
1995 Ph.D. Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan
1997-present Chief Physician, Neurology, Higashinagoya National Hospital, Nagoya, Japan
2013-present Director of Rehabilitation, Higashinagoya National Hospital, Nagoya, Japan
2020-present Director of Clinical Research, Higashi Nagoya National Hospital, Nagoya, Japan

ホットトピックス 07

配信 En

5月21日(金) 8:00 ~ 9:30

第04会場(国立京都国際会館 2F Room A)

Innovative management can bring bright future for Parkinson's disease

Chairs : Tetsuya Maeda

Neurology & Gerontology, Iwate Medical University

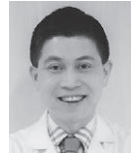
Taku Hatano

Juntendo University Faculty of Medicine

《Objective》

Parkinson's disease and related movement disorders are known as a progressive neurodegenerative disease. The patients with parkinsonism have motor dysfunction, which influences their activity of daily life. However, there has not been disease-modifying therapy and there are many unmet needs for treatment. Thus, a paradigm shift of treatment for neurodegenerative disorders should be needed. In this situation, cybernetics, which is defined as "the science of control and communications in the animal and machine.", telemedicine and monitoring by wearable devices will be useful for the management of neurological disorders. The aim of this symposium is to understand the up-to-date management for Parkinson's disease & related movement disorders by using new technologies.

HT-07-1 Management of Parkinson disease using wearable devices



○ Roongroj Bhidayasiri

Chulalongkorn Centre of Excellence for Parkinson Disease & Related Disorders, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, King Chulalongkorn Memorial Hospital, Thailand

Twenty four hours symptom control of Parkinson disease requires therapeutic strategies that deliver continuous efficacy throughout both day and night. Despite attempts to deliver treatment with 24-h effectiveness, current assessments still rely on clinical information derived from clinical interviews, rating scales and patient diaries, which are sporadic and compromised by validity and interrater variability. Therefore, continuous symptom assessment has become increasingly important to serve the twenty four hours therapeutic need in PD where both daytime and nighttime symptoms should be carefully evaluated and treated when clinically indicated. Advances in circuit technology have addressed this limitation with the development of wearable sensors that are able to provide continuous moment by moment quantification of individual patient phenotype using personal digital devices and this is a concept of digital phenotyping. Such technology holds considerable potential if a patient centred multidisciplinary team is able to select digital outcomes that are not only clinically relevant but also provide measurement-based care results that support individual patient clinical decision making. To this end, what to measure may not be the same for individual patients and looking at how daily function could be objectively measured that would correlate with parkinsonian symptoms and quality of life is an attractive option. However, daily function is a complex construct that is difficult to quantify if we aim to measure patient real performance, not the capacity, as performed by most rating scales. In this presentation, I shall review the applications of current wearable technologies in ambulatory assessments of PD, looking at the evaluation of various outcomes, including symptoms and impaired daily functions on what can be utilised in the clinical management of PD.

【Curriculum Vitae】

Professor Bhidayasiri graduated in medicine from Chulalongkorn University, Thailand, in 1993, receiving membership of the Royal College of Physicians of London and Ireland in 1998 and certified by the American Board of Psychiatry and Neurology in 2005. He was awarded the fellowship of the Royal College of Physicians of London in 2008 and Ireland in 2010.

Professor Bhidayasiri leads a Parkinson's disease registry in Thailand. His research interest is in data science from objective monitoring and assisted devices in Parkinson's disease. He co-develops devices for tremor and nocturnal monitoring as well as a tremor suppression glove. His development of an adjustable laser-guided walking stick has been adopted nationwide by the Ministry of Social Development for patients with freezing of gait.

He serves as the section editor of Parkinsonism and Related Disorders, is an editorial board member of the Journal of Neurological Sciences, as well as a writing committee member of the American Academy of Neurology on the practice parameters of tardive syndromes. Recently, he has been selected as a member of the Academy of Science of the Royal Society of Thailand. Professor Bhidayasiri is currently a chair of the Asian-Oceanian section of the International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS).

ホットトピックス 07

配信 En

5月21日 (金) 8:00 ~ 9:30

第04会場(国立京都国際会館 2F Room A)

21
日ホ
ッ
ト
ト
ピ
ク
ス

HT-07-2 New technologies for monitoring of Parkinson's disease

○ Genko Oyama, Taku Hatano,
Nobutaka Hattori

Department of Neurology, Juntendo University, Japan

In the new era of post-pandemic, the digital transformation of medicine is one of the hot topics. The current problem in movement disorder practice is that it lacks objective and quantitative measurement. For evaluating Parkinson's disease, most of the information we rely on is based on subjective patient-reported outcomes such as diary and Parkinson's Disease Questionnaire-39, and semi-objective scales performed by physicians such as Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale, which requires specific training. Instead of these traditional methods, there is a trend to study the quantitative evaluation methods using three-dimensional motion capture systems and wearable devices to measure movements in the extremities and axial symptoms. In addition, recent advances in AI technology, such as machine learning and deep learning, may impact the precise evaluation of the big data derived from these devices. In this symposium, we will discuss the current situation of these cutting-edge technologies and the need for future studies.

[Curriculum Vitae]

1996-2002: Saitama Medical School, Saitama (M.D.)
2002-2006: Residency in Neurology at Juntendo University Hospitals
2006-2010: Juntendo University Faculty of Medicine (Ph.D.)
2009-2011: Research fellow, Center for Movement Disorders & Neurorestoration, University of Florida
2011-2014: Assistant professor, Department of Neurology, Juntendo University Faculty of Medicine
2014-present: Associate professor, Department of Neurology, Juntendo University Faculty of Medicine
2015-present: Courtesy Associate Professor, Department of Neurology, University of Florida
2018-present: Associate professor, Department of Neurodegenerative and Demented Disorders
2019-present: Department of Home medical care System based on Information and Communication Technology
2020-present: Department of Drug Development for Parkinson's Disease

HT-07-3 An exploratory study on expanding cybernetic treatment from neuromuscular to Parkinson's disease

○ Takashi Nakajima¹, Ayano Matsui^{2,5},
Takashi Sakamoto³, Daisuke Nishida^{4,5}

¹Dept. of Neurology, National Hospital Organization Niigata National Hospital, Japan, ²Dept. of Orthopedics, National Center of Neurology and Psychiatry, ³Dept. of Neurology, National Center of Neurology and Psychiatry, ⁴Dept. of Rehabilitation, National Center of Neurology and Psychiatry, ⁵Dept. of Rehabilitation, National Hospital Organization Niigata National Hospital

Our research group has studied the mechanisms of strengthening and adjusting the synaptic connections safely in neuromuscular and CNS disorders using the cybernetic treatment with HAL. This has led to developing a neurorehabilitation method for motor learning or motor function regeneration in those with motor dysfunction. Initially, we carried out two randomized clinical trials (NCY-3001 and NCY-2001). NCY-3001 is an RCT of HAL's effectiveness and safety on eight neuromuscular diseases (motor unit lesions). NCY-2001 is an RCT for spastic paraplegia (with CNS lesions above the motor unit). After the success of the NCY-3001, the HAL for medical use (lower limb type) was approved as a medical device in Japan and the USA. The performance capability of this device is such that it can detect weak or sparse motor unit potentials. It is proposed that this will apply to a broader range of CNS diseases and a variety of disease progressions, from acute cerebrovascular to chronic neurologic diseases. However, there have been no clinical studies on Parkinson's disease and related disorders. We are conducting an exploratory observational study to see whether these Parkinsonian symptoms can be improved by cybernetic treatment with HAL.

[Curriculum Vitae]

Dr. Takashi Nakajima, MD, Ph.D., is a Neurologist and the Director of the National Hospital Organization Niigata National Hospital. He graduated from Niigata Univ. School of Medicine (1983). He became a resident and a research fellow of the Brain Research Institute, Niigata Univ. (1983-1984), and he completed the Ph.D. program of Niigata Univ. (1985-1991). He joined the National Institute of Mental Health, NIH (USA) as a Fogarty Fellow (1987-1989). He was an expert member of the Pharmaceutical, Medical Device and Food Committee, MHLW (2001-2004). Since 2004, he has been a guest lecturer of the Brain Research Institute, Niigata Univ., and a specialist of PMDA. His main research areas are Neurology, Neuro-rehabilitation, PRO, and Clinical Trial Design. He is a member of various medical societies, including the Japanese Society of Neurology (Specialist, Instructor), the Japan Society for Dementia Research (Specialist), and the Japanese Society for Genetic Counselling (Specialist).

ホットトピックス 07

配信 En

5月21日(金) 8:00 ~ 9:30

第04会場(国立京都国際会館 2F Room A)

HT-07-4 Telemedicine for Parkinson's disease, future direction

○ Yoshio Tsuboi,
Kanakō Kurihara

Department of Neurology, Japan

Most patients with Parkinson's disease (PD) are elderly combined with age-related comorbidities, and once affected by COVID-19, there are concerns about a significant decrease in the motor function. Therefore, prevention from COVID-19 in PD patients should be given higher priority. With the pandemic of COVID-19, telemedicine has had an important role as newly medical system, especially for PD requiring frequent therapeutic adjustments. With using telemedicine, there are many advantages on both the medical and the patient side. Staying home, the PD patients can receive medical care with facing physicians by using tablets. Physicians can make a prescription and send it to a pharmacy near the patient's residence. The PD patients, who have motor symptoms, have difficulty in visiting to hospital because of a distance from home, difficulty of walking and waiting, and difficulty to pay commuting expenses. The telemedicine is extremely effective for reducing the physical, economic, and psychological burdens on PD patients. The physicians also can efficiently provide medical care to the patients living far away, which will lead to shortening of consultation and waiting time. According to a report surveying PD patients, who received telemedicine, the advantages included access to specialists (62%), convenience (60%), and time savings (59%). The most common disadvantages were the lack of hands-on care (69%), lack of intimacy (43%), and technical difficulties (37%). In our survey in Fukuoka University Hospital under the pandemic of COVID-19, a majority of the PD patients were aware of the availability of telemedicine (77%) and were inclined to use it (60%). We believe that the telemedicine has many advantages during the pandemic period and beyond. What we need to develop telemedicine in PD is to confirm the legal status of telemedicine in Japan and to recognize the advantages and disadvantages of telemedicine. We will propose possible PD telemedicine in the current situation.

[Curriculum Vitae]

PREVIOUS PROFESSIONAL POSITIONS AND MAJOR APPOINTMENTS

1988-1989 Medical staff in Department of Neurological Medicine, Narita Red Cross Hospital
 1989-1990 Medical staff in Chiba University Hospital
 1990-1993 Medical staff in Neurological Medicine, Chiba Rosai Hospital
 1993-1996 Medical staff in Neurological Medicine, Matsudo City Hospital
 1996-1997 Assistant Professor, Department of Virology, Kurume University
 1997-2000 Assistant Professor, Department of Internal Medicine and Health, Fukuoka University
 2003-2005 Associate Professor, 5th Department of Internal Medicine, Fukuoka University
 2005-2011 Associate Professor, Department of Neurology, Fukuoka University
 2011-present Professor and Chairman, Department of Neurology, Fukuoka University

ホットトピックス 08

公募 Jp

5月22日(土) 8:00~10:00

第02会場(国立京都国際会館 1F Annex Hall 1 (別館))

さまざまな神経症状に潜む自己抗体をめぐって

座長：飯塚 高浩 北里大学医学部神経内科学
中根 俊成 熊本大学病院 分子神経治療学寄附講座

＜ねらい＞

自己免疫性脳炎とそれにおける新規自己抗体の研究は疾患概念確立と自己抗体の病原性解明を目指して活況を呈している。近年はさらに新しい神経症状あるいは疾患単位と自己抗体の組み合わせの研究が進んでいる。

小脳失調を起こすmGluR1抗体、大脳皮質基底核症候群を呈する症例が報告されたIgLON5抗体、傍腫瘍性小脳変性症におけるGRP78抗体について得られた知見は臨床的にも重要である。また、以前から知られているnicotinic AChR抗体、VGKC複合体抗体は新たな症状との関連(前者では脳症・パーキンソニズム、後者では疼痛など)が報告されている。精神科領域では近年、autoimmune psychosisという概念のもと新規自己抗体の探索がなされており、注目に値する。

本シンポジウムでは主に抗神経細胞表面抗原抗体の研究に関する動向を概説し、診療で遭遇しうる神経症状や精神症状において自己抗体が介在している可能性を追求している5つの研究を紹介したい。

HT-08-1 自己抗体が関連する運動異常症:抗mGluR1 抗体陽性・抗IgLON5 抗体陽性疾患



○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、自己抗体が関連する運動異常症が相次いで報告されている。最近我々は、神経細胞膜表面抗原を認識する自己抗体である抗metabotropic glutamate receptor type 1 (mGluR1) 抗体と抗immunoglobulin-like cell adhesion molecule 5 (IgLON5) 抗体の測定系を確立し、運動異常症を呈した患者において、これらの抗体を検出し報告した。

抗mGluR1抗体陽性疾患は、Sillevis Smittらにより、亜急性の経過で小脳性運動失調を呈する疾患として報告された。mGluR1は、主に小脳プルキンエ細胞などのシナプス後膜に発現し、運動学習の基盤である長期抑圧現象に関与することが知られている。Spatolaらによる30例の臨床像をまとめた報告では、97%が経過中に小脳性運動失調を呈し、亜急性の経過を示す症例が多いが、3ヶ月以上かけて進行した症例が23%あった。精神症状、認知機能障害、味覚障害、自律神経症状、痙攣を合併した症例や、運動異常症(ミオクロヌス、ジストニア、舞踏アテトーゼ)を合併した症例も26%存在した。頭部MRIでは、診断時に何らかの異常を検出するのは、37%とあまり高くないが、経過とともに小脳の萎縮を呈した症例は83%と高頻度であった。免疫療法は83%で施行された。最終アウトカムは、進行停止ないし軽度改善52%、著明改善40%、死亡8%であった。

抗IgLON5抗体陽性疾患は、Sabaterらにより、神経細胞膜表面に発現する細胞接着因子であるIgLON5に対する自己抗体を有し、特異的な睡眠障害と呼吸障害を呈する疾患として報告された。Gaigらは22例の臨床像をまとめ、睡眠障害、球麻痺症状、歩行障害、眼球運動障害、認知機能障害、自律神経症状、舞踏運動、HLA DRB1*10:01およびHLA DQB1*05:01陽性が、本疾患の臨床的特徴として報告した。また神経変性疾患である進行性核上性麻痺に類似した症例も存在した。さらに興味深い点として、Gelpiらによる6例の病理学的検討では、炎症細胞浸潤を伴わない視床下部・脳幹被蓋部を中心とした神経細胞脱落とグリオシス、リン酸化タウ蛋白の蓄積を全例で認め、本疾患を、新たなタウオパチーとして提唱した。治療に関しては、Cabezudo-Garciaらによる46名の系統的レビューでは、43.4%に免疫療法に対する反応性が認められたと報告されている。

抗mGluR1抗体および抗IgLON5抗体陽性疾患は、時に神経変性疾患に類似する臨床像を呈し、免疫療法の効果が期待できる疾患として、鑑別上重要である。

【略歴】

1995年3月 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併任講師(神経内科・老年学)
2011年4月 岐阜大学大学院医学系研究科臨床准教授(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)
現在に至る

22日

ホットトピックス

ホットトピックス 08

公募 Jp

5月22日(土) 8:00 ~ 10:00

第02会場(国立京都国際会館 1F Annex Hall 1 (別館))

HT-08-2 パーキンソニズムと自律神経障害: nicotinic AChR抗体



○中原 圭一

熊本大学 脳神経内科

パーキンソン病や不随意運動をきたす疾患群、いわゆる movement disordersは神経変性疾患とされており、高齢者人口の増加に伴い発症率が増加している。神経変性疾患は異常な構造のタンパク質(ミスフォールドタンパク質)の蓄積が原因となるコンフォメーション病の代表として知られている。

しかし近年はその「変性疾患」における炎症や免疫異常の関与を示す報告がなされている。ミスフォールドタンパク質へのアストロサイトの分泌する液性因子や炎症の関与や、小胞体内のミスフォールドタンパク質がMHCクラスII分子と結合すると細胞外に輸送されることが報告されており、ミスフォールドタンパク質/MHCクラスII分子複合体が自己免疫疾患の新しい標的となる可能性が確認されている。さらに movement disordersにおける免疫・炎症の関わりについてはパーキンソン病患者の病理解剖ではドパミン神経へのIgG沈着に始まり、不随意運動の出現と自己抗体の関連を追求した報告やパーキンソン病の自己免疫基盤に関する報告があり、その概念の拡がり提示されている。

抗自律神経節アセチルコリン受容体 (ganglionic acetylcholine receptor: gAChR) 抗体は神経型ニコチン性アセチルコリン受容体 (nicotinic AChR: nAChR) 抗体の中で自律神経節に存在する受容体に対する抗体であり、自己免疫性自律神経節障害 (autoimmune autonomic ganglionopathy: AAG) 患者の約半数で陽性とされている。熊本大学脳神経内科では全国の医療機関から依頼を受け抗gAChR抗体を測定してきた。我々は抗gAChR抗体陽性症例の中で約8%にパーキンソニズムを呈する症例を経験した。今回、抗gAChR抗体陽性のパーキンソニズム症例について臨床像解析を行い、文献的考察を加え報告する。

【略歴】

2003年: 自治医科大学医学部卒業
2003年-2012年: 熊本県の地域医療に従事
2012年: 熊本大学 神経内科
2013年: 熊本赤十字病院 神経内科
2014年: 国立病院機構熊本南病院 神経内科
2015年: 熊本大学 神経内科 特任助教
2018年: 熊本大学大学院医学教育研究部卒業
2020年: 国立病院機構熊本南病院 脳神経内科 医長
2021年: 熊本大学 脳神経内科 特任助教

HT-08-3 傍腫瘍性小脳変性症: GRP78 抗体



○清水 文崇

山口大学病院 神経内科学

傍腫瘍性小脳変性症は腫瘍の遠隔効果を原因として出現する神経症候群であり、腫瘍細胞と神経組織との共通抗原に反応する自己免疫機序が発症に関与する。小細胞肺癌、乳癌、卵巣癌、ホジキンリンパ腫と関連し、Yo/Tr/Hu抗体などの抗神経抗体が同定される。

Lambert-Eaton筋無力症候群 (LEMS) は小細胞肺癌との関連が知られている傍腫瘍性神経症候群であり、P/Q型電位依存性カルシウムチャネル自己抗体 (P/Q型VGCC抗体) が検出される神経筋接合部疾患である。一方で、LEMS患者の約10%に小脳性運動失調症を合併することがあり、傍腫瘍性小脳変性症を合併したLEMS (Paraneoplastic cerebellar degeneration-LEMS: PCD-LEMS) と呼ばれている。PCD-LEMSではP/Q型VGCC自己抗体が小脳プルキンエ細胞と顆粒細胞に発現するP/Q型VGCCに結合することで小脳性運動失調を呈する。我々は「PCD-LEMSではLEMS症状を引き起こしているP/Q型VGCC抗体が未知の自己抗体による血液脳関門 (blood-brain barrier: BBB) の破綻により中枢神経内に流入し、小脳の分子層に高密度に分布するP/Q型VGCCに作用し小脳症状を呈する」という研究の作業仮説をたて、PCD-LEMS患者IgGからBBB破綻に関与するGlucose-regulated protein (GRP) 78抗体を同定した (Shimizu F et al. Brain 2019)。GRP78抗体は我々が以前、視神経脊髄炎患者からBBB破綻に関与する自己抗体として同定した抗体である (Shimizu F et al. Sci Transl Med 2017)。GRP78は、熱ショック蛋白70ファミリーに分類され、細胞質に局在し分子シャペロンとして機能するが、癌細胞とBBB構成内皮細胞ではGRP78が細胞表面に多く発現する。さらに、担癌患者では血中にGRP78抗体が検出される。PCD-LEMS発症の病態機序として、GRP78とP/Q型VGCCは癌細胞表面に発現しており、腫瘍との交差免疫により産生されたGRP78抗体によるBBB破綻が、同じ機序より産生されたP/Q型VGCC抗体の脳内流入を促進し小脳機能障害を惹起する可能性が考えられた。GRP78抗体はBBB破綻による抗神経抗体の中枢神経内流入という機序を介して他の傍腫瘍性神経症候群の発症にも関与する可能性もあり、研究を進めている。

【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9月 山口大学大学院医学系研究科 神経内科 助教
2019年3月 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

ホットトピックス 08

公募 Jp

5月22日(土) 8:00~10:00

第02会場(国立京都国際会館 1F Annex Hall 1 (別館))

HT-08-4 統合失調症と自己抗体：抗 PDHA1 抗体の紹介をかねて

○中神由香子^{1,2}

¹京都大学 環境安全保健機構 健康科学センター、²京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系専攻 予防医療学分野

統合失調症は幻覚や妄想が主症状となる精神疾患で、生涯罹患率は約1パーセントとされる。病態解明はいまだ不十分であり、根治的治療法は存在しない。1952年に症状緩和に効果があることが偶然発見されたクロロプロマジンと、その類似作用（ドーパミン遮断）をもつ薬が抗精神病薬として現在も用いられている。しかし、内服中断後80%以上の患者で症状が再燃するとされる。また、抗精神病薬の効果に乏しく長期入院を余儀なくされる患者も多い。

統合失調症の病態について解明されていることとして、遺伝的要因、感染要因、自己免疫学的要因、など複数の要因の関与が指摘されてきた。そんな中、グルタミン酸受容体の一つ、N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体に対する抗体が発見され、自己免疫学的要因に注目が集まることとなった。抗 NMDA 受容体抗体による脳炎では統合失調症と類似した症状が引き起こされる。この脳炎に対しては、免疫療法などが有効で根治的治療が望めうる。神経症状を欠き精神症状のみが生じるケースが報告され、統合失調症における抗 NMDA 受容体抗体の陽性率を評価する研究が多く行われた。結果としては、その陽性率は数パーセント以下と低いものであった。

統合失調症における自己免疫学的要因の根拠は脳画像研究、疫学研究などで蓄積されており、陽性率の低い抗 NMDA 受容体抗体の存在だけでは説明しきれない。そこで、未知の抗体が病態に関与している可能性があるのではないか、という仮説を演者は立てるようになった。仮説を検証するため、ラット脳を二次元電気泳動し、統合失調症患者の血清とのみ反応し健康対照群の血清とは反応しないスポットを探索し、質量分析を経て抗原タンパク質を同定した。その結果、ミトコンドリア内に存在するピルビン酸脱水素酵素複合体の構成成分である Pyruvate Dehydrogenase E1 Subunit Alpha 1 (PDHA1) に対する抗体を発見するに至った。近年、統合失調症とミトコンドリア機能異常の関連が相次いで報告されており、演者は、抗 PDHA1 抗体の統合失調症における病的意義の検証を続けている。

当日の発表では、演者が発見し報告したこの抗 PDHA1 抗体の紹介だけでなく、統合失調症と自己抗体の関連について幅広く最新の話題を提供したいと考えている。

【略歴】

・学歴

2004年4月 京都大学医学部医学科入学
2010年3月 京都大学医学部医学科卒業(医学学士取得)
2015年4月 京都大学大学院医学研究科脳病態生理学講座(精神医学)入学
2019年3月 京都大学大学院医学研究科脳病態生理学講座(精神医学)卒業(医学博士取得)

・職歴

2010年4月～2012年3月 京都大学医学部附属病院 初期臨床研修医
2012年4月～2013年3月 京都大学医学部附属病院 精神神経科 医員
2013年4月～2014年3月 大阪赤十字病院精神神経科 専攻医
2014年4月～2015年3月 静岡てんかん・神経医療センター 精神科 医師
2017年4月～2019年3月 学術振興会特別研究員(DC2)
2019年4月～2019年8月 学術振興会特別研究員(RPD)
2019年9月～ 現在 京都大学環境安全保健機構 健康科学センター 助教

HT-08-5 自己抗体が関連する疼痛、自律神経障害と脳症：VGKC複合体(LGI1・CASPR2)抗体



○渡邊 修

鹿児島市立病院 脳神経内科

末梢神経興奮性亢進に起因する筋けいれんを主徴とするアイザックス症候群患者では、焼け付くような疼痛が全身に広がり、QOL低下をもたらす。また同じスペクトラム上にあるモルヴァン症候群では、昼夜逆転を伴う深刻な不眠が生じる。睡眠-覚醒のサイクルは乱れ、ステレオタイプの不眠症状を呈する。自律神経障害はかなり重篤で、多臓器の機能を損なう。代表的な症状は、発汗過多、頻脈、血圧の乱高下、排尿障害である。また立毛現象(発作)も認められる。特徴的な不随意運動(FBDS)に先行し、早期診断の端緒となる可能性がある。自己抗体のサブタイプの検討では、疼痛はCaspr-2抗体に関連し、立毛現象はLGI-1抗体に関連すると考えられている。Caspr-2抗体およびLGI-1抗体が共に陽性である群もあり、その特徴は、①mRSが高い、②胸腺腫を合併しやすい、③耐えがたい疼痛、④重篤な自律神経障害、⑤重篤な睡眠障害であり、よりモルヴァン症候群の臨床像を呈する。本講演では、自己抗体と疼痛および自律神経障害の発症機序について考察する。

【略歴】

1990年 鹿児島大学医学部医学科卒業
1992年 大分県立病院神経内科
1996年 鹿児島県立大島病院神経内科部長
2000年 Oxford University 分子医学研究所客員研究員
2002年 恒心会おぐら病院神経内科部長
2009年 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 神経病学助教
2010年 鹿児島大学病院神経内科講師
2017年 鹿児島市立病院脳神経内科部長
医学博士 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 日本頭痛学会専門医・指導医 日本臨床神経生理学会認定医(脳波分野・筋電図分野)

22日

ホットトピックス

ホットトピックス 09

配信 En

5月22日(土) 8:00 ~ 10:00

第06会場(国立京都国際会館 2F Room B-2)

How to treat obstructive sleep apnea syndrome in older adults? -Missing treatment option for dementia-

後援: 日本臨床睡眠医学会

Chairs: Naoko Tachibana

Center for Sleep-related Disorders, Kansai
Electric Power Hospital

Takuya Oguri

Department of Neurology, Tosei General
Hospital

《Objective》

Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is one of the most common sleep disorders in lifespan. The prevalence of OSAS increases with age, and several preliminary studies showed the benefit of treating OSAS to prevent or improve dementia. However, the treatment of OSAS is not considered as a standard treatment option among neurologists. With this symposium, we will discuss 1) underlying mechanism of OSAS to increase risk of Alzheimer's disease and other types of dementia, 2) epidemiology and clinical features of OSAS in older adults, 3) treatment effect with continuous positive airway pressure device and the oral appliance of OSAS in dementia, and 4) the effort of stratifying high-risk group of dementia in patients with OSAS.

HT-09-1 The Relationship between Obstructive Sleep Apnea Syndrome and Alzheimers Disease



○ Sonia Ancoli-Israel

University of California, San Diego, USA

There is a biomarker progression seen in Alzheimer's disease (AD). In the preclinical stages of AD, beta amyloid and tau are already present, there is synaptic dysfunction beginning to occur and, as the AD progresses, cognition falters. But there are also sleep related markers in the progression of AD. In the preclinical stages of AD, one sees decreased sleep efficiency, subjective complaints about sleep, disrupted circadian rhythms and the presence of OSAS. There have been many studies that have shown patients with OSAS show deficits in executive function, as well as other cognitive deficits, and that these patients may be particularly vulnerable to cognitive and cerebral impairment. Studies also suggest that having OSAS increases the risk of developing AD. Both cross sectional and prospective epidemiological studies have shown that OSAS is associated with cognitive impairment, both mild cognitive impairment and AD. Studies using PET scans have concluded that OSAS accelerates amyloid deposition, thus contributing to the development and progression of AD. But the relationship between OSAS and AD is more likely bidirectional as patients with AD also show higher levels of and more severe OSAS. These data will be reviewed to help put the relationship between OSAS and AD into context.

【Curriculum Vitae】

Sonia Ancoli-Israel, Ph.D. is a Professor Emeritus and Professor of Research in the Department of Psychiatry and the Center of Circadian Biology at the University of California San Diego (UCSD). She 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 particularly in normal aging and neurodegenerative disease. 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 with the National Sleep Foundation Life Time Achievement Award, the SRS Mary A. Carskadon Outstanding Educator Award, the Society of Behavioral Sleep Medicine Distinguished Career Award, the SRS Distinguished Scientist Award and 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.

5月22日 (土) 8:00 ~ 10:00

第06会場(国立京都国際会館 2F Room B-2)

22
日ホ
ッ
ト
ト
ピ
ッ
ク
ス**HT-09-2 Epidemiology and clinical features of sleep-disordered breathing in patients with dementia**

○ Takuya Oguri

Department of Neurology, Tosei General Hospital, Japan

The association of sleep-disordered breathing (SDB) and cognitive impairment has been reported. Observational studies report an association between SDB and dysfunction in vigilance and executive function. Several neuroimaging studies have demonstrated an association between SDB and white matter changes, whereas an autopsy study showed an association between lower nocturnal oxygenation and microinfarcts. These findings lead to the current assumption that white matter changes due to vascular disease under the presence of SDB might increase the risk of cognitive impairment.

The research investigated patients with dementia, or institutionalized elderly reported the correlation in severe SDB, cognitive impairment, agitative behaviors and mortality. Treatment with continuous positive airway pressure (CPAP) may improve the cognitive outcomes when initiated in the early stage of dementia.

In this part of the symposium, we will discuss 1) the SDB as a risk factor for cognitive impairment and dementia, 2) the effect of untreated SDB on patients with dementia, and 3) the impact of treatment in SDB on cognition.

[Curriculum Vitae]**[Education]**

1994-2000 MD, Nagoya City University Medical School
2005-2009 PhD, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences
(2006-2008 Human Brain Research Center, Kyoto University Graduate School of Medicine)

[Work Experience]

2000-2005 Department of Neurology, Tosei General Hospital (resident & clinical staff)
2006-2008 Center for Sleep-related Disorders, Kansai Electric Power Hospital (clinical staff)
2009-2014 Department of Neurology, Nagoya City University Hospital (researching doctor & assistant professor)
2014-present Department of Neurology, Tosei General Hospital (director)

[Certification]

World Sleep Society Certified Sleep Specialist
Registered Polysomnographic Technologist (RPSGT)
Registered Sleep Technologist (RST)
Board Certified Fellow of the Japanese Society of Neurology
Board Certified Fellow of the Japan Society for Dementia Research
Board Certified Fellow of the Japanese Society of Internal Medicine

HT-09-3 Could CPAP be one of the interventions to prevent dementia in older adults?○ Naoko Tachibana^{1,2}

¹Center for Sleep-related Disorders, Kansai Electric Power Hospital, Japan, ²Division of Sleep Medicine, Kansai Electric Power Medical Research Institute, Japan

Obstructive sleep apnea (OSA) is characterized by repetitive sleep state-dependent collapse of the upper airway, resulting in reduction in ventilation causing hypoxia and hypercapnia, recurrent arousals associated with surges of sympathetic activity. OSA is an independent risk factor for hypertension, cardio- and cerebro-vascular disease, and cognitive impairment. Based on these findings, OSA should be treated in primary prevention of hypertension and vascular disease and in secondary prevention of vascular dementia.

Continuous positive airway pressure (CPAP) is considered first-line therapy for OSA, and studies investigating cognitive function before and after CPAP treatment have indicated selective improvement in neuropsychological deficits after treatment. However, most clinical trials have examined acute CPAP effects in middle-aged adults and there have been few studies showing direct benefit on cognitive function in older adults.

In general, Japanese physicians including neurologists are not familiar with CPAP treatment, which requires integrated team approach to maintain good CPAP adherence. There are several advantages of Japanese health care system in that the national insurance covers CPAP therapy when patients have apnea-hypopnea index of 20 and more regardless of age, and regular follow-up (once per one to three months) is mandatory. From our experience, older adults are more adherent to CPAP treatment once it is properly titrated and introduced with a well-organized follow-up clinic. In this talk, we will discuss basic knowledge about how to introduce CPAP as well as clinical tips to increase adherence. It is still difficult to make clear evidence that CPAP can prevent dementia, but CPAP is the most effective treatment to improve sleep quality by diminishing sleep fragmentation and intermittent hypoxia which are considered major contributing factors to neurodegenerative changes. Therefore, we hope more neurologists will be involved in this treatment.

[Curriculum Vitae]

Dr. Naoko Tachibana is Director of Center for Sleep-related Disorders in Kansai Electric Power Hospital and Chief Scientist of Division of Sleep Medicine, Kansai Electric Power Medical Research Institute in Osaka. She firstly started her career as a psychiatrist, and later after three year stay in Maudesly Hospital and Queen Square in London from 1989 to 1991, she changed her career into neurology. The experience in two hospitals made her lifetime interest in the boarderland between two specialties. As sleep is definitely situated in this field, she had clinical training about sleep medicine in Stanford Sleep Clinic and Sleep HealthCenters affiliated to Brigham and Women's Hospital. She obtained a status of International Sleep Specialist in 2001, and RPSGT in 2004. During recent 10 years, she has been activity involved in education of technologists and young neurologists to develop an integrated sleep team. She is currently President of Integrated Sleep Medicine Society Japan.

ホットトピックス 09

配信 En

5月22日(土) 8:00 ~ 10:00

第06会場(国立京都国際会館 2F Room B-2)

HT-09-4 Oral appliance to treat OSAS in older adults: When do we need to consult a dentist to treat dementia?

○ Hiroko Tsuda

Sleep apnea center, General dentistry Kyushu University Hospital, Japan

The oral appliance (OA) therapy for OSAS may be the most familiar interaction with dentistry in sleep medicine. By holding the mandible in a forward position, an OA keeps the airway open and prevents airway collapse. There is a strong evidence base demonstrating OA improve OSAS in the majority of patients, including some with more severe disease. Although OA is not efficacious for all, it is generally well tolerated. As OA is simple such as no mask, no noise, and no need of electric supply, patients often prefer appliance to gold-standard CPAP treatment.

OA therapy differs from other treatment options. Patients cannot be given optimal care without crucial division of roles and collaboration between dentists and physicians with expertise in sleep medicine. Current practice guidelines also recommend close cooperation between sleep physicians and qualified dentists to optimize patient care. In addition, OAs are generally custom-made and require delicate adjustment based on many factors, such as patients' symptoms of OSAS and oral condition. Both proper device selection and skill regarding how to adjust these devices are needed for effective treatment.

In this session, it will introduced the outline of OA therapy and the role that OA therapy can play in cases with cognitive decline represented by dementia.

[Curriculum Vitae]

Dr. Tsuda received her Doctor of Dental Surgery degree from the University of Kyushu University, Japan, in 2003. She is an alumna of Kyushu Dental College, where she completed her Doctor of Philosophy in 2007. She worked as postdoctoral fellow and clinical assistant professor at the University of British Columbia, Canada from 2007 to 2010. Dr. Tsuda has been involved in oral appliance research and the treatment of patients with obstructive sleep apnea since 2003, and her research is focused on pathogenesis of sleep apnea, treatment outcome, oral appliance side effects, titration modalities, and imaging. She was also a research member of international multicenter database projects 'ORANGE' supported by AADSM.

Dr. Tsuda works as research assistant professor for sleep apnea research programs at Kyushu University Hospital. She is also an editorial board member of 'Sleep and Breathing' and an international certificant of American Board of Dental Sleep Medicine.

HT-09-5 How to treat obstructive sleep apnea syndrome in older adults? Missing treatment option for dementia

○ Makoto Kawai

Division of Sleep Medicine, Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Stanford University, Japan

The incidence ranges from 9 to 60%. Untreated OSAS has been reported as a risk for mild cognitive impairment (MCI) and dementia. One meta-analysis showed that OSAS patients performed worse on vigilance (effect size $d=1.4$), executive function ($d=0.73$) and motor skills ($d=1.21$). Yet, the associations with memory, verbal function, and intelligence were inconsistent. One study also showed that OSAS affects cognitive performance more in older adults than younger adults. However, the association between AHI and cognition is not straightforward. In several studies, AHI was not statistically significantly associated with cognitive impairment. Previous studies show that hypoxia is associated with cognitive impairment more than sleep fragmentation. Findley et al. reported the hypoxemic patients with SDB had significantly poorer cognitive function. Yaffe et al. reported higher oxygen desaturation index in apnea or hypopnea were associated with risk of developing MCI or dementia. Yet, the association of sleep fragmentation from OSAS with cognition is less clear. Further, while many suggest that OSAS-associated sleep fragmentation negatively impacts cognition, the impact on sleep architecture is also poorly understood. Among sleep quality measurements, the effect of slow wave sleep to cognition has also been controversial. My own work found that presence of delta activity during sleep onset and slow oscillation (<1 Hz) during NREM sleep was associated with better cognitive function. What is far less clear is which aspects of sleep architecture are most negatively impacted by OSAS, and whether the parameters impacted account for OSAS-associated cognitive impairment. I will discuss the association of OSAS with dementia to help us identify the most vulnerable population requiring treatment of OSAS.

[Curriculum Vitae]**MEDICAL TRAINING**

2013-2014 Clinical Fellow, Division of Sleep Medicine, Stanford University
2005-2006 Clinical Fellow, Baylor College of Medicine
2002-2005 Resident, Neurology, Baylor College of Medicine
2000-2002 Resident, Internal Medicine, Department of Internal Medicine
St. Luke's-Roosevelt Hospital Center, New York, New York
1998-2000 Resident, Neurology, Department of Neurology
Sumitomo Hospital, Osaka, Japan
1997-1998 Resident, Internal Medicine, Kyoto University Hospital
Kyoto, Japan

ACADEMIC EMPLOYMENT HISTORY

9/1/2020-present Clinical Associate Professor (CE)
10/01/2018-8/31/2020
Clinical Assistant Professor (CE)
Department of Psychiatry and Behavioral Sciences
Division of Sleep Medicine
Stanford University School of Medicine

Strategy toward regenerative medicine in neurological disorders using stem cells - the current situation and issues

Chairs : Hideki Mochizuki

Department of Neurology, Osaka University
Graduate School of Medicine

Akihiko Taguchi

Institute of Biomedical Research and
Innovation at Kobe. Department of
Regenerative Medicine Research

《Objective》

Recently, stem cell therapies towards neurological disorders have shown striking progress, and some of them are now face human clinical trials after finishing non-clinical study using animal models. In this symposium, four speakers will be invited to present the recent advancement in developing regenerative therapeutics for brain ischemia, spinal cord injury, and Parkinson's disease. The current situation and issues in regenerative medicine for neurological disorders will be discussed.

HT-10-1 Stem cell therapy for stroke



○ Akihiko Taguchi

Institute of Biomedical Research and
Innovation at Kobe. Department of Regenerative Medicine
Research, Japan

We had shown that hematopoietic stem cell transplantation improves brain function though activating cerebral microvasculature both in experimental stroke model and clinical trial for stroke patients. Recently, we have found that the cause of non-responder of the cell therapy is clot-derived contaminants in cell suspension. Furthermore, we have identified that the key mechanism of the cell therapy is the direct cell-cell interaction via gap junction with supply of energy source, such as glucose, from transplanted stem cell to cerebral endothelium at soon after cell transplantation. Energy source supply activates hypoxia-inducible factor 1 at endothelium followed by induction of angiogenesis. These findings provide significant impact on stem cell biology and encourage development of mechanism-based therapy as the next generation of stem cell therapy.

【Curriculum Vitae】

• EDUCATION

1989. M.D., Osaka University School of Medicine
1997. Ph. D., Osaka University Graduate School of Medicine

• PROFESSIONAL HISTORY

1989 - 1990. Clinical resident. Osaka University Hospital
1990 - 1992. Clinical Fellow, Department of Strokeology.
Hoshigaoka Koseinenkin Hospital
1993 - 1997. Doctoral Program, Department of Neuroscience.
Osaka University Graduate School of Medicine
1996 - 1999. Postdoctoral Fellow, Department of Physiology.
Columbia University
2000 - 2002. Clinical Fellow, Department of Cardiology and
Strokeology. Osaka Minami National Hospital,
2002 - 2011. Laboratory Chief (Principal Investigator), Laboratory
of Cerebral Circulation and Metabolism. National
Cerebral and Cardiovascular Center
2011 - Present. Professor, Department of Regenerative Medicine
Research. Institute of Biomedical Research and
Innovation at Kobe

ホットトピックス 10

配信 En

5月22日(土) 15:00 ~ 17:00

第05会場(国立京都国際会館 2F Room B-1)

HT-10-2 Regenerative therapy for spinal cord injury using iPSCs



○ Narihito Nagoshi¹,
Hideyuki Okano², Masaya Nakamura¹

¹Department of Orthopaedic Surgery, Keio University School of Medicine, Japan, ²Department of Physiology, Keio University School of Medicine

Spinal cord injury (SCI) is a devastating event that causes permanent neurologic impairments. Cell transplantation therapy using neural precursor cells (NPCs) is a promising intervention aiming to replace damaged neural tissue and restore certain functions. Because the protocol to produce human induced pluripotent stem cells (iPSCs) was first established, we have attempted to apply this technology for regenerative therapy in SCI. Our group reported beneficial effects of iPSC-derived NPC transplantation and addressed safety issues on tumorigenicity after grafting. These findings will soon be tested at the clinical trial stage, the protocol of which has already been approved by the Ministry of Health, Labour and Welfare in Japan. Current transplantation therapies treat patients at the subacute phase after injury, highlighting the need for effective treatments for chronic SCI. We recently demonstrated the modest efficacy of gamma secretase inhibitor treatment of iPSC-NPCs before transplantation at the chronic phase. However, more comprehensive strategies involving combinatory therapies are essential to enhance current spinal cord regeneration treatments.

[Curriculum Vitae]

1996-2002 M.D. Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan
2002- 2005 Resident Program, Department of Orthopaedic Surgery, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan
2005-2009 Ph.D. Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan
Graduate School (Physiology and Orthopaedic Surgery)
Dissertation entitled: "Ontogeny and Multipotency of Neural Crest-Derived Stem Cells in Mouse Bone Marrow, Dorsal Root Ganglia, and Whisker Pad" (Cell Stem Cell. 2:392-403, 2008)
2009- 2013 Spine Surgeon, Murayama Medical Center, National Hospital Organization, Tokyo, Japan.
2013- 2014 Spine Surgeon, Hokkaido Chuo Rosai Hospital, Spinal Cord Injury Center, Hokkaido, Japan.
2014- 2016 Post-doctoral fellow, Division of Genetics and Development, Toronto Western Hospital Institute, Toronto, Canada
2016- present Assistant professor, Department of Orthopaedic Surgery, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan

HT-10-3 iPS cell-based therapy for Parkinson's disease



○ Jun Takahashi

Kyoto University, Center for iPS Cell Research and Application, Japan

Human induced pluripotent stem cells (iPSCs) can provide a promising source of midbrain dopaminergic (DA) neurons for cell replacement therapy for Parkinson's disease (PD). Towards clinical application of iPSCs, we have developed a method for 1) scalable DA neuron induction on human laminin fragment and 2) sorting DA progenitor cells using a floor plate marker, CORIN. The grafted CORIN-positive cells survived well and functioned as midbrain DA neurons in the 6-OHDA-lesioned rats, and showed minimal risk of tumor formation. In addition, we performed a preclinical study using primate PD models. Regarding efficacy, human iPSC-derived DA progenitor cells survived and functioned as midbrain DA neurons in MPTP-treated monkeys. Regarding safety, cells sorted by CORIN did not form any tumors in the brains for at least two years. Finally, MRI and PET imaging was useful to monitor the survival, expansion and function of the grafted cells as well as immune response by the host brain.

Based on these results, we have started a clinical trial to treat PD patients at Kyoto University Hospital in Kyoto, Japan in 2018. This is to evaluate the safety and efficacy of transplanting human iPS cell-derived dopaminergic progenitors into the putamen of PD patients. We will implant approximately 5 million cells to each of 7 patients and observe for 2 years.

[Curriculum Vitae]

Jun Takahashi is a professor and deputy director of the Center for iPS Cell Research and Application (CiRA), Kyoto University, Kyoto, Japan. He graduated from the Kyoto University Faculty of Medicine in 1986 and thereafter started his career as a neurosurgeon at Kyoto University Hospital. After he earned his Ph.D. from the Kyoto University Graduate School of Medicine, he worked as a postdoctoral research fellow at the Salk Institute (Dr. Fred Gage), CA, U.S.A., where he started research work on neural stem cells. After returning to Kyoto University Hospital, he conducted functional neurosurgery including deep brain stimulation and also research work on stem cell therapy for Parkinson's disease (PD). In 2012, he became a full professor at CiRA, pursuing stem cell therapies for Parkinson's disease/PD patients. As a physician-scientist, he has laid the groundwork for the clinical application of iPS cells, and started the world's first clinical trial for PD using iPS cells in 2018.

ホットトピックス 10

配信 En

5月22日 (土) 15:00 ~ 17:00

第05会場(国立京都国際会館 2F Room B-1)

22
日ホ
ッ
ト
ト
ピ
ク
ス**HT-10-4** Advantages and recent developments of autologous cell therapy for Parkinsons disease patients

○ Ole Isacson, Teresia M. Osborn,
James M. Schumacher,
Penelope J. Hallett

Neuroregeneration Institute, McLean Hospital and Harvard Medical School, USA

At the time of clinical diagnosis of Parkinson's Disease (PD); about 60% of the midbrain dopamine (mDA) neurons have already degenerated, resulting in a depletion of roughly 70% of caudate-putamen dopamine (DA) levels and the majority of DA synapses. Pharmacological treatment (with DA agonists and L-dopa) can initially restore DA levels and motor function, but leads to side-effects like dyskinesia. Deep-brain-stimulation can alleviate these side-effects and some of the motor symptoms, but requires repeat procedures and cause other limitations to patients. Restoration of dopaminergic synapses using neuronal cell replacement therapy has shown benefit in some clinical studies using cells from fetal ventral midbrain. This non-scalable approach, when using appropriate methodologies, increases DA levels and restores synapses, allowing biofeedback regulation between the implanted cells and the host brain. Stem cells differentiated in vitro to midbrain DA neurons or their progenitors have shown promise in animal studies and is a scalable approach, allowing for cryopreservation of transplantable cells and rigorous quality control prior to transplantation. Allogeneic transplantation requires immunosuppression. HLA-donor-matching reduces but does not completely eliminate immunosuppression needs, and is currently investigated in a clinical trial for PD in Japan. By using the patient's own somatic cells, reprogrammed to induced pluripotent stem cells (iPSCs) and differentiated to mDA neurons, immune-suppression is not required. This autologous approach (Osborn et al; 2020) may also present with several biological and functional integration advantages in the patients. The proof-of-principle of autologous iPSC mDA restoration of function has been shown in parkinsonian non-human primates (Hallett et al; 2015, Osborn et al 2020), and this can now be investigated in clinical trials, in addition to the allogeneic and HLA-matched approaches.

[Curriculum Vitae]

Dr. Ole Isacson (MD-PhD) is Professor of Neurology (Neuroscience) Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School; and the founding and current director of the Neuroregeneration Research Institute at McLean Hospital. Prof. Isacson's laboratory elucidates biological processes, mechanisms and treatments of neuronal vulnerability in several neurodegenerative diseases, which has resulted in new biotechnologies for restorative treatments using molecular, gene therapy and cell replacement methods; including stem cell derived patient derived neurons. Prof. Isacson is faculty of the Harvard Stem Cell Institute, and member of the Michael J. Fox Foundation Executive Scientific Advisory Board (2014-2016). Dr Isacson received The Lindahl Investigator Award from The Royal Swedish Academy of Sciences and the Bernard Sanberg Memorial Prize for Brain Repair. Prof. Isacson was President of the International Cell Transplant Society (TTS), (2007-2008), and served as a US government FDA member at the FDA Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) (2014-2016); and the CSO of Pfizer's Neuroscience Division (2016-2017). Prof. Isacson is the author or co-author of ~ 400 scientific research articles and 3 books in his field, and the Editor-in-Chief of Molecular and Cellular Neuroscience (2010-2016). Prof. Isacson was elected fellow of the American Association for the Advancement of Science (AAAS) in 2013.

シンポジウム

多発性硬化症：再発によらない進行への理解を深める

座長：近藤 誉之 関西医科大学附属総合医療センター 神経内科
河内 泉 新潟大学大学院医歯学総合研究科 総合医学教育センター・新潟大学 医歯学総合病院・脳研究所・脳神経内科学

〈ねらい〉

多発性硬化症(MS)は再発による障害の集積だけでなく、再発によらない障害の進行を伴う疾患である。多くは再発寛解型として発症し、その一部が二次進行型に進展する。しかし、実際の臨床場で、再発寛解期から進行期への以降を判断することは困難である。一方、同一患者においても、再発寛解期と進行期における免疫病態には相違点がある。事実、MS疾患修飾薬(DMD)は進行期に移行後には有効性が証明できない状況が続いていた。再発寛解型においても、DMDの有効性は再発回数やMRI病変の出現の抑制によって評価され、再発によらない障害(silent progression)への評価は十分にされていない。現在、B細胞標的薬やsipinimodなどのDMDは一部の進行型MSへの有効性が期待されている。本シンポジウムでは、進行型MSへの定義、再発によらない進行の背景となる免疫病態、治療に関しての知見を紹介し、議論したい。

S-01-1 臨床場で二次性進行型をどう診断するか

○越智 博文

愛媛大学大学院 脳神経内科・老年医学



二次性進行型多発性硬化症(secondary progressive multiple sclerosis: SPMS)は、再発寛解型(relapsing-remitting MS: RRMS)であったものが、その後の経過で再発に依らない障害の悪化(progression independent of relapse activity: PIRA)が認められるようになったものと定義される。しかし、明確な臨床診断基準があるわけでもなく、RRMSからSPMSへの移行も通常は緩徐であるため、従来は、過去の臨床経過に基づいて主治医によって後方視的に判断されてきた。そのため、主治医がSPMSへの移行を疑ってから臨床的に診断を確定するまでに約3年の経過が必要であったとの報告もある。加えて、SPMSに対する障害進行抑制効果について明確なエビデンスを有する治療薬が存在しなかったことから、SPMSを積極的に診断する臨床的意義も乏しかったと言える。しかし、大規模臨床試験によってSPMSの障害進行を遅らせる効果が証明されたシボニモドがわが国でも使用できるようになった現在では、できるだけ早期にSPMSを診断することが求められるようになっている。

MSによる機能障害の程度や進行の有無を判断するためには、MS患者の身体機能を定量的かつ経時的に評価する必要がある。従来よりKurtzke総合障害度スケール(Expanded Disability Status Scale of Kurtzke: EDSS)が標準的な評価方法として用いられてきた。しかし、EDSSは身体機能の中でも特に下肢機能に偏りが強い評価方法であること、点数変化が直線的ではなく小さな変化が捉えにくいことなどの欠点が指摘されている。また、再発による機能障害の悪化(relapse-associated worsening: RAW)がEDSSに反映されやすい一方で、PIRAは必ずしも身体機能に反映されるとは限らず、PIRAを正確に評価するためには認知機能などを含む機能を、多面的に評価する必要がある。しかし現時点では、MS患者の機能障害を包括的かつ定量的に評価する方法は確立していない。加えて、障害進行を反映するバイオマーカーも確立していない。そこで本講演では、障害進行の徴候を捉えることに着目して、SPMSを如何に早期に臨床診断するかについて解説したい。

【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)

シンポジウム 01

Jp

5月19日(水) 9:50 ~ 11:50

第03会場(国立京都国際会館 1F Annex Hall 2 (別館))

S-01-2 多発性硬化症の炎症性グリア変性と神経変性～進行型の病態update

○河内 泉^{1,2}¹新潟大学 脳研究所 脳神経内科、²新潟大学 大学院医歯学総合研究科 総合医学教育センター

神経学は鋭い観察と深い洞察の上に成り立つ学問である。現代神経学の礎を築いたJean-Martin Charcot (1825-1893)は、鋭く緻密な臨床神経学的・病理学的な観察と深い洞察から、多発性硬化症 (multiple sclerosis; MS) の疾患概念を確立した。Charcotが記載したMSの三徴 (眼振、断続性言語、企図振戦)、認知機能障害 (概念的思考の緩慢化、感情障害) は、進行型MSの中核的症候として再度、クローズアップされている。Charcotの記載から150年以上の時を経た今、ようやく進行型MSの実態が明らかにされつつある。

MSは自己免疫疾患である。その主要な標的自己抗原は「髄鞘」と考えられているが、未だにその分子機序の解明は十分ではない。近年ようやく、1) 髄膜異所性リンパ濾胞様構造による皮質障害 (N Eng J Med 2011;365:2188)、2) シナプス前終末に存在するb-synucleinに特異的なT細胞による皮質障害 (Nature 2019;566:503)、3) 脳に広範に広がる成熟オリゴデンドロサイトのheterogeneity (Nature 2019;566:543) 等が明らかにされている。MSにおける免疫と神経システムの変調は、従来考えられていた「炎症性白質病」というコンセプトを越えて、脳全体のグリア細胞と神経細胞にシステム変調を引き起こすことが分子レベルで明らかにされつつある。MSの免疫病理学的特徴は、もう一つの自己免疫性グリア病・視神経脊髄炎とは異なっている。

Charcotの古典的な記載に示されている通り、MSは単なる炎症性脱髄疾患ではない。進行型MSの実態が明らかにされつつある今こそ、「MSとは何か?」という問に立ち返り、創薬の道を探索すべきであろう。

【略歴】

1993年 新潟大学医学部卒業、新潟大学脳研究所神経内科入局
2002年 新潟大学大学院医学研究科博士課程修了
2003年 米国ワシントン大学医学部免疫学分野研究員 (Marco Colonna 教授に師事し、自然免疫学の研究に従事)
2007年 新潟大学医歯学総合病院神経内科助教
2010年 同病院講師
2015年 同講師
2019年 新潟大学大学院医歯学総合研究科総合医学教育センター・脳神経内科学 准教授
多発性硬化症 (MS)・視神経脊髄炎 (NMOSD) をはじめとした免疫性神経疾患の専門診療と研究を行っています。自然免疫学のトップランナー・ワシントン大学Marco Colonna教授 (Highly Cited Researchers 2020・免疫学)、神経病理学の権威・ウィーン大学Hans Lassmann教授 (Highly Cited Researchers 2020・神経科学) との密な共同研究から、免疫学的隔絶部位「脳」における自己免疫病態の解明を目指しております。MS/NMOSD診療ガイドライン作成委員を務め、日本におけるMS/NMOSD診療力向上を目指しています。2019年3月東京で開催されたW20国際女性会議「WAW」で基調講演を行い、難病を持つ患者さんが治療・仕事・家庭生活の両立を可能とする社会の実現に向けて歩みを進めています。

S-01-3 進行型多発性硬化症の免疫病態



○近藤 誉之

関西医科大学総合医療センター 神経内科

進行型MSにおいては、神経細胞、軸索の消失、脳萎縮を伴う脳高次機能や身体障害の進行に対して「神経変性」が本態であると表現される。「神経変性」が自己免疫を誘導するのか、自己免疫機序をベースとした「神経変性」が起こっているのかに関しても議論はあるが、演者の立場は進行型MSの病態は免疫機序をベースとした「神経変性」であるとの立場である。また、MS病期すべてで観察されるマクロファージ・ミクログリアの組織障害性は、進行型MS中枢神経系内ではより亢進しているため、再発寛解型MSから進行型MSへの免疫病態への変化を獲得免疫から自然免疫への病態スイッチとする仮説も提出されていたが、近年の知見はそのような単純化を支持していない。

進行型MSにおいても、B細胞、T細胞が重要であるが、その病態の関わり方は再発型MSとは異なっている。再発寛解型MSでは、中枢神経内に末梢血より移入してきた細胞により中枢神経系内自己免疫現象が惹起される。中枢神経系内への免疫細胞の移入抑制をその機序とするナタリズマブやフィンゴリモドの強い有効性によってもこの仮説は支持される。一方、進行型MSでは中枢神経系内に常在するようになったT細胞やB細胞が、活性化したミクログリアやアストロサイトなどの神経系細胞とともに神経変性を誘導する。進行型MSと再発寛解型MSでは、中枢神経系の免疫細胞の分布も異なる。進行型MSでは髄膜に存在するB細胞主体の濾胞様構造に代表されるように、免疫細胞がコンパートメントとして凝集して存在し、中枢神経外のB細胞の状態とは異なっている。進行型MSでは再発寛解型MSに比較して、病変部位に認める炎症細胞の浸潤は軽度には止まるが、一見正常に見える白質 (normal-appearing white matter) における免疫細胞は増加し、より広範に分布しているとも解釈できる。一方でCD8を主体とするT細胞は脳実質や皮質にも存在するが、Virchow-Robin腔にクラスターとしても存在する。脳内に常在するT細胞は移動せず、Tissue-resident T細胞と呼ばれ、S1P1受容体を欠く。

進行型MSと再発寛解型MSでは、中枢神経外の免疫応答も異なっている。この点に関しては、国内では、NCNPの山村研究室で優れた仕事があり、このセッションの最後に紹介いただく。我々もミエリン糖脂質のT細胞、B細胞性の免疫応答に与える影響を解析中であり、進行型MSと再発寛解型MSにおける末梢血由来のB細胞、T細胞の免疫応答の相違を確認している。

【略歴】

1987年 京都大学医学部卒業
同年 京都大学附属病院神経内科研修医
1997年 Postdoctoral fellow, NINDS, NIH
1999年 国立精神神経センター神経研究所免疫研究部室長
2001年 福井赤十字病院神経内科代表部長
2004年 国立病院機構 長崎神経医療センター臨床研究部長
2009年 田附興風会北野病院神経内科副部長
2011年 康生会武田病院神経免疫センター所長
2013年 京都大学附属病院地域ネットワーク医療部准教授
2016年 関西医科大学総合医療センター脳神経内科診療教授

シンポジウム 01

Jp

5月19日(水) 9:50 ~ 11:50

第03会場(国立京都国際会館 1F Annex Hall 2 (別館))

19
日

S-01-4 身体障害と高次脳機能障害の進行を抑制する現行治療戦略



○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) においては臨床的再発を抑えるのみならず、身体障害や高次脳機能障害の進行を抑えることも重要である。これらの進行はしばしば潜在性に生じており、主治医の積極的介入によって初めて明らかになることも珍しくない。しかるに治療戦略上ですで重要なものは、身体障害や高次脳機能障害の存在にいち早く気づくことにある。次に適切な疾患修飾薬を適時使用することにある。疾患修飾薬以外の薬物療法や非薬物療法に関するエビデンスが乏しいことを認識しておくことも肝要である。本講演では身体障害や高次脳機能障害の進行を抑制する現行の治療戦略について概説する。

【略歴】

2003年 慶應義塾大学医学部卒業
2003年 慶應義塾大学病院内科研修医・慶應義塾大学COE研究員
2004年 独立行政法人日本学術振興会特別研究員DC1
2007年 慶應義塾大学大学院医学研究科博士課程修了
2007年 独立行政法人日本学術振興会特別研究員PD
2008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年 慶應義塾大学助教(医学部内科学(神経))
2018年 慶應義塾大学教授(医学部内科学(神経))
2018年 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)
2020年 慶應義塾大学病院脳卒中センター長(兼務)

日本神経学会(神経内科専門医、指導医、関東甲信越支部代表、代議員、英文誌編集委員会幹事、将来構想委員会委員、年次学術委員、多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン作成委員会委員)、日本医学会(総務委員会委員)、日本内科学会(総合内科専門医、指導医、評議員)、日本神経免疫学会(理事、認定医制度準備委員会委員長、国際対応委員会委員、MS・NMOSD委員会委員)、日本神経治療学会(評議員)、日本神経感染症学会(評議員)、環アジア多発性硬化症治療研究会議(中央委員会委員)

S-01-5 提言：二次進行型多発性硬化症の免疫病態と治療標的

○山村 隆、Ben Raveney、
佐藤和貴郎、大木 伸司

国立精神・神経医療研究センター 免疫研究部

多発性硬化症 (MS) の診療は、新薬と精密医療 (precision medicine) コンセプトの導入により、パラダイムシフトの時期を迎えている。再発寛解型MS (RRMS) の20-50%は二次進行型MS (SPMS) に移行するが、かつて神経変性疾患であるとされたSPMSは、現在では炎症性・免疫性病態であることが確定した。RRMSとSPMSの臨床的な境界は曖昧であり、SPMSを適切に診断してタイムリーに新薬を導入することは決して容易ではない。その大きな要因は、SPMSの診断に有用な血液検査が利用できないことにある。本研究の代表者らは、転写因子Eomesを発現するヘルパーT細胞 (Eomes陽性Th細胞) がSPMSの患者血液、髄液 (*Nature Comm* 2015) で増加し、脳病巣やnormal appearing white matterに浸潤していることや、Eomes+ Th cellsの多寡がSPMS診断の指標になり得ることを示唆する研究結果を得ている (*PNAS* 2021)。本講演では、Eomes陽性Th細胞または関連物質の測定によるSPMSの早期診断の可能性や、同細胞やその関連分子を標的とする新規治療の可能性について議論する。

【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
1995年 イスラエルWeizmann研究所客員研究員(ヒューマンサイエンス財団派遣)
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
2019年 AMED-CREST 微生物叢領域 主任研究者
第6回日本免疫学会ヒト免疫研究賞

シン
ポ
ジ
ウ
ム

シンポジウム 02

配信 En

5月19日(水) 9:50 ~ 11:50

第05会場(国立京都国際会館 2F Room B-1)

Novel therapeutic approach for neurological disorders using stem cell biology and genetic modification

Chairs : Christopher E. Pearson

The Hospital for Sick Children

Yohei Okada

Aichi Medical University, Department of Neurology

《Objective》

Recent progress in stem cell biologies, iPSC technologies, and techniques for genetic modification and regulation have strong impacts on the development of novel therapeutics for intractable neurological disorders. In particular, findings in these fields raise expectations for breakthrough approaches for novel disease modifying therapies. In this symposium, four speakers will be invited to discuss novel therapeutic strategies for neurological disorders, focusing on neural regeneration by adult neurogenesis, disease modeling and drug discovery using disease specific iPSCs, and novel therapeutic gene modifications.

S-02-1 A Slipped-CAG DNA-Ligand Induces Trinucleotide-Repeat Contractions In Vivo: Mechanism of Action



○ Christopher E. Pearson

The Hospital for Sick Children

Recent advances have dramatically broadened the number of diseases associated with expanded repeats (*Nature*, 2020, **586**: 80-86). Many repeat diseases, like Huntington's disease (HD), ongoing repeat expansions in brains contribute to disease onset, progression and severity. Inducing contractions of expanded repeats could be therapeutically beneficial. Naphthyridine-Azaquinolone (NA), that binds slipped-CAG DNA intermediates of expansion mutations can induce repeat contractions in HD patient cells as well as contractions in medium spiny neurons of HD mouse striatum (Nakamori M *et al.*, 2020, *Nature Genetics*, **52**: 146-159). Contractions are specific for the expanded allele and reduces mHTT protein aggregates, a disease biomarker.

NA is non-toxic, can enter nuclei, affects only the mutant repeat, and does not induce any detectable off-target mutations.

We are unravelling the mechanism by which NA induces contractions of the expanded CAG tract. Specifically, NA's action is independent of DNA replication, requires transcription across the coding CTG strand (displacing the CAG DNA strand) and arise by blocking repair of CAG slip-outs. NA-induced contractions depend on active expansions driven by the DNA mismatch repair complex, MSH2-MSH3. We have also learned that the ability of NA to induce CAG contractions requires a DNA structure-specific nuclease. Repeat-structure-specific DNA ligands are a novel avenue to contract expanded repeats.

The CAG slip-out specific ligand, Naphthyridine-Azaquinolone, shown to induce CAG contractions of expanded repeats in HD patient cells and HD mouse brains, required FAN1 for its effect, and protected CAG slip-outs from the nuclease's *exo*-nucleolytic but not *endo*-nucleolytic digestion. The nuclease's mechanism of successive repeat cleavages is suited for removing excess repeat slip-outs, thereby minimizing expansions and modulating diseases. Repeat-structure-specific DNA ligands are a novel therapeutic avenue to contract expanded repeats.

【Curriculum Vitae】

Ph.D. McGill University. Post-doc in Texas Medical Center (USA) to elucidate mechanisms of disease-causing DNA repeat expansions in myotonic dystrophy, spinocerebellar ataxia, Huntington's disease, fragile X mental retardation, and amyotrophic lateral sclerosis. Appointed at The Hospital for Sick Children and University of Toronto (1998). Awards: Scholar of Medical Research Council of Canada, Scholar of Canadian Genetic Disease Network, Premier's Research Excellence Award, International Opportunities Award, Canadian Institutes of Health Research. Currently, Canada Research Chair in Disease-Associated Genome Instability. Member of International Myotonic Dystrophy Consortium. Scientific advisor for the National Fragile X Foundation USA, National Ataxia Foundation USA, Hereditary Disease Foundation, Canadian Neuromuscular Disease Registry, ALS Canada, BioMarin-ProSensa Therapeutics, GlaxoSmithKline, Marigold Foundation, TREAT-NMD, Fragile X Research Foundation Canada, Chaired Awards Committee for American Society of Human Genetics. Co-organized International Conference on Unstable Microsatellites & Human Disease (nine iterations), Associate Editor for PLoS Genetics, Journal Medical Genetics, and Human Genetics. Focus: elucidate mechanisms of somatic disease-causing repeat instability associated with neurological, neurodegenerative and neuromuscular disease, with the goal of developing effective treatments.

My PubMed:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/myaccess.library.utoronto.ca/myncbi/1b9vt-uQxdz5L/bibliography/public/>

シンポジウム 02

配信 En

5月19日 (水) 9:50 ~ 11:50

第05会場(国立京都国際会館 2F Room B-1)

19
日シン
ポ
ジ
ウ
ム**S-02-2 Postnatal neurogenesis as a target of novel therapeutics for neurological disorders**○ Kazunobu Sawamoto^{1,2}¹Department of Developmental and Regenerative Neurobiology, Institute of Brain Science, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, Japan,²Division of Neural Development and Regeneration, National Institute for Physiological Sciences, Japan

New neurons are continuously generated from neural stem cells in the ventricular-subventricular zone (V-SVZ) of the walls of the lateral ventricles in the postnatal mammalian brain. These new neurons migrate toward their destinations, where they are differentiated into mature neurons involved in the maintenance and plasticity of brain tissues. After brain injuries, new neurons migrate toward the injured area for regeneration. Neuronal migration is restricted by the meshwork of activated astrocytes in and around the lesion. To move toward the lesion, new neurons form chain-like aggregates and migrate along blood vessels, which increases their migration efficiency. Radial glia are polarized embryonic neural stem cells, which guide newly generated neurons by providing their fibers as a migratory scaffold. Radial glial fibers are maintained for an extended period in the injured neonatal mouse brain and provide a scaffold on which V-SVZ-derived new neurons migrate toward the injured cerebral cortex. New neuron migration toward the lesion can be promoted by clearing the path of astrocytic processes, and by inserting artificial scaffolds that mimic the endogenous scaffolds. These treatments facilitate neuronal regeneration and neurological recovery. These findings suggest that strategies designed to help migrate neurons reach the lesion may improve stem/progenitor cell-based therapies for brain injury.

[Curriculum Vitae]

1992-1996 Ph.D. course student, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo
 1995-1996 JSPS Research Fellow
 1996-1997 Research Associate, Department of Basic Medical Sciences, University of Tsukuba
 1997-2003 Research Associate, Osaka University Medical School
 2001-2003 Visiting Postdoc, University of California San Francisco
 2003-2005 Assistant Professor, Keio University School of Medicine
 2005-2007 Associate Professor, Keio University School of Medicine
 2007- Professor, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences
 2016- Adjunct Professor, National Institute for Physiological Sciences
 2018- Vice Dean for Research, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences
 2019- Vice Director, Institute of Brain Science, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences
 2020- Assistant to the President for Research and Innovation, Nagoya City University

S-02-3 Pathophysiological analysis and therapeutic approach for motor neuron diseases using iPSCs

○ Yohei Okada

Aichi Medical University, Department of Neurology, Japan

Spinal bulbar muscular atrophy (SBMA) is an adult onset, slowly progressive motor neuron disease. Previous analyses of SBMA model mice have revealed mutant androgen receptor (AR) with an expanded polyglutamine tract that aggregates in a ligand (testosterone)-dependent manner, inducing motor neuron degeneration. However, SBMA model mice could not necessarily recapitulate patients' pathology accurately, thus, its pathogenesis remains to be fully elucidated. Moreover, though anti-androgen treatment by an LH-RH analogue, Leuporelin, has been shown to drastically rescue the phenotypes of SBMA model mice, it was shown to be effective only for the treatment of early-disease patients in a clinical trial. These results indicate the necessity of appropriate human disease models, which precisely recapitulate patients' pathology, for the development of effective treatments for SBMA. Moreover, the involvement of skeletal muscle pathology in neurodegeneration and the dysfunction of neuromuscular junctions (NMJs) were recently shown in SBMA model mice, suggesting the importance of neuromuscular interaction.

So far, we have developed novel disease models of SBMA using disease specific iPSCs, and investigated its pathophysiology focusing on early pathology and neuromuscular interactions. We found that patient iPSC-derived motor neurons are capable of recapitulating the early pathology of SBMA, and identified several molecules involved in early pathology. Compounds targeting these molecules were capable of rescuing the phenotypes of SBMA iPSC-derived motor neurons, indicating the possibility of novel therapeutics targeting early pathology. Moreover, we demonstrated neuromuscular pathology by the co-culture of iPSC-derived motor neurons and skeletal muscles, suggesting novel therapeutic targets of SBMA. These analytical approaches are applicable to various neuro-muscular diseases, including amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and spinal muscular atrophy (SMA).

[Curriculum Vitae]

Yohei Okada is an Associate Professor of the Department of Neurology at Aichi Medical University. He graduated from Nagoya University School of Medicine, obtaining an M.D. in 1997, and trained in Medicine and Neurology at the Japanese Red Cross Nagoya First Hospital and Nagoya University Hospital. In 2001, he started his research on mouse ESC-derived neural stem cells and was awarded a Ph.D. in 2004 by Nagoya University Graduate School of Medicine. From 2004 to 2013, he performed basic research on neural regeneration using mouse and human pluripotent stem cells, and pathophysiological analysis of neurological disorders using disease-specific iPSCs, as an assistant professor, a JSPS postdoctoral research fellow (PD), and a tenure track lecturer at Keio University School of Medicine. In 2014, he moved to Aichi Medical University, and started his research on neurodegenerative disorders and neural regeneration using human iPSCs, especially focusing on motor neuron diseases.

シンポジウム 02

配信 En

5月19日(水) 9:50 ~ 11:50

第05会場(国立京都国際会館 2F Room B-1)

S-02-4 Drug discovery for neurodegenerative disorders using disease specific iPSCs

○ Haruhisa Inoue^{1,2}¹Center for iPS Cell Research and Application, Kyoto University, Japan, ²RIKEN, Japan

The iPSC technology was established a decade or so ago, and enormous progress in stem cell medicine has since been made. Human iPSC-derived neuronal cells, which had previously been inaccessible, now show the exciting promise of multiple purposes. Disease pathomechanisms have been revealed, and new drugs originating from iPSC screens are in the pipeline. In addition to that, recent advances in computational analysis are providing opportunities to raise iPSC-based platforms ever higher in the challenge of neurodegenerative disease modeling and drug discovery.

In this symposium, I'd like to talk about our recent efforts and discuss various perspectives of drug discovery for neurodegenerative disorders including iPSC-based *in silico* analysis.

[Curriculum Vitae]

1992-1993 Resident, Department of Neurology, Kyoto University Hospital, Kyoto, Japan
 1993-1997 Resident, Department of Neurology, Sumitomo Hospital, Osaka, Japan
 1997-1998 Research Resident, Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan
 Research Resident, National Institute of Neuroscience, Tokyo, Japan
 Research Fellow, Laboratory for Neuropathology, University Medical School of Pecs, Hungary
 1998-1999 Research Fellow, National Institute of Neuroscience, Tokyo, Japan
 1999-2004 Staff Scientist, Brain Science Institute, RIKEN at Wako, Saitama, Japan
 2004-2005 Postdoctoral Fellow, Neuroregeneration Laboratory, McLean Hospital/Harvard Medical School, Boston, MA, USA
 2005-2009 Assistant Professor, Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan
 2009-2010 Associate Professor, CiRA, iCeMS, Kyoto University, Kyoto, Japan
 2010-2014 Associate Professor, CiRA, Kyoto University, Kyoto, Japan
 2014- Professor, CiRA, Kyoto University, Kyoto, Japan

Selective vulnerability of alpha-synuclein-related neurodegeneration -beyond proteinopathy and propagation-

Chairs : D. James Surmeier

Department of Physiology, Feinberg School of Medicine, Northwestern University, IL

Toshiki Uchihara

Nitobe Memorial Nakano General Hospital, Neurology Clinic with Neuromorphomics Laboratory

《Objective》

Misfolded alpha-synuclein (α S) is a major component constituent of Lewy bodybodies – a common pathological feature, is tightly related to pathogenesis of Parkinson Disease (PD). However, Current disease-modification therapies for PD are largely focused on using antibodies to block the spread of α S pathology. But the success of this approach, which has failed in other neurodegenerative diseases, remains uncertain. One key question that is relevant to the success of this strategy is how the peculiar pattern of α S pathology seen in the PD brain arises. It is not yet clear how α S interplays with other molecules to spread itself in selected structures or neuronal groups to template PD-specific patterns of neurodegeneration. In this session, the molecule-oriented mechanisms are expanded underlying this pattern will be explored using in the context of different systems, ranging from cellular models, novel animal models and human from human brains to cellular and animal models. The discussion will identify what are the relevant key molecular players in α S pathogenesis that could become future therapeutic targets to establish PD-specific strategies to tackle PD to modify PD progression

S-03-1 Hyperbranching axon as a structural template for Parkinson disease and aging



○ Toshiki Uchihara^{1,2}

¹Neurology Clinic with Neuromorphomics Laboratory, Nitobe-Memorial Nakano General Hospital, Japan,

²Department of Neurology and Neurological Science, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan

Sequential spread of neurofibrillary tangles in AD brain is mediated by neuronal connections from hippocampus, limbic to neocortex, that are functionally orchestrated to execute cognitive functions. This serial unidirectional spread is in sharp contrast with multifocal occurrence of Lewy pathology (LP) in different systems, functionally independent of each other. Nigrostriatal axons are hyperbranched to provide multiple synaptic terminals (over 100,000 in rodents), containing alpha-synuclein (α S) and mitochondria. This structural background templates distal-dominant degeneration of nigrostriatal axons probably related to mitochondrial dysfunctions together with α S deposition. Evolutional enlargement of human telencephalon relative to brainstem exaggerated this hyperbranching (more than 1,000,000 synaptic sites), which enhanced its vulnerability. Other LP-prone neuronal groups uniformly share this structural template of hyperbranching. Because they are neither functionally nor anatomically connected, LP could occur independently of each other, rather than through serial unidirectional propagation.

[Curriculum Vitae]

1976-1982 Tokyo Medical and Dental Univ. (MD)
1982-1988 Clinical training in Internal Medicine and Neurology
Okinawa Chubu Hosp, Musashino Red Cross Hosp, Asahi General Hosp
1988-1990 Trainee of Neuropathology, Tokyo Inst Psychiatry
1990-1997 Staff Neurologist, Tokyo Medical and Dental Univ
1994-1996 Neuropathologie, Hôpital de la Salpêtrière as a "boursier du gouvernement français"
1997-2011 Pl: Neuropathology, Tokyo Metropolitan Institute of Neuroscience
2011-2018 Chief: Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science
2018- Chief, Clinical Neurology with Neuromorphomics laboratory, Nitobe Memorial Nakano General Hospital
2018- Research Professor, Neurology and Neurological Science, Tokyo Medical and Dental University,

Certification: Neurology (Japanese Society of Neurology)
Internal Medicine (Japanese Society of Internal Medicine)

Editorial Board:
Acta Neuropathol (2005-)
Acta Neuropathol Communications (2013-2017)
Neuropathology (2010-), Free Neuropathology (2019)

シンポジウム 03

配信 En

5月19日(水) 9:50 ~ 11:50

第06会場(国立京都国際会館 2F Room B-2)

S-03-2 How does alpha-synuclein pathology spread and cause neuronal dysfunction in the brain?

○ Dalton J. Surmeier¹, Fanni Geibl¹,
Martin Henrich¹, Ted Dawson²,
Wolfgang Oertel³

¹Department of Physiology, Feinberg School of Medicine, Northwestern University, USA, ²Department of Neurology, Johns Hopkins School of Medicine, ³Department of Neurology, Philipps University Marburg

In Parkinson's disease (PD), fibrillar forms of alpha-synuclein are hypothesized to propagate through synaptically coupled networks, causing Lewy pathology (LP) and neurodegeneration. To rigorously characterize the determinants of spreading and the functional impact of propagated pathology, two experiments were performed. First, preformed alpha-synuclein fibrils were injected into the mouse pedunculopontine nucleus (PPN), a brain region that manifests LP in PD patients, and the distribution of developing alpha-synuclein pathology compared to that ascertained by anterograde and retrograde connectomic mapping. Within the PPN, alpha-synuclein pathology was cell-specific, being robust in PD-vulnerable cholinergic neurons but not in neighboring non-cholinergic neurons. While nearly all neurons projecting to PPN cholinergic neurons manifested alpha-synuclein pathology, the kinetics, magnitude, and persistence of the propagated pathology were unrelated to the strength of those connections. Second, to assess the impact of uptake of fibrillar forms of alpha-synuclein, the physiology of PPN cholinergic neurons and substantia nigra dopaminergic neurons was studied after exposure to alpha-synuclein fibrils. In both cell types, alpha-synuclein fibrils dramatically increased both cytosolic and mitochondrial oxidant stress in the absence of regional microglial activation. In parallel, mitochondrial adenosine triphosphate production fell, leading to an increased reliance upon glycolysis to meet the bioenergetic demands. This bioenergetic switch was accompanied by a drop in basal pacemaking rate and regularity, perhaps reflecting a bioenergetic switch. Thus, mitochondrial dysfunction, oxidant stress, and bioenergetic remodeling are early consequences of alpha-synuclein pathology in vulnerable neurons, and these events may drive subsequent neurodegeneration.

[Curriculum Vitae]

Dr. Surmeier is the Nathan Smith Davis Professor and Chair of the Department of Physiology in the Feinberg School of Medicine at Northwestern University in Chicago, IL USA. He directs a research program focusing on molecular, cellular, and network mechanisms governing the basal ganglia in health and disease states. Using a combination of electrophysiological, optical, and genetic approaches in mouse models of disease, his group has made important contributions to our understanding of how dopamine and other neuromodulators shape intrinsic and synaptic mechanisms underlying basal ganglia function. His group also has pursued the mechanisms underlying selective neuronal vulnerability in Parkinson's disease (PD). These studies have identified physiological determinants of mitochondrial oxidant stress contributing to PD pathogenesis, resulting in large scale clinical trials examining the potential disease-modifying effects of isradipine. In addition to his research program, Dr. Surmeier serves on advisory panels at the NIH and private foundations, in addition to the editorial boards of several scientific journals, including Movement Disorders, Neuron, and Science Advances.

S-03-3 Lipid metabolism and alpha-synuclein aggregation

○ Taku Hatano, Yutaka Oji,
Akio Mori, Nobutaka Hattori

Department of Neurology, Juntendo University Faculty of Medicine, Japan

It is well known that the aggregation of alpha-synuclein (AS) is the central portion of the pathomechanisms of synucleinopathy. AS is a small 14 kDa amphipathic protein, thus, AS can bind to lipids in the plasma membrane of a cell. Considering the localization of the AS pathogenic mutations located in the membrane-binding regions, the relationship between AS and the membrane represents one of the factors of AS aggregation. Also, alteration of the lipid composition of the membrane is critical for perturbation of membrane-AS interaction, resulting in AS aggregation. Furthermore, disease-causing or risk-factor mutations in genes encoded lipid enzymes, such as PLA2G6, GBA, and PSAP emphasize the close connection between Parkinson's Disease (PD) and lipids. Recently, we revealed that the dysfunction of PLA2G6 induces shortening the acyl-chain length of phospholipids, which causes membrane lipid disequilibrium, by using the drosophila model (PLA2G6-KO-D). Administration of linoleic acid to PLA2G6-KO-D normalized the abnormal composition of the membrane, resulting in ameliorating its motor functions and preventing the aggregation of AS. We also found the mutations of prosaposin, which plays important role in the glycolipid metabolism in lysosomes, as the causative gene of autosomal dominant familial PD. In a lysosome, PSAP is cleaved by cathepsin D as four saposins (SAPA, SAPB, SAPC, and SAPD), which are known as activators of several lysosomal hydrolases. These proteins can interact with the membrane to render the target lipids accessible to the lysosomal enzymes. Pathogenic mutant PSAP showed the alteration of intracellular localization, resulting in the impairment of lysosomal function. Dopaminergic neurons differentiated from iPS cells derived from PD patients with PSAP mutations contained aggregation of AS. These findings suggest that the alteration of both phospholipid and glycolipid metabolism might be associated with AS aggregation.

[Curriculum Vitae]

Dr. Taku Hatano received his M.D. degree from Juntendo University School of Medicine, Tokyo, Japan in 1999. He graduated with his Ph.D. in 2007 and was appointed Assistant Professor of Neurology at Juntendo University School of Medicine in the same year. Since 2011, Dr. Hatano has been Associate Professor of Neurology at Juntendo University School of Medicine. His main research interests include the pathogenesis of Parkinson's disease. In 2010, he received a silver medal for a case presentation at a Video Olympic event at the 14th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders in Buenos Aires. In 2016, he received the Leadership Training and Development Program for Young Movement Disorder Neurologists in the international Parkinson and movement disorder society. In 2020, he received the grant from the Setsuro Fujii Memorial Osaka Foundation for the Promotion of Fundamental Medical Research and the Juntendo Academic Encouragement Award.

S-03-4 Complex interplay between alpha-synuclein and selective autophagy



○ Ana Maria Cuervo

Institute for Aging Studies, Albert Einstein College of Medicine NY, USA

Different types of autophagy coexist in all cells and act in a coordinate manner in the cellular defense against proteotoxicity. We are interested in two selective types of autophagy, chaperone-mediated autophagy (CMA) and endosomal microautophagy (eMI), because they share the same chaperone and targeting motif for the selective degradation of intracellular proteins, including alpha-synuclein.

We have recently found that pathogenic proteins involved in common neurodegenerative conditions such as tauopathies or Parkinson's disease, can exert a toxic effect in both types of selective types of autophagy compromising their functioning. Our in vitro studies led us to propose that in the context of CMA blockage and inability of eMI to degrade the cargo internalized in endosomes, conditions that are often observed also in aging, pathogenic proteins are instead released in the extracellular media, thus contributing to disease propagation. We have now used mouse models with compromised CMA that support this increased propagation of proteins such as tau and alpha-synuclein and an exacerbation of this phenotype with aging. Conversely, genetic or chemical upregulation of CMA in these context of proteotoxicity slow down disease progression by facilitating effective intracellular removal of pathogenic proteins. Our findings highlight CMA and eMI as potential novel therapeutic targets against neurodegeneration.

[Curriculum Vitae]

Dr. Ana Maria Cuervo obtained her M.D. and Ph.D. in Biochemistry and Molecular biology from the University of Valencia (Spain) and received postdoctoral training at Tufts University in Boston. In 2002, she started her laboratory at Albert Einstein College of Medicine, where she is now co-director of the Institute for Aging Research.

She is a recognized leader in the field of protein degradation and the biology of aging for her work on the impact of autophagy on aging and age-related disorders, with emphasis in neurodegeneration.

Dr. Cuervo has been the recipient of prestigious awards, including the P. Benson Award in Cell Biology, the Keith Porter, the Nathan Shock, the Vincent Cristofalo, the Bennett J. Cohen in Aging Biology, the Marshall Horwitz Prize, and the Saul Korey Prize in Translational Medicine. Dr. Cuervo has delivered prominent lectures such as the Robert R. Konh, the NIH Director's, the Roy Walford, the Feodor Lynen, the Margaret Pittman, the SEBBM L'Oreal-UNESCO for Women in Science or the Harvey Lecture..

Dr. Cuervo is elected member of the Valencian Royal Academy of Medicine, the Spanish Royal Academy of Sciences, the American Academy of Arts and Sciences and the National Academy of Sciences.

シンポジウム 04

Jp

5月19日(水) 9:50 ~ 11:50

第08会場(国立京都国際会館 1F Room E)

創薬を目指す認知症基盤研究の最前線

座長：鷺見 幸彦 国立研究開発法人国立長寿医療研究センター
 鈴木 啓介 国立研究開発法人国立長寿医療研究センター 治験・臨床研究推進センター

＜ねらい＞

近年、疾患レジストリやコホートなど基盤研究を創薬に活用しようとする試みが盛んとなっており、行政もクリニカルイノベーションネットワークと呼ばれる施策によってこの動きを後押ししている。認知症分野では、特にアルツハイマー型認知症を対象とした疾患修飾薬で開発中止事例が相次いでいるものの、抗タウ抗体薬を始めとする新規シーズはまだ数多く存在し、日本でも複数の治験が予定されている。そのような中、いかに治験を効率良く、迅速に進めていくかが課題となっており、特に被験者リクルートを中心に基盤研究への期待が高まっている。本シンポジウムでは、創薬への活用を目指して整備された日本を代表する認知症基盤研究に関して最新の動向を紹介するとともに、規制当局や製薬企業の立場からも基盤研究に対する期待を中心にご講演いただく。最後には総合討論の時間も用意し、認知症の創薬への展望について率直な意見交換を行いたい。

後援：日本認知症学会

S-04-1 認知症トライアルレディ
コホート研究 (J-TRC)

○岩坪 威

東京大学大学院医学系研究科神経病理学



認知症性疾患、特にアルツハイマー病 (AD) の治療薬開発が進み、認知機能障害のないプレクリニカル期とMCI期 (プロドローマルAD) が治験標的期として注目されるに至ったが、両者とも治験組み入れの適格率は約20%と低く、治験の巨大化・遅延の原因となっている。一方、ADNI等の縦断観察研究により、新規評価法の開発と治験体制の整備を図ることはいつの時代にも必須であるが、治験と研究は適格な参加者を競合することにもなり、効率的な募集体制の確立が世界的課題になっている。この状況下で、プレクリニカル・プロドローマル期ADを主対象とする治験対応 (トライアル・レディ) コホート (TRC) が、縦断観察研究と治験適格被験者の同定を両立する方策として注目されている。我々はインターネットで参加し、基本情報登録とCFI, コグステートなどのオンライン認知機能検査が可能なウェブスクリーン (J-TRCウェブスタディ) と、高リスク被験者を来院検査に招聘し、PACCなどの認知機能検査、アミロイドPET、血液バイオマーカーを検討する縦断疾患コホート研究 (J-TRCオンサイト研究) を組み合わせたJ-TRC研究をAMEDの支援により2019年に開始した。2021年初頭の段階で、J-TRCウェブスタディには約4700名、全国7臨床施設によるJ-TRCオンサイト研究には140名の登録が得られ進行中である。大規模デジタルデータから機械学習によりアミロイド陽性者を予測するアルゴリズムの開発や、アミロイド陽性者の長期縦断コホートによる追跡研究と、希望者の予防治験への紹介を含む展開とアルツハイマー病治療薬開発の将来像を含めて論じたい。

【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。平成元年東京大学医学部脳研病理助手。平成10年東京大学薬学部臨床薬学教室教授。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。令和元年J-TRC主任研究者。令和2年国立精神・神経センター神経研究所所長兼務。主な受賞：2008年メットライフ医学賞、2012年米国神経学会ボタムキン賞。

シンポジウム 04

Jp

5月19日(水) 9:50 ~ 11:50

第08会場(国立京都国際会館 1F Room E)

19
日S-04-2 創業推進を目指した
ORANGEレジストリの
取り組み~MCIレジスト
リを中心に~

○鈴木 啓介

国立長寿医療研究センター 治験・臨床研究推進センター

現在、神経変性疾患の克服を目指した創業が世界的に行われ、国内でも様々な新薬が承認されているが、臨床応用はまだ十分とは言えない。それは認知症においても例外ではなく、アルツハイマー型認知症に対しては4種類の薬剤、またレビー小体型認知症に対しては2種類の薬剤が承認済みだが、これらの薬剤は神経変性そのものに対する治療ではない。そのため、認知症の根治治療となりうる「疾患修飾薬」の開発に期待が高まっており、Aducanumabが世界初の承認となるか注目を集めている。

近年、疾患レジストリ等を活用することで創業を含むエビデンスの創出に繋げる動きが盛んとなっており、行政もクリニカルイノベーションネットワーク(CIN)と呼ばれる施策によってこの動きを後押ししている。認知症領域においても国立長寿医療研究センターを中心に、オールジャパン体制でのレジストリが組織され、認知症の克服に向けたエビデンス創出に活用しようとする試みが行われている。この認知症レジストリ(ORANGEレジストリ)は、AMEDの支援のもと2015年度から開始されたもので、認知症の時間軸を考慮してプレクリニカルから軽度認知障害(MCI)、ケアに至るまで全てのステージを網羅し、連続的に登録できることが特徴の一つである。MCIレジストリでは、CITRUSと呼ばれる電子カルテから直接入力することも可能なデータベースを利用して登録情報を収集している。2020年11月末の時点で、全国30を超える参加施設の約2,000例から同意が取得され、約1,700例のデータが登録されている。治験の対象となることが多い60~80歳代の登録者が90%以上を占め、やや女性が多い傾向であった。診断名としてはMCIが約2/3で、残りは軽度認知症となっているが、CDRは90%以上が0.5であった。

また本レジストリを運用する中で、治験のリクルートに活用する際に被験者の個人情報保護が課題となることが判明した。この課題を解決すべく、我々は個人情報を保護した上で登録された被験者の方々に治験等の情報を提供するシステムをレジストリに上乗せする形で構築した。本講演ではMCIレジストリを中心に、ORANGEレジストリを運営する経験の中で見てきたレジストリを創業に活用する上での現状と課題について、詳細を述べていきたい。

【略歴】

1997年 3月 名古屋大学医学部 卒業
1997年 4月 名古屋第二赤十字病院 研修医
1999年 4月 名古屋第二赤十字病院 神経内科
2004年 4月 名古屋大学大学院医学系研究科 入学
2008年 3月 同 修了、学位取得(医学博士)
2012年 4月 名古屋大学医学部附属病院神経内科 医員
2012年10月 名古屋大学神経内科 特任助教
2015年 4月 国立長寿医療研究センター 治験・臨床研究推進センター
治験・臨床研究推進部長
国立長寿医療研究センター 治験・臨床研究推進センター
副センター長
現在に至る

S-04-3 認知症予防のための健常
者レジストリIROOP○松田 博史^{1,2}、水澤 英洋²¹一般財団法人脳神経疾患研究所南東北創業・

サイクロトン研究センター、

²国立精神・神経医療研究センター

アルツハイマー病の疾患修飾薬の開発のためには、MCIやその前段階である前臨床期の被験者を対象とした臨床試験が望ましく、それを実現するための大規模かつ効率性の高いリクルート方法の確立が求められている。そこで、新オレンジプランのもと、MCIや前臨床期の全国的なレジストリ構築を行うべく、国立精神・神経医療研究センターは国立研究開発法人日本医療研究開発機構から認知症研究開発事業より助成を受け認知症予防のための健常者向け情報登録システムIROOP®(Integrated Registry Of Orange Plan)の運用を2016年から5年間行った。

IROOP®への登録はインターネットベースで行われた。登録は、国内在住で日本語を母国語とする40歳以上の健常者であれば誰でも可能で、基本情報を入力後、健康状態や生活習慣に関するアンケート(約160項目)に回答することで完了となった。その後、電話による対話形式の簡単な認知機能検査「IROOP®あたまの健康チェック」を無料で受けることができ、半年ごとにアンケート回答と認知機能検査を繰り返すというものであった。また、電話で認知機能検査を受けることに躊躇される方への認知機能検査の方法として、オンラインで実施できる認知機能テスト「Cogstate Brief Battery」を無料で受検することも可能とした。登録者は5年間で全国都道府県から6,000人弱であった。

生活習慣と認知機能関連解析では、横断研究にて「風呂に入る」「服を着る」「スケジュールを立てる」などの日常生活動作に対する支障と、それらに伴う「気分の落ち込み」「意欲の低下」が認知機能低下につながる事が判明した。それに続く縦断解析では、特に睡眠に関連して「就寝時刻」「起床時刻」「昼寝の時間」の3項目が抽出され、良好な睡眠が認知機能の維持に有益であることが示唆された。また、横断研究でも明らかとなっていた「気分の落ち込み」と認知機能の関連については、縦断的な検討においてもその関連が確認された。

一方で、IROOP®の登録者には7つの臨床研究と1つの企業治験への参加を促す通知や案内もターゲットを絞って行ったところ高い効率で被験者のリクルートが可能であった。このことは、IROOP®が実質、Trial Ready Cohortとして機能していたことを意味している。

【略歴】

1979年 3月 金沢大学医学部医学科 卒業
1983年 3月 金沢大学大学院医学博士課程 修了
1983年11月 金沢大学医学部核医学科 助手
1984年 9月~85年8月 カナダ、モントリオール神経学研究所研究員
1992年12月 金沢大学医学部核医学科 講師
1993年 1月 国立精神・神経センター武蔵病院放射線診療部長
2004年 4月 埼玉医科大学国際医療センター核医学科教授、診療科長
2012年 6月 国立精神神経医療研究センター脳病態統合イメージングセンター、センター長
2020年 4月~ 現職

【専門領域】

脳核医学、神経放射線医学、脳画像解析

【所属学会】

アジアオセアニア核医学会(理事)、日本核医学会、日本医学放射線学会、

日本認知症学会(名誉会員)

【資格】

日本医学放射線学会放射線診断専門医、日本核医学会核医学専門医、日本認知症学会認知症専門医、日本核医学会PET核医学認定医、第1種放射線取扱主任者

シン
ポ
ジ
ウ
ム

シンポジウム 04

Jp

5月19日(水) 9:50 ~ 11:50

第08会場(国立京都国際会館 1F Room E)

S-04-4 認知症基盤研究に対する期待 (製薬企業の立場から)



○畠山 直久

日本イーライリリー株式会社 研究開発・メ
ディカルアフェアーズ統括本部

アルツハイマー病領域では、さまざまなメカニズムに基づく医薬品が研究開発されている。しかしながら、近年、その研究開発の主要な部分を占める臨床試験によって新たな知見が集積されているものの、試験対象の早期化などによって、臨床試験はより大規模なものとなり、長期化している。とくに、対象が早期化した臨床試験では、スクリーニング適格性が低く、被験者候補の確保には多くの困難を伴う。これらの問題の解決方法の一つとして、国内外でレジストリを活用した実施基盤整備が検討されており、さらなる医薬品開発の促進、さらに認知症基盤研究の進展への期待が持たれている。今回は、製薬会社の観点から、特に「アルツハイマー病領域の医薬品研究開発におけるレジストリの活用」について、実例をもとに以下の点を中心に議論する。

1. 日本における機会と期待
2. 実際の制約とチャレンジ
3. 今後のPublic-Private-Partnershipの方向性

【略歴】

1996年 九州工業大学大学院 情報工学研究院 卒業
1996年 藤沢薬品工業株式会社 入社
2001年 日本イーライリリー株式会社 入社

S-04-5 早期認知症患者の治験実施の促進について



○横井 優磨

医薬品医療機器総合機構 新薬審査第三部

本邦では2021年1月現在、認知症症状に対する効能又は効果を有する医薬品が4種類(ドネペジル塩酸塩、ガランタミン臭化水素酸塩、リバスチグミン、メマンチン塩酸塩)が承認されている。また、神経変性疾患による認知症に対して、バイオマーカー(アミロイドβ、タウ蛋白等)を標的とした疾患修飾作用が期待される医薬品の開発も多く行われている。これに伴い、アルツハイマー病(AD)やレビー小体型認知症等ではバイオマーカーが含まれる診断基準、特に臨床症状の発現前等の疾患早期に病理学的変化が疑われる症例に対する診断基準が作られ、治験の対象となっている。欧米及び本邦の規制当局では、ADに対して早期介入する新規医薬品の開発に対する考え方を提示するガイダンス又はガイドライン(ドラフト含む)をそれぞれ公表している。早期介入に関する開発においては、臨床症状の乏しい被験者が治験実施施設に定期的に通院する可能性は低く組入れが困難と考えられること、治験が長期化する傾向があること、多くの症例となる(そのため国際共同試験が選択される場合が多い)こと等を踏まえると、治験実施にあたっては、認知症基盤研究から得られる知見に加えて治験デザイン及び実施体制等の幅広い観点から治験を促進する取組みを進めるべきと考える。認知症患者に対する治験を促進し、適切に有効性及び安全性を評価するためには、適切な被験者選択が非常に重要と考える。

【略歴】

2004年東京医科歯科大学卒業。千葉西総合病院臨床研修医、国立国際医療研究センター精神科レジデント、さいがた病院精神科医員を経て2011年よりJohns Hopkins大学医学部老年精神医学講座ポスドクトラルフェロー。2013年より国立精神・神経医療研究センター精神科医員。2018年より医薬品医療機器総合機構新薬審査第三部(第二部併任)審査専門員(臨床医学担当)。同年医学博士学位取得(山梨大学)。精神保健指定医、日本神経学会専門医及び日本老年精神医学会専門医・指導医。日本認知症学会会員。

プリオン病の創薬と早期診断

座長：高尾 昌樹 国立研究開発法人国立精神・神経
医療研究センター病院臨床検査部
岩崎 靖 愛知医科大学加齢医学研究所

＜ねらい＞

近年のプリオン病の治療薬開発に関して、抗体療法、幹細胞移植、遺伝子治療などを用いたモデル動物実験の報告が相次いでいる。プリオン蛋白はノックダウンによる表現型への影響がほとんど見られないことより、遺伝子治療に関しては、臨床応用への期待が大きく、有効性も高いことが推測される。一方、急速進行性希少疾患であるプリオン病の治療薬開発においては、その評価方法や治療をターゲットとした診断基準も新たに考案、あるいは創出しなければならない。本シンポジウムでは、近未来において実現されることが期待されるプリオン病の治療における問題点を検討する。

S-05-1 プリオン病治療薬開発の現状

○照屋 健太

東北大学大学院医学系研究科神経化学分野



CJDについて組織的な枠組みでの治療介入研究を実現するための取り組みは世界中で継続的に続けられている。ここ十年程の過程を紹介したい。CWDという懸念材料は残されているものの、感染症としてのCJDの発生は政治的・医療的な取り組みによって激減し、主な介入対象は散発性・家族性CJDとなっている。実験的研究においては、プリオンに対するアッセイ法の開発が進み、多くの化合物のスクリーニングが実施されるようになった。また研究方法のアプローチも多様化し、それに伴いターゲットとするプリオン蛋白質以外の対象も増えている。治療介入研究については欧州での取り組みを例としてプリオン病治療薬開発の現状を、多様化した実験的アプローチはいくつかの試みを例示することによって顕在化してきた問題点について紹介する。

こういった状況にあり、私達はリスク保有者の発病予防や発症早期の患者さんの予後改善に役立つ予防治療薬の創製を目指している。現在私たちが注力している化合物は、セルロースエーテルである。セルロースエーテルはワクチンと同様に皮下投与で長期間にわたり予防治療効果を発揮し、プリオン脳内感染マウスでは生存期間の延長、末梢感染マウスでは、皮下单回投与でほぼ寿命一杯にわたり発病を抑制する。

次の応用段階に向けての取り組みの中で、セルロースエーテルの抗プリオン効果はマウスの遺伝的背景に強く影響を受けることが明らかとなった。現在のところ、この効果の差はプリオン蛋白質ではないある蛋白質の多型と大きく関連していることが判明した。これらの結果は、患者さんの「体質」によって効果が左右されてしまうことを示唆するものであるが、その一方でこのような応答の違いはプリオン病の発病や病態を左右する因子を解き明かすアプローチとなることも期待される。

現在のプリオン病治療薬として求められている特性と、セルロースエーテルの特性とがどのように関連しているかを、これまでに得られている知見を基に考察したい。

【略歴】

2002年 3月 大阪大学 大学院理学研究科 博士後期課程修了 博士(理学)
2002年 4月 大阪大学 研究員 大阪大学たんぱく質研究所
2002年 7月 米国国立衛生研究所 Visiting Fellow 国立癌研究所
2003年10月 東北大学 助手 大学院医学系研究科
2007年 4月 東北大学 助教 大学院医学系研究科
2010年 7月 京都府立医科大学 准教授 大学院医学研究科
2015年 4月 東北大学 准教授 大学院医学系研究科

シンポジウム 05

Jp

5月19日(水) 9:50 ~ 11:50

第09会場(国立京都国際会館 1F さくら)

S-05-2 バイオマーカーを利用したプリオン病の早期診断と病態評価



○佐藤 克也

長崎大学病院 医療科学専攻保健科学分野

古典的プリオン病では発症から3ヶ月程度で急速に悪化し無動無言に至るために、発症後超早期での迅速な診断が必須である。また現在効果が示唆されている予防薬を超早期から投与することによる十分な効果も期待される。これまでのサーベイランス事業の長年の研究により、プリオン病の補助診断法としてMRI拡散強調画像と髄液バイオマーカー検査の有用性が明らかになった。

さらに「プリオン病の早期診断・早期治療」を実現するには今のプリオン病診断基準を改訂しなくてはならない。現行の診断基準で最も問題なのは臨床症状だけで、髄液及び画像などのバイオマーカーは入っていないことにある。本調査研究では、1) 現行の診断基準の有効性の検証 2) 早期診断基準の作成のためのエビデンス創出、具体的には、臨床症状・脳波・画像(MRI検査・脳血流シンチ)・髄液検査をベースとしたバイオマーカーの検討、特に鑑別診断に重きを置き、早期診断のためのエビデンス構築が必要不可欠である。

本シンポジウムでは髄液バイオマーカー検査とMRI拡散強調画像検査を中心に報告する。

髄液バイオマーカー検査に関し、診断基準の補助項目である14-3-3蛋白の検出はWB法であったが、我々は2009年に14-3-3蛋白ELISAキットの開発に成功し、多くの国で利用されている。2011年に異常プリオン蛋白を増幅させる方法をRT-QUIC法と呼び髄液を利用した診断法を確立した。

MRIに関してはサーベイランス事業の画像委員会としてMRI拡散強調画像の標準化と有用性に関して証明している。現在MRI拡散強調画像の有用性に関してさらなる検討を行っている。

本シンポジウムでは早期診断におけるMRI拡散強調画像と髄液バイオマーカー検査などのバイオマーカーの有用性と病態評価については詳細に報告する。

【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医
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
2003-2006年 長崎大学医学部 第一内科 神経グループ 客員研究生
2007-2008年 長崎大学医学部・歯学部付属病院 へきち病院再生支援・教育機構・助教
2008年 長崎大学医学部 第一内科 神経グループ助教
2009-2014年 長崎大学医歯薬学研究所 感染分子 講師・准教授
2015年 長崎大学医歯薬学研究所 現職(運動障害リハビリテーション学講座・教授)

S-05-3 緩徐進行型Creutzfeldt-Jakob病の診断と臨床経過



○三條 伸夫

東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野(脳神経内科)

プリオン病に対する治療薬の開発(Pangegyres, 2013)はドラッグ・リポジショニングに始まり、プリオン蛋白の構造変化抑制、異常プリオン蛋白の異化促進、神経細胞保護、抗プリオン蛋白抗体、神経幹細胞移植、正常プリオン蛋白のノックダウンなど、種々のターゲットの基礎研究で期待される結果が報告され、ヒトへの応用に関する具体的なプロトコルの検討が行われている。その際の課題として、100万人あたり1-2人/年という罹患率の低さに加え、病勢を評価するためのサロゲート・マーカー、治験に適した病型の選択などが指摘されている。前者に関しては、遺伝性プリオン病の未発症リスク保因者における発症年齢の変化や自然歴調査での経過、MRIでの脳容積変化、FDG-PETにおける糖代謝変化、脳脊髄液中のneurofilament軽鎖(NfL)測定などが報告されている。一方、後者に関しては、遺伝性プリオン病の未発症リスク保因者が候補として考えられるが、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病や致死性家族性不眠症は有病率が低く、不十分となる可能性が否めない。そこで、より頻度の高い孤発性プリオン病、あるいは遺伝性の中から治験に適している可能性のあるタイプを考える必要がある。

特発性プリオン病の代表的な病型である古典型孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)は急速進行性の認知症とミオクロヌスを含む種々の神経症状を特徴とし、診断は比較的容易であるが、罹病期間が 3.1 ± 2.7 ヶ月(Nozaki, 2010)と非常に短いため、診断後に治験にエントリーするのは難しい。MM2皮質型、MM2視床型、MV2型、VV1型等は、罹病期間が共に15ヶ月以上(Nozaki, 2010)であり、頻度を考慮するとMM2型は診断確定後の変化を捉えられる可能性があり、治験へのエントリーの可能性はある。幸いなことに、つい最近、MM2皮質型CJDに対する診断基準が報告され(Hamaguchi, 2020)、「possible」の診断には発症から6ヶ月以上経過しないと適応できない欠点はあるものの、早期診断が可能となると思われる。更に、わが国にほぼ特有の遺伝性CJDであるV180I変異も罹病期間が 23.1 ± 15.1 ヶ月(Quina, 2014)と比較的長く、高齢発症で家族歴を有さない点など不利な点はあるものの、MRI画像で早期から後頭葉を除いた広範囲のcortical ribbon signにより診断しやすいことなどより、候補になりうると思われる。本講演では、これらのCJDの特徴や注意点などを紹介する。

【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
2002年 4月 トロント大学神経変性疾患研究センター
2004年11月 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学助手(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

【専門医・指導医】

日本内科学会、日本神経学会、日本認知症学会

【評議員】

日本神経学会、日本神経治療学会、日本神経精神医学会、日本神経感染症学会

【幹事】

日本神経感染症学会

【理事】

アジア太平洋プリオン研究会(APSPR)

S-05-4 プリオン病の自然歴調査
とその有効利用

○塚本 忠

国立精神・神経医療研究センター 脳神経内科

【背景】プリオン病は、正常プリオン蛋白が異常プリオン蛋白に変換し神経細胞障害を惹起することで急速に死に至る疾患である。原因プリオンの由来により由来不明の特発性、遺伝子変異による遺伝性、由来が同定できる獲得(感染)性の3型に分かれる。大部分を占める特発性プリオン病には孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病(sCJD)が相当し100万に1人の年間発症率を持つ希少疾患である。根本的治療薬は現在、存在しない。これまでに種々の治療が行われてきたが、プリオン病は個体別に症状に相違があり、かつ急速進行を呈するため、ランダム化多施設プラセボ比較試験は困難である。このため少数例の観察研究や、患者選好試験(patient-preference trial)が行われてきた。

【目的】全国的コンソーシアムを構築し、プリオン病と診断された人の自然歴調査への登録を促し、わが国のプリオン病の自然歴を明らかにし、来るべき治療の評価に役立てる。

【方法】2013年4月にJACOP (Japan Consortium of Prion disease)を発足させた(事務局:東京医科歯科大学)。2015年4月事務局をNCNPに移転。2015年7月患者・家族の同意による登録へと研究計画を変更。2015年12月から日本神経学会専門医へ研究への協力の呼びかけを3回行う。2017年4月サーベイランス同意取得時に自然歴調査同意を獲得する方法へ変更した。

【結果】2013年4月第1例登録。2016年1月35例登録。2017年3月65例登録。サーベイランス調査と自然歴調査の一体化後は、2018年4月323例、2019年4月723例、2020年4月1044例と年間約300人の登録を得ている。2017年4月から2020年末までの登録者1164症例の内訳は孤発性CJD 607例(51.5%)、獲得性CJD1例(0.1%)、遺伝性プリオン病57例(5.3%)、不明148例(14.0%)、診断名記載なし307例(24.3%)、プリオン病否定40例(4.4%)であった。

【考察】追跡調査により、ADLの低加速度が孤発性CJD、遺伝性プリオン病で異なることが分かった。またプリオン遺伝子コドン129の多型によりADLの低下速度が異なる傾向をもつ。

【結論】今後はプリオン病診療機会の多い医療機関で頻回の観察をすることでより詳細な自然歴を調査することが望まれる。

【略歴】

学歴:

昭和58年3月 東京大学理学部生物化学科卒業
昭和61年3月 大阪大学大学院医学研究科医科学専攻修士課程修了
平成4年3月 筑波大学医学専門学群卒業
平成10年3月 東京大学大学院医学研究科脳神経医学専攻博士課程修了

職歴:

平成10年 4月~12月 理化学研究所脳科学総合研究センターポストドクトリアルフェロー
平成11年 1月~3月 科学技術振興財団職員
平成11年 4月~平成12年3月 東京都 都立駒込病院神経内科
平成12年 6月~平成13年5月 東京都老人医療センター 神経内科
平成13年 6月~平成14年3月 東京大学医学部附属病院 神経内科
平成14年 4月~平成17年3月 東京共済病院 神経内科
平成17年 4月~平成17年9月 国立精神・神経センター武蔵病院 神経内科
平成17年10月~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

シンポジウム 06

Jp

5月19日(水) 9:50 ~ 11:50

第10会場(国立京都国際会館 1F スワン)

ジストニア発現の機序は何か？

座長：長谷川一子 国立病院機構相模原病院臨床研究
センター神経難病研究室
浅沼光太郎 柳馬場武田クリニック

<ねらい>

ジストニア研究では遺伝性ジストニアの新たな病因遺伝子の探索、様々な手法を使つてのジストニアの発症機構の解明に進捗が著しい。本シンポジウムではジストニアの発症機構を巡って①遺伝性ジストニアの病因遺伝子、発症年齢との関連から想定されるジストニアの発症機構、②生理学的検討から想定されるジストニアの発症機構～大脳基底核-小脳-大脳皮質-視床～、③深部脳刺激療法DBSや脳凝固術の効果から想定できるジストニアの発症機構、④脳機能画像から見てきたジストニアの発症機構～音楽家のジストニアから～の4課題について理解を深めたい。

S-06-1 ジストニアの起源～遺伝性ジストニアから～

○宮本 亮介¹、梶 龍児²¹ 徳島大学 神経内科、² 国立病院機構宇多野病院 神経内科

Hermann Oppenheimにより、"dystonia (ジストニア)"という言葉が筋トヌスの異常を示す症候に対して初めて用いられたのは1911年に遡る。Oppenheimが使用したdystonia musculorum deformansという言葉はその後early-onset generalized torsion dystonia (若年発症全身性捻転ジストニア)にその名称を変える。さらに、David Marsdenにより、眼瞼痙攣、口部ジストニア、書痙、斜頸、体幹ジストニアが全身性ジストニアと密接な関連を持っていることが指摘され、それらに対してfocal dystonia (局所性ジストニア)という言葉を用いることが提唱された。

1997年に、ユダヤ人家系における優性遺伝形式の若年発症全身性捻転ジストニアにおいてTOR1A遺伝子の異常が発見され、その後現在までコンスタントに原因遺伝子が同定されている。

これまで同定されたジストニア原因遺伝子の機能は様々であるが、ジストニアの病態を考えるにあたり、特に重要と思われるものを挙げる。(1)GNAL:刺激性のG蛋白のαサブユニットであるGαolfをコードする。Gαolfは線条体のstriosome分画において非常によく発現しており、GNAL変異によるジストニアが線条体のstriosomeとmatrixのアンバランスによって生じている可能性も示唆される。(2)TOR1A、ANO3、HPCA、KCTD17:細胞内Caホメオスタシスの異常によりジストニアが生じる可能性を示唆。(3)KMT2B、THAP1:転写調節の異常とジストニアが関連することを示唆。(4)TH、TAF1 (DYT3):ストリオソームのドーパミン機能低下により、黒質ドーパミン細胞の脱抑制が生じ、残存するマトリックス分画の線条体神経細胞のドーパミン機能が亢進しジストニアが生じるという機序が示唆される。

本講演では、遺伝性ジストニアのレビューと、ジストニアの起源について特に重要な示唆を与える遺伝子の機能について説明する。

【略歴】

平成17年 3月 徳島大学医学部卒業
平成17年 4月 医療法人鉄蕉会亀田総合病院 初期研修医
平成19年 4月 医療法人鉄蕉会亀田総合病院 神経内科医員
平成21年10月 徳島大学病院 医員
平成23年10月 広島大学原爆放射線医科学研究所 分子疫学 特別研究員
平成25年 4月 徳島大学病院 医員
平成26年 7月 徳島大学大学院 医歯薬学研究部 臨床神経科学分野 助教

S-06-2 ジストニアの病態生理－ 小脳と大脳基底核の寄与 について考察する



○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

ジストニアの病態生理については未だ不明な部分が多いが、脳深部刺激療法 (DBS) に用いる電極埋め込みのための定位脳手術の際に行ったヒト患者からの神経活動の記録により、淡蒼球内節と外節の活動減少が数多く報告されていることや、淡蒼球内節のDBSがジストニアの症状を改善させることから、大脳基底核の神経活動の異常が関与していることは間違いない。実際に、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自発活動の変化が観察された。さらに、大脳皮質－大脳基底核経路における情報伝達の異常(直接路・間接路を介する 伝達の異常亢進)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)。

一方、ジストニアのげっ歯類モデルにおける先行研究を見ると、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。実際に、米国アルバート・アインシュタイン医科大学の Khodakhah らのグループは、 Na^+/K^+ -ATPaseの阻害剤であるウアバインを野生型マウスの大脳基底核に投与するとパーキンソン病症状を示すのに対し、小脳に投与すると (DYT12のモデルと考えられる) ジストニア症状を示すこと、視床外側中心核を破壊するとジストニア症状が消失することなどを示し、小脳で生じた神経活動の異常が、小脳核－視床－線条体投射を介して大脳基底核に伝達され、ジストニア症状が発現すると議論している (Tewari et al., 2017, Mov Disord)。

本講演では、モデル動物の神経活動を中心に、小脳および大脳基底核の異常が、ジストニア症状の発現にどのように寄与するのか考察したい。

【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-06-3 手術療法からみたジスト ニアの起源



○岩室 宏一

順天堂大学医学部脳神経外科

ジストニアに対する外科治療は、1950～1990年頃の淡蒼球や視床の破壊術に遡る。しかし、患者選択や標的部位の問題により全体的な治療成績は決して良好とは言えなかった。その後、淡蒼球の中でも後腹側部を標的とすることで症状改善が安定して得られることが見出され、1999年に全身性ジストニアに対する脳深部刺激療法 (DBS) の著効例が報告されると、DBSが治療法のひとつとして世界に広く普及した。現在、ジストニアに対する外科治療の主な標的は淡蒼球内節 (GPi) と視床腹側核 (Vc核) である。

GPi-DBSの全身性ジストニアに対する有効性は複数のランダム化比較試験によって実証されているが、特筆すべきは、DBSによる継続的な改善経過がジストニア症状によって異なることである。治療開始後、早期に間欠的な動き (dystonic movement) が消失し、その後、持続的な筋収縮による異常な姿勢や肢位 (dystonic posture) が徐々に改善することが知られている。パーキンソン病に対するGPi-DBSでジスキネジアの直接的な抑制効果があることから、GPiへのニューロモデュレーションがhyperkinetic stateを抑制することが推定され、dystonic movementに対する即時効果は、皮質－基底核－視床ループを介した皮質脊髄路への介入である可能性が高い。これに対して、dystonic postureは皮質脊髄路よりもむしろ筋緊張調節を担う網様体脊髄路の異常として捉えたと理解しやすく、dystonic postureに対する累積的な効果は、GPi－脚橋被蓋核投射を介して網様体脊髄路に作用し、筋緊張調節機能を継続的に修復している可能性を示唆する。

一方、動作特異性局所ジストニアに対しては、視床Vc核を標的としたDBSや凝固術が有効であることが数多く報告されている。視床Vc核は皮質－基底核－視床ループから皮質脊髄路への神経情報の伝達を担っており、ここへのニューロモデュレーションは皮質脊髄路へのより直接的な介入であると考えられる。また、近年、myoclonus-dystoniaに対するVim-DBSによってGPi-DBSと同等のジストニアの改善を認めたとする報告やfixed dystoniaや脳性麻痺に対して小脳DBSが有効であったという報告も散見され、小脳系への介入で改善するジストニアがあることも事実である。

こうした凝固術やDBSの効果から、ジストニアという症候を呈する病態は単一でないことは明らかであり、基底核、小脳、脳幹を含むネットワーク内の多彩な異常に起因すると考えられる。

【略歴】

■学歴
2000年3月 東京大学医学部医学科 卒業
2009年3月 東京大学大学院医学系研究科 修了 (医学博士)

■職歴
2000～2005年 東京大学医学部附属病院、東京都立神経病院等で脳神経外科の研鑽を積み
2006～2009年 自然科学研究機構生理学研究所生体システム研究部門 研究員
2009～2011年 Department of Functional Neurosurgery, Hôpital Henri Mondor (フランス)
2009～2011年 Postdoc fellow, NeuroSpin, Commissariat à l'Energie Atomique (フランス)
2011～2014年 Staff Scientist, CIMA, Universidad de Navarra (スペイン)
2014～2015年 東京都立神経病院脳神経外科 医員
2015～2016年 同 医長
2016～2019年 順天堂大学大学院医学研究科運動障害疾患病態研究・治療講座 特任講師
2020～2021年 同 准教授
2021年～ 順天堂大学医学部脳神経外科 准教授 現在に至る

シンポジウム 06

Jp

5月19日 (水) 9:50 ~ 11:50

第10会場(国立京都国際会館 1F スワン)

S-06-4 画像から読み解く局所性ジストニアの起源—音楽家のジストニアを中心に—



○花川 隆

京都大学医学研究科 脳統合イメージング分野

われわれは局所性ジストニアの病態解明と客観的評価法の開発を目指し、課題・安静時fMRI、脳波、経頭蓋磁気刺激(TMS)など多モダリティ計測を行ってきた。アンプシュアジストニアの運動時脳活動では、一次体性感覚野に手と口の運動表象位置の異常を認めたがその程度は重症度とは相関しておらず、運動野、小脳、大脳基底核など運動ネットワークの活動総体と重症度の相関を見出すことができた(Uehara et al. 2019)。安静時fMRIではピアニストジストニアの大脳基底核ネットワークの過剰結合を見出している(Kita et al. 2018)。この大脳基底核安静時機能結合には、健常音楽家の技能を反映する行動指標との相関がみられており、技能学習と不良適応を結びつける鍵となるかもしれない。症状発現の下流と想定される運動野では、TMS二発刺激法によるshort interval intracortical inhibition (SICI)の減弱とintracortical facilitation (ICF)の亢進およびこれら皮質興奮性異常とジストニア症状との相関を見出した(Furuya et al. 2018)。さらにピアニストジストニアのタッピング課題中には運動・体性感覚野のネットワーク結合の異常を見出している(Kita et al. in revision)。これら多モダリティ計測と介入を組み合わせることで、病態の理解を進めつつ、新規治療法を開発していく。

【略歴】

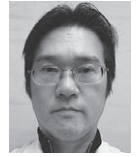
1991年、京都大学医学部卒業後、神経内科研修。1999年京都大学医学研究科博士課程を早期修了(医学博士)。2000年米国NIHクリニカルフェロー。2002年京都大学医学研究科脳機能総合研究センター助教。2005年国立精神・神経センター(NCNP)疾病研究第七部第一研究室長。2008年日本神経科学会奨励賞受賞・JSTさきがけ研究者。2011年NCNP脳病態統合イメージングセンター部長。2019年京都大学医学研究科脳統合イメージング分野教授。

本邦における神経疾患新規治療開発の最前線

座長：桑原 聡 千葉大学医学部脳神経内科
松原 悦朗 大分大学医学部神経内科学講座

＜ねらい＞

本邦における神経疾患の新規治療開発は、2004年の薬事法改正・医師主導治験開始を受けて特に2010年以降、免疫性、遺伝性、変性疾患など多くの疾患において日本からの国際発信となる治験も含めて、進歩が著しい領域である。日本における薬剤開発・臨床試験の最前線の状況を踏まえて展望・問題点を議論したい。

S-07-1 NMO克服のための医師
主導治験：RIN-1 試験○田原 将行^{1,2}¹ 宇多野病院 臨床研究部、² 宇多野病院 リハビリテーション科

視神経脊髄炎(NMO)は、2005年の抗アクアポリン4 (AQP4) 抗体の発見を契機として、疾患概念が確立していった。NMOは視神経炎や脊髄炎のみでなく、脳病変も繰り返す再発性疾患であるため、臨床的には多発性硬化症 (MS) と類似するが、独立した疾患であると認識されていった。最も異なる点は、NMOにはMSで見られる進行型がないことであり、再発コントロールが最優先される。新薬の開発が進むMSと比較しNMOには承認薬がなく、既存のMS治療薬はNMOに無効であった。MSには通常使用されないステロイド内服が、NMOに対して使われ始めた経験的治療の中、リツキシマブ (RTX) の有効性が注目された。

RTXは、抗CD20モノクローナル抗体であり、悪性リンパ腫の治療薬として2001年8月本邦でも認可されている。免疫性疾患への新たなアプローチ法、すなわち"B細胞枯渇療法"として、新たに脚光をあびた薬剤である。NMOに対する有効性は、複数の症例報告やオープン試験でも追試されたが、エビデンスとしては不十分で承認薬とはなることはなかった。そこで我々は、リツキシマブの承認取得を目的とし、"視神経脊髄炎の再発に対するリツキシマブの有用性を検証する第Ⅱ/Ⅲ相多施設共同プラセボ対照無作為化試験 (RIN-1試験)"に着手した。当時、NMOの治験は行われておらず、ランダム化比較試験のデザイン作成は、プラセボ群の再発リスクによる不利益を最大限低減するために、医薬品医療機器総合機構 (PMDA) の対面助言を経て行った。主要評価項目は初回再発までの時間(生存時間分析)を用いることで、初回の再発のみで観察を終了出来るため不利益を最小化出来た。この評価方法は、統計的検出力に優れ、効果量も推定できるため、同時期に開始された他のNMO治験すべてで一致していた。また、本試験では併用薬のステロイドを許容し、monotherapyの試験デザインとはせず、治験終了後にはオープン継続試験 (RIN-2試験) も準備した。2014年5月治験開始、全国8施設で被験者組入れを進め、2017年8月に組入れ終了、2019年1月最終患者の観察終了となった。割付・治験薬投与は38名に行われ、7名の再発がプラセボ群で認められたがリツキシマブ群での再発はなく、RTXの有効性が証明された。重篤な有害事象は8件でいずれも回復した。

リツキシマブによる"B細胞枯渇療法"は、脳神経内科医にとって近くて遠い存在の治療法であったが、RIN-1試験がその端緒となることを望む。

【略歴】

1998年 滋賀医科大学 第三内科入局
1999年 第二岡本総合病院 神経内科
2003年 滋賀医科大学大学院 入学 (2006年医学博士)
2006年 国立病院機構 宇多野病院 神経内科
2011年 国立病院機構 宇多野病院 リハビリテーション科医長
2017年 国立病院機構 宇多野病院 臨床研究部 免疫研究室長 併任
～現在に至る

シンポジウム 07

配信 Jp

5月19日(水) 14:15 ~ 16:15

第01会場(国立京都国際会館 1F Main Hall)

S-07-2 ギラン・バレー症候群・慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー



○三澤 園子

千葉大学病院 脳神経内科学

免疫介在性ニューロパチーとして最も頻度の高い、ギラン・バレー症候群 (GBS) と慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー (CIPD) の新規治療の主に国内の動向についてまとめる。

GBSは先行感染後に急性の四肢麻痺を呈する。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が、後遺症を遺す例も少なからず存在する。極期の重症度と後遺症を軽減する目的で、急性期の補体の活性化を抑制するアプローチによる新規治療開発が進められている。国内ではエクリズマブ (補体C5に対するモノクローナル抗体) の第III相試験が進行中である。II相の結果からは高い有効性が期待される。短期間での速やかな症例登録が必要である。一方、症例集積へのコロナ禍の影響が懸念される。その他、海外では免疫グロブリン分解酵素や補体C1qへの抗体などの第II相が進みつつある。結果により、グローバルの第III相への発展などが期待される。

CIPDでは大きく2つの開発トレンドがある。Typical CIPDなどCIPD全般を主な対象とした開発と自己抗体陽性例を対象とした開発である。前者として、efgartigimod (IgGのリサイクル阻害) のグローバルII相試験が、本邦を含めて進行中である。その他にも幾つかの試験が予定されている。後者として、NF155に対するリツキシマブの開発が国内で名古屋大学を中心に進められている。症例登録は既に完了しており、結果が待たれる。

GBS、CIPDとも、病態解明が進むとともに新規治療薬の開発が俄かに活気づきつつある。治験中のものが多い。コロナ禍と言う困難さはあるが、症例登録の積極的な推進により、私たち脳神経内科医も開発へ参画し、未来の患者さんを救うことができる。

【略歴】

学歴・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・臨床研究
受賞：日本神経学会賞 学術部門 (2019年)、
Brazier Award (国際臨床神経生理学学会、2006年) など

S-07-3 最近の筋萎縮性側索硬化症治験

○和泉 唯信¹、沖 良祐²、
梶 龍兒^{1,3}

¹ 徳島大学病院 臨床神経科学分野 (脳神経内科)、² 徳島大学病院 脳神経内科、

³ 国立病院機構 宇多野病院

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の治験は、東北大学が行った肝細胞成長因子 (HGF) を皮切りに近年 5 つの医師主導治験 (HGF、ペランパネル、メチルコバラミン、ロピニロール、ボスチニブ) と 2 つの製薬企業による国際共同治験 (トフェルセン、ラブリズマブ) が実施され、状況を呈している。

ボスチニブとロピニロールはiPS細胞を用いた研究で同定された既存薬であり、それぞれ慢性骨髄性白血病とパーキンソン病に対して広く用いられている。トフェルセンはSOD1遺伝子異常によるALSに対する核酸医薬である。ラブリズマブは、補体C5に高い親和性をもつ抗C5ヒト化モノクローナル抗体のエクリズマブ (保険適応疾患：視神経脊髄炎、重症筋無力症など) の誘導体として開発された薬剤であり、新たな作用機序による効果が期待される。

われわれはメチルコバラミン大量両方の有効性に期待し開発を進めてきた。先行の企業治験 (第2/3相試験) では発症3年以内の患者を対象として実施し、結果的に有効性を確認できなかったが、発症1年以内の患者におけるサブ解析で人工呼吸器装着あるいは死亡までの期間とALSFRS-Rの変化量においてともに有効性を認めた。その結果を受けて、新たに発症1年以内の患者を対象として医師主導治験 (第3相試験) を実施した。本治験では発症早期の患者を効率よくリクルートするため、治験では世界で初めてupdated Awaji基準を診断基準として採用し、期限内に目標症例数の登録を完遂した。その他、米国より発症1.5年以内の患者を対象とした第2相試験において、フェニル酪酸ナトリウム・タウルウルソジオールの有効性が確認されたことが昨年報告された。このように対象を発症早期の患者に限定した治験で有効性が確認された場合、保険承認の際には治験で設定された罹病期間を超える患者も保険適応含まれることには批判もある。通常のALS診療において発症から治療までの期間を短縮するための取り組みは必要であり、早期診断が可能な診断方法の開発とともに、早期受診に関する社会啓発の継続が重要である。

今後、ALS治験はALS原因遺伝子に変異を有する患者を対象としたものと孤発性ALSを対象としたものに明確に分かれると予測される。前者では各原因遺伝子に対して核酸医薬の開発が進められることが期待される。後者においては新たな薬剤開発とともに、有効性の検出に優れ、患者の不利益が少ない治験デザインの設定が必要である。

【略歴】

1989年3月 北海道大学理学部数学科卒業
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研修医
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)
2020年2月 徳島大学大学院臨床神経科学分野 (脳神経内科) 教授

シンポジウム 07

配信 Jp

5月19日(水) 14:15 ~ 16:15

第01会場(国立京都国際会館 1F Main Hall)

19
日

S-07-4 アルツハイマー病

○松原 悦朗

大分大学医学部医学科 神経内科学講座



認知症の代表的疾患であるアルツハイマー病 (AD) における疾患修飾薬開発の戦略的アプローチの肝は、その発症病態として想定されている「アミロイドカスケード仮説」の上流に位置して、その下流の致死性タウカスケードまでの過程を制御しうる標的分子の同定と開発である。健常脳では、神経細胞のアミロイド前駆体蛋白 (Amyloid precursor Protein: APP) から産生された生理的モノマー分子 (アミロイド β 、A β) の分解系や脳外への輸送系が保たれているため、脳内にはA β が蓄積しない防御機構が作動しているが、AD脳では分解・輸送系の機能低下を引き金として、A β の相対的な産生増加状態が惹起されその蓄積系へのシフトが起きている。こうした病的代謝環境に暴露された生理的なA β モノマー分子がAD病態を惹起する特異的な立体構造へと変貌することで形成される中間体コンフォーマー (ミスホールディング蛋白からオリゴマー形成へ) 自体が神経炎症・神経傷害、シナプス毒性、そしてタウ介在性の致死性カスケード巻き込みに作用する鍵分子と考えられている。こうしたA β オリゴマー分子をその標的の一つに据えたAducanumab抗体が、バイオジェンとエーザイ株式会社から一昨年10月にADの疾患修飾薬としてFDAに新薬承認申請がなされ、日本においても昨年12月10日、厚生労働省に新薬承認申請がなされたのは記憶に新しい。

本シンポジウムではADの我々の研究内容やAducanumab抗体の臨床試験成績を含めて抗体医療戦略を整理しつつ、今後の治療展望について考えてみたい。

【略歴】

1985年 3月 旭川医科大学卒業
1985年 6月 群馬大学医学部附属病院 研修医
1992年 9月 ニューヨーク大学医療センター病理学教室 研究員 (1995年9月迄)
2001年 4月 岡山大学医学部附属病院 神経内科 助手
2005年 2月 国立長寿医療センター研究所アルツハイマー病研究部 室長
2008年10月 弘前大学大学院医学研究科神経内科学講座 准教授
2013年10月 大分大学医学部医学科神経内科学講座 教授 現在に至る

S-07-5 神経疾患治療薬開発の現況と展望-承認審査の立場から

○佐久嶋 研

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構



神経疾患には、片頭痛のようなCommon Diseaseから視神経脊髄炎スペクトラム障害のような希少疾病まで様々な疾患が含まれる。これらの神経疾患に対する新規治療として、低分子化合物、抗体製剤、核酸医薬等の様々な種類の医薬品開発が進んでいる。日本で承認された医薬品は審査報告書、申請資料概要等により、開発の概要及び審査における論点等を知ることができる。これらの資料は医薬品医療機器総合機構 (PMDA) のウェブサイトで公開されており、医薬品を使用する医療関係者だけではなく、医薬品開発に関わる研究者等にとっても有用な情報である。神経疾患に対して近年承認された医薬品に関して、審査報告書で示されている論点を通して、開発計画、試験デザイン、最終的な効能・効果及び臨床的位置づけ等を紹介するとともに、神経疾患治療薬開発の現況と展望について私見を交えて述べたい。

【略歴】

2003年 札幌医科大学医学部卒業、北海道大学神経内科入局、北海道大学病院及び北海道内の病院にて研修
2009年 京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻専門職学位課程MCR (臨床研究者養成) コース修了 (医療疫学分野、MPH取得)
2012年 北海道大学大学院医学研究科博士課程修了 (神経内科学分野、Ph.D取得)
2013年 北海道大学大学院医学研究科レギュラトリーサイエンス部門評価科学分野 特任助教、革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業の人材交流にて (独) 医薬品医療機器総合機構に出向
2015年 (独) 医薬品医療機器総合機構に入職
2016年8月~2017年8月に米国FDAへ派遣
現在に至る

シン
ポ
ジ
ウ
ム

シンポジウム 08

配信 En

5月19日(水) 14:15 ~ 16:15

第05会場(国立京都国際会館 2F Room B-1)

RBD as a harbinger of synucleinopathy: update

Chairs : Tomoyuki Miyamoto

Department of neurology, Dokkyo Medical University Saitama Medical Center

Keisuke Suzuki

Department of Neurology, Dokkyo Medical University

《Objective》

REM sleep behavior disorder (RBD) is a parasomnia, characterized by dream-enacting behavior during REM sleep and the polysomnographic findings of REM sleep without atonia. Increasing evidence suggests RBD is a specific prodromal marker for synucleinopathy. In this symposium, discussing updated information on RBD from clinical and basic aspects will provide significant implication for future disease modifying therapy targeting synucleinopathy.

S-08-1 Melatonin Therapy in iRBD



○ Dieter Kunz

Department of Physiology, Charité - University medicine Berlin, Germany

The clinical signs of parkinsonism and dementia in alpha-synucleinopathies occur when the underlying neurodegenerative process is already far advanced. Hence, a major challenge of research is to identify prodromal biomarkers to aid early diagnosis, to monitor disease progression, and to find a means for preventive treatment. Isolated rapid-eye-movement sleep behavior disorder (iRBD) is recognized as the most reliable prodromal biomarker of alpha-synucleinopathies and offers an early window for disease-modifying intervention. Current treatments of iRBD, including clonazepam and melatonin, are considered symptomatic.

In the late 1990s we introduced melatonin as treatment for patients with RBD. We had developed a "working hypothesis" that one basic mode of melatonin's action - including RBD - involves synchronization of the circadian timing system. As such we introduced a chronobiotic protocol (low dose, longer 6 months, *always-at-the-same-clock-time*, between 10-11 pm - corrected for chronotype), which differs from existing melatonin prescriptions. We now have evaluated our experience including over 200 iRBD patients being treated with melatonin and repeatedly characterized in their neuropsychological and neuromotor performance, olfactory ability, neurovegetative behavior, and dopamine transporter density.

Long-term melatonin-treated patients with iRBD rarely converted, neuromotor and neuropsychological performance did not decline, and RBD-symptom severity improved gradually but remained stable over years, also in those patients who had stopped melatonin intake after 6 months.

Clock-timed, low dose, long-term melatonin treatment in patients with iRBD appears to be associated with improvement of symptoms. The outlasting improvement over years seriously questions a pure symptomatic effect. Clock-time dependency challenges existing prescription guidelines for melatonin. Melatonin should be acknowledged as the darkness signal to circadian clock-work rather than a hypnotic.

[Curriculum Vitae]

Dieter Kunz graduated in 1989, performed residencies in neurology / psychiatry, and was appointed supervising physician in 1996 at the Freie Universität Berlin. After three years at Lübeck University, he was appointed head of the Psychiatric University Clinic Charité in St. Hedwig Hospital in 2002. He transformed this former community-based clinic into an efficient 120-inpatient university clinic, established teaching, research, and clinical practice on academic level.

Dr. Kunz's main interest, however, is neurological/psychiatric sleep research. In January 2008, he was appointed head of the newly founded Clinic of Sleep- & Chronomedicine in St. Hedwig Hospital. He also is director of the group Sleep Research & Clinical Chronobiology at Charité - Universitätsmedizin Berlin. Main areas of research are circadian aspects of human sleep including the nonvisual effects of light and the pharmacological effects of melatonin (hormone of darkness) on human physiology and behavior.

Dr. Kunz is frequent grant reviewer such as for National Science Foundation (NSF), the European Commission (EU), European Space Agency (ESA), and Wellcome Trust. As principal investigator he successfully applied for public European and German grants and industry grants including pharmacological phase-2 and -3 studies. He has published over 80 original papers in peer reviewed journals.

S-08-2 Characteristics of Japanese RBD patients and synucleinopathy risk○ Masayuki Miyamoto^{1,2},
Tomoyuki Miyamoto³¹ Department of Clinical Medicine for Nursing, Dokkyo Medical University School of Nursing, Japan, ² Center of Sleep Medicine, Dokkyo Medical University Hospital, Japan, ³ Department of Neurology, Dokkyo Medical University Saitama Medical Center

REM sleep behavior disorder (RBD) is a REM sleep-related parasomnia, characterized by abnormal behaviors emerging during REM sleep that may cause injury or sleep disruption. Delayed emergence of a neurodegenerative disorder, often more than a decade after the onset of idiopathic RBD, is common in men 50 years of age and older. Haba-Rubio et al. (2018) reported that the prevalence of RBD confirmed by polysomnography (PSG) was 1% in a middle- to older aged population. We conducted studies on two cohorts of RBD patients. This retrospective study examined 273 Japanese patients with polysomnographic confirmed idiopathic RBD all of whom were followed longitudinally. We showed that the phenoconversion rate was 21.7% over a mean follow-up period of 3.9 years from the time of idiopathic RBD diagnosis and the estimated onset risk for a neurodegenerative syndrome from the time of idiopathic RBD diagnosis was 11.9% at 3 years, 20.3% at 5 years, 33.2% at 7 years, and 51.4% at 10 years. The majority of RBD patients converted to Parkinson's disease (PD) and Dementia with Lewy bodies (DLB). Postuma et al. (2019) reported on the risk and predictors of dementia and parkinsonism in a large multicenter cohort of idiopathic RBD patients. The overall conversion rate from idiopathic RBD to an overt neurodegenerative syndrome was 6.3% per year, with 73.5% converting after 12-year follow-up. Thus, long-term prospective studies demonstrated that elderly idiopathic RBD patients eventually developed an alpha-synuclein neurodegenerative disorder, such as PD, DLB, or multiple system atrophy, whereby the rate of emergence depended on the length of the follow-up period. Idiopathic RBD may therefore be one of the earliest signs of and/or a long-term predictor of synucleinopathy, and we consider these patients to be ideal candidates for neuroprotective studies. In this symposium, we will talk about recent progress on Japanese RBD patients and the risk of developing synucleinopathy and its factors.

[Curriculum Vitae]

Mar 1988 M.D., Dokkyo Medical University School of Medicine, Japan
Mar 1994 Ph.D., Dokkyo Medical University Graduate School of Medicine, Japan

1988-1990 Resident, Dokkyo Medical University Hospital, Japan
1996-2006 Assistant Professor, Department of Neurology, Dokkyo Medical University School of Medicine, Japan
2006-2014 Associate Professor, Department of Neurology, Dokkyo Medical University School of Medicine, Japan
2007-present Center of Sleep Medicine, Dokkyo Medical University Hospital, Japan
2014-present Professor, Dokkyo Medical University School of Nursing, Japan
2015-present Professor, Dokkyo Medical University Graduate School of Nursing, Japan

S-08-3 Depression in RBD: needs for understanding biological aspects and psychological support○ Yuki Yoshi Sumi, Yuji Ozeki,
Hiroshi Kadotani

Shiga University of Medical Science Department of Psychiatry, Japan

Rapid eye movement sleep behavior disorder (RBD) is a parasomnia characterized by dream enactment behavior. RBD has been focused on as a prodromal symptom of neurodegenerative diseases such as Parkinson's disease (PD) and dementia with Lewy bodies (DLB). Since depression is a frequent complication of PD and DLB, understanding the pathology and management of depression in RBD is also essential.

Depression is not a single disease but rather a heterogeneous syndrome with a variety of etiologies.

Apathy is a common symptom in RBD. Probable RBD is associated with depression and anxiety, and the severity of idiopathic RBD (iRBD) is associated with alexithymia. As the biological background of depression in RBD, reduced accumulation of dopamine transporter in the striatum, hyperchogenicity of the substantia nigra, and hypochogenicity of the brainstem raphe by transcranial sonography study have been reported (similar to depression in PD).

Glucocerebrosidase (GBA) mutation, which is one of the genetic factors in PD, has been reported to be a risk factor for the development of iRBD and cognitive decline and psychiatric symptoms in PD, which may explain some of the subtypes of PD.

The efficacy of antidepressants for depression in RBD is probably limited because of many organic factors. Studies of depression in PD can be the reference of antidepressant choice. Clinicians should pay attention to anticholinergic side effects and drug-induced delirium.

Since most iRBD patients will develop neurodegenerative diseases in the future, the need for prognosis notification and counseling have been discussed. It is appropriate to consider what the patient wants to know, the intensity of the patient's anxiety.

In conclusion, depression in RBD is considered to have biological aspects that reflects the neurodegenerative process. Pharmacological approaches, dealing with complications, and psychological support for phenoconversion risk would be necessary.

[Curriculum Vitae]**EDUCATION:**

• Mar 2019, PhD in psychiatry, Shiga University of Medical Science
• Mar 2013: Shiga University of Medical Science, M.D.

PROFESSIONAL TRAINING and EMPLOYMENT:

• Apr 2019 - : Assistant Professor in Department of Psychiatry, Shiga University of Medical Science
• Apr 2015 - Mar 2018: Medical staff in Department of Psychiatry, Shiga University of Medical Science
• Apr 2013 - Mar 2015: Junior Resident in Shiga University of Medical Science

シンポジウム 08

配信 En

5月19日(水) 14:15 ~ 16:15

第05会場(国立京都国際会館 2F Room B-1)

S-08-4 Novel animal model for prodromal Parkinson's disease



○ Hodaka Yamakado

Department of Neurology, 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. Among prodromal symptoms, REM sleep behavior disorder (RBD) is especially important due to the high predictive value of the future development of PD. From viewpoint of the pathogenesis of PD, hyposmia and constipation are also important because their responsible regions are located at the entry zone into the CNS. At present the reason for the multiple and simultaneous initiation, and time sequence of these prodromal symptoms leading to DA neuronal loss are largely unknown due to the lack of appropriate mice model. In this session I will review the mice model for RBD-like phenotypes and introduce the PD mice model with multiple prodromal symptoms including RBD and subsequent DA loss. This alpha synuclein BAC transgenic mice with RBD phenotype can be a valuable model to investigate the pathogenesis of PD and useful for the preclinical studies of DMTs in PD.

[Curriculum Vitae]

- 2000 M.D. Kyoto University School of Medicine
 2000. 4- Resident in Internal Medicine, Toranomon Hospital, Tokyo
 2003. 4- Clinical Fellow, Dept. of Neurology, Kyoto University, Kyoto
 2005. 4- Graduate student, Kyoto University Graduate School of Medicine
 2009. 4- Assistant Professor, Dept. of Neurology, Kyoto University, Kyoto
 2010. 9- Clinical Fellow, Dept. of Neurology, Takeda General Hospital
 2011. 4- Assistant Professor, Dept. of Neurology, Kyoto University
 (2015.7-2017.1) Visiting Scholar, Dept. of Neurosciences, University of California, San Diego
 2019. 4- Research Associate Professor, Kyoto University Hospital

Specialty:

Clinical activities: General Neurology

Research activities: Neurodegenerative Disorders

S-08-5 RBD in Parkinson's disease



○ Hiroaki Fujita, Keisuke Suzuki

Dokkyo Medical University, Japan

Patients with Parkinson's disease (PD) present not only with typical motor symptoms but also with a variety of nonmotor symptoms throughout the entire body. Among the nonmotor symptoms, REM sleep behavior disorder (RBD) has attracted a great deal of attention. The likelihood ratio of RBD confirmed by polysomnography is 130-fold for prodromal PD, making it one of the most reliable clinical prodromal markers of PD. The phenocconversion of RBD is one of the biggest concerns, and the transition to alpha-synucleinopathies such as Lewy body disease is frequent. The rate of conversion is reported to be high, ranging from 18 to 35% over 5 years, 41 to 76% over 10 years, and finally 81 to 91%. In addition to the widely accepted Braak hypothesis, in which Lewy pathology begins in the olfactory bulb and medulla oblongata and spreads rostrally to the pontine and midbrain, a hypothesis of two types of different pathological progression has been proposed recently: body-first type and brain-first type. The presence of RBD in the prodromal phase could be a marker of the body-first type. Additionally, increasing evidence suggests that PD exhibits a variety of heterogeneity. The different clinical subtypes have implications for diagnosis, prognosis, and expected treatment response. Three clinical subtypes have been proposed by data-driven clustering approaches: mild motor predominant, intermediate, and diffuse malignant types. The diffuse malignant type, which accounts for approximately 10% of PD patients, is characterized by rapid progression, resistance to medication, and comorbid RBD. In addition, there are many pieces of evidence that the clinical features of PD patients with RBD are different from those without RBD, including longer disease duration, higher disease severity, and more severe autonomic symptoms. In this section, I would like to focus on the clinical implications of RBD comorbidity in PD patients.

[Curriculum Vitae]

EDUCATION

- 2005-2011 Dokkyo University School of Medicine
 Received Master in Medical Sciences degree in March, 2011.
 2013-2017 Postgraduate Medical Course (Neurology) in Dokkyo University School of Medicine Received Doctor of Philosophy in March, 2017.

PROFESSIONAL EXPERIENCE

- 2011-2013 Resident, Dokkyo Medical University Hospital
 2013-2015 Assistant, Department of Neurology, Dokkyo Medical University
 2016-2017 Assistant, Department of Internal Medicine, Dokkyo Medical University Nikko Medical center
 2017-2019 Assistant, Department of Neurology, Dokkyo Medical University
 2019- Assistant Professor, Department of Neurology, Dokkyo Medical University

BOARD CERTIFICATION

- 2016 Board certified member of the Japanese Society of Internal Medicine
 2018 Board certified neurologist of the Japanese Society of Neurology

AFFILIATIONS

Japanese Society of Neurology, Japanese Society of Sleep Research, Japanese society of Neurological Therapeutics, Japanese society of clinical Neurophysiology

シンポジウム 09

Jp

5月19日(水) 14:15 ~ 16:15

第07会場(国立京都国際会館 1F Room D)

19
日

新型コロナウイルス感染症とリハビリテーション医療

座長：加世田ゆみ子 広島市立リハビリテーション病院
脳神経内科

中馬 孝容 滋賀県立総合病院リハビリテーション科

＜ねらい＞

新型コロナウイルス感染症の流行により、本邦の医療・介護は多大な影響を受けている。リハ医療はセラピストによる密接な治療、介護保険との連携が必要であり、特に影響が大きい。現状に対する対策、今後の展望について議論する。

S-09-1 医療介護ビッグデータからみたリハ医療の過去・現在・未来



○松田 晋哉

産業医科大学 公衆衛生学教室

演者の教室ではDPCや医療・介護レセプトを総合的に分析するシステムを構築している。このデータベースを用いて例えば脳卒中や股関節骨折など傷病別のリハビリテーションの状況を入院前、入院中、退院後と連続的に追跡することができる。例えば、脳梗塞、股関節骨折については地域連携バスや早期リハビリテーションを行うことでADLの改善及び平均在院日数の短縮に大きな効果があること、さらにはこうした急性期のリハビリテーションサービスの実施状況には施設間で大きな差異があることが明らかとなっている。

介護保険制度の導入により、急性期リハビリテーション→回復期リハビリテーション→維持期リハビリテーションという脳卒中・骨折モデルが確立した。また、上記のようにこの流れに沿った医療の質評価のための指標群の開発及びその活用も進んできた。他方で、近年、急性期病院は肺炎、心不全、尿路感染症などの要介護高齢者の急性期イベントによる入院が増加している。これらの患者のADL、IADLの各項目は入院による悪化する傾向がある。加えて、こうした高齢者は認知症を合併していることが多く、入院期間中に認知症が悪化することも演者らの分析で明らかとなっている。演者らはこの点に着目して、認知症の有無が急性期病棟入院中のリハビリテーション提供状況にどのような影響を及ぼしているかを検討した。その結果、認知症のある患者はそうでない患者に対して、リハビリテーションサービス提供量が少なく、ADL、ADLの改善度が低いこと、在院日数も短いことなどが明らかとなった。

今後我が国は認知症を持つ患者が増加する。また、肺炎、心不全、尿路感染症で急性期病棟に入院する患者も増加する。こうした高齢患者に対するリハビリテーション医療の在り方が今後の課題であると考えられる。

【略歴】

1985年 産業医科大学医学部卒業
1992年 フランス国立公衆衛生学校卒業
1993年 京都大学博士号(医学)取得
1999年3月 産業医科大学医学部公衆衛生学教授
専門領域：保健医療システム論

主要著書

1. 松田晋哉：基礎から読み解くDPC第3版(2011)，医学書院。
2. 松田晋哉：医療の何が問題なのかー超高齢社会日本の医療モデル(2013)，勁草書房。
3. 松田晋哉：欧州医療制度改革から何を学ぶかー超高齢社会日本への示唆(2017)，勁草書房。
4. 松田晋哉：地域医療構想のデータをどう活用するか(2020)，医学書院。

受賞歴

2018年 第70回保健文化賞受賞

シン
ポ
ジ
ウ
ム

シンポジウム 09

Jp

5月19日(水) 14:15 ~ 16:15

第07会場(国立京都国際会館 1F Room D)

S-09-2 神経難病リハビリテーションにおける医療と介護の連携



○中馬 孝容

滋賀県立総合病院 リハビリテーション科

神経難病のリハビリテーションは治療手段の一つである。今回、居宅介護支援事業所を対象とし、在宅の神経難病者に関するリハビリテーションに関する調査を行い、その結果を報告する。東京都、神奈川県、滋賀県で登録されている居宅介護支援事業所(6305件)あてに在宅のリハビリテーション治療に関するアンケートを郵送にて行った。

回答率は25.7%であった。神経難病患者のケアマネジメントを担当した経験がある者は85.6%であった。対象疾患は、パーキンソン病が最も多かった。担当した神経難病患者のケアプランにおいて77.3%の者が、リハビリテーションを取り入れていた。神経難病患者の生活での課題は、運動機能低下・歩行障害、転倒等がもっとも多く、基本動作の低下、ADL低下、摂食・嚥下障害と続いていた。リハビリテーションの目的は、現状維持、基本的な動作の維持・改善(起居動作・寝返り・座位・異常)、歩行の安定、摂食・嚥下の指導、環境調整の順に多かった。84.9%がリハビリテーションは効果的と回答し、「現状維持を図ることができた」が最も多く、「介護者の精神的負担が減った」、「介護者の身体的負担が減った」も高かった。神経難病患者のケアマネジメントにおける困難や課題については44.8%において「ある」と回答し、「病状に応じたリハビリテーション計画についての知識がない」が最も高く、「嚥下リハビリテーションの導入が難しい」、「認知機能低下でリハビリテーション介入評価が難しい」、「病状に応じたリハビリテーションの導入ができない」の順に高かった。

ケアマネジャー業務において新型コロナウイルス感染症の影響は、63.9%においてあるようであった。「患者家族からのサービス提供の中止の希望」、「サービス提供側よりサービス回数の変更があった」の順で多かった。新型コロナウイルス感染症の影響で神経難病患者への影響は、「家族の精神的負担が増えた」、「筋力が低下した」、「家族の身体的負担がふえた」、「バランスが低下した」があった。

病状に応じた対応、連携の課題に加え、患者の精神的不安定、疾患理解の低下が課題としてみられた。新型コロナウイルス感染症の影響は大きく、患者自身の筋力体力の低下や認知症の悪化は生じていた。リハビリテーション指導やカウンセリングの導入を考える必要がある。

【略歴】

奈良県立医科大学附属病院 神経内科 研修医
奈良県リハビリテーションセンター 神経内科
奈良県立医科大学附属病院 神経内科 医員
北海道大学医学部 リハビリテーション医学講座 助手
北海道大学病院 リハビリテーション科 助手
北海道大学病院 リハビリテーション科 助教
滋賀県立成人病センター リハビリテーション科 副部長
滋賀県立成人病センター リハビリテーション科 部長
滋賀県立総合病院 リハビリテーションセンター医療部部長(兼)リハビリテーション科 科長
平成30年4月1日から 現在に至る

日本リハビリテーション医学会専門医・指導医、日本神経学会専門医、日本臨床神経生理学会認定医
代議員：日本リハビリテーション医学会、評議員：日本神経治療学会、バイオメカニズム学会
日本リハビリテーション医学会リハビリテーション科女性医師ネットワーク(RJN)委員会委員
日本リハビリテーション医学会社会保険・障がい者福祉委員会委員
日本リハビリテーション医学会近畿地方会幹事

S-09-3 オンラインリハビリテーション医療



○野崎 園子

わかくさ竜間リハビリテーション病院

Information & Communication Technology (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29年の厚生労働省医政局長通知では、当事者が医師及び患者本人と確認できる限り、「遠隔診療」について、医師法第20条(無診察診療の禁止)等に抵触しないとされた。平成30年度の診療報酬改定により、一定の要件を満たすことを前提に、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、オンラインリハビリテーション医療実施の可能性が拡大した。昨今のCovid-19の感染拡大に伴う時限措置としてさらに要件の拡大があり、現在、時限措置撤廃に向けて、行政が検討を始めている。

われわれは脳神経内科疾患の在宅医療を支えるため、ビデオ通話によるオンラインリハを実施している。対象は、A群：嚥下外来通院患者と、B群：回復期病棟入院中の在宅復帰予定患者である。方法は、A群では病院と在宅スタッフ間で、患者の食事風景をリアルタイムに共有、食環境整備や嚥下リハビリ指導を実施、B群では家屋訪問指導時に病院側(患者とスタッフなど)と患者宅側(家人とスタッフ)が、オンラインにて家屋環境を視覚的に共有。デバイスは病院側はパソコン、患者側はタブレットである。現時点までの成果として、A群では、肺炎や窒息の減少・食事量増加・家人の積極的参画がえられ、B群では、患者の生活歴・家屋への思いを医療者が理解し、患者・家人間では家屋改造プランを共有、コロナ禍における家族のコミュニケーション不足を補う効果もあった。患者側は、ビデオ会話について安心感・満足感を示した一方、通信準備/日程調整/家内撮影に対してやや負担感があった。患者側のビデオ通話サポートと視覚情報共有のため、訪問看護師やリハビリストスタッフなど「オンライン診療支援者」の存在は必須であった。

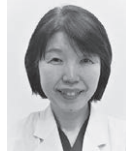
厚生労働省「オンライン診療の適切な実施に関する指針」の理念は、1)日常生活情報による医療の質向上 2)医療に対するアクセシビリティの確保 3)患者の能動的参画による治療効果の最大化である。オンラインリハビリテーション医療は、これらを目指すことのできる医療と考えられる。課題としては、診療報酬要件の制限、スケジュール調整、ネット環境などが挙げられる。

【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(現：大阪刀根山医療センター) 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 兵庫医療大学大学院 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
2020年 わかくさ竜間リハビリテーション病院 診療部長

<学会活動>

日本神経摂食嚥下・栄養学会 代表理事
日本神経学会 専門医・指導医
日本リハビリテーション医学会 専門医・指導医
日本内科学会 認定医
日本摂食嚥下リハビリテーション学会 認定士
日本嚥下医学会認定嚥下相談医

S-09-4 新型コロナウイルス感染症
とリハビリテーション医療

○藤谷 順子

国立国際医療研究センター病院リハビリテー
ション科

新型コロナ感染症に対する感染予防対策の必要性により、高齢者や障害者などのいわゆる免疫弱者に接して訓練を行ったり、広い部屋に複数症例がそれなりに集まることの多い①リハビリテーション医療は大きな負の影響を受けた。また、②コロナ症例のリハビリテーションについても問題となった。先に②について述べる。コロナ感染症症例に対しては、身体機能的にリハビリテーションの対象となっても、感染のリスク(療法士を感染させるリスク)およびコストの面(PPEが不足しているなど)から、他の疾患の症例のようにリハビリテーション医療の提供(療法士による訓練の実施)が行われなかったり、タブレットや機器を用いた、非接触リハビリテーション手技が選択されるなどしてきた。当院では、2020年2月より新型コロナ感染症症例への直接的リハビリテーションを開始し、療法士にC班を設けて、少なくとも量的には他疾患症例と同程度の訓練を提供する体制を作っており、訓練に起因する感染例なく約1年間が過ぎている。それでも、隔離されることによるリハビリテーション回復上の不利益が存在する。いっぽう、新型コロナ症例のimpairmentに、特別の病態が存在するかどうか、という点については、我々は、全例ではないが、特徴的な心肺応答・労作時頻拍と低酸素のパターンを示す症例があることとそれが遷延する症例があることを経験している。学会当日は、その病態や後遺症とその訓練法について報告する。

いっぽう、①の、感染症予防対策によるリハビリテーション対象者が被る負の影響については、さまざまな団体が調査を行い、報告や提言を行っている。リハビリテーションは、訓練のみならず、「社会参加」をその目標においており、「良くなってから外出する」ではなく「外出するから良くなる」面もあるため、この負の影響が大きな問題である。しかし、その中でも、WEBコミュニケーションの普及の加速、遠隔診療の普及など、良い点にも目を向けていきたい。

最後に、③セラピストの臨床実習や、我々にとっての学会や、地域での「顔の見える連携の機会」の減少、という負の面がある。単にWEBにするだけではなく、より、双方向性の知的交流の実現を工夫していく必要がある。

【略歴】

・昭和62年筑波大学医学専門学群卒
昭和64年よりリハビリテーション科医師となる。東京大学医学部附属病院リハビリテーション、国立療養所東京病院、東京都リハビリテーション病院等を経て、平成14年7月1日より、国立国際医療センターリハビリテーション科医長(現職)。病院が改組改名して現在に至る。
・リハビリテーション医学会専門医・指導医。日本リハビリテーション医学会代議員。日本老年医学会代議員。日本摂食・嚥下リハビリテーション学会理事。新宿区摂食嚥下機能支援検討会(新宿ごっくんプロジェクト)副座長
・著書
1.摂食嚥下障害の栄養食事指導マニュアル〜嚥下調整食 学会分類2013に基づくコード別解説 | 2019/9
2.新版 歯学生のための摂食嚥下リハビリテーション学 臨床編Ⅱ 摂食嚥下リハビリテーションの臨床 リスク管理 | 2019/9/10
3.決定版 かむ・飲み込むが難しい人のごはん 「嚥下調整食学会分類2013」の新コード分類に対応 藤谷 順子 | 2019/7/6
など編著・監修多数。

シンポジウム 10

Jp

5月19日(水) 14:15 ~ 16:15

第08会場(国立京都国際会館 1F Room E)

筋疾患の治療開発を推進する基礎・臨床の両輪

座長：平澤 恵理 順天堂大学医学部附属順天堂医院
脳神経内科
杉江 和馬 奈良県立医科大学脳神経内科学
講座

＜ねらい＞

核酸医薬等による遺伝性筋疾患の治療が実用化する時代を迎え、アンメット・メディカル・ニーズへの対応の可能性に期待が高まっている。2020年3月のビルトラルセンの発売は日本発の核酸医薬として大きなニュースであった。今後、多くの学会員が核酸・遺伝子医薬に関わる機会も増えてくることが予想される。一方で、遺伝性筋疾患は患者数が少ないため、学会員にとって知識の獲得や診療経験が十分とはいえない領域である。本シンポジウムでは、筋ジストロフィーに代表される希少性神経筋疾患治療に関する最新の知見を示す。治療開発に寄与する筋レポジトリに基づく研究、また、現在治療薬の実用化が近づいている事例とその周辺研究展開を紹介する。これにより、学会員全体の診療レベルの向上に役立ち、難病患者への光明に繋がる機会となれば幸いである。

S-10-1 筋レポジトリと筋疾患研究

○西野 一三

国立精神・神経医療研究センター 神経研究所
疾病研究第一部



国立精神・神経医療研究センターでは、1978年より筋病理診断を中心とする筋疾患診断後方支援サービスを全国の医療機関に向けて提供している。年間の総筋病理診断件数は、1978年には15件であったが年々増加し、近年では1000件を超えるに至っている。2019年は1145件と過去最高を記録したが、COVID-19の影響により2020年は1103件と42件減少した。しかし、減少分は例年海外から受け入れている検体数に相当し、実質的に国内からの診断依頼は不変であった。診断後の検体は、被検者の同意を得て筋レポジトリとして保存され、将来的な再検査に備えるとともに、神経・筋疾患の病態解明や診断法・治療法開発を目指した研究に活用されている。蓄積された検体の総数は、2020年12月末で凍結筋が21239検体、培養筋が2084検体に至り、世界最大級の規模となっている。1990年代後半からは遺伝学的診断も追加し、現在は、筋疾患原因遺伝子のエクソン領域を網羅した4種類のパネルを自前で構築し、筋病理学的特徴に基づいて適切なパネルを選び次世代解析を行うようにしている。また筋ジストロフィーあるいは筋炎の可能性がある例に対しては、20種類以上の抗体を用いた免疫染色を実施している。国立精神・神経医療研究センターの筋レポジトリはいわゆるバイオバンクとしての機能を有しつつも、同時に診断サービスを提供して実質的に本邦の筋疾患医療の一端を担っていることが最大の特徴である。本講演では筋レポジトリ検体を活用して得られた代表的な成果を紹介するとともに、現状の課題と今後の展望を議論したい。

【略歴】

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

山梨大学医学部、北京大学第一医院(中国)、高雄醫學大學(台湾)、マヒドン大学シリラート病院(タイ)で客員教授(兼任)。World Muscle Society、Asian Oceanian Myology Center (Vice President)、日本筋学会、日本神経病理学会、日本神経病理学会等の学会理事。米国神経学アカデミーフェロー (FAAN)、米国神経学会フェロー (FANA)。

S-10-2 福山型筋ジストロフィー
の治療開発

○戸田 達史

東京大学大学院 医学系研究科 神経内科学

福山型筋ジストロフィー (FCMD) は本邦の小児期筋ジストロフィーの中ではデュシェンヌ型に次いで多く、先天性筋ジストロフィーに多小脳回などの脳形成障害を伴う常染色体性劣性遺伝疾患であり、我々の90人に1人が保因者である。我々は原因遺伝子を同定し、遺伝子産物をフクチンと名付けた。フクチン遺伝子の変異によって発症し、ほとんどの患者は3'非翻訳領域にSVAレトロトランスポゾン挿入変異を認める。福山型は、muscle-eye-brain病 (MEB) などと類似疾患とされる。我々は糖転移酵素POMGnT1の遺伝子がMEB原因遺伝子であることを明らかにした。FCMDやMEB、Walker-Warburg (WWS) 症候群、肢帯型2型などに共通した病態として、 α ジストログリカンの糖鎖修飾異常が発見され、同様の糖鎖異常を発症要因とする疾患群はジストログリカン異常症と呼ばれる。

我々は、さらにスプライス異常症という分子メカニズムと根本的治療法につながるアンチセンス核酸治療法を発見した。さらに1種類の核酸に最適化して、GLPグレードの毒性安全性有効性試験もすませ、医師主導試験を企画している。また我々は、ジストログリカン異常症の原因遺伝子のうち、フクチン、fukutin-related protein (FKRP)、ISPDの機能を明らかにし、糖鎖構造には、哺乳類で初めて存在が確認されたリビトールリン酸が含まれていることを発見した。ジストログリカン異常症の多くは、この修飾異常によって引き起こされる「リビトールリン酸異常症」といえる。

本講演では、ベンチからベッドサイドへと展開する筋疾患の治療開発を推進する基礎・臨床の両輪について考察する。

【略歴】

昭和60年 東京大学医学部医学科卒業、内科研修後
昭和62年 東京大学医学部 脳神経内科・医員
昭和63年 国立療養所下志津神経内科・医師
平成元年 東京大学医学部 脳神経内科・医員
平成6年 東京大学大学院医学系研究科 人類遺伝学・助手
平成8年 東京大学医科学研究所 ヒトゲノム解析センター・助教授
平成12年 大阪大学大学院医学系研究科 臨床遺伝学・教授
平成21年 神戸大学大学院医学研究科 神経内科学／分子脳科学・教授
平成29年 東京大学大学院医学系研究科 神経内科学・教授
平成30年 日本神経学会 代表理事

日本学術会議会員

日本神経学会代表理事、日本筋学会副理事長、日本小児神経学会理事、日本人類遺伝学会理事、日本パーキンソン病・運動障害疾患学会理事、日本内科学会評議員
日本神経学会・学会賞、朝日賞、文部科学大臣表彰、日本学士院賞、日本医師会医学賞 などを受賞

S-10-3 筋強直性ジストロフィー
の治療開発—基礎研究から臨床試験へ

○中森 雅之

大阪大学 医学系研究科 神経内科学

筋強直性ジストロフィー (myotonic dystrophy, DM) は、有病率が1/8000人と最も頻度の高い筋疾患のひとつであり、筋強直や進行性の筋力低下・筋萎縮のほか、心伝導障害、認知機能障害、白内障、内分泌機能異常など、多彩な全身症状を来す。本邦のDM症例の大部分を占める筋強直性ジストロフィー1型 (DM1) では、DMPK遺伝子の3'非翻訳領域にあるCTG 繰り返し配列 (リピート) の異常伸長が原因となる。CTGリピートが長いほど発症が早くなるほか、同一患者の組織間でもリピート長は異なり、罹患臓器である骨格筋・心筋で特に長い。さらに年齢とともにリピートは伸長を続け、症状の進行に関与すると考えられている。

DM1では、変異遺伝子より転写された、伸長したCUGリピートをもつ異常RNAが毒性を示す。DM1での異常DMPK mRNAは、核内でRNA凝集体を形成してスプライシング制御因子を障害し、様々な遺伝子のスプライシング異常を引き起こす。DM1における筋強直、耐糖能障害、心伝導障害は、それぞれ骨格筋型塩化物チャネル、インスリン受容体、心筋ナトリウムチャネルのスプライシング異常が原因であることが判明している。こうした異常RNAによる広汎なスプライシング障害というDM1の病態が解明され、その中核となる異常RNAをターゲットとした治療開発が急速に進んでいる。なかでも、標的mRNAと結合してその発現を制御する核酸医薬により直接異常RNAを制御する治療アプローチは、RNA毒性が原因となるDM1において理論上も最適である。実際、異常RNAを分解する作用をもつアンチセンス核酸による治療研究がすすめられ、DM1マウスモデルでの良好な成績のもと米国では第二相試験も行われた。また、異常RNAによるスプライシング制御因子の障害を防ぐ低分子化合物の開発も進んでおり、ペンタミジン誘導体などの治療効果がモデル動物で実証されている。特に、われわれがドラッグリポジショニングスクリーニングにより見出したエリスロマイシンは、最も臨床応用に近い候補薬剤として現在医師主導試験が行われている。ほかにもCTGリピート長自体を短縮する治療法の開発などが進められており、近い将来DM1の根本的治療法確立が期待される。

【略歴】

1999年 大阪大学医学部 卒業
1999-2003年 大阪大学医学部附属病院、大阪厚生年金病院、国立療養所刀根山病院で研修
2007年 大阪大学大学院 医学系研究科 神経内科学 博士課程修了
2007年 ロチェスター大学 (米国) 神経学 博士研究員
2012年 大阪大学医学部附属病院 神経内科 医員
2013年 大阪大学大学院 医学系研究科 神経内科学 特任助教
2016年 大阪大学大学院 医学系研究科 神経内科学 助教
2020年 大阪大学大学院 医学系研究科 神経内科学 特任准教授 (現在に至る)

資格

総合内科専門医、神経内科専門医・指導医、臨床遺伝専門医

受賞

2014年 大阪大学総長奨励賞 (研究部門)
2015年 大阪大学総長奨励賞 (研究部門)
2018年 日本神経治療学会賞 (神経治療学術賞)
2020年 日本神経学会賞 (学術研究部門)

シンポジウム 10

Jp

5月19日(水) 14:15 ~ 16:15

第08会場(国立京都国際会館 1F Room E)

S-10-4 筋疾患特異的iPS細胞を使った治療効果検証系の構築



○平澤 恵理^{1,2}、山下 由莉^{1,2}、
中田 智史³、服部 信孝^{1,2}、
櫻井 英俊⁴

¹順天堂大学医学部附属順天堂医院 脳神経内科、

²順天堂大学大学院医学研究科、³順天堂大学大学院 スポーツ健康科学研究科、⁴京都大学 iPS 細胞研究所

近年疾患特異的iPS細胞を使った疾患モデル系を構築し、病態解析や治療開発に応用しようとする動きが加速している。筋疾患についても京都大学iPS細胞研究所を中心に、疾患モデル系の構築が進められている。骨格筋においては、分化、成熟の難しさに加え、メカニカルストレス応答性などの特殊性から課題も多い。さらに、骨格筋は基底膜との連携によるメカニカルストレス受容により自身を維持するため、細胞外マトリックスも考慮したモデル系が必要である。本発表では、支持構造だけ残し脱細胞化した筋組織に、疾患特異的iPS細胞から誘導した筋細胞を移植するにより組織を再細胞化し、疾患特異的筋組織を3次元構築する試みについて概説する。生体が備える構造を利用する方法は、現在疾患iPS細胞を用いた創薬の手法として注目されるオルガノイドなどの構造体形成技術と比較して、簡便で低コストであるため、多数の検体を扱うことも比較的容易である。さらに、このモデルにおいて一軸伸展機を使用した機械的伸展と電気刺激による収縮(筋の力発揮)の組み合わせ条件を確立すれば、伸張性収縮と短縮性収縮を定性定量的に付与することが可能になる。生体での骨格筋の機能により近い収縮系を模倣できることで、2次元培養で再現できなかったメカニカルストレスによる筋組織の崩壊を忠実に再現し、従来よりも精度の高い筋疾患の病態解析と薬効の評価系を構築できる可能性がある。加えて、筋細胞興奮異常に起因する疾患の病態をカルシウムイメージングにより評価する系についても具体的な取り組みを提示する予定である。

【略歴】

昭和59年 順天堂大学医学部附属順天堂医院 脳神経内科科研修医
昭和61年 東京都立神経病院神経内科医員
平成元年 国立精神神経センター神経研究所疾病研究第一部流動研究員
平成3年 国立療養所富士病院神経内科医員
平成4年 順天堂大学医学部附属順天堂医院 脳神経内科助手
平成8年 米国立保健衛生研究所(NIH)、国立頭蓋歯科学研究所(NIDCR)研究員
平成14年 順天堂大学大学院老人性疾患病態・治療研究センター/脳神経内科 講師
平成19年 順天堂大学大学院老人性疾患病態・治療研究センター/脳神経内科 助教授
平成28年 順天堂大学大学院老人性疾患病態・治療研究センター/脳神経内科 教授

脳小血管病の新展開

座長：富本 秀和 三重大学大学院医学系研究科神経
病態内科学（脳神経内科）
北園 孝成 九州大学大学院医学研究院病態機
能内科学

＜ねらい＞

高血圧に基づく脳小血管病は、且てわが国で最も高頻度な脳卒中の病型とされてきた脳出血やラクナ梗塞の主要な原因でした。時代の変遷とともに高血圧管理が普及してその臨床的インパクトは減ってきました。しかし、一方で高齢化とともに白質病変、微小脳出血、脳アミロイド血管症のかたちで再登場し、アルツハイマー病に併存する認知症の血管病態として対策が急がれています。本シンポジウムでは脳小血管病の病態について、最前線で取り組む研究者に講演をお願いし、病態と治療のupdateについて紹介していただきます。

S-11-1 脳小血管病オーバービュー

○猪原 匡史

国立循環器病研究センター 脳神経内科



脳では動脈と静脈が並走せず、血液脳関門が発達しているなど、その灌流システムは他臓器にはない特殊性を持つ。さらに、少なくとも脳実質には真のリンパ管が存在しないことから、脳は老廃物処理に極めて不利な構造をもつ。したがって、脳の間質液は、「脳内リンパ系」とも称される血管周囲ドレナージシステムを介して髄液腔や頸部リンパ節に排泄されていく。さらに、近年グリンパティック系と呼称される導管システムも見出され、アルツハイマー病などのいわゆる「たまり病」との関連が示唆されている。こうしたドレナージシステムを介したAβのクリアランスは血管拍動を駆動力にすると考えられており、脳小血管病や灌流圧低下により血管拍動が低下するとAβが蓄積するメカニズムが想定されている。

また、脳小血管病には、既存の血管リスク因子に加えて様々な未知の要因が関与することが明らかとなっている。すなわち、塩毒性、感染・炎症、大血管-小血管の相互作用、血液脳関門を構成する細胞間の相互作用、そして遺伝的影響など、様々な因子が関与する。その一例として、特定の齧蝕原性細菌と脳内微小出血との密接な関係が明らかとなり、新たな治療標的として注目されている。このように、認知症の2大原因であるアルツハイマー病と血管性認知症の治療法開発は、ともに脳小血管の病態理解なくしては成り立たない。脳卒中および認知症の制圧を目指した脳小血管病研究を中心に述べる。

【略歴】

1995年 3月 京都大学医学部卒業
2003年 3月 京都大学博士(医学)
2006年 9月 英国ニューカッスル大学加齢医学研究所脳血管研究部門研究員(Kalaria教授)
2008年 2月 京都大学医学研究科臨床神経学助教
2013年 4月 国立循環器病研究センター脳神経内科医長
2016年 9月 国立循環器病研究センター脳神経内科部長

シンポジウム 11

Jp

5月19日(水) 14:15 ~ 16:15

第09会場(国立京都国際会館 1F さくら)

S-11-2 大脳白質病変の臨床的意義

○佐治 直樹

国立長寿医療研究センター ものわすれセンター



大脳白質病変は加齢や高血圧が主な病因であり、脳卒中や認知機能障害のリスクである。大脳白質病変の危険因子として、メタボリック症候群、慢性腎臓病、非弁膜症性心房細動、炎症などとの関連も報告されている。高齢者の脳MRI画像では、程度の差はあれども高頻度で検出される画像所見である。

国立長寿医療研究センター(当センター)では、脳小血管病と認知機能、腸内細菌についての臨床研究を2016年から実施している。これまでの研究結果として、腸内細菌は認知症や軽度認知障害と独立した関連があり、腸内細菌の代謝産物がこれらの機序に関係しているかもしれない、と報告してきた。今回、脳小血管病と腸内細菌との関連について興味深い結果を得たので報告する。当センターのものを忘れ外来患者87名を横断解析した結果、エンテロタイプI群(腸内細菌叢の分類)は、認知機能が低く(MMSE: 25 vs. 27, $P < 0.05$; CDR-SB, 1.5 vs. 0.5, $P < 0.01$)、脳小血管病を多く保有しており(大脳白質病変: 36.8% vs. 18.4%、脳微小出血: 18.4% vs. 10.2%)、VSRADスコアも高値であった(1.07 vs. 0.80, $P = 0.05$)。また、脳小血管病スコア高値群(2.4点)では、低値群(0-1点)よりも認知機能が低く、うつや介護負担度などの精神・行動障害もより多く認め、腸内細菌の代謝産物濃度も高値であった。多変量解析の結果、既存の危険因子とは独立して、腸内細菌は大脳白質病変と関係していた(約2倍のオッズ比)。腸内細菌は大脳白質病変の新規の関連因子と言えるかもしれない。

また、当センターではSNIPER (software for Neuro-Image Processing in Experimental Research) などの大脳白質病変の定量ソフトを用いた臨床研究も実施している。本講演では、脳小血管病と認知機能との関連について、腸内細菌との関連を含め、自施設での最近の研究成果を報告したい。

【略歴】

1999年: 岐阜大学医学部卒業
1999年: 岐阜大学病院/関連病院において内科・神経内科を研修
2003年: 兵庫県立姫路循環器病センター 神経内科 医員/医長
2011年: 神戸大学大学院医学系研究科 医学博士課程修了
2011年: 川崎医科大学脳卒中医学教室 特任講師/特任准教授
2015年: 国立長寿医療研究センター もの忘れセンター 医長/副センター長

S-11-3 高血圧性脳小血管病の病態と課題

○三輪 佳織

国立循環器病研究センター 脳血管内科



脳小血管病は、軟膜動脈、細動脈、毛細血管、細静脈などの小血管の病変を首座とし、微小循環の恒常性の破綻を特徴とする疾患の総称である。構造的MRI画像は、主に白質病変、ラクナ梗塞、血管周囲腔拡大、脳微小出血で評価される。臨床上、将来の脳卒中、認知機能低下、認知症、歩行障害と強く関連するため、病態解明や治療戦略が重要であるが、未だ不明な点が多い。なかでも高血圧が重要な修正可能な危険因子として確立している。高血圧により、脳小血管の病理像は多様な構造変化をきたす。血管径40~150 μ mの小血管の病理変化はFibrinoid necrosis, lipohyalinosisを認め、血管径~300 μ mの小血管で細動脈硬化、血管径200~900 μ mの血管径はミクロアテロームが観察される。白質では小血管近傍の脱髄、軸束の消失、グリオシス、毛細血管では血液脳関門のintegrityの低下や透過性亢進、ヘモグロビンを貪食したマクロファージが観察される。

高血圧は頭蓋内血圧の自動調節能や血圧勾配に影響することが機序に挙げられる。穿通枝血管は主幹血管から急角度で分枝し、隣接する血管と吻合をしない1本の貫通型血管であるため、とくに深部穿通枝は中心動脈からの血圧の影響を受けやすい。正常血圧例では、上腕血圧値と比べ、穿通枝血管の血圧値は収縮期や拡張期血圧値がいずれも約50%減少する血圧勾配を認めるが、高血圧例では穿通枝血管の血圧値は15%の減少のみにとどまる。従って、穿通枝血管における高血圧が持続するため、血管変性や血管リモデリングを来す。

脳小血管病の治療介入のエビデンスは限られるが、ラクナ梗塞を対象としたSPS3試験は収縮期血圧130mmHgの積極降圧が脳出血発症を有意な減少を認め、血圧管理の重要性を示した。RCT4試験のメタ解析では積極降圧で白質病変の進展の抑制を認めた。住民対象研究の長期追跡から、若年からの血圧管理により、白質病変の抑制を認めた。また、若年から老年期の長期持続する高血圧は混合型脳微小出血と関連し、早期からの血圧管理の必要性が示唆される。血圧変動や夜間高血圧、夜間血圧上昇が脳小血管病と関連することが複数のメタ解析から報告され、変動の少ない血圧管理や24時間血圧の是正の重要性を指摘している。さらに高Na摂取はラクナ梗塞や脳出血の発症リスクを高め、脳小血管予防にNa摂取量の調整の必要性が示唆される。

以上、高血圧性脳小血管病に関する最近の知見について報告する。

【略歴】

2002年 奈良県立医科大学卒業
2002-2003年 大阪厚生年金病院
2003-2006年 大阪労災病院 脳卒中内科
2006-2011年 大阪大学大学院医学系研究科内科臨床医学
2011-2018年 大阪大学医学部附属病院 脳神経内科 医員
2018年~ 国立循環器病研究センター 脳血管内科 医員

S-11-4 脳アミロイド血管症の病態update

○新堂 晃大

三重大学病院 認知症医療学講座



脳アミロイド血管症 (cerebral amyloid angiopathy, CAA) は頭蓋内の動脈壁において主にアミロイド β (A β) が蓄積し、様々な脳血管障害の原因となる疾患である。近年、MRI画像によるCAA症例の報告が多くされ画像的特徴が明らかになったことから、CAAの早期発見、診断が可能になった。CAAの症状は様々であり、片麻痺や失語といった局所神経症状、一過性脳虚血発作様症状、認知症などを呈する。画像上、血管病変はさまざまであり、出血性変化の脳葉型出血や微小出血 (cerebral microbleeds, CMBs)、限局型脳表ヘモジデローシス (cortical superficial siderosis, cSS)、皮質性くも膜下出血、虚血性変化の皮質微小梗塞 (cortical microinfarcts, CMI) や白質病変、その他に血管周囲腔の拡大が報告されている。さらにA β 沈着に伴い炎症を引き起こし、CAA-related inflammationが脳炎、脳症の症状を呈することもある。特に重要なのは認知症であり、CAAは最も多い認知症の基礎疾患であるアルツハイマー病 (Alzheimer disease, AD) と関連が示唆されている。ADの剖検脳においてCAAが8割以上に認められ、特にA β が毛細血管壁に沈着するCAA 1型との強い関連が示唆されている。ADで代表的な病理変化である老人斑はA β の蓄積からなるが、この蓄積には脳のドレナージ機構の障害が関与している。代表的なドレナージ機構に血管周囲腔排出経路 (perivascular drainage pathway) とグリンパティック系排出路 (glymphatic pathway) が存在する。血管壁にA β が沈着するCAAは、血管拍動性の低下や内皮細胞障害などが生じることから、血管周囲腔排泄路の障害が報告されている。さらにはアストロサイトのアクアポリン4チャネルを介したグリンパティック排泄路の障害もCAAで存在する可能性も示されている。これらの排泄路の障害によりCAAはAD病理に影響を与える可能性が報告されており、AD患者における血管障害の治療や予防が重要と考えられる。

【略歴】

2001年 3月 三重大学医学部卒業
5月 三重大学附属病院 神経内科 医員
2003年 4月 山田赤十字病院 神経内科 医師
2004年10月 紀南病院 神経内科 医師
2005年 7月 三重大学附属病院 神経内科 医員
2008年 4月 鈴鹿中央総合病院 神経内科 医師
2009年 4月 三重大学附属病院 神経内科 医員
2011年 4月 三重大学附属病院 救命救急センター 助教
2013年 3月 三重大学大学院医学系研究科 終了(医学博士)
同年 4月 三重大学附属病院 神経内科 助教
2014年 4月 米国 マサチューセッツ総合病院 リサーチフェロー
2016年 4月 三重大学附属病院 脳神経内科 助教
2020年 8月 三重大学医学部附属病院 認知症センター准教授

資格

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・指導医
日本脳卒中学会専門医・指導医
日本救急医学会専門医
日本DMAT隊員
JMECCインストラクター、ICSLインストラクター
ISLSインストラクター

所属学会: 日本神経学会、日本認知症学会、日本内科学会、日本脳卒中学会、日本救急医学会、日本脳循環代謝学会

S-11-5 脳小血管病への抗血栓療法

○齋藤 司

旭川医科大学病院 循環呼吸神経病態内科学分野



虚血性脳卒中に対する二次予防に抗血栓療法が行われる。抗血栓療法は抗血小板療法と抗凝固療法に分けられる。前者は抗血小板薬を用いて血小板の凝集を抑制するもので、深部穿通枝動脈のリポヒアリノーシスといった細動脈硬化性病変によって発症するラクナ梗塞、そして頭蓋内主幹動脈や頸動脈、大動脈の粥状硬化症の進行による狭窄・閉塞やその破綻による血栓症といった、いわゆるアテローム血栓症の予防に用いられる。一方後者は、抗凝固薬によって肝臓での凝固因子産生を阻害したり、あるいは凝固因子そのものの活性を抑制したりする事で、主に流速の遅い静脈系や心房細動における血栓形成を妨げ、塞栓症の予防を目的とする。

虚血性脳卒中を来す患者は脳小血管病を有していることが多い。虚血性脳卒中の基礎疾患として高血圧などの生活習慣病や心房細動が知られており、未だ不明な点も多いが脳小血管病の病態にもそれらが関与していることが示唆されている。脳小血管病が臨床上問題になるのは、脳小血管病が脳卒中中及び認知機能低下の危険因子・あるいは予知因子と考えられるためである。

脳小血管病には大脳白質病変、拡大血管周囲腔、脳微小出血、無症候性脳梗塞などが含まれる。脳小血管病と脳卒中の関連では、いずれも出血性病変であることから特に、脳微小出血と出血性脳卒中の強い関連が指摘されてきた。より出血を来しにくいとされる新規経口抗凝固薬が我が国で使用されるようになり10年が経過し、比較的安全な抗凝固療法が遍く施行されるようになったことは大きな進歩であるといえる。一方、世界に冠たる我が国の超高齢社会において、抗血小板療法と抗凝固療法を併用する必要がある状況に遭遇することも稀ではない。そして一般にそのような高リスクの患者ほど脳小血管病を有している。ひとたび出血性脳卒中を来すと取り返しのつかない後遺症が遺ることも多く、脳小血管病とくに脳微小出血を有する患者に対する抗血小板療法や抗凝固療法の適応について慎重に見極める必要がある状況に、いささかも変わりはない。

ここ数年で、脳小血管病を有する患者への抗血栓療法の適応を考える際に、参考となる研究結果が出揃ってきた。本演題では、それらを取り上げ、臨床における抗血栓療法の実践について考えてみたい。

【略歴】

2003年 旭川医科大学 医学部 卒業
2003年 旭川医科大学病院 医員(研修医)
2004年 国立病院機構道北病院神経内科 医師(非常勤)
2005年 旭川医科大学第一内科 医員
2012年 旭川医科大学第一内科 特任助教
2013年 旭川医科大学 大学院 卒業
2013年 旭川医科大学 内科学講座 循環・呼吸・神経病態内科学分野 助教

シンポジウム 11

Jp

5月19日(水) 14:15 ~ 16:15

第09会場(国立京都国際会館 1F さくら)

S-11-6 「混合型」脳小血管病

○薬師寺祐介

関西医科大学 神経内科学講座



脳小血管病 (cerebral small vessel disease: SVD) の背景病理は 6 種類のサブタイプに分けられる。しかし臨床的には高血圧による細動脈硬化性と脳アミロイドアンギオパシー (cerebral amyloid angiopathy: CAA) が大部分を占める。これらは完全に独立することではなく、特に高齢者では両者は「混合」する。例えば、これら両背景病理の潜在を推定するである脳微小出血 (cerebral microbleeds: CMBs) の分布パターンに注目すると、CAAを示唆する「脳葉限局性パターン」と、高血圧性を示唆する「脳深部・テント下限局性パターン」(脳深部、脳幹、小脳にCMBsに存在する)、及びこれらの両領域(脳葉+脳深部・テント下)に分布する「混合性パターン」が存在する。演者の報告したコホートでは、健常人では1.1%、初発脳卒中コホートでは15%に「混合性パターン」が見られる。演者らは、2011年に初めて「混合性(当初は"びまん性"と呼んでいた)」に注目した報告を行った。しかし脳小血管病の研究史において、上記の画像による分別法は、Boston criteriaに代表されるように、純粋なCAAを抽出することに尽力して開発されており、「脳葉限局性パターン」以外の2パターンを合わせて「other type」や「non-CAA」と称される等、あまり注目がされてこなかった。また、「混合性パターン」は24時間血圧測定においても著しく血圧が高いため、「脳深部・テント下限局性パターン」の延長上にある高血圧性脳小血管病の重症タイプと解釈されてきた側面もある。しかしこの場合、脳葉に多数のCMBsがあるが、脳深部には1個のCMBsがあれば「混合性パターン」と仕分けられる点に問題がある。演者としては「混合性」脳小血管病の一群は、高血圧性の重みの高いものから、CAAの重みの高いものまで広いスペクトラムが存在すると考えている。近年、生活習慣病とアルツハイマー病との関連に代表されるように高血圧性細動脈硬化とアミロイドクリアランスの問題が注目されるようになったこともあり、「混合性」脳小血管病の報告が散見されるようになってきた。本シンポジウムでは最近の「混合性」脳小血管病に関する知見をレビューする。両者のシナジー効果に関する理解を通じた「脳卒中」や「認知症」発症メカニズム、更には予防法に関して概説したい。

【略歴】

平成 8 年 佐賀医科大学内科学講座入局
 平成 12 年 佐賀医科大学内科学講座 神経内科入局
 平成 14 年 国立循環器病センター 脳血管内科部門 レジデント
 平成 17 年 佐賀大学大学院
 平成 20 年 佐賀大学医学部 内科学講座 神経内科 助教
 平成 24 年 英国ロンドン大学 神経研究所 研究員
 平成 26 年 佐賀大学医学部 内科学講座 神経内科 講師
 令和 2 年 関西医科大学神経内科学講座 主任教授

所属学会、資格等

医学博士
 日本内科学会 総合内科専門医 指導医 代議員
 日本神経学会 専門医 指導医 代議員
 日本脳卒中学会 専門医
 日本認知症学会 専門医・指導医
 日本神経超音波学会 評議員
 日本神経治療学会 評議員
 日本脳ドック学会 評議員
 American Stroke Association Member
 European Stroke Organization Member

液-液相分離の新展開

座長：青木 正志 東北大学大学院医学系研究科神経内科学
永井 義隆 大阪大学大学院医学研究科神経難病認知症探索治療学

＜ねらい＞

本シンポジウムでは、特に筋萎縮性側索硬化症や前頭側頭葉変性症 (ALS/FTLD) において注目されている非膜性オルガネラ (membraneless organelle; MLO) 形成の根底となる蛋白質、RNAなどの液-液相分離 (liquid-liquid phase separation; LLPS) に着目して、最新の知見を紹介する。TDP-43やFUSなどのRNA結合蛋白質はLLPSにより重合してMLOを形成する一方で、ALS/FTLD病態では凝集体として細胞質に蓄積する。LLPSによる蛋白質重合は、タウ、ポリグルタミンなど他の疾患関連蛋白質でも認められ、さらに最近生理的な蛋白質分解機構に関与することも明らかになった。以上のことから、蛋白質、RNAなどの恒常性維持におけるLLPSの制御機構を解明することで、ALS/FTLDをはじめとする神経変性疾患の新たな治療戦略を切り拓くことが期待される。

S-12-1 神経変性疾患における蛋白質凝集体形成のトリガーとしての液-液相分離 (LLPS) と非膜性オルガネラ

○永井 義隆^{1,2}

¹ 近畿大学医学部 脳神経内科、² 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

アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、ポリグルタミン (PolyQ) 病などの多くの神経変性疾患において、様々な病原蛋白質のミスフォールディング・凝集により神経変性が引き起こされるという共通の発症分子メカニズムが考えられている。これらの病原蛋白質は、一次構造は全く異なるにもかかわらず、いずれもβシート構造に富むアミロイド線維様の凝集体を形成して、神経細胞内外に蓄積する。一方、このような病原蛋白質のうちTDP-43、FUS、tau、α-synuclein、PolyQなどは、液-液相分離 (LLPS: liquid-liquid phase separation) と呼ばれる物理化学的現象により熱力学的に安定な2相に分離し、液滴 (liquid droplet) を形成する性質を持つことが明らかになった。細胞内では、このLLPSにより様々な蛋白質やRNAなどが核小体、ストレス顆粒などのいわゆる非膜性オルガネラ (MLO: membraneless organelle) と呼ばれる重合体を形成して様々な生理機能を発揮することが明らかになった。このような液-液相分離による非膜性オルガネラの形成過程の変調が、神経変性疾患における蛋白質凝集体形成のトリガーとなる可能性が考えられており、最近注目を浴びている。

筋萎縮性側索硬化症において神経細胞内で凝集・蓄積しているTDP-43、FUSなどのRNA結合蛋白質は、いずれもLLPSによりストレス顆粒を形成することから、生理的なストレス顆粒形成制御の変調が細胞質内の凝集体形成と密接に関わることが想定されている。私たちは、TDP-43の遺伝子変異、翻訳後修飾などによる質的な変調や、自己調節機構の破綻による量的な変調、あるいはTDP-43の細胞内輸送などがストレス顆粒形成制御機構の変調を来し、細胞質内での凝集体形成、そして最終的に神経変性を引き起こすという仮説の下、研究を進めている。本シンポジウムでは、神経変性疾患と液-液相分離の関わりを概説し、私たちの研究成果を紹介する。

【略歴】

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-2020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寄附講座・教授
2021年- 近畿大学医学部脳神経内科・教授

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

シンポジウム 12

Jp

5月19日(水) 14:15 ~ 16:15

第10会場(国立京都国際会館 1F スワン)

S-12-2 天然変性領域の発現制御と破綻から捉えるALS病態



○須貝 章弘

新潟大学脳研究所 分子神経疾患解析学分野

生物学的相分離の視点から、エピジェネティクス、転写制御、タンパク質分解機構など、細胞内のさまざまな機構が再解釈され始めている。神経変性疾患の病原タンパク質は相分離を示しやすい特徴を共有し、これは天然変性領域に依存している。天然変性領域は特定の構造をもたないフラフラした領域であり、これにより多様な分子と相互作用し、RNA顆粒などの膜をもたないオルガネラの形成に関わっている。天然変性領域の局所濃度、アミノ酸変異、翻訳後修飾、結合分子を含む局所環境などが、相分離現象に関わっていることが示唆されている。これらの擾乱は、相分離の不全や不可逆的な凝集への移行と関連し、神経変性疾患の発症につながる可能性が議論されている。

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の原因タンパク質であるTDP-43の遺伝子変異は天然変性領域に集中し、これらの変異により、相分離の起こりやすさや凝集性が変化することが報告されている。しかし、TDP-43変異がない孤発性ALSにおいては、どのような要因がTDP-43の機能や凝集性を変化させるのか、ほとんど明らかになっていない。興味深いことに、天然変性領域は選択的スプライシングをうけるエクソン内に位置することが多いが、TDP-43の天然変性領域もまた、選択的スプライシングされるエクソニック・イントロンにコードされる。したがって、この選択的スプライシングの効率は天然変性領域の局所濃度を変化させ得る。そして、この選択的スプライシングもまた、天然変性領域をもつ他のALS関連RNA結合タンパク質によって制御されている。すなわち、RNA代謝を含む相互依存的な制御機構が関わっているといえる。

本シンポジウムでは、これらの知見を踏まえ、TDP-43を中心とした天然変性領域の制御について、最新の研究成果を含め紹介し、ALS病態との関わりについて議論したい。

【略歴】

2006年 3月 新潟大学医学部卒業
2006年 4月 長岡赤十字病院初期研修医
2008年 4月 新潟大学神経内科入局
2015年 3月 新潟大学博士課程修了(医学)
2015年 4月 新潟大学医歯学総合病院神経内科
2015年 9月 新潟大学地域医療教育センター魚沼基幹病院
2016年 4月 新潟大学医歯学総合病院神経内科
2019年10月 新潟大学脳研究所分子神経疾患解析学分野 助教(現職)

【所属学会】

日本内科学会(総合内科専門医、指導医)、日本神経内科学会(神経内科専門医、指導医)、日本認知症学会、日本分子生物学会

S-12-3 low-complexityドメインの破綻がALS-FTDをきたす

○森 英一朗¹、杉江 和馬²¹ 奈良県立医科大学 未来基礎医学、² 奈良県立医科大学 脳神経内科学

ヒトプロテオームには、low-complexity (LC:低複雑性配列) ドメインを持つタンパク質が数十%存在し、その多くが複製・転写・翻訳などの重要な生命機能と関連している。2010年代に入り、核小体やRNA顆粒などに代表される非膜オルガネラの形成が液-液相分離 (liquid-liquid phase separation: LLPS) によって駆動され、またLLPSの過程でLCドメインが重要な役割を担っていることが明らかになってきた。LCドメインはそのアミノ酸組成の偏りから、多くが天然変性 (天然状態で定まった2次構造を持たない) 状態である。一方、その一部の配列ではcrossβポリマーを基本構造としたアミロイド様線維を形成することが知られている。さらに、LCドメインの状態制御が破綻することで、タンパク質凝集体の形成を促進し、ALS-FTDなどの神経筋疾患を引き起こすことが明らかとなってきた。本講演では、LCドメインによる相分離駆動機序とその制御機構について紹介し、制御破綻と疾患発症との関連について議論したい。

【略歴】

2003年~2009年 奈良県立医科大学 医学部 医学科
2009年~2011年 奈良県立医科大学 附属病院 研修医
2011年~2015年 奈良県立医科大学 大学院医学研究科 博士課程
2011年~2017年 米国 テキサス大学 Southwestern Medical Center 研究員
2017年~2018年 奈良県立医科大学 医学部 未来基礎医学 特任助教・特任講師
2019年~現在 奈良県立医科大学 医学部 未来基礎医学 准教授(教室主任)
2019年~現在 奈良県立医科大学 国際交流センター 副センター長(兼任)
2020年~現在 奈良県立医科大学 医学部 V-iCliniX講座 准教授(兼任)

S-12-4 ユビキチン鎖依存的なプロ
テアソームの液-液相分離

○佐伯 泰

東京都医学総合研究所 基礎医科学研究分野
蛋白質代謝プロジェクト

ユビキチン・プロテアソーム系(UPS)は異常なタンパク質や役目を終えた機能タンパク質を選択的に分解除去することで、タンパク質恒常性の維持のみならず遺伝子発現、ストレス応答、シグナル伝達など様々な細胞機能の制御に必須の役割を果たしている。これまでユビキチン化されたタンパク質はプロテアソームで一義的に分解されると考えられていたが、ユビキチン選択的シャペロンp97-UFD1-NPL4やシャトル分子RAD23A/Bなどのユビキチンデコーダーが基質選別やプロテアソームの活性制御に関与することが明らかとなり、UPS研究は新たな局面を迎えている。

我々は、プロテアソームの細胞内動態を解析する過程で、高浸透圧ストレス刺激により、プロテアソームが核内に多数のfociを形成することを見出した。このプロテアソームfociにはユビキチン化基質だけではなく、p97やRAD23B、ユビキチンリガーゼUBE3Aなどが集積しており、これらの分子が協調して核内のタンパク質分解を実行していることが示唆された。興味深いことに、このプロテアソームfociは液滴の性状を示し、この液滴はRAD23Bとポリユビキチン鎖の液-液相分離(LLPS)により生じることが明らかとなった。また、このプロテアソーム液滴で分解される基質タンパク質を探索したところ、高浸透圧ストレスにより生じたりボソームのオーファンタンパク質を見出した。よって、このプロテアソーム核内液滴は、ストレスに適応するためのタンパク質分解コンパートメントであると考えられる(Yasuda, Tsuchiya, et al. Nature 2020)。

一方、他のストレス、例えばATPレベルの低下によってプロテアソームが相分離することを見出しており、ユビキチン鎖依存的なプロテアソームのLLPSは普遍的な現象であることが示唆されている。本講演ではp62ボディーやストレス顆粒などについても紹介し、ユビキチン鎖依存的なLLPSについて議論したい。

【略歴】

2003年北海道大学大学院薬学研究科修了。博士(薬学)。日本学術振興会特別研究員(PD)を経て2007年より東京都臨床医学研究所研究員。2013年東京都医学総合研究所副参事研究員。2018年より東京都医学総合研究所蛋白質代謝プロジェクトを主催。文部科学省科研費新学術領域研究「ケモテクトロジーが拓くユビキチンニューロフロンティア」領域代表。大学院在籍時より20年余一貫してユビキチン・プロテアソーム系に関する研究に従事。2013年文部科学大臣若手科学者賞、2014年日本生化学会奨励賞などを受賞。

S-12-5 アグリソーム形成と液-液
相分離は独立してTDP-43
凝集体の形成を引き起こす○渡邊 征爾、稲見 英和、
大岩康太郎、酒井 昭平、山中 宏二

名古屋大学環境医学研究所 病態神経科学分野



TAR DNA-binding protein 43 (TDP-43)の細胞質封入体は筋萎縮性側索硬化症(ALS)および前頭側頭葉変性症(FTLD)の普遍的な病理学的特徴である。最近の研究で細胞質のTDP-43封入体の形成が液-液相分離(LLPS)に依存することが示唆されているが、TDP-43の凝集がLLPSのような単一の機序に依っているかは不明であった。そこで、我々はTDP-43の凝集に関与する細胞内機序を同定するため、EGFP融合TDP-43を安定的に発現する培養神経細胞株と遺伝性ALS/FTLD原因遺伝子の哺乳類発現ライブラリーを用いてTDP-43凝集スクリーニングシステムを確立してスクリーニングを行った。その結果、微小管関連蛋白質(MRP)とRNA結合蛋白質(RBP)がTDP-43と共凝集することを見出した。また、MRPとRBPはそれぞれ微小管とLLPSという異なる機構を介してTDP-43の凝集を引き起こした。MRP依存的なTDP-43凝集体はアグリソームマーカーと共局在し、またヒストン脱アセチル化酵素6(HDAC6)に依存したアグリソーム形成が共凝集に必要であった。一方で、MRP依存的なTDP-43凝集体はLLPS阻害剤である1,6-ヘキサジオールの影響を受けなかった。これとは対照的に、RBP依存的なTDP-43凝集体は1,6-ヘキサジオールに感受性であったが、微小管やHDAC6には依存しなかった。孤発性ALS患者では、スケイン様TDP-43封入体の約半分はHDAC6と共局在したが、円形および顆粒状封入体は共局在しなかった。さらに、HDAC6陽性およびHDAC6陰性の両封入体が同じALS患者脊髄から見出し、2つの異なる経路がともにTDP-43病理に関与することが示唆された。従って、これら異なる2つの凝集メカニズムを同時に抑制することが、効率的なTDP-43凝集体形成の阻害に重要であると考えられる。

【略歴】

2014年 4月 - 現在
名古屋大学 環境医学研究所 病態神経科学分野 助教
2013年11月 - 2014年 3月
名古屋大学 環境医学研究所 病態神経科学分野 研究員
2012年 4月 - 2013年10月
理化学研究所 脳科学総合研究センター 運動ニューロン変性研究チーム 研究員
2012年 3月 博士(学術)取得

シンポジウム 13

配信 En

5月20日 (木) 8:00 ~ 9:30

第04会場(国立京都国際会館 2F Room A)

20
日

Will new migraine medications save migraine patients?

Chairs : Hisaka Igarashi

Headache Care Unit, Department of Internal Medicine, Fujitsu Clinic

Makio Takahashi

Department of Neurology, Osaka Red Cross Hospital

《Objective》

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. The anti-CGRP receptor monoclonal antibody (erenumab) and anti-CGRP monoclonal antibodies such as fremanezumab, galcanezumab and epitanezumab are newer drugs approved by the FDA in 2018 for prophylactic treatment of migraine.

The 5-HT_{1F} receptor agonist (Lasmiditan) and oral calcitonin gene-related peptide (CGRP) receptor antagonists (ubrogepant) are also approved for acute treatment of migraine by the FDA. Some of these new drugs will be available in Japan in 2021. Neurologists should know how the emergence of these drugs has changed migraine management in the real world and it is important to know whether patients are satisfied with those treatments.

後援：日本頭痛学会

S-13-1 The disability of migraine in Japan

○ Toshihiko Shimizu

Department of Neurology, Keio University, Japan



Migraine is a disorder that exhibits unilateral and pulsating pain and is accompanied by nausea, vomiting, hypersensitivity and photosensitivity. The degree of pain is moderate to severe, and the daily activities of migraine patient are significantly affected. The Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors study identified migraine as one of the 10 most disabling medical disorders in the world and the second leading cause of global neurological disease burden.

The prevalence of migraine in Japan was reported to be 8.4%. Furthermore, 74.2% of migraine people complained that migraine headache impaired their daily activity significantly. It was reported that migraine patients had significantly lower Health related quality of life in the mental component summary score, physical component summary score and role/social component summary using the Short Form-12 health survey compared with controls. However, it was revealed that 68% of migraine patients do not absent from work or stop social activities in spite of such severe impairment due to migraine.

Since migraine also affects work efficiency, economic loss due to migraine is also being investigated, and it was estimated to cost the Japanese economy, in lost productivity, US\$ 3 billion every year in 2005. Furthermore, migraine patients experienced significantly higher absenteeism and presenteeism than controls. It was also reported that patients with chronic migraine experienced greater impairment and less productivity than those with episodic migraine.

In addition, according to the recent study exploring responsiveness to triptans, 44% of migraine patients were classified as triptan insufficient responders, and they also reported significantly greater impairment than triptan insufficient responders in terms of economic productivity and social activities. The disability of migraine disorder will be explained in this symposium based on recent reports from Japan.

【Curriculum Vitae】

EDUCATIONAL AND DEGREES

M.D.: Keio University, School of Medicine 1990

DMSc: Keio University, Graduate School of Medicine 1995

TRAINING HISTORY

Resident in Internal Medicine and Neurology, Keio University 1990-1994

Instructor of Neurology, Keio University 1994-1999, 2002-2005

Instructor of Neurology, National Hospital Organization of Tokyo Medical center 2005-2006

Assistant Professor of Neurology, Keio University, 2006-2018

Occupational health physician at EBARA Corporation, 2018-

Part-time Lecturer, Keio University, 2018-

PROFESSIONAL CREDENTIALS

Licensure by the Japanese National Board Examination for Medical Practice 1990

Certification by the Japanese Board of Neurology 1994

Certification by the Japanese Board of Stroke, 2003

Certification by the Japanese Board of Internal medicine, 2004

Certification by the Japanese Board of Headache, 2005

シンポジウム 13

配信 En

5月20日 (木) 8:00 ~ 9:30

第04会場(国立京都国際会館 2F Room A)

20
日シン
ポ
ジ
ウ
ム

S-13-2 Will new migraine medications save migraine patients?



○ Patricia Pozo-Rosich

Headache Unit & Research Group, Vall Hebron University Hospital & Vall Hebron Institute of Research (VHIR), Spain

The validation of CGRP as a therapeutic target and the development of monoclonal antibody therapies targeting CGRP represent an extraordinary opportunity for the field of headache medicine.

The results from the phase III clinical trials of anti-CGRP monoclonal antibodies with erenumab, galcanezumab, fremanezumab and eptinezumab proved that they were safe and efficacious for the preventive treatment for migraine. Now we start to have real-world evidence which confirms and improves these findings.

For patients, in addition to the possibility of markedly improved quality of life for those that respond to the new treatments, the introduction of migraine-specific preventive therapies based on a solid foundation of science is a heartening development. It is also an energizing advance for clinicians, who are commonly frustrated by treatment failure and poor patient adherence to current migraine preventive therapies because of lack of efficacy and adverse effects.

These treatments will "save" some migraine patients, from the burden which the disease has on them. Clearly however, the benefit is unequal, and it teaches us that anti-CGRP antibodies are the first step to move us closer to "precision medicine" for migraine, enabling specific therapy for individual patients, and represent a transformational tool toward improving the care of hundreds of millions of migraine patients worldwide.

[Curriculum Vitae]

Patricia Pozo-Rosich MD PhD, is a specialist in Neurology. She is in charge of the Headache and Craniofacial Pain Clinical Unit at the Vall d'Hebron University Hospital in Barcelona, Spain; and the Principal Investigator of the Headache Research Group at VHIR, which belongs to the Universitat Autònoma de Barcelona (UAB).

She is a member of the Board of Trustees of the International Headache Society, the European Headache Federation Council and the Scientific Advisory Board of the Fundación Lilly Spain and the Migraine Research Foundation.

She is the Editor for Headache for Revista de Neurologia, an Associate Editor of Cephalalgia, Headache, Neurologia, Frontiers in Neurology and a member of the Editorial Advisory Board of The Journal of Headache and Pain.

Dr. Pozo-Rosich's research focuses on better understanding the pathophysiology of migraine from a multidisciplinary approach using genetics, neuroimaging and electrophysiology. She has been awarded research grants from the la Caixa Foundation, ISCIII, ERANet Neuron, PERIS grant, FEDER, la Marató TV3 Foundation, AGAUR, Mutual Medica and, the Migraine Research Foundation.

She educates to improve the quality of life of patients suffering from headache and helping reduce the stigma of migraine. She is the founder of www.midolordecabeza.org.

S-13-3 Will new medications for acute treatment of migraine exceed triptans?

○ Yoshiko Unno

Department of Stroke and Cerebrovascular Medicine, Faculty of Medicine, Kyorin University, Japan

Triptans were a breakthrough drug, however there are patients who cannot use triptans due to its vasoconstriction effect. In addition, problems such as migraine chronification, medication overuse headache, and financial burden cannot be ignored.

Lasmiditan which are selective 5-HT_{1F}-Receptor agonists had been approved by the FDA in 2019 for acute treatment of migraine. Two single-dose phase III study has shown the safety and efficacy of lasmiditan. Long-term treatment with lasmiditan study has shown that lasmiditan reduce migraine-related disability, including both work or school absenteeism and presenteeism. Benefits maintained through 12 months. Lasmiditan demonstrated comparable efficacy in patients who reported a good or insufficient response to prior triptan use. Moreover, there was no difference in the efficacy of Lasmiditan for the patients with or without cardiovascular risk factors, nor was there a difference in treatment-emergent adverse events.

Research on the pathophysiology of migraine led to discover that CGRP is a key neuropeptide involved in pain signal during migraine attack. The class of small molecule CGRP receptor antagonists are called "gepants". Phase III clinical trials have shown the safety, efficacy, and tolerability of ubrogepant for acute treatment of migraine attacks. Ubrogepant was approved for the acute treatment of migraine with and without aura by the FDA in 2019. Results for all three phase III clinical trials of rimegepant for acute treatment of migraine were comparable and confirmed the safety, efficacy, and tolerability of rimegepant. Rimegepant was approved for the acute treatment of migraine by the FDA in 2020. It is a notable feature of gepants that frequent use does not cause migraine chronification or medication overuse headache.

In any case, increasing treatment options based on evidence will bring benefits to both migraineurs and our society.

[Curriculum Vitae]

Dr. Yoshiko Unno is Associate Professor of Stroke and Cerebrovascular Medicine, Faculty of Medicine, Kyorin University. She graduated with MD in 1991 from Kitasato University, Faculty of Medicine, where she received PhD in 1999. Her specialty is clinical neurology, stroke and headache. She has a special interest for the links between headache and stroke.

シンポジウム 13

配信 En

5月20日(木) 8:00~9:30

第04会場(国立京都国際会館 2F Room A)

20
日

S-13-4 How should we choose the treatment of migraine?



○ Noboru Imai

Department of Neurology, Japanese Red Cross Shizuoka Hospital, Japan

The mainstay of migraine treatment is Pharmacologic therapy which includes acute and preventive medications. Non-pharmacologic therapies are used as adjuncts to medication. Acute medications should be administered early in the headache phase of an attack. The most widely used acute medications for migraine are nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs). Triptans are considered for moderate or severe attacks. Patients are advised to switch from one oral triptan to another if three migraine attacks have been treated without success. If treatment with an oral triptan provides some but inadequate pain relief, the combination of an oral triptan with a NSAID can be recommended. Subcutaneous or nasal sumatriptan is offered when a patient has had inadequate pain relief from oral triptans. In the near future, new drugs, such as gepants and ditans, will be used when NSAIDs and triptans are ineffective, have unacceptable side-effect profiles, or are contraindicated. Migraine is a recurrent disorder, and long-term management may require preventive treatment. Preventive treatment is generally recommended for patients who have at least two migraine days per month and whose lives are adversely affected despite therapy. The most widely used drug classes are antihypertensive agents, antidepressant agents, anticonvulsant agents, and calcium-channel blockers. New mechanism-based preventive therapies have recently been introduced. These include four injectable monoclonal antibodies targeting CGRP or its receptor, which all have documented effectiveness in randomized trials for the preventive treatment of episodic and chronic migraine. These drugs have a rapid onset of effect and result in few adverse events, the most common being injection-site reactions, such as erythema and pain. These drugs have also proved beneficial in patients who do not have a response to other classes of preventive medications.

[Curriculum Vitae]

Professional experience:

2008-Present: Director of Department of Neurology, Japanese Red Cross Shizuoka Hospital

2001-2008 : Assistant Director of Department of Neurology, Japanese Red Cross Shizuoka Hospital

1995-2

001: Manager of Department of Neurology, Shimizu Municipal Hospital

1988-1995 Residency & Fellowship: Kitasato University, Neurology

Major Membership in academic societies and affiliation:

- The president of The 49th Japanese Headache Society Meeting
- The International Headache Society: Board Certificate of Headache Master
- The Japanese Headache Society: Board Certified Headache specialist
- The Japanese Society of Internal Medicine: Fellow of the Japanese Society of Internal Medicine
- The Japanese Society of Neurology: Board Certified Neurologist
- The Japanese Stroke Society: Board Certified stroke specialist

シンポジウム 14

公募 配信 Jp

5月20日(木) 8:00 ~ 9:30

第06会場(国立京都国際会館 2F Room B-2)

本態性振戦の臨床

座長：上利 崇 東京都立神経病院 脳神経外科
古和 久典 国立病院機構松江医療センター脳神経内科

＜ねらい＞

ふるえは、脳神経内科を受診する患者の主訴でも多いもののひとつである。なかでも本態性振戦の有病率は一般人口の数%とされ、加齢と共に有病率は上昇し、高齢者ではしばしばみられるものである。にも拘らず、これまで神経学会のシンポジウム等では、ほとんど扱われたことがなかった。これは一つには、治療に限られており、その効果も限界があるためと考えられる。

しかし、ここへ来て、2018年にMDS (International Parkinson and Movement Disorder Society) から新たな振戦の分類が発表され、2019年には、やはりMDSから、本態性振戦に対する治療（外科的治療を含め）のReviewが報告されている。さらに2019年6月には、わが国において本態性振戦に対するMRガイド下集束超音波治療(MRgFUS)が保険適用となっている。本態性振戦に対する治療は、これまでの内服治療に加え、DBSを始めとした定位脳手術、さらにはMRgFUSと選択肢が増え、我々脳神経内科医は、それぞれの治療の特徴、短所等を熟知しておかなければならない。

後援：日本定位・機能神経外科学会

S-14-1 本態性振戦 -Overview-

○山脇 健盛

広島通信病院 内科



脳神経内科を受診する患者の主訴で、ふるえは最も多いものの一つである。中でも本態性振戦 (ET:Essential tremor) は、最も頻度が高く、その有病率は一般人口の0.1~1.5%、65歳以上に限ると、4~20%とわめて頻度が高い疾患である。にも拘らずその病態や治療の研究が進んでいるとは言い難い。

2018年にMDS (International Parkinson and Movement Disorder Society) から新たな振戦の分類が発表され、2019年には、やはりMDSから、ETに対する治療（外科的治療を含め）のReviewが報告されている。2019年6月には、MRガイド下集束超音波治療(MRgFUS)がETの治療として保険適用となっている。ETに対する治療は、これまでの内服治療に加え、DBSを始めとした定位脳手術、さらにはMRgFUSと選択肢が増えている。

本講演では、ETの歴史、疫学、診断と治療について概説する。

【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局
1984年 慶應義塾大学医学部内科学教室(神経内科)助手
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
2020年 広島通信病院 内科

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、専門医試験委員神経部門世話人)
日本神経学会(専門医、指導医)
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) 日本神経免疫学会
日本認知症学会(専門医、指導医) 日本神経治療学会(功労会員)
日本アフェリシス学会(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
Movement Disorders Society American Stroke Association

20日

シンポジウム

シンポジウム 14

公募 配信 Jp

5月20日 (木) 8:00 ~ 9:30

第06会場(国立京都国際会館 2F Room B-2)

20
日

S-14-2 本態性振戦の病態と診断

○花島 律子

鳥取大学病院 脳神経内科学分野



本態性振戦は最も多い不随意運動であり、高齢者では約4.5%にみられるという報告もある。本態性振戦とは、遺伝傾向があるが振戦以外の神経所見を認めず、両上肢主体に姿勢時および動作時に出現するものと従来考えられていたが、その診断基準は明確ではなく、臨床所見と他疾患の除外により診断されるものの、誤診が最も多い不随意運動ともいわれている。それは、臨床所見のみでは生理的振戦の増強や皮質性ミオクロームス、ジストニアなどと鑑別が困難な場合や、進行性の神経疾患では初期には振戦以外の神経所見が明らかでないこともあるためと考えられる。また、振戦の原因がはっきりしない場合にwaste basket的に本態性振戦と診断されることが多いためと考えられる。

2018年には、国際パーキンソン病・運動障害疾患学会(MDS)から振戦の分類のConsensus Statementが発表された。このConsensus Statementでは、本態性振戦は両上肢の動作時振戦で、3年以上継続しており、頭部、声、下肢などの振戦も伴うこともあり、他の神経所見を認めないものとされ、起立性振戦や動作特異性の振戦とは区別されている。また、軽度のその他の異常神経所見を呈する本態性振戦は、essential tremor plusという名前を付けられた。このessential tremor plusは、他の神経疾患による振戦を多く含む可能性があり、今後議論が必要な概念であろう。

このような背景のもと、本態性振戦の診断は振戦の特性の分析と、除外診断が重要であり、そのためには画像検査や生理検査を加えることが有用である。本来であれば、振戦の病態をもとに検査結果を分析するのが望ましいが、本態性振戦の病態は未だ不明であり一種類でない可能性も考えられている。近年では、小脳機能の障害が関与しているのではないかという知見が多くみられるようになってきている。

今回は、本態性振戦の診断に有用な鑑別の方法と、病態についての最近の知見を紹介する。

【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)

日本神経学会 代議員(2011年5月~) 理事(2020年6月~)
日本パーキンソン病・運動障害疾患学会(MDSJ)
理事(財務)(2019年7月~)
MDSAOS Treasurer elect (2019.9~)
日本臨床神経生理学 評議員・代議員(2005年10月~)
理事(2017年10月~)
日本内科学会 評議員(2018年4月~)
日本神経治療学会 評議員(2017年10月~)
日本末梢神経学会 評議員(2019年8月~) 理事(2020年9月~)
日本神経病理学会 代議員(2019年10月~)
日本神経感染症学会 評議員(2019年10月~)
Brain stimulation Deputy Editor (2020.1~)

S-14-3 本態性振戦の薬物療法

○古和 久典

松江医療センター 脳神経内科



本態性振戦の発症機序や病態生理は未解明な部分も残されており、偶然に有効性が認められた薬剤が、症状を緩和させる治療薬として用いられているのが現状である。治療開始の判断は、障害の程度で判断されることが多い。すなわち、日常生活や社会生活に支障がない場合には経過観察のみとし、支障が生じる場合には薬物療法を行う。症状の程度に応じて、頓挫療法にすることもある。本邦では、2011年5月に発表された「標準的神経治療：本態性振戦」(編集：日本神経治療学会治療方針作成委員会)が参考のひとつになる。

具体的な薬物療法として、比較的試験期間は短いランダム化比較試験が十分に行われたエビデンス・レベルの高い治療薬は、β遮断薬プロプラノロールと抗てんかん薬プリミドンの2剤で、両者の効果はほぼ同等であることが示されている。本邦で開発されたアロチノロールは、本邦で実施された多施設二重盲検比較試験で有効性が実証されているβ遮断薬で、本態性振戦に対して保険適用を有している唯一の薬剤である。プロプラノロールとの比較試験も実施されており、プロプラノロールと同様の振戦減少効果を示している。各単剤では十分な効果が得られない場合、β遮断薬と抗てんかん薬を併用することによって、より改善効果を得られる場合がある。内服薬に抵抗性の難治・重症例の場合には、ボツリヌス毒素注射療法が検討されることもある。2019年Movement Disorder誌に掲載されたMDS Evidence-based review of treatments for essential tremorでは、薬物療法(内服薬)としてプロプラノロール、プリミドンに加えて、トピラマート(>200mg/日)がclinically usefulと分類されている一方で、治療効果をみる検討手法の改善も指摘されている。

本態性振戦の薬物治療を考える前段階として、薬剤(β刺激薬、バルプロ酸、リチウム、抗うつ薬、向精神薬など)の副作用、アルコール依存症、カフェインの過剰摂取など振戦を誘発しうる薬剤に関連した症状の可能性について、十分な検討と除外診断が必要である。そのほかに、β遮断薬や抗てんかん薬とその類縁薬など抗振戦作用が考えられる薬剤の中止の有無についても確認する必要がある。

【略歴】

1989年3月 鳥取大学医学部医学科卒業
1993年3月 鳥取大学大学院医学研究科博士課程修了、松江赤十字病院神経内科
1996年8月 鳥取大学医学部附属病院助手
2000年8月~2001年3月 文部省在外研究員(ライデン大学医学部メディカルセンター)
2005年4月 鳥取大学講師医学部附属脳幹性疾患研究施設脳神経内科部門
2009年7月 鳥取大学医学部脳神経医科学講座脳神経内科学分野講師
2010年4月 鳥取大学医学部脳神経医科学講座脳神経内科学分野准教授
2017年6月 国立病院機構松江医療センター診療部長(脳神経内科)
2020年4月 現職

所属学会

日本神経学会、日本神経治療学会、日本頭痛学会、日本内科学会、日本老年医学会、日本自律神経学会、日本脳卒中学会、日本リハビリテーション医学会、日本認知症学会、日本難病医療ネットワーク学会、日本臨床神経生理学、日本静脈経腸栄養学会、日本ビタミン学会、日本生体医工学、International Headache Society、American Headache Society、American Heart Association、American Academy of Neurology、ほか

シンポジウム 14

公募 配信 Jp

5月20日 (木) 8:00 ~ 9:30

第06会場(国立京都国際会館 2F Room B-2)

20日

シン
ポ
ジ
ウ
ム

S-14-4 本態性振戦に対する外科的治療の現状と今後の展望



○上利 崇

東京都立神経病院 脳神経外科

薬物治療抵抗性の本態性振戦に対してこれまで脳深部刺激療法 (DBS) を中心とした定位的脳手術が行われてきた。2019年6月よりMRIガイド下集束超音波治療 (FUS) が保険収載され、定位的脳手術による高周波凝固 (RF) とともに、現在本邦では熱凝固療法に再度治療手技がシフトしつつある。DBSは最小の組織破壊で安全性が高く、刺激条件設定により微調整が行えることで、熱凝固療法ではリスクの高い部位にもアプローチが可能である。一般的な治療標的となる視床腹側中間核 (VIM) に加え、中脳の視床下領域 (PSA) も治療標的にすることで、振戦抑制効果が不十分な症例に対しても効果が期待できる。さらにDBSのデバイスはこの数年で改良が進んでおり、複数部位の同時刺激や刺激部位に方向性をもたせることで、副作用を抑えつつ治療効果を最大限発揮できるようになった。一方、定位的脳手術によるRFは熱凝固により振戦抑制効果が長期において維持できるものの、組織破壊による副作用が生じることが懸念されてきた。しかし最近の定位的脳手術の手術技術、とりわけ高解像度MRIによるターゲティング技術が向上したことで手術の安全性に関しては、DBSと同等に低いことが示されている。さらにFUSでは三次元的に標的部位の熱凝固を行えることが可能となっている。FUSでは頭蓋骨密度が低い症例では、超音波の集束が困難であり個々の症例によって凝固温度と範囲が変わるという問題がある。手術手技に関しては、定位的脳手術では術中微小電極記録により標的の確実な同定を行うことができ、現在でも術中微小電極記録はゴールドスタンダードと言える。その一方で、高解像度MRIによる術前ターゲティングの精度も向上しており、拡散テンソル画像を用いたトラクトグラフィを用いたVIMを含めた標的部位の同定も行えるようになりつつある。本口演では、本邦でのDBS、RF、FUSの治療の現状を紹介するとともに、今後の展望について述べる。

【略歴】

1998年3月 岡山大学医学部卒業
1998年 岡山大学医学部附属病院脳神経外科
1998年 社会保険広島市市民病院脳神経外科
2001年 岡山大学医学部脳神経外科 (機能的脳神経外科グループ)
2004年 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
2005年 岡山大学医学部・歯学部附属病院脳神経外科 医員
2008年 岡山大学医学部・歯学部附属病院脳神経外科 助教
2014年 University of California, San Francisco, Stereotactic and Functional Neurosurgery 留学
2017年 倉敷平成病院 倉敷ニューロモデュレーションセンター センター長
2020年 東京都立神経病院脳神経外科 医長

◇専門分野
機能的脳神経外科

◇専門医等資格
日本脳神経外科学会専門医・指導医
日本定位・機能脳神経外科学会技術認定医
日本てんかん学会専門医・指導医

◇主な所属学会
社団法人日本脳神経外科学会
日本定位・機能脳神経外科学会 評議員
日本ニューロモデュレーション学会 評議員
日本パーキンソン病・運動障害疾患学会
日本てんかん学会
日本てんかん外科学会

S-14-5 本態性振戦に対するMRガイド下集束超音波治療

○金藤 公人¹、天白 晶²、
井出 渉³、山田 和慶³、
平 孝臣⁴、鎌田 一²

¹ 社会医療法人北斗 北斗病院 脳神経内科、² 社会医療法人北斗 北斗病院 脳神経外科、

³ 熊本保健科学大学 保健科学部、

⁴ 東京女子医科大学 脳神経外科

本態性振戦やパーキンソン病などで薬剤抵抗性や難治性の症例に対する治療としてガンマナイフ、定位脳手術、高周波熱凝固、深部脳刺激 (DBS) などの機能外科手術が試みられてきたが、近年、経頭蓋MRガイド下集束超音波治療 (以下MRgFUS) が有力な治療選択肢として加わった。

集束超音波を用いた脳治療は、決して新しいものでなく、我が国の超音波治療学の祖である岡 益尚氏らにより1950年代に試みられていたが、頭蓋内への超音波照射は減衰や散乱という超音波特有の問題や精密な部位同定などの問題で、直ぐに脳領域に応用されるに至らなかった。これらの課題を解決し得たInSightec社 (イスラエル) のExablate NeuroTMは、Edison Award金賞に輝くなど今後の脳神経分野に大きなインパクトをもたらした。本邦でも2013年より順次導入され、臨床試験、自由診療を経て、本態性振戦には2019年6月より、パーキンソン病には2020年9月より保険適用となっている。

MRgFUSは1024個の元素メントが付いたヘルメット型装置を患者の頭部に取り付け、その装置ごとMRI内に入ってもらい、各元素メントから標的部位に向けて超音波を照射し、集束させることで超音波エネルギーを熱エネルギーに変換する。焦点が55~60℃位に達する熱凝固により治療を行うが、最近では、直接の「熱効果」以外に、脳血液関門を開く効果により、薬などを微小血管から脳組織に拡散するのを助ける「drug delivery」の役割にも注目が集まっている。

薬剤抵抗性難治性本態性振戦に対する視床中間腹側核 (Vim) へのMRgFUSの安全性と有効性に関しては、すでに無作為化対照多施設比較試験で報告されており (NEJM 2016)、本邦でも東京女子医大を中心に多施設共同研究が行われ、有意かつ持続的な振戦の軽減と生活の質の改善が認められている。このデータや自験例を中心に、その有用性を紹介するとともに、従来の外科的治療に比し侵襲が少ないとされるものの、その安全性に関しても検討する。すでに本邦登場から7年が経過し、長期成績も明らかになりつつあるMRgFUSの諸問題をoverviewし、本治療が本態性振戦の治療として、より安全で、より身近な標準治療の一選択肢となっていくことを期待したい。

【略歴】

1991年大阪大学医学部卒業。大阪大学医学部旧第1内科脳循環脈管グループ入局後、大阪労災病院研修医、国立循環器病センター内科脳血管部門レジデント、大阪脳神経外科病院医長、大阪大学医学部附属病院神経内科脳卒中科 (2005年医学博士)、神戸市立医療センター中央市民病院神経内科医長等を経て2007年より社会医療法人北斗 北斗病院脳神経内科部長。2015年~副院長 (検診センター長、臨床研究支援センター長)。2017年~大阪市立大学臨床教授
~専門医資格等~
神経内科専門医/指導医 内科専門医/指導医 老年病専門医/指導医 (評議員) 脳卒中専門医 (評議員) 脳神経血管内治療専門医 リハビリテーション認定医 脳ドック学会評議員 脳神経超音波学会評議員

シンポジウム 15

Jp

5月20日(木) 8:00~9:30

第07会場(国立京都国際会館 1F Room D)

20
日

見逃し厳禁! アミロイドーシスの早期診断と治療法の進歩

座長: 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

植田 光晴 熊本大学大学院生命科学研究部脳神経内科学

＜ねらい＞

アミロイドーシスの予後を改善する新たな治療法が近年次々と開発されている。ATTRアミロイドーシスに対するTTR四量体安定化薬やTTR遺伝子発現を標的とした核酸医薬(siRNA薬)、ALアミロイドーシスに対する化学療法や分子標的薬など、その発展は目覚ましい。肝移植療法に始まったアミロイドーシスに対する治療法開発は他の疾患に先行しており、現在治療法の無い様々な神経難病に対する治療薬開発にも大きな示唆を与えると確信する。これらの治療法はアミロイドーシスの病初期により強い効果が期待できるが、本症の早期診断が困難な場合も少なくない。本シンポジウムでは、アミロイドーシスに対する治療法の進歩と早期診断のコツを概説して頂く。

S-15-1 高齢者の手根管症候群に潜むATTRアミロイドーシスの早期診断



○関島 良樹

信州大学病院 脳神経内科, リウマチ・膠原病内科

手根管症候群は一般人口の約3.8%に認められる頻度の高い絞扼性ニューロパチーである。手根管症候群を呈する基礎疾患(病態)には、妊娠、肥満、糖尿病、関節リウマチ、サルコイドーシス、化膿性腱鞘炎、結核、全身性エリテマトーデス、甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症、痛風、アミロイドーシスなどが知られていたが、多くの患者は原因が特定できない特発性であった。近年、手根管開放術を受けた特発性手根管症候群患者の解析から、特発性と診断された患者の約30%に手根管靱帯への野生型ATTRアミロイドの沈着が認められ、「高齢」と「男性」が独立した危険因子であることが明らかになった。

野生型ATTRアミロイドーシスは、従来は心不全、心房細動などの心症状のみが注目されていたが、近年初発症状としては手根管症候群が最も多いことが明らかになっている。さらに、手根管開放術を受けた56,032人と年齢・性別をマッチさせたgeneral populationのコホートを比較したところ、手根管症候群は将来のアミロイドーシス発症のリスク(ハザード比12.12, 95%信頼区間4.37-33.60)に関連することが報告されている。遺伝性ATTRアミロイドーシスにおいても手根管症候群が高率に合併し、手根管症候群を発症してから本症が診断されるまでに約10年を要したという報告もある。治療に関しては、遺伝性に対しては、TTR四量体安定化薬であるタファミジスと核酸医薬であるパチシランの有効性が証明され、保険収載されている。野生型に関しては、タファミジスの有効性が証明され2019年に適応追加された。また現在、パチシランなどの核酸医薬の第III相試験が進行している。

このような状況の中で、手根管症候群患者に潜在するATTRアミロイドーシスを正確に診断する重要性が高まっている。手根管症候群患者におけるATTRアミロイドーシスの診断の第一歩は、手根管開放術の際に靱帯組織の生検を実施し、コンゴレッド染色することである。コンゴレッド染色でアミロイド陽性であれば、抗TTR抗体を用いた免疫染色を行い、ATTRアミロイドであることを証明する。ATTRアミロイド陽性であれば、TTR遺伝子検査を実施し、遺伝性か野生型かを確認する。特に、野生型ATTRアミロイドーシスは高齢者のcommon diseaseであるが、ほとんどの患者が未診断であることに注意が必要である。

【略歴】

1991年 信州大学医学部 医学科卒業
1998年 信州大学大学院 医学研究科修了
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 postdoctoral 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

シンポジウム 15

Jp

5月20日 (木) 8:00 ~ 9:30

第07会場(国立京都国際会館 1F Room D)

20
日シン
ポ
ジ
ウ
ム

S-15-2 心アミロイドーシスの早期診断と最新治療

○遠藤 仁

慶應義塾大学医学部 循環器内科



アミロイドーシスは、診断が難しい疾患といわれる。アミロイド沈着が心臓に及ぶ心アミロイドーシスは、予後に影響するため、診断の重要性は高いが、循環器医にとっても依然見逃されやすい疾患だ。その理由の一つとして、診断の確定に病理診断が必須だが生検が忌避されやすいことが挙げられる。しかし、近年、心アミロイドーシスの画像診断の発展は目覚ましく、^{99m}Tcピロリン酸シンチグラフィーといった決定的なモダリティも登場し、本症は広く簡便に診断が可能になってきた。つまり、「本症を疑う」という動機こそが何より重要であり、その糸口がみつければ正確に紡ぐことで速やかに診断できる。早期診断で得られるメリットは大きく、トランスサイレチン型 (ATTR) 心アミロイドーシスにおいても、ALアミロイドーシスにおいても、早期の治療介入でよりよい治療効果を得られることが知られている。

ピロリン酸シンチグラフィーの活用により、ATTR心アミロイドーシスの診断症例は本邦でも顕著に増加しており、あわせて希少疾患である遺伝性ATTR (ATTRv) いわゆる家族性アミロイドポリニューロパチー (FAP) の診断例も増えている。本邦のATTRvは、神経症状主体のVal30Met変異が最も多いため、これまで神経内科医が初発症状の末梢神経障害の診察にあたり、本症の診断に至ることが一般的だった。しかし、日本全国で数多くの非Val30Met変異が見出されており、中には心症状を主体とする変異も多く存在し、循環器医が初診にあたるケースも増えてきている。ATTRvは神経症状と心症状が併存する疾患であるため、神経内科と循環器内科がうまく協力し合う診療体制の構築が重要だ。

本講演では、2020年3月に発出された心アミロイドーシス診療ガイドラインに基づいて、早期診断のフローと最新治療について、当院での症例を踏まえて概説したい。

【略歴】

2002 慶應義塾大学医学部卒業
2002 慶應義塾大学病院内科研修医
2003 足利赤十字病院循環器内科
2004 慶應義塾大学大学院博士課程(循環器内科学専攻)
2008 博士課程修了 学位取得(医学博士)
2008 慶應義塾大学医学部循環器内科学教室助教
2008 伊勢原協同病院循環器内科
2010 東京大学大学院薬学系研究科 衛生化学教室 博士研究員
2011 日本学術振興会特別研究員(PD)
2013 慶應義塾大学医学部医化学教室 学振特別研究員(PD)
2014 慶應義塾大学医学部予防医療センター 助教
2015 慶應義塾大学医学部循環器内科 助教
2016 慶應義塾大学医学部循環器内科 特任講師
革新的先端研究開発支援事業「画期的医薬品等の創出をめざす脂質の生理活性と機能の解明」PRIME研究代表者
2017 厚労科研費難治性疾患等政策研究事業「アミロイドーシスに関する調査研究」共同研究員
2019 慶應義塾大学医学部循環器内科 専任講師(学部内)
日本循環器学会心アミロイドーシス診療ガイドライン作成班協力員
2020 厚労科研費難治性疾患等政策研究事業「アミロイドーシスに関する調査研究」研究分担者

S-15-3 ATTRアミロイドーシスに対する治療の進歩と課題

○三隅 洋平

熊本大学病院 脳神経内科



ATTRアミロイドーシスには、トランスサイレチン(transsthyretin: TTR) の遺伝子変異による遺伝性ATTR (amyloidogenic TTR variant: ATTRv) アミロイドーシスと、遺伝子変異によらず加齢に伴い発症する野生型ATTR (ATTRwt)アミロイドーシスがある。

TTRは、主に肝臓、眼網膜色素上皮、脳脈絡叢から産生されるが、血中を循環するTTRの90%以上は肝臓で産生されることから、ATTRvアミロイドーシスに対する治療として肝移植が行われてきた。肝移植によって血中から変異型TTRは速やかに消失し、病期の進行抑制、機能・生命予後が改善することが証明され、1990年以降の約20年間、肝移植療法は本症治療法の中心であった。一方、一部の症例において、移植された肝臓から産生される野生型TTR由来するアミロイドが心臓を中心に沈着し続ける予後不良例があることが知られている。また肝移植によって長期生存した症例においては、眼網膜色素上皮、脳脈絡叢から産生される変異型TTRによって、眼アミロイドーシス(難治・再発性の硝子体混濁、緑内障)、脳軟膜アミロイドーシス(変動する意識障害、一過性中枢神経症状、脳出血)が生じ、臨床的課題となっている。

TTR四量体安定化剤は、アミロイド形成の律速段階であるTTR四量体から単量体への解離を阻害する薬剤である。タファミジスはATTRvアミロイドーシスの末梢神経障害に対する進行抑制効果が認められ、2013年に本邦で承認された。タファミジスはATTRwtアミロイドーシスを含むATTR型心アミロイドーシスに対する予後改善効果が認められ、2019年に適応症追加された。

近年、肝臓からの変異型および野生型TTR産生をノックダウンする核酸医薬であるsiRNAおよびASOを用いた遺伝子サイレンシング療法が開発された。両薬剤ともに、TTRの血中濃度を著明に低下させ、病期の進行を停止あるいは遅延させることが示された。SiRNA薬であるパチシランは、2019年本邦でATTRvアミロイドーシスに対して承認された。ATTRwtアミロイドーシスに対しても、核酸医薬製剤の臨床試験が進められている。

核酸医薬の開発によりATTRアミロイドーシスの治療は大きく進歩したが、眼アミロイドーシス、脳軟膜アミロイドーシスについての有効な治療法はなく今後の課題としてあげられる。また、既存の治療では沈着したアミロイドは除去されないため、本症の早期診断法の確立とともに、アミロイドブレーカーの開発が望まれる。

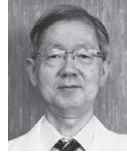
【略歴】

平成14年 3月 熊本大学医学部医学科卒業
平成14年 4月 熊本大学医学部附属病院 神経内科研修医
平成15年 4月 国立熊本病院 内科研修医
平成15年10月 熊本市立熊本市民病院 内科研修医
平成16年 4月 社会保険大幸田天徳病院 神経内科医員
平成18年 4月 熊本大学大学院医学教育研究部入学
平成22年 3月 同上 修了
平成22年 1月 国立病院機構熊本再春荘病 神経内科医員
平成22年10月 熊本大学医学部附属病院 神経内科医員
平成23年 4月 University of Porto (Foreign researcher)
平成25年 1月 熊本大学医学部附属病院 神経内科医員
平成25年 4月 同上 特任助教
平成26年 4月 熊本大学大学院生命科学研究部 神経内科学分野 助教
令和 2年 7月 熊本大学病院 講師

所属学会
日本神経学会
日本末梢神経学会
日本内科学会
International Society of Amyloidosis

資格等
総合内科専門医、神経内科専門医、博士(医学)

S-15-4 ALアミロイドーシスの早期診断と最新治療



○島崎 千尋

独立行政法人地域医療機能推進機構京都鞍馬
口医療センター血液内科

ALアミロイドーシスは異常形質細胞により産生される単クローン性免疫グロブリン(M蛋白)軽鎖に由来するアミロイド蛋白が全身の諸臓器に沈着し、臓器の機能不全をきたす疾患である。心・腎・消化管・肝・末梢神経・自律神経など様々な臓器に沈着し、多彩な臨床症状を呈する。予後を決定的するのは心病変であり、進行期心アミロイドーシスの予後は半年と極めて不良である。また、進行期の症例では臓器障害のため十分な治療が行えないことも多い。このため早期に本症を診断し治療を開始することが予後の改善に重要である。

本症の診断は、患者の病歴や症状、身体所見から本症を疑うことから始まる。本症に特異的な所見が乏しい症例でも、複数の臓器に症候があり他の疾患では説明困難な難治性の病態がみられる場合は本症を疑い生検を含めた精査を行うことが早期診断に重要である。心病変では拡張障害型の心不全や不整脈、トロポニンTの上昇がみられる。腎病変による蛋白尿やネフローゼ症候群、自律神経障害による起立性低血圧、血清アルカリホスファターゼ単独の上昇は本症を疑わせる。本症を疑う場合は、血清・尿の免疫固定法に加え血清遊離軽鎖(FLC)の測定を行う。また、PICの上昇は限局性アミロイドーシスとの鑑別にも有用である。診断には沈着臓器の病理学的診断が必須で、浸潤臓器以外に腹壁脂肪吸引生検や口唇小唾液腺生検が行われる。

本症の治療はアミロイドのもとになるFLCを早急に低下させ、臓器障害の進行を止めることにある。自家末梢血幹細胞移植は移植適応基準を満たす症例では標準治療として実施されるが、適応症例は20%以下にとどまる。移植非適応例ではMD(MEL・DEX)が標準的治療として広く実施されてきた。しかし、近年はボルテゾミブ(B)を含むレジメンが広く使用されており、第3相試験でBMDはMDより血液学的奏効率、生存率で有意にMDより優れていた。また、BCD(B, CPM, DEX)に抗CD38抗体(daratumumab: D)を加えたD-BCDはCR、 \geq VGPR率、主要臓器無増悪生存いずれもBCDより優れていた(ANDROMEDA試験)。この結果よりDは現在薬事承認申請中である。また、抗アミロイド抗体(CAEL-101)の開発も進行中である。

ALアミロイドーシスの治療は急速に進歩しており、これらの治療の恩恵を受けるには早期診断による早期治療が重要である。

【略歴】

1977年 3月 京都府立医科大学医学部卒業
1984年 3月 京都府立医科大学大学院医学研究科修了
1984年 4月 京都府立医科大学医学部助手(臨床検査医学)
1985年 7月 米国スローンケタリングがん研究所研究員
1987年10月 京都府立医科大学医学部助手(第二内科)
1995年 4月 京都府立医科大学医学部講師(第二内科)
2006年 4月 京都府立医科大学大学院医学研究科講師(血液・腫瘍内科学)
2009年 4月 社会保険京都病院副院長・血液内科部長
2017年 4月 独立行政法人地域医療機能推進機構京都鞍馬口医療センター院長

シンポジウム 16

Jp

5月20日 (木) 8:00 ~ 9:30

第08会場(国立京都国際会館 1F Room E)

20
日

神経核内封入体病と類縁疾患 update

座長：吉田 眞理 愛知医科大学加齢医科学研究所
曾根 淳 国立病院機構鈴鹿病院脳神経内科

＜ねらい＞

非翻訳領域のリピート伸長病の同定が相次いでいる。脆弱X関連振戦・失調症候群 (FXTAS)、神経核内封入体病、眼咽頭遠位型ミオパチーなど幅広い疾患で認められている。これらの疾患では、中枢神経系以外にも骨格筋を含む全身臓器に病理学的変化が見いだされている。本シンポジウムでは、神経核内封入体病と非翻訳領域のリピート伸長病としての類縁疾患である脆弱X関連振戦・失調症候群 (FXTAS)、眼咽頭遠位部ミオパチーをとりあげ、その臨床病理像、病態の類似性と相違を改めて考えたい。

S-16-1 NIIDのNOTCH2NLC GGCリピート延長と臨床病理像

○曾根 淳^{1,2}¹ 鈴鹿病院 脳神経内科、² 愛知医科大学 加齢医科学研究所

神経核内封入体病 (Neuronal intranuclear inclusion disease : NIID) は、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、ユビキチンあるいはp62陽性の核内封入体が広く認められると病理学的に診断されてきた神経変性疾患である。2011年、我々は皮膚生検がNIIDの生前診断に有効であることを報告し、その後、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2019年に報告した。

NOTCH2NLCのGGCリピートは5'-UTR配列付近に存在しているが、この部位は、第1染色体上でsegmental duplication が多数存在することが明らかとなっている領域の中に存在しており、非常にゲノム解析が困難な領域である。極めて相同性の高い配列が複数存在しており、通常のsanger sequence での解析が困難である。NOTCH2NLC遺伝子のGGCリピートの延長については、repeat primed PCRでの検討が比較的容易に可能となっているが、正確なリピート数の検討には、southern blot もしくは、ロングリード型次世代シーケンサーでの解析が必要である。

NOTCH2NLC遺伝子のGGCリピートに関する解析の現状および病理像につき概説する。

【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 脳神経病態制御学講座 神経内科学
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 特任助教
2018年4月 国立病院機構 鈴鹿病院 第二神経内科医長

シン
ポ
ジ
ウ
ム

S-16-2 リピート伸長変異が拓く
新たな神経学

○石浦 浩之

東京大学 神経内科学

我々は、神経核内封入体病 (neuronal intranuclear inclusion disease, NIID) の原因遺伝子を同定するために、4名の別家系由来のNIID患者の全ゲノム配列解析を行った。NIIDの臨床像が、脆弱X関連振戦・失調症候群 (fragile X tremor/ataxia syndrome, FXTAS) に類似しているという事実から、CGGリピート伸長変異が存在するとの仮説を立て、全ゲノム配列解析からCGGリピート伸長変異を直接抽出する方法で、*NOTCH2NL*C (以前は*NBPFI9*とも呼ばれていた) がその原因遺伝子であることを示した。引きつづき、臨床像のオーバーラップに着目することで、NIIDと類似したMRI所見を合併しつつ、眼咽頭型のミオパチーを呈し、白質脳症を伴う眼咽頭型ミオパチー (oculopharyngeal myopathy with leukoencephalopathy, OPML) と名付けた家系において、*LOC642361/NUTM2B-AS1*にCGGリピート伸長変異が存在することを示し、眼咽頭遠位型ミオパチー (oculopharyngodistal myopathy, OPDM) の一部の症例で*LRP12*にCGGリピート伸長変異が存在することを示した (Ishiura et al. *Nat Genet* 2019)。白質脳症と眼咽頭型ミオパチーという、従来全く別個と考えられていた疾患で表現型のオーバーラップが存在し、CGGリピートという共通したリピートモチーフの異常伸長が認められたということから、これらは一つの新しい疾患スペクトラムを形成することを明らかにした。

一方で、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) においては、*SAMD12*, *TNRC6A*, *RAPGEF2*に存在する、TTTCA/TTTTAリピート伸長変異が原因であることを見いだしてきたが (Ishiura et al. *Nat Genet* 2018)、その後の研究により、諸外国に存在する家系では、*STARD7*, *MARCH6*, *YEATS2*にやはり同一のリピートモチーフのリピート伸長変異が存在することが明らかとなり、本疾患においては強いリピートモチーフ・表現型関連が存在することが明らかとなった。

このように、リピートモチーフ・表現型関連が存在する疾患においては、原因遺伝子そのものの機能よりは、リピート伸長変異そのものが病態に強く関与していると考えられる (Ishiura and Tsuji. *Curr Opin Genet Dev* 2020)。ロングリードシーケンサーの発展とその活用も相まって、今後さらに神経筋疾患におけるリピート伸長変異が着目されていくと考えられる。

【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
2012年 東京大学医学部附属病院 神経内科 助教
2020年 東京大学医学部附属病院 脳神経内科 講師・入院診療担当副科長
現在に至る

S-16-3 脆弱X関連振戦/失調症候群 (FXTAS) の臨床病態



○石井 一弘

筑波大学 医学医療系 神経内科学

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共に脆弱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*FMRI*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。

FXTASの症候は主に企図振戦で始まり、次に小脳性失調性歩行が出現し、転倒傾向が出現するが、他に遂行機能障害、記憶障害、パーキンソン症状、精神症状、自律神経症状、末梢神経障害などの多彩な症候が見られる。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の診断基準 (Jacquemont 2013) では、特に企図振戦、失調性歩行、脳MRI画像でのMCP sign, CCS signが重要な所見である。以上の臨床所見を踏まえて、遺伝子検査で*FMRI*遺伝子のCGGリピート数の伸長を確認する。鑑別すべき疾患は神経核内封入体病や多系統萎縮症であるが、振戦、小脳症状や認知機能障害を示す原因不明の症例はFXTASを疑い、積極的に遺伝子検査を実施すべきである。

CGGリピート伸長によるFXTASの疾患病態として、RAN translationによるFMRP polyG産生による神経細胞毒性、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などの機序が想定されている。

本疾患の特徴であるエオジン好性核内封入体はubiquitin抗体陽性で神経細胞とアストロサイトに見られ、中枢神経系だけではなく、末梢神経や非神経臓器(副腎、腎臓など)にも認められる。核内封入体の出現率、脳の形態変化や認知機能はCGGリピート数に相関するが、FXTASにおける核内封入体の病態への関与は未だに不明であり、更なる研究成果が待たれる。

【略歴】

1988年 愛媛大学医学部医学科 卒業
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
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
2005年 日本神経学会[学会賞(診療部門)]
2006年 茨城県医師会勤務医部会学術奨励賞
2019年 茨城県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)

シンポジウム 16

Jp

5月20日(木) 8:00 ~ 9:30

第08会場(国立京都国際会館 1F Room E)

20
日シン
ポ
ジ
ウ
ムS-16-4 遺伝学的診断が確定した
眼咽頭遠位型ミオパチー
の臨床病理学的特徴

○小笠原真志^{1,2}、飯田 有俊²、
Kumutpongpanich Theerawat¹、
尾崎 文美¹、林 晋一郎^{1,2}、野口 悟^{1,2}、
西野 一三^{1,2}

¹ 国立精神・神経医療研究センター 疾病研究第一部、² 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

2019年、2020年にLRP12、GIPC1、NOTCH2NLC遺伝子の5'UTRのCGGリピート配列の異常伸長によってOPDMが発症することが相次いで報告された(以下、それぞれOPDM_LRP12のように記載する)。

国立精神・神経医療研究センター筋レポジトリに登録されている例のうち眼瞼下垂、球症状、rimmed vacuoles [RVs]の少なくとも2つ以上を有する198家系を解析し、OPDM_LRP12 59家系(65例)、OPDM_GIPC1 8家系(11例)、OPDM_NOTCH2NLC 7家系(7例)を同定した。筋病理でRVsを認めた65家系の内54家系(83%)で原因遺伝子が同定されたが、RVsを認めなかった47家系においては1例もCGGリピート配列の伸長はなかった。遺伝学的診断が確定した54家系のうち、54例53家系(98%)で眼瞼下垂、球症状、RVsのすべてを認めた。

臨床的には、OPDM_LRP12、OPDM_GIPC1、OPDM_NOTCH2NLCにおいて、多くの症例で遠位筋優位の筋力低下を認めたが、それぞれ2/64例(3%)、5/11例(45%)、1/7例(14%)で近位筋優位の筋力低下を認めた。逆にOPMDであっても遠位筋優位の筋力低下を呈することは報告されているため、OPDM、OPMDのいずれかが疑われた場合は3つのOPDMの原因遺伝子とPABPN1も併せて検索することが必要である。下肢遠位筋では、ヒラメ筋および腓腹筋が好んで障害されていた。

病理学的には全OPDMの筋核においてp62で濃染する核内封入体を認めた。またOPDM_NOTCH2NLCの2例の皮膚生検で神経核内封入体病と同様に脂肪細胞や汗腺細胞においてp62染色で濃染する核内封入体を確認した。さらにOPDM_GIPC1の4例の皮膚生検でもp62染色で濃染する核内封入体を確認した。OPDM_GIPC1とOPDM_NOTCH2NLCの間には共通するメカニズムがあることが示唆された。

臨床病理学的にOPDMと診断される例の大半は、LRP12、NOTCH2NLC、GIPC1遺伝子の何れかにCGGリピート伸長を認める。本邦では、約2/3の患者がLRP12遺伝子にリピート伸長を有する。

【略歴】

2010年 信州大学医学部卒業
2010年 勤医協中央病院 初期研修医
2012年 NTT東日本札幌病院 小児科後期研修医
2013年 北海道立子ども総合医療療育センター 小児科後期研修医
2016年 国立精神・神経医療研究センター 小児神経科レジデント
2018年 国立精神・神経医療研究センター 疾病研究第一部/メディカルゲノムセンター リサーチフェロー
2021年 公立昭和病院 小児科

シンポジウム 17

公募 Jp

5月20日 (木) 8:00 ~ 9:30

第09会場(国立京都国際会館 1F さくら)

20
日

脳神経内科における音楽療法の使命

座長：岩田 誠 メディカルクリニック柿の木坂
中村 道三 愛仁会尼崎だいもつ病院脳神経
 内科

＜ねらい＞

超高齢化社会に突入した我が国では、認知症患者が増加の一途を辿っており、その対策は国を挙げての喫緊の課題である。特にアルツハイマー病やパーキンソン病 (PD) などの神経変性疾患に関連する認知症患者は加齢に伴い増加しているが、根本的治療法は未だ確立されていない。一方、最近では非薬物療法として運動療法や残存する脳機能を賦活化する認知刺激療法の有用性が報告されている。音楽療法の先進国であるアメリカでは、米国音楽療法学会が承認した大学でのカリキュラムを終了後、認定される認定音楽療法士数が7,289名(2017年時点)にも上る。一方、我が国では音楽療法の普及が遅れており、音楽療法士も他のリハビリテーション専門職のような国家資格の付与が認められていない。本シンポジウムでは、本邦における認知症やPDに対する音楽療法のこれまでに振り返り、これからを語り合い、音楽療法のプレゼンスを高める一助となることを期待する。

後援：日本音楽療法学会 / 日本神経治療学会

S-17-1 認知症に対する音楽療法の科学的アプローチ

○佐藤 正之

東京都立産業技術大学院大学 認知症・神経心理学講座



認知症に対する非薬物療法の中で、現時点で一次・二次予防への効果がエビデンスとして確立しているのは運動療法のみである。この10年、音楽療法が認知症の Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD) に有効とのレビューが積み重ねられてきた (Ueda, Aging Res Rev, 2013; Zhang, Aging Res Rev, 2017; Dyer, Int Psychogeriatr, 2018)。その機序として、音楽は情動にはたらくかけけるためと一般に解釈されている。さらに音楽療法が複数の療法の要素を包含していることも関係していると考えられる。第一に、音楽療法の主体をなす歌唱は有酸素運動に属する。第二に、カラオケを歌うことは認知機能刺激訓練にもなる。すなわち伴奏を聴きながら歌い、自分の歌唱が伴奏と合っているかを瞬時に判断し、その情報をフィードバックして歌唱を調節するという行為を同時・並列的に行うことは、実行機能や精神運動速度、注意の分配・持続・容量のトレーニングに当たる。第三に、音楽療法で頻繁に用いられるいわゆる"懐メロ"は、回想法にもなる。また、音楽療法が BPSD の治療において、コストパフォーマンスにも優れているとの報告も複数なされている (Bellelii, Int J Geriatr Psychiatry, 2012; Livingston, Health Technol Assess, 2014)。以上より、医療・福祉の現場で BPSD に対して音楽療法が用いられるための医学的な裏付けはほぼ整ったと言える。

音楽療法の持つ多面的な要素から鑑みると、中核症状に対しても効果を有する可能性は十分に考えられる。音楽療法の中核症状への有効性については、自伝的記憶やエピソード記憶、精神運動速度、実行機能、全般的知能への有効性が報告されている (Satoh, Dement Geriatr Cogn Disord-Extra, 2015; Fang, Trans Neurodegeneration, 2017)。しかし、中核症状についての報告数は少なく結果も一定しない。これは、方法論の難しさとともに、効果の評価の不均一、セッションを担当する音楽療法士の医学的知識や科学的アプローチの不足も関係していると思われる。

本講演では、認知症に対する音楽療法についてのエビデンスを概観するとともに、現時点で妥当と思われるセッションの内容と評価法について考察する。

【略歴】

昭和57年 大阪府立三国丘高等学校卒業、相愛大学音楽学部器楽科入学。
昭和61年 相愛大学卒業。府立高校音楽教諭を経て、
昭和63年 三重大学医学部入学
平成 6年 同 卒業、同大学神経内科に入局
市立伊勢総合病院、東京都神経科学総合研究所等を経て、
平成15年7月 三重大学医学部神経内科助手
平成21年1月、東北大学大学院医学系研究科 高齢者高次脳医学講座 准教授。
平成22年4月 三重大学大学院医学系研究科 認知症医療学講座 准教授
令和 2年8月 東京都立産業技術大学院大学 認知症・神経心理学講座 特任教授 に就任。

専門医・学会
医学博士。

神経内科専門医、内科認定医、認知症専門医。
日本神経心理学会評議員、日本高次脳機能障害学会代議員、日本認知症学会評議員、
認知神経科学会評議員、日本神経精神医学会評議員、日本音楽療法研究会事務局長。

活動

専門は神経内科学、神経心理学、認知症医療学。認知症や、失語をはじめとする高次脳機能障害の診療を通して、ヒトの脳機能なかでも音楽の脳内認知機構を中心に研究するとともに、音楽療法のエビデンスの確立を目指して活動している。

シンポジウム 17

公募 Jp

5月20日(木) 8:00~9:30

第09会場(国立京都国際会館 1F さくら)

20
日シン
ポ
ジ
ウ
ム

S-17-2 パーキンソン病に対する音楽療法



○林 明人

順天堂大学医学部附属浦安病院 リハビリテーション科・脳神経内科

神経変性疾患であるパーキンソン病の症状は緩徐進行性であり、初期段階から終末期に至るまでマネジメントする上でリハビリテーションの介入は必須である。適切な内科的・外科的治療を行っても、その症状の進行を止めることはできないのが現状であるが、リハビリテーションはこれらの治療と組み合わせることで、症状のさらなる改善(伸びしろ)が期待できる治療法である。リハビリテーションは患者本人が参加できる治療法であり、意欲やモチベーションが影響し、患者の積極性を引き出すことにもつながる。その点からも患者や家族を含む介護者の関心も高い。まずはどのようなリハビリテーションがあるかを知ることが必要である。今回、リハビリテーションの1つのアイテムとしての音楽療法について解説する。

パーキンソン病への音楽療法は近年とくに注目されており、日本神経学会によるパーキンソン病治療ガイドライン2011やパーキンソン病診療ガイドライン2018においても取り上げている。とくにパーキンソン病の歩行障害に対する音楽療法は報告も多くエビデンスが示されている。キューを用いたストラテジーで外部からの音リズムが脳内の歩行リズムを喚起する機序を利用したものである。Limらはリズム刺激(聴覚・視覚・触覚の合図を含む)が聴覚によるリズム刺激が最もパーキンソン病患者の歩行障害に対して効果的と報告している。NieuwboerらはRESCUEトライアルで、3週間にわたり患者が選択したモダリティ(聴覚・視覚・触覚)によるリズム刺激を主とした理学療法のホームプログラムを実施し、歩行速度・歩幅・バランスの向上、転倒回数の減少を報告している。パーキンソン病の歩行障害に対するリズムを意識した音楽療法の効果のメカニズムは外的キューの歩行リズムに対する効果に加えてドーパミン放出促進にあることが考えられている。音楽療法は受動的に聞くだけでなく参加型のものもあり、家族や社会とのコミュニケーションの手段ともなりうる。さらに2019年の世界パーキンソン病コンgres(WPC, 京都)では、Music & Dance for PDのシンポジウムでも開催された。音楽とダンスの組み合わせでのリハビリテーションも注目され、音楽療法はパーキンソン病の診療やリハビリテーションの領域でこれから更なる応用が期待される分野である。

【略歴】

昭和56年 3月 順天堂大学医学部卒業
平成元年 9月 米国ワシントン州立大学神経内科准教授
平成4年 4月 筑波大学臨床医学系神経内科講師
平成18年 8月 順天堂大学大学院リハビリテーション医学助教授
脳神経内科教授併任
平成20年11月 順天堂大学医学部附属浦安病院リハビリテーション科教授
大学院リハビリテーション医学教授
順天堂大学医学部脳神経内科教授 併任

現在に至る

専門分野: 脳神経内科、リハビリテーション医学、パーキンソン病、不随意運動、ジストニア、ボツリヌス治療、臨床神経生理学、音楽療法など。

所属学会・その他: 医学博士

日本リハビリテーション医学会専門医・指導医、代議員。

日本神経学会専門医・指導医・代議員。日本神経治療学会評議員。

日本臨床神経生理学会脳波・筋電図専門医。日本内科学会認定医。

日本運動障害研究会会長。

神経難病における音楽療法を考える会世話人。日本音楽療学会世話人。

日本神経学会パーキンソン病治療ガイドライン作成委員(2009~現在)。

著書: パーキンソン病に効く音楽療法CDブック

パーキンソン病の医学的リハビリテーション

S-17-3 高齢者の音楽療法 ―現状と展望―



○藤本 禮子

日本音楽療学会 理事

現在、音楽療法には対象者、方法など益々の広がりがみられている。高齢者の音楽療法でも同様である。

ここでは、1. 音楽療法とは 2. 高齢者の音楽療法を、その対象者、目的、方法により分類・概観する。次に日本音楽療学会によるプロジェクト研究を紹介し、今後について考察する。

1. 音楽療法とは、(A.A.クレア)

・専門家による音楽の活用である。

・音楽療法の目的は、音楽以外の技術・能力の発達であり、音楽の演奏、歌唱等そのものではない。

・音楽療法の過程で行われる音楽活動は可能な限り音楽の達成を含む。

2. 高齢者の音楽療法の分類

1) 対象者の状態による分類

(1) 機能低下や何等かの疾患を有する高齢者を対象とした音楽療法

(2) いわゆる健康な高齢者を対象とした音楽療法

2) 音楽療法の目的による分類

(1) 特定の機能の改善を目的とした音楽療法

歩行訓練 パーキンソン病の発声リハビリテーション 喘息患者の呼吸改善等

(2) 機能全般の維持・改善を目的とした音楽療法

3) 音楽療法の方法 による分類

(1) Music as Therapy (療法としての音楽) とは、音楽が不可欠

(2) Music in Therapy (療法の中の音楽) とは、音楽固有の性質が療法的な取り組みを促すが、音楽が望ましい結果を生み出せるただ一つの手段ではない。(A.A.クレア)

※介護者への音楽療法

※スピリチュアリティを目的とした音楽療法

3. 高齢者の音楽療法で使われる音楽の機能・特性

4. 日本音楽療学会特別プロジェクトによる「介護予防の音楽療法」研究紹介

5. 高齢者音楽療法の現状と展望

音楽療法の社会貢献の視点から考察する。

【引用・参考文献】

アリシア・アン・クレア「高齢者の音楽療法」羽石英里「パーキンソン病のための歌による発声リハビリテーション」M. タウト他「神経学的音楽療法ハンドブック 他

【略歴】

国立音楽大学音楽学部器楽科(ピアノ)卒業 東京学芸大学大学院教育学研究科障害児教育修了、(一社)日本音楽療学会 認定音楽療法士、(一社)臨床発達心理士認定運営機構臨床発達心理士、埼玉医科大学短期大学・桐朋学園大学等非常勤講師・創造学園大学特任教授(音楽療法)、(社福)至誠特別養護老人ホーム・特別養護老人ホームまりも園・特別養護老人ホームゆとりえなど、江戸川区・千代田区・板橋区・足立区・ゆとりえなど在宅サービスセンター、武蔵野市障害者総合センター、静岡医療福祉センター小児精神科など(音楽療法士)、(一社)日本音楽療学会理事長、NPO法人音楽療法の会武蔵野理事長

シンポジウム 17

公募 Jp

5月20日 (木) 8:00 ~ 9:30

第09会場(国立京都国際会館 1F さくら)

20
日

S-17-4 認知機能低下を伴うパーキンソン病に対するオンライン音楽療法の試み



○ 樽野 陽亮

京都大学大学院 脳病態生理学講座 臨床神経学

パーキンソン病 (以下PD) は、 α シヌクレインの異常集積と伝播を病理的背景とし、主に高齢者において進行性の運動症状と、非常に多彩な非運動症状を呈する神経変性疾患の一つである。PDは、60才以上の高齢者で罹患率は上昇し、かつ世界的な高齢化社会進行に伴い患者数の爆発的増加が予想されている。レボドパ上市後、PDの生命予後は劇的に改善を認めたが、一方でPDの長期罹患自体が認知症や精神症状へ進展することが徐々に明らかとなってきた。認知症を伴うPD (以下PDD) と、その後の生命予後は短いことが報告され、PDDにおけるケアの在り方が重要な課題となっている。

現在、PDDに対する根本的な治療法はない。そうした中で非薬物的介入は重要と考えられており、PDの認知機能障害や気分障害、生活機能の改善に音楽療法は効果的である可能性はある。PDの運動症状に対する音楽療法の効果は多数報告があるが、PDDに対する改善に関してはエビデンスに乏しい。非薬物的治療の中で、音楽療法の歴史は古く、古代エジプトでも詠唱活動が医療に組み込まれていた。アメリカでは1956年に公認音楽療法士の資格制度が開始された。一方、日本では1997年になって全日本音楽療法連盟による認定音楽療法士がようやく誕生した。変性疾患における音楽療法でアルツハイマー型認知症に関するものが多く、一方、PDDに対する音楽療法の効果としてはまとまった報告はない。

本来音楽療法は、音楽療法士と患者が対面でのセッションを行うことが基本であるが、昨今のCOVID-19流行に伴い、人と人とが密な状況にあること自体が感染拡大のリスクであることは明らかであり、セッション参加者はCOVID-19感染リスクを避けられない。オンラインにおける音楽療法は、これまで限られた状況で行われてきたが、その有効性について科学的な報告は非常に少ない。PDD患者がCOVID-19流行に伴い社会的に孤立した状態が続いており、運動、非運動症状共に悪化の一因となっていることが考えられている。

本研究では、PDDに対する音楽療法の有効性を検討すると共に、COVID-19流行状況の中でオンラインでの音楽療法の有用性についても検討する。

【略歴】

平成18年3月 香川大学医学部卒業
平成18年4月 公益財団法人 天理よろづ相談所病院 初期研修医
平成20年4月 公益財団法人 天理よろづ相談所病院 神経内科 後期研修医
平成23年4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
平成27年4月 京都大学医学部附属病院 神経内科 医員
平成29年8月 京都大学医学部附属病院 神経内科 特定病院助教
令和1年11月 京都大学医学部附属病院 脳神経内科 助教

S-17-5 The Mission of Music Therapy in Neurology



○ Anthony Meadows

Shenandoah University

The properties of music, in terms of intrinsic features, as well as the potential for engagement, emotional response and interpersonal communication, can be very powerful for patients across a range of clinical situations. When used appropriately, music is ethically acceptable, safe, can be intricately tailored to personal preferences and tastes, and in some cases may provide a cost-effective alternative to pharmacological interventions. This presentation provides a broad overview of music therapy in neurology, covering both research and clinical practice. It details neuroscientific investigations of music perception, neuroimaging studies providing biomedical evidence of musical activity supporting neuroplasticity, and the therapeutic potential of musical activity to improve processing between speech, memory, attention and motor activity subsequent to illness and injury. Recent Cochrane reviews suggest the use of music with clinical populations by credentialed music therapists is effect in work with children with autism, adults with depression, schizophrenia, and acquired brain injury. Various interventions designed to address functional deficits and health care needs have also been developed, alongside valid and reliable scales sensitive to the effects of music in assessment and treatment with diverse clinical populations, including disorders of consciousness and neurodegenerative conditions such as dementia and Huntington's disease.

【略歴】

Dr Anthony Meadows, MT-BC, LPC, FAMI is Director of Music Therapy at Shenandoah University in Virginia, USA. He has been a music therapist for more than 30 years, working in a range of clinical settings. He has published widely in the field, including research in medical settings, educational practices, and is currently undertaking several studies related to teletherapy. Dr Meadows has twice received the Flagler Fultz Research Award from the American Music Therapy Association and was Editor-in-Chief of the journal Music Therapy Perspectives from 2011-2018. He is currently co-Editing a special focus on teletherapy in the Nordic Journal of Music Therapy. His current research projects include a large-scale multi-site clinical data analysis of music therapy in pediatric and adult medical settings, an analysis of music therapists occupational identities in the United States, and joint research with Kyoto University Hospital focused on Parkinson's Disease.

シン
ポ
ジ
ウ
ム

シンポジウム 18

Jp

5月20日 (木) 8:00 ~ 9:30

第10会場(国立京都国際会館 1F スワン)

20
日

集中治療後に発症する神経症候 : Post Intensive Care Syndrome (PICS) と ICU-acquired weakness (ICUAW)

座長 : 横田 裕行 日本体育大学大学院保健医療学研究科

園生 雅弘 帝京大学附属病院神経内科

〈ねらい〉

かつて、critical illness polyneuropathy、あるいはcritical illness myopathyと言われた病態は、ICUAW (intensive care unit acquired weakness) という言葉で包括されるようになってきた。さらに、これ以外にICU入室中あるいは退室後に生じる認知機能や精神障害まで合わせて、集中治療後症候群 (post intensive care syndrome : PICS) という概念も使われるようになってきている。そのような状況では脳神経内科へのコンサルテーションが行われる機会も多いと考えられ、脳神経内科医が知っておくべきと概念と考えられる。脳神経内科医にまだ馴染みの少ない、PICS/ICUAWについての最新情報を共有することを目的とする。

後援 : 日本神経救急学会

S-18-1 ICUAW - 病態と発症機序 -

○今井 富裕

国立病院機構箱根病院



Intensive care unit-acquired weakness (ICUAW) はcritical illness myopathy (CIM), critical illness polyneuropathy (CIP), およびその両者を合併するcritical illness neuromyopathy (CINM) を包括した疾患概念である。近年のシステマティックレビューでは、成人ICU入室患者の約半数にICUAWの発症リスクがあると報告されている。1970年代後半からICUAWの病態がミオパチー (CIM) であったとする報告やニューロパチー (CIP) であったとする報告が散見されるが、多くの報告をまとめると、CIMの方が発症頻度が高いようである。ICUAW発症の背景因子として、SIRS、敗血症、高血糖、腎代替療法、多臓器不全、カテコラミン、神経遮断薬、ステロイド等が挙げられているが、それらがどのようにICUAWの発症に関与するのかは明らかになっていない。CIPの発症機序には主に神経組織の微小循環障害が考えられており、CIMの発症機序には、筋細胞膜の興奮性低下、筋小胞体からのCa²⁺放出の減少、筋原線維機能の低下が挙げられている。これらのCIMの発症機序はいずれも骨格筋の興奮収縮連関の過程に関連した異常であり、すでにCIM動物モデルでは実証されている。末梢神経伝導検査と加速度計を用いた運動誘発波形を組み合わせた最近の研究では、発症早期からCIPとCIMの病態が分かれていることが推測されている。この新規の方法を用いると、多くの症例でICU入室時点 (基礎疾患の重篤化から数日以内) から興奮収縮連関障害が存在していることが明らかになったが、その後の臨床経過は症例によって異なっていた。ICU入室一週間後の再検で電気生理学的な異常所見が残存していた症例は最終的にICUAWを発症したが、一週間以内に良好な転帰となってICUを退出した症例も存在した。すなわち、ICU入室時点で発症準備状態にあるCIMが最終的に発症するかどうかは入室早期 (一週間以内?) の状態で変化すると考えられる。したがって、今後ICUAWの発症要因の解析が進めば、リハビリテーションを含めた早期からの治療介入によってICUAWの発症を予防できる可能性があると思われる。

【略歴】

職歴 :

1986年3月 札幌医科大学医学部卒業
 1986年4月~1988年 6月 札幌医科大学医学部研究生「リハビリテーション科」
 1988年7月~1990年 6月 国立療養所八雲病院医員「小児科・神経内科」
 1990年7月~1992年 3月 札幌医科大学医学部助手「生理学第2 (現 : 神経科学)」
 1992年4月~1998年 3月 札幌医科大学医学部助手「神経内科」
 1998年4月~2013年 3月 札幌医科大学医学部講師「神経内科」
 2013年4月~2021年 3月 札幌医科大学保健医療学部 (大学院末梢神経筋障害学) 教授
 2021年4月~現在 国立病院機構箱根病院神経筋・難病医療センター 特命副院長

専門医 : 日本神経学会専門医、日本内科学会総合内科専門医、日本臨床神経生理学会専門医、日本小児神経学会認定医
 評議員 (代議員) : 日本神経学会、日本神経治療学会、日本臨床神経生理学会、日本末梢神経学会
 学会委員・役員 : 日本臨床神経生理学会理事、日本臨床神経生理学会試験委員会・委員長、日本神経学会重症筋無力症診療ガイドライン作成委員
 受賞 : 2018年 日本神経学会Excellent teacher賞

シン
ポ
ジ
ウ
ム

シンポジウム 18

Jp

5月20日 (木) 8:00 ~ 9:30

第10会場(国立京都国際会館 1F スワン)

20
日

S-18-2 ICUAWの診断と予後

○畑中 裕己、園生 雅弘

帝京大学病院 脳神経内科



集中医療の発展とともに敗血症と多臓器障害から回復後、人工呼吸器離脱困難、四肢の弛緩性麻痺の発症が増加し、1984年Boltonらは重度の軸索性ニューロパチーの集積的報告を行い、重症疾患多発ニューロパチー (critical illness polyneuropathy: CIP) と命名、広くその概念が広まった。その後同様にミオパチー (critical illness myopathy: CIM) も報告された。2009年StevensらはCIM, CIPなど病態生理により疾患を正確に分類することは普段困難であり混乱を避けるため、ICU内で発症した筋力低下を呈する臨床症状をICUAWという症候群に統一した。ICUAWの診断基準は1) Critical illness 発症後に進展した筋力低下 2) 筋力低下はびまん性(近位・遠位筋共に)左右対称性、弛緩性であり、脳神経領域は正常 3) 24時間以上の間隔をあけて2回以上行ったMRCスコアを両側の肩外転、肘屈曲、手伸展、股屈曲、膝伸展、足背屈の計12筋の合計が60点の満点で48点未満、または検査可能な筋の平均MRCスコアが4点未満 4) 人工呼吸器に依存している 5) 背景にある重症疾患と関連しない筋力低下の原因が除外されている という5項目のうち、1, 2, 5 および 3 か 4 のいずれかを満たすことに定められている。ICUAWに包括されているCIPの電気生理検査は一般的なaxonal neuropathyの所見同様にCMAP, SNAPの低下を呈する。同じく包括されるCIMは、CMAPの振幅低下は筋力低下に相関し、回復期にCMAPも改善を認めるが、SNAPは一般に保たれ反復刺激法も正常である。またCIMはCMAP持続時間の延長が特徴的な所見である。しかしCIPとCIMの合併も多く診断は一筋縄にはいかない。予後はステロイド使用、長期の麻酔による鎮静は悪化因子となる。予防としては、高血糖を避け、早期より経管栄養を開始し、鎮静をできるだけ最小に行い、早期より電気刺激によるリハビリテーションが模索されているが、発症後の薬剤による根本的治療法はまだ開発されていない。

【略歴】

- 1993年 札幌医科大学卒業、神経内科入局
登別厚生年金病院、市立釧路総合病院、国立療養所八雲病院で研修
1997年 帝京大学神経内科 園生雅弘先生の元へ国内留学
2004年 米国The University of Alabama at Birminghamに留学
Shin J Oh教授のEMG and Neuropathology LaboでIBM, MG, LEMSなどの研究
2006年 帝京大学神経内科 助教 2017年同講師
2018年 帝京大学脳神経内科准教授

所属学会:

AAN, AANEM, 神経学会、神経免疫学会、臨床神経生理学会、神経治療学会、脳卒中学会、神経救急学会、末梢神経学会、認知症学会、内科学会
専門医・指導医:
神経学会専門医・指導医、臨床神経生理学会専門医・指導医(脳波・筋電図)、脳卒中学会専門医・指導医、内科学会総合内科専門医・指導医
評議員・代議員:
神経学会、臨床神経生理学会、脳卒中学会、末梢神経学会

S-18-3 PICSとは何か

○井上 茂亮

神戸大学大学院医学研究科外科系講座 災害・救急医学分野 先進救命救急医学部門



集中治療医学や急性期医療システム・教育プログラムの革新的な進化により、様々な重症患者の救命率はこの10年で劇的に改善した。しかしながら、万策を講じて救命し得た重症患者の長期予後や生活の質はどこまで改善したのだろうか? 救命した患者を社会復帰させ、元通りの生活に戻し、患者とその家族を満足させることができているだろうか?

集中治療後症候群 (Post intensive care syndrome: PICS) は、ICUに入室した生存者に生じる長期的な身体障害・精神障害・認知障害であり、ICU患者の長期予後ならびに生活の質の障壁となっている。さらに、PICSは患者家族に対しての精神的影響も含むものとして認識され始めており、その裾野の広さは計り知れないものとなってきている。しかしながら、日本集中治療医学会会員を対象とし、診療現場におけるPICSの実態調査を実施した。その結果、PICSやABCDEFバンドルの認識度は61%と低く、身体・認知・精神機能障害・QOLの評価は9%程度と低く、PICS外来やPICSラウンドを実施している割合は1%未満であった。このためICU患者の長期予後を改善するために、今後はさらなるPICSの認知・実態評価・予防・治療・フォローアップ・啓発活動を、システムティックに展開していくことが重要である。

PICSとは成熟した現代の急性期医療や集中治療の最終型であり、重症患者の長期予後を見据えてPICSの予防をし、いかにICU患者およびその家族に質の高い生活を提供できるが今後の救急医療における大きな課題である。PICSは世界中で急速に進行する超高齢社会と重症患者の高齢化を背景に浮かび上がった21世紀の救急・集中治療医学の新たな問題点である。本講演ではPICSの病態の概要とともに、予防・治療に関する最新の知見を解説し、救命し得た重症患者の長期予後改善に向けた方策を提案する。

【略歴】

- 2000年 香川医科大学医学部医学科卒業
2000年 京都大学医学部附属病院 整形外科 研修医
2008年 米国セントルイス ワシントン大学医学部麻酔科 博士後研究者
2014年 米国ヴァンダービルト大学医学部 臨床研究マスターコース (MSCI) 修了
2015年 東海大学医学部付属八王子病院救急センター長
2018年 神戸大学大学院医学研究科 外科系講座 災害・救急医学分野 先進救命救急医学部門 特命教授

日本版重症敗血症診療ガイドライン2020作成委員会 委員
日本救急医学会 用語委員会 委員長 敗血症合同活動委員会 委員
日本集中治療医学会 PICS・生活の質改善委員会 委員長
CTG委員会 委員 Global sepsis alliance 委員会 委員

現在 敗血症患者の免疫疲弊、PICS関連病態の研究に従事

S-18-4 PICS/ICU-AWの臨床研究の最前線 現状と課題

○中村 謙介

日立総合病院 救急集中治療科

PICS/ICU-AWは多くの集中治療の臨床研究のアウトカムとして検討されるようになった。これらは死亡率や入院期間に現れないアウトカムであり、患者の予後として極めて重要なものの1つであるため救急集中治療において大きな意義を有する。一方でPICS/ICU-AWを評価することは救急集中治療医をはじめとするICUスタッフにとって障壁が様々あり、実際のPICS/ICU-AWの臨床研究は容易ではない。例えばPICSとしてはICU退室後最低6ヶ月後の予後を調査すべきであると提言がなされているが、このような長期間患者をfollowすることは現実として難しい。またPICSとして身体、精神、認知機能を評価することが一般的であるが、それぞれの評価には看護師や理学療法士など多職種の連携が必要不可欠であり、中でも認知機能の評価バッテリーに関しては現行のもののみでは難しく、今後神経科医と救急集中治療医のコラボレーションや新たな開発が必要であると感じている。本セッションにおいて当院で実践してきたPICS/ICU-AWの臨床および臨床研究を供覧し、上記の障壁の一部を我々がどのように乗り越えてきたかを含めPICS/ICU-AWの臨床研究の実際と課題を整理し、皆様とdiscussionさせていただければと考える。

【略歴】

1996年 筑波大学附属高校 卒業
 2002年 東京大学医学部 卒業
 2002年 東京大学附属病院 皮膚科 研修医
 2004年 東京大学附属病院 救急部集中治療部 医員
 2005年 福島県太田西ノ内病院 内科 医員
 2008年 東京大学附属病院 救急部集中治療部 助教
 2012年 日立総合病院救命救急センター 救急集中治療科主任医長 救命救急センター長
 2014年 東京大学医学系研究科大学院外科学専攻救急医学講座 卒業

【受賞歴】 2020年 JEXERベンチプレスチャレンジ 男性部門 優勝

【著書】

1. ナイスバルク！急性期の栄養療法とリハビリテーション 筋トレのエビデンスから考える 金芳堂
2. 循環とは何か？ 虜になる循環の生理学 三輪書店

シンポジウム 19

公募 Jp

5月20日 (木) 8:00 ~ 9:30

第11会場(国立京都国際会館 1F Room 157)

20
日未来志向の働き方改革：10年後の脳神経内
科診療に向けての5人の女性医師からの提言

座長：木下 彩栄 京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻
鈴木 匡子 東北大学大学院医学系研究科高次機能障害学

〈ねらい〉

女子高校生における医学部進学熱は高く、急速に女性医師が増加している。こうした中で、医療界が働き方改革の変革の波に乗り遅れることは、国民の不利益にもつながるため、喫緊の対策が必要である。脳神経内科領域でも、脳卒中診療の変化、認知症患者の激増の流れの中で、女性医師のニーズをくみ取っていくことが、他領域との差別化の上でも重要であろう。特に、“postコロナ”、あるいは“withコロナ”の枠組みの中で、疲弊しない医療体制構築のためにも、女性医師がこれまで以上に力を発揮しやすい環境が重要と考える。本シンポジウムは、若手女性研修医から子育て終了世代までの幅広い年代の演者からリアルな現場の声を聞くことを目的とし、どのような未来志向の提言が彼女らから出てくるのかを期待して企画した。他の診療科の成功例も学びつつ、脳神経内科が男女問わず働きやすく魅力ある診療科として若い世代にアピールしていくことができれば、と期待する。

S-19-1 若手女性研修医と考える、これからの働き方

○川竹 絢子

京都大学医学部附属病院



「女医の働きにくさ」という複雑な問題に対してその原因は何かと考えた時、育休取得率の男女差や女医のキャリア選択に対する偏見など様々な原因が挙げられる。医師として働き始めたばかりの演者にとっても、非常に不安を煽られるものばかりである。しかし、これらの中で、女医の働きにくさを改善するためにどの原因により焦点を当て取り組むべきかを考えると、思いつく解決策はどれも対処的なものに思われる。このことから、育休取得の男女差や女医キャリアへの偏見による女医の働きにくさというのは実は二次的な問題であり、根本的に改善すべきは「家庭との両立が困難な医師の働き方そのもの」ではないか、と考える。そもそも現在の医師という仕事は家庭との両立が困難なあり方で成立しており、その脆弱性が「女医の働き方」に特に敏感寄せられて現れているのではない。

出産・育児など家庭との両立可能な医師の働き方をより一層実現する上で、研修医の立場から特に2点を提案したい。

1点目は、医師のテレワークの促進である。新型コロナウイルスの影響で、カンファレンスのオンライン化や医療分野のテレワークが急速に導入された。こうした動きは、コロナ禍における感染対策の一環としてなされているものだが、医師の業務過多を緩和し、出産・育児による医師の離職を防止する上でも有効だと思われる。医療の質を担保するためには、病院へ出勤し患者さんのベッドサイドで診察することが非常に重要であることを理解した上で、将来的に遠隔医療やテレワークが普及すれば、結果的にはより多様な人材を確保し新たな医療の可能性を追求できるのではないかと考える。コロナ禍で生み出されたテレワークの流れを今後も継続していく方法を考えたい。

2点目は、医師が歩むキャリアパスの多様化である。臨床医のキャリアパスとして、2年間の研修後専門医を取得し、臨床医としての経験を積みながら大学院進学や留学に挑戦する、という流れを「王道」として推奨されることが多い。多くの臨床医がこの「王道」を歩むために途中で出産・育児休暇が挟まると周囲から後れを取っているような心情になるのみならず、専門医を取得しないと給与に差が出るなど経済的な支障も生じ得る。出産・育児など大事なライフイベントを控える20代・30代の医師のキャリアパスをより多様化する制度を整えていくことが、性別を問わずより多くの医師の働きやすさにつながるのではないかと考える。

【略歴】

2015年 アメリカ スタンフォード大学留学
2017年 カナダ クイーンズ大学留学(トビタテ！留学JAPAN第6期生)
2018年 パリで開催された第163回BIE総会にて万博誘致プレゼンター
2020年 大阪府「万博のインパクトを活かした大阪の将来に向けたビジョン有識者ワーキンググループ」有識者委員
2020年3月 京都大学医学部医学科卒業
2020年4月 京大医学部附属病院 研修医・一般社団法人inochi未来プロジェクト 推進委員
2020年 大阪商工会議所 第5回サクヤヒメ賞 受賞

シンポジウム 19

公募 Jp

5月20日 (木) 8:00 ~ 9:30

第11会場(国立京都国際会館 1F Room 157)

20
日シン
ポ
ジ
ウ
ム

S-19-2 "楽しく働ける"ために必要なこと



○関口 縁

JR 東京総合病院 脳神経内科

女性医師は増えており、29歳以下の医師では女性の割合が3分の1を超えた。20代で結婚・出産を希望する医師も多く、出産育児等の時間的な制約があるなか、医師として成長するための経験を積み必要がある。院内託児所の設置やチーム制導入など制度面の整備が進んでいるが、離職する女性医師は依然として少なくない。育児中の女性医師、特に専門医取得前の若手が働けるために何が必要なのか、自身の経験を踏まえ提言したい。

勤務体制などハード面の充実も重要だが、"仕事が楽しい""やりがいがある"と感じられることは、働けるための非常に強い動機となる。しかし制約を抱えながらの研修で"仕事が楽しい"と感じるには、周囲のサポートが必要である。

具体的には、まず"楽しい"と感じる仕事を見つける機会を与えることである。"楽しい"と感じることは人それぞれであり、様々な仕事を通じて自分で見つけるものである。時間的な制約を理由に仕事の内容を制限することは、本人の"楽しい"を見つける機会を奪ってしまう。日当直や外来、カンファレンスへの参加/発表など医師として成長するために必要な機会に参加させること、参加できるように調整・指導することが重要である。

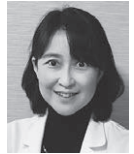
次に、本人が"楽しい"と感じることを伸ばし、"できること""得意なこと"にしていく手助けをすることである。自信を持ってできることが増えれば、仕事が楽しくなる。育児等で制約が多いならば、特定の仕事や分野に絞るなど工夫しながら続けさせ、成長させることが大切である。その際に時として、単に本人の希望を通すのではなく、育成する側から本人の特性や長期的なキャリアも考慮した提案をする必要がある。時間的な制約もあり、客観的に広い視野で自身のキャリアを考えることは難しく、育成する側が一步踏み込んで、本人の"楽しいこと"を中心にキャリアアップしていけるよう考えるとよいように思う。

上記のような育成には、コミュニケーションが必要不可欠である。多忙な業務のなか負担に感じることも多いかもしれないが、女性のみならず若手の育成や組織の活性化には重要なことである。また女性医師が増えれば、特別な支援は必要なくなるである。楽しく働ける女性医師が増え、最終的には性別に関わらず活躍できる未来のため、自身も頑張りたい。

【略歴】

2004年 3月 千葉大学医学部卒業
2012年 9月 千葉大学大学院医学薬学府研究科博士課程修了
2014年 4月 千葉大学医学部附属病院神経内科助教
2019年10月 現職

S-19-3 「断らない救急日本一?!」病院の働き方改革



○川本 未知

神戸市立医療センター中央市民病院 脳神経内科

当院は高度救命救急センターとして多くの救急患者を受け入れているが、地域の最終基幹病院として搬送を断ることは医療の破綻であるとの院内共通認識より、1~3次救急患者を選別することなく受け入れてきた。このような対応が評価され、2019年まで「救命救急センターランキング6年連続日本一」の評価を受ける一方、超過勤務200時間越えの医師もあり、メディアから「ブラック」の指摘も受けた。ER型で初療に当たる救急部は時間交代で長時間勤務は発生しにくい一方、入院後の診療に当たる専門診療科が夜間週末の対応に追われ長時間労働を余儀なくされていた。

これに対応するため、2018年より本格的な働き方改革に着手した。内科の取組では、当直医とオンコールで行っていた対応を各診療科とも休日当番を必須とし診療責任を明確にした。当初負担増との意見もあったが、当番医による主治医業務代行、他科や看護からのコンサルテーション対応により、主治医やオンコールの超過勤務が減少、均一化し、勤務のon-offが明確になるとともに診療の質も向上した。

2019年からは働き方改革検討委員会を立ち上げさらなる対応を開始。まず、当直明けのduty freeと12時までの帰宅を徹底した。チーム制主治医を取り入れた科もあるが、複数主治医性を基本とし帰りやすい状態を確保。また小児科、産婦人科では当直日に午後出勤するなどシフト制を導入。これらにより、「午前中に帰る文化」、当番医に「頼みやすい文化」が院内に浸透。またクラーク業務の拡大、各科専属秘書の配置、各種委員会の開催時間の見直しを病院が主導。これにより専攻医クラスでも月80時間を超える超過勤務は残存するものの少数派となった。遅れていた病児保育の導入、夜間保育の導入、ベビーシッター料金補助も開始。育児、介護中の時短も45分単位でのフレキシブルな取得可能とした。このような文化が浸透したことで、男性医師の育児休暇取得も増加した。2020年のコロナ禍は過酷な勤務を生み出した一方でWEB会議の導入やリモートカルテ閲覧など働き方の変革は加速した。全科参加のコビッド診療チームや感染症科支援体制など科を超えた協力体制は、コロナ後にも生かされていくものと信じている。院内感染のため「断らない」救急を維持できなかった時期もあったが、コロナもコロナ以外も搬送先のない患者を受けつつも働き方改革を進めており、今後の課題を含めて紹介したい。

【略歴】

平成元年 京都大学医学部卒業
平成9年 神戸市立中央市民病院神経内科副医長
平成15年 神戸市立中央市民病院神経内科医長
平成15-23年 同 感染症科副部長兼務
平成24年 神戸市立医療センター中央市民病院神経内科医長
令和2年 同 脳神経内科部長、働き方改革検討委員会(女性医師担当)

所属学会等 日本神経学会
日本脳卒中学会
日本神経感染症学会
日本神経免疫学会
日本臨床神経生理学会
日本てんかん学会
日本内科学会
International Parkinson and Movement Disorder Society 等
神経内科専門医・指導医 脳卒中専門医・指導医
認定内科医・総合内科専門医・指導医 臨床研修指導医

シンポジウム 19

公募 Jp

5月20日(木) 8:00~9:30

第11会場(国立京都国際会館 1F Room 157)

20
日

S-19-4 女性医師のキャリアアップのために



○木戸 道子

日本赤十字社医療センター 産婦人科

「医師の働き方改革に関する検討会」でとりまとめられた「医師の労働時間短縮に向けた緊急的な取組」の項目のひとつに「女性医師等に対する支援」が挙げられている。「女性医師」の価値観と生活環境はひとそれぞれで多様であるが、女性の場合にはキャリアを築く時期に妊娠出産などのライフイベントが重なり、働き方を変えることを余儀なくされることが少なくない。その支援策としてこれまで院内保育所設置や当直免除、短時間勤務などの勤務緩和が進められてきた。しかし、長く現場を離れてから復帰するのはそう簡単なことではなく、できるだけ離職しないことが大切である。勤務緩和で時間的制約があることで、責任ある対応ができないと見なされ、メイン業務からはずされてしまい、いわゆる「マミートラック」に留まってしまうリスクがある。女性医師本人も、できるだけ責任が軽く時間拘束の少ない業務のほうが家庭と両立しやすいと思いがちであり、せっかく自分が有している能力を発揮できる可能性を狭めてしまう傾向がある。少子高齢化で人材に限られるなか、一人一人が能力をじゅうぶん発揮できないことは本人のみならず社会にも大きな損失となる。

また、管理職が女性医師に時間の都合が付きやすく責任の少ない業務だけを与えて早く帰宅できるように配慮してあげるのは本当の意味で「親切」といえるだろうか? リーダーに求められるのは、性別に関わらず本人の特性や能力を見極め、個々の状況に応じてチャレンジできる目標やチャンスを与えること、メンバーそれぞれの自己肯定感と組織へのエンゲージメントを高め、組織全体のパフォーマンスを上げることである。「女性の活躍推進」の観点からは、指導的立場や管理職となる女性医師を増やしていくことが求められるが、その一方、支援を盾に「ぶら下がり型権利主張」がときにみられ、勤務緩和をカバーする側の負担感や不公平感が働きにくさにつながるなどの問題も生じている。平等な機会の提供とともに貢献に応じた公平な評価がされることが重要である。

医師の働き方改革においては時間外労働の上限規制に目が向きがちであるが、こうした組織のマネジメントや業務改革こそがより重要である。当日は女性医師のキャリアアップのための具体的なソリューションについて、現場の事例および行動経済学の視点から提言したい。

【略歴】

1988年 東京大学医学部医学科卒業
東京大学医学部附属病院分院産婦人科入局
同年10月 長野赤十字病院産婦人科
1991年 東京大学医科学研究所細胞遺伝学研究室
1995年 東京大学大学院医学系研究科卒業 博士(医学)
1996年 東京大学医学部附属病院分院産婦人科助手
2002年 日本赤十字社医療センター産婦人科
現在 第一産婦人科 部長
【専門医等】
日本産科婦人科学会専門医・指導医、日本女性医学学会女性ヘルスケア専門医・指導医
【役職等】
厚生労働省社会保障審議会医療部会委員、医道審議会医師分科会委員
医道審議会医師分科会医師臨床研修部会委員
医療勤務環境改善マネジメントシステムに基づく医療機関の取組に対する支援の充実を図るための調査・研究委員会委員
日本医師会医師の働き方検討委員会委員
日本産科婦人科学会サステナブル医療体制確立委員会委員

Cutting-edge advances in NMOSD and MOG-related disorders

Chairs : Jin Nakahara

Department of Neurology, Keio University
School of Medicine

Chihiro Fujii

Department of Neurology, University
Hospital Kyoto Prefectural University of
Medicine

《Objective》

Since early 2000s, anti-AQP4 antibodies and anti-MOG antibodies have emerged as specific biomarkers for "seropositive" and "seronegative" NMOSD, respectively. Nowadays, several clinical phenotypes have also been shown to be associated with the latter antibodies, segregating "MOG-related disorders". This symposium aims to share and discuss the information about cutting-edge advances in NMOSD and MOG-related disorders, with respect to both treatment and research.

S-20-1 Molecular pathology of AQP4-NMOSD

○ Masato Yasui

Department of Pharmacology, Keio
University School of medicine, Japan

Aquaporin-4 (AQP4) is the main water channel in mammalian brain, which is distributed with highest density in the perivascular and subpial astrocyte end-feet. AQP4 has been implicated in several neurologic conditions, such as brain edema, seizure and several neurodegenerative diseases. Interestingly, AQP4 has been identified as a target antigen of autoimmune attack in neuromyelitis optica (NMO). NMO is characterized by extensive necrotic lesions preferentially involving the optic nerves and spinal cord. However, previous *in vivo* experimental models injecting human anti-AQP4 antibodies only resulted in mild spinal cord lesions compared to NMO autopsied cases. Here we generated high affinity anti-AQP4 monoclonal antibodies that recognize the extracellular domains of rodent AQP4. We have observed the antigen-antibody interaction at a single molecular level by a high speed atomic-force microscopy (AFM). Our AFM analyses revealed that antibody bivalency stabilize binding on AQP4 assembly. Furthermore, we presented evidence that antibodies walk and cluster on AQP4 array surface, suggesting that they will enhance the complement activation.

By injecting the monoclonal antibodies against rat AQP4, we have established a severe experimental NMO rat model with highly clinical exacerbation and extensive tissue destructive lesions typically observed in NMO patients.

Taken together, our data suggest that the pathogenic antibodies could induce immune mediated astrogliopathy with mobilized neutrophils, resulted in early lesion expansion of NMO lesion with vacuolation and other tissue damages.

【Curriculum Vitae】

Education

1989 Medical License (M.D.), Graduated from School of Medicine,
Keio University (Tokyo, Japan)
1997 Doctor of Philosophy (Ph. D.) at the Karolinska Institute
(Stockholm, Sweden).

Clinical Training

1989-1992 Clinical Resident of Pediatrics St. Luke's International
Hospital, Tokyo, Japan
1992 Clinical Fellow of Neonatology Tokyo Women's Medical
University, Tokyo, Japan

Research Training

1993-1997 Postgraduate Student, Dept. of Woman and Child
Health, Pediatric Unit, Karolinska Institute, Stockholm,
Sweden
1997-2000 Postdoctoral Research Fellow, Dept. of Biological
Chemistry, Johns Hopkins Univ. School of Medicine,
Baltimore, USA

Academic Positions

2001-2006 Assistant Professor, Dept. of Pediatrics and Biological
Chemistry, Johns Hopkins School of Medicine,
Baltimore, Maryland, USA
2006- Professor and Chair, Department of Pharmacology Keio
University School of Medicine, Tokyo Japan
2018- Director, Keio Global Research Institute, Keio University,
Tokyo Japan

シンポジウム 20

配信 En

5月20日(木) 16:15 ~ 18:15

第01会場(国立京都国際会館 1F Main Hall)

20
日

S-20-2 Epidemiology of neuromyelitis optica spectrum disorder



○ Noriko Isobe

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

In Japan, nationwide survey for multiple sclerosis (MS) has regularly been conducted since 1972, and the past 4 surveys conducted before the discovery of aquaporin 4 (AQP4) antibody. We investigated the epidemiological characteristics of MS and neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) in Japan at the same time through the 5th nationwide survey for the patients who had seen at the selected facilities during 2017. In the survey with high response rates, estimated number of MS and NMOSD patients combined was 24,118, which is more than 10-fold higher than that (2,280) of the 1st survey in 1972. The crude prevalence for MS and NMOSD was 19.6/100,000 population (14.3 for MS and 5.3 for NMOSD). In NMOSD, male to female ratio was 1:4.4 and the onset age (median [interquartile range]) was 44 [33-55] years old. No correlation was observed between latitude and NMOSD prevalence. The proportions of NMOSD patients with AQP4 antibody and longitudinally extensive spinal cord lesion were 89.1% and 59.5%, respectively. The NMOSD patients with AQP4 antibody demonstrated higher disability and older age at onset than those without AQP4 antibody ($p = 0.031$ and 3.9×10^{-9} , respectively).

Compared to other epidemiological surveys conducted worldwide, the prevalence of NMOSD in Japan was the second highest following that in Martinique (10/100,000 population). The current survey in Japan was the first conducted after establishment of NMOSD diagnostic criteria that include AQP4 antibody. In the following surveys, it will be revealed whether the NMOSD prevalence and disease course are changing in Japan.

[Curriculum Vitae]

Education

2003 M. D., Kyushu University, Japan
2010 Ph. D., Kyushu University, Japan (Prof. Dr. Jun-ichi Kira)

Professional Experience

2003 Resident, Kyushu University & Saiseikai Fukuoka General Hospital
2007 Medical staff/Postgraduate/Teaching assistant
Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University
2010 Postdoctoral Fellow/Specialist
Multiple Sclerosis Genetics Group, Department of Neurology, University of California, San Francisco, School of Medicine
2017 Associate Professor,
Department of Neurological Therapeutics, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University
2020 Research Associate Professor,
Department of Neurology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University
2021 Professor,
Department of Neurology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

Board certification

Fellow of the Japanese Society of International Medicine (FJSIM)
Board Certified Member of the Japanese Society of Neurology

S-20-3 Treatment of AQP4-IgG-positive NMOSD

○ Kazuo Fujihara^{1,2}

¹ Department of Multiple Sclerosis

Therapeutics, Fukushima Medical University School of Medicine, Japan, ² Multiple Sclerosis & Neuromyelitis Optica Center, Southern TOHOKU Research Institute for Neuroscience, Japan

Neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) is an autoimmune disease of the CNS that primarily affects the optic nerves and spinal cord. Most patients have autoantibodies against aquaporin-4 (AQP4) water channel expressed on the end-feet of astrocytes. Severe immune-mediated attacks can quickly lead to blindness and paralysis if undiagnosed and untreated. The international diagnostic criteria of NMOSD (2015) have facilitated early diagnosis of the disease which allows for early initiation of therapy. Some of disease modifying drugs for multiple sclerosis are inefficacious and various immunosuppressive drugs have been used to prevent relapse in AQP4-IgG-positive NMOSD. Recently the results of the randomized controlled trials of four monoclonal antibodies (anti-C5, anti-IL-6R, anti-CD19, and anti-CD20) in AQP4-IgG-positive NMOSD cases were reported and they are expected to change the therapeutic landscape for the patients in different ways. Efficacy, safety, tolerability, and practical considerations, including potential cost, differ for each drug and might affect the rate of use in the real-world populations of the patients. In this presentation, the therapeutic issues and evidence of AQP4-IgG-positive NMOSD will be reviewed and the challenges that lie ahead will be discussed.

[Curriculum Vitae]

Kazuo Fujihara, M.D. is Professor, Department of Multiple Sclerosis Therapeutics, Fukushima Medical University School of Medicine, and Director, Multiple Sclerosis & Neuromyelitis Optica Center, Southern TOHOKU Research Institute for Neuroscience (STRINS), Koriyama, Japan. He is currently serving as President (2018~) of Pan-Asian Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (PACTRIMS), and President (2019~) of Japanese Society for Neuroimmunology (JSNI).

シンポジウム 20

配信 En

5月20日 (木) 16:15 ~ 18:15

第01会場(国立京都国際会館 1F Main Hall)

20
日

S-20-4 Pathology of MOG-RD



○ Yoshiki Takai¹, Tatsuro Misu¹,
Kazuo Fujihara^{1,2},
Masashi Aoki¹

¹ Department of Neurology, Tohoku University School of Medicine, Japan, ² Department of multiple sclerosis therapeutics, Fukushima Medical University School of Medicine

Myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) is expressed on the outermost layer of myelin sheath in the central nervous system. Conformation-sensitive antibodies against MOG are detectable in some patients with optic neuritis, acute myelitis, neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD), acute or multiphasic disseminated encephalomyelitis (ADEM/MDEM), brainstem/cerebral cortical encephalitis, etc, but are rarely detected in those with prototypic multiple sclerosis (MS). However, the neuropathological features of MOG antibody-associated disease (MOGAD), especially the difference from those of MS, had not been clarified.

We and others recently conducted histopathological analyses of MOGAD and revealed that the lesions were principally inflammatory demyelination without astrocyte destruction, characterized by ADEM-like perivenous demyelination and the fusion pattern localized in both the white and gray matters, but not by MS-like radially expanding confluent demyelination. We also found that one-third of the demyelinating plaques in MOGAD showed that loss of MOG staining was larger than those of other myelin proteins, suggesting a MOG-targeted pathology in the disease. Perivascular cuffings were mainly consisted of macrophages and T cells with CD4-dominancy, which is also different from CD8+ T cell-dominant inflammation in MS. Meanwhile the pathogenetic contribution of complements in MOGAD is still under debate, as the reported results have been inconsistent.

The pathological features in MOGAD are clearly different from MS and NMOSD with aquaporin 4-IgG, suggesting that MOGAD is an independent autoimmune demyelinating disease entity. Further research is needed to clarify the exact mechanism of demyelination and how the pathophysiology affects the clinical phenotype and disability in MOGAD.

[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, Japan.
2013 Lecturer, Tohoku Medical Megabank Organization, Sendai, Japan.
2013-2014 Research Assistant, Department of Neurology, Tohoku University Hospital, Sendai, Japan.
2014-2019 Clinical fellow, Department of Neurology, Tohoku University Hospital, Sendai, Japan.
2020-pres Research associate, Department of Neurology, Tohoku University Hospital, Sendai, Japan.

S-20-5 Treatment strategy for MOGAD



○ Sung Min Kim

Department of Neurology, Seoul National University Hospital, Korea

An inflammatory demyelinating disease of the central nervous system with an antibody against myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG-IgG) is now accepted as a discrete disease category of MOG-IgG associated disorder (MOGAD). Though most patients with MOG-EM can manifest as either optic neuritis, myelitis, or acute disseminated encephalomyelitis, recent studies also suggested that patients with MOGAD can manifest with a more wide range of symptoms and signs. Just as the clinical presentation of MOGAD varies, its prognosis and response to treatment can also be diverse. In this session, we will discuss the currently available treatment strategies also their limitations, depending on the diverse clinical situations of MOGAD.

[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 a director of the international committees of the Korean Society of Neuroimmunology and also a scientific committee of the Korean Society of Intraoperative Neurophysiological Monitoring.

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, and optic neuritis. 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.

シン
ポ
ジ
ウ
ム

シンポジウム 21

配信 En

5月20日 (木) 16:15 ~ 18:15

第07会場(国立京都国際会館 1F Room D)

20
日Novel molecular target drugs for MG:
How should we use them?

Chairs : Hiroyuki Murai

International University of Health and
Welfare

Shigeaki Suzuki

Department of Neurology, Keio University
School of Medicine

《Objective》

Treatment for myasthenia gravis (MG) is drastically changing. High dose and long-term steroid administration is no longer recommended. Instead, early fast-acting treatment using immunoglobulin and/or plasmapheresis has been utilized widely. Recently, molecular targeted drugs have emerged and changing the scene of the MG treatment. In this symposium, we would like to discuss over these new medicines such as complement inhibitors, FcRn inhibitors and B-cell antibodies. Debate on economic issue will also be planned since these drugs are very expensive and could be a big burden to the society.

S-21-1 Treatment of
Myasthenia Gravis
using complement
inhibitors○ Angela Genge^{1,2}¹ McGill University, Canada, ² Montreal Neurological
Institute and Hospital, Canada

Myasthenia Gravis is an antibody mediated disorder of the neuromuscular junction. 85% of patients have antibodies to the acetylcholine receptor. These antibodies are typically IgG1 and IgG3 and in addition to causing destruction of the acetylcholine receptors they also trigger the complement pathway which leads to destruction of the post synaptic membrane complex. Tremendous breakthroughs led by the REGAIN study and the approval of eculizumab for the treatment of refractory myasthenia gravis internationally has dramatically improved the outcomes of patients with moderately severe to severe myasthenia gravis. This talk will cover the pathophysiology and the new treatment paradigms for myasthenia gravis.

[Curriculum Vitae]

Dr Angela Genge has served as the Executive Director of the Clinical Research Unit at the Montreal Neurological Institute and Hospital since 2004 and Director of its ALS clinic since 1998. Under her direction, the Clinical Research Unit has evolved to contain a first-of-its-kind Phase 1 Unit dedicated to neurological diseases, as well as an ALS Global Center of Excellence and the ERADICATE Network both of which will fuel the drug discovery pipeline and accelerate the development of new therapies for rare and terminal neurological diseases.

Dr Genge specializes in Clinical Trial Design and Development for rare neurological conditions with a particular emphasis on ALS/MND. Through this, she has come to act as the Global Principle Investigator for AL-S Pharma and Scientific Director of CATALIS Quebec and Chief Medical Officer for QurAlis, as well as previously acting as the Distinguished Clinical Investigator for Novartis Global.

Throughout her career, Dr Genge has received numerous awards due to her work and her patients. Most recently, this has included the 2018 Forbes Norris Award, the DIVA of Distinction Award, the YMCA Woman of the Year Award and the Governor General Diamond Jubilee Award.

シン
ポ
ジ
ウ
ム

シンポジウム 21

配信 En

5月20日 (木) 16:15 ~ 18:15

第07会場(国立京都国際会館 1F Room D)

20
日シン
ポ
ジ
ウ
ム

S-21-2 Treatment for MG using FcRn inhibitor



○ Akiyuki Uzawa

Graduate School of Medicine, Chiba University, Japan

Myasthenia gravis (MG) is an autoimmune-mediated inflammatory disease that affects the neuromuscular junction. Autoantibodies against the nicotinic acetylcholine receptor (AChR), muscle-specific kinase (MuSK), or other components of the neuromuscular junction are of major importance in the pathogenesis of MG. Although steroids, immunosuppressive agents, thymectomy, plasmapheresis, high-dose intravenous immunoglobulin, intravenous methylprednisolone, and cholinesterase inhibitors are used as conventional MG therapies, alternative therapeutic options are needed because the existing treatments cannot always achieve the treatment goal (i.e., minimal manifestation or better status) of patients with MG. Recently, treatment for MG has changed drastically with the emergence of molecular targeted drugs. A novel treatment, using a neonatal Fc receptor (FcRn) inhibitor, has attracted attention in the field of autoantibody-mediated disorders, including MG. The main function of FcRn is to salvage IgG from lysosomal degradation through intracellular recycling; FcRn inhibition causes IgG catabolism, resulting in reduced total IgG levels, including those of pathogenic autoantibodies. For the treatment of MG, it is important to prepare a strategy that is aimed toward minimal manifestation or better status. In this symposium, I would like to discuss the use of FcRn inhibitors, the latest treatment method for MG.

[Curriculum Vitae]

EDUCATION

1997-2003 M.D., School of Medicine, Ryukyu University
2008-2012 Ph.D. in Neurology, Graduate School of Medicine, Chiba University

CAREER

2003-2005 Department of Neurology, Chiba University Hospital
2005-2006 Department of Neurology, Chiba Municipal Aoba Hospital
2006-2007 Department of Neurology, Chiba Rosai Hospital
2007-2008 Department of Neurology, Matsudo Municipal Hospital
2008-2012 Department of Neurology, Chiba University Hospital
2012 to present Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Chiba University

SPECIALITY

Neuroimmunology (myasthenia gravis; multiple sclerosis; neuromyelitis optica)

AWARDS

2018 Best Oral Presentation Award, Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology
2012 Asian Oceanian Congress of Neurology, Young Investigator Encouragement

S-21-3 Treatment for myasthenia gravis using B-cell antibodies



○ Shingo Konno

Department of Neurology, Toho University Faculty of Medicine, Japan

Myasthenia gravis (MG) is an autoimmune neuromuscular disorder and is mediated by autoantibodies to the acetylcholine receptor (AChR) or muscle-specific tyrosine kinase (MuSK). MG is treated medically with small doses of oral corticosteroids and immunosuppressive drugs for mild cases, while intravenous immunoglobulin and plasmapheresis therapy are required for moderate and more severe cases. Eculizumab, a complement component C5 inhibitor, has been approved for refractory cases. Currently, a number of clinical trials are underway to evaluate the efficacy of targeted agents against molecules critical in the pathogenesis of MG. Here, I describe the therapeutic effects of B-cell-targeted agents for MG.

Since the pathogenic autoantibodies are produced in a T-cell-dependent manner by B-cells and plasma cells, controlling or eliminating the B cells can improve MG symptoms. Rituximab and inebilizumab are the most promising candidates for MG therapy. Rituximab is a human-mouse chimeric monoclonal antibody against the cluster of differentiation (CD) 20, which is found on the surface of pre-B cells to plasmablasts during the development of the B cell lineage. It binds to this protein to trigger cell death. Recently, the efficacy of rituximab has been reported in prospective placebo-controlled studies on anti-MuSK-antibody-positive MG. For anti-AChR-antibody-positive MG, a phase III randomized trial is underway to evaluate the efficacy of rituximab in new patients based on the results of a retrospective study that showed the efficacy of rituximab in patients within one year of disease onset.

Inebilizumab is a humanized monoclonal antibody against the CD19 molecule expressed on pro-B-cells, plasmablasts, and some plasma cells and is capable of damaging and depleting these cells. It has been approved by the U.S. FDA for the neuromyelitis optica spectrum disease. A randomized phase III study for anti-AChR- and MuSK-antibody-positive MG is also ongoing.

[Curriculum Vitae]

Education

Toho University Faculty of Medicine School of Medicine, 1994-2001, MD
Toho University Graduate School of Medicine, 2003-2007, PhD

Current Post

Assistant Professor, Department of Neurology, Toho University Faculty of Medicine, 2016-present

Past Post

Visiting Researcher, Sidney Kimmel Medical College of Thomas Jefferson University, 2015-2016
Assistant, Department of Neurology, Toho University Faculty of Medicine, 2007-2014

シンポジウム 21

配信 En

5月20日 (木) 16:15 ~ 18:15

第07会場(国立京都国際会館 1F Room D)

20
日

S-21-4 Novel molecular target drugs for MG: How should we use them?

○ Jason L. Crowell^{1,2}¹Neurologist, Beth Israel Deaconess Medical Center,²Jerome H. Grossman M.D. Graduate Fellow, Harvard Kennedy School

We are witnessing rapid advances in the treatment of myasthenia gravis, with the development of novel drugs with various mechanisms, including complement inhibition, B-cell modulation and FcRN inhibition. We cannot predict exactly to what extent and under what conditions these drugs will ultimately be utilized in Japan and the US, but we know that the five factors that significantly influence prescribing practices are efficacy, safety, tolerability, convenience and cost. So far, these drugs appear to be efficacious, safe and well-tolerated. There are differences in the convenience of administration for many of these drugs, even within the same class. With few exceptions (e.g. eculizumab), the costs for novel therapies remains to be determined, both in the US and Japan. The economic impact of these drugs will depend in large part on where they are ultimately priced. Value-based price assessments, wherein drugs' prices are set commensurate with the clinical benefits and externalities they provide, are increasingly influential in the US, and any value-based assessments of these new drugs may also impact their prices. The economic impact will also depend on for whom they are felt to be most suitable. We estimate, based on limited information, that perhaps 20-35% of patients with generalized myasthenia gravis will turn out to be reasonable candidates for these novel therapies, when considering disease severity, disease instability, poor response or tolerability to prior treatments and comorbidities. The novel treatments will probably be used as rescue or bridge therapy, of limited duration, and, in such a role, compete with IVIG or plasma exchange. We doubt they will be used often as maintenance therapy, especially if priced aggressively. We will discuss these considerations, while also highlighting how drug pricing and drug access differ in the US and Japan.

[Curriculum Vitae]

Dr. Jason Crowell is a Jerome H. Grossman Graduate Fellow in Healthcare Policy at the Harvard Kennedy School and a neurologist at Beth Israel Deaconess Medical Center in Boston, Massachusetts. He completed his residency training at the University of Virginia, where he served as chief resident, followed by a 2-year clinical fellowship in movement disorders at the University of Alabama-Birmingham. In 2020, he completed an internship at the Institute for Clinical and Economic Review, a Boston-based nonprofit organization performing cost-effectiveness analyses of prescription drugs and other health technologies. Dr. Crowell has published on prescription drug pricing in *Continuum* and *Muscle & Nerve* and recently spoke on the topic at the American Academy of Neurology's 2020 Fall Conference.

シンポジウム 22

公募 Jp

5月20日(木) 16:15 ~ 18:15

第08会場(国立京都国際会館 1F Room E)

「基礎～臨床、学会横断シンポジウム」
基礎の学会では今何が熱いか？

座長：下畑 享良 岐阜大学大学院医学系研究科脳神経内科
 勝野 雅央 名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学

＜ねらい＞

この企画は、日本神経学会将来構想委員会が企画して、今年で第3回目になります。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。今年度は、「何が今一番熱いか？」と題して各領域で最もホットなトピックスをお話し頂きます。(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-22-1 基礎研究で今熱いトピックス 日本神経学会将来構想委員会から



○勝野 雅央

名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科学

近年、神経変性疾患をはじめとする神経難病に対して根本的治療法の開発と実用化が急速に進んでいる。それを支えているのは病態の根幹にかかわる病態の解明、病因分子に作用する核酸医薬や化合物の開発、早期診断や病勢把握のためのバイオマーカーの開発および臨床試験を支えるレジストリや人材育成などである。中でも病態解明については、次世代シーケンサーによる原因遺伝子の同定、全ゲノム解析による関連遺伝子の同定、マウスモデルやiPS細胞を用いた分子機構の解明が飛躍的に進んでいる。例えば、筋萎縮性側索硬化症については、すでに30を超える原因遺伝子が同定され、SOD1遺伝子変異を原因とする家族性ALSに対する核酸医薬の治療が進んでいる。ALSの大多数を占める孤発性ALSについても、RNA代謝・オートファジー・細胞骨格・細胞内輸送などの異常が病態に関わっていることが明らかとなっており、それらを標的とした治療法の開発も進んでいる。バイオマーカーについては画像・体液マーカーを中心に開発が進んでおり、とくに神経変性の程度を反映すると考えられているニューロフィラメントLについては多くの神経変性疾患において測定が進み、早期診断、進行把握や治療薬の効果判定にも生かされている。レジストリについては希少疾患を対象としたものと、発症前のハイリスク者（とくに遺伝子変異の保因者）を対象としたものが構築され、中でも脊髄性筋萎縮症については発症前治療が実現している。本講演では脳神経内科領域における病態・治療研究の進展について、具体的な例を挙げて解説する。

【略歴】

1995年名古屋大学医学部を卒業し、名古屋第二赤十字病院にて臨床研修。2003年名古屋大学大学院医学系研究科を修了した後、同客員研究員を経て2006年から名古屋大学高等研究院特任講師、2012年12月から名古屋大学大学院医学系研究科神経内科・准教授、2015年7月から現職。名古屋大学メディカルイノベーション推進室長と卓越大学院プログラムコーディネーターを兼任。主に運動ニューロン疾患・パーキンソン病・レビー小体型認知症の病態・治療研究を行っている。2009年日本学術振興会賞、2014年日本神経学会賞、2020年文部科学大臣表彰受賞。

20
日シン
ポ
ジ
ウ
ム

シンポジウム 22

公募 Jp

5月20日(木) 16:15 ~ 18:15

第08会場(国立京都国際会館 1F Room E)

20
日

S-22-2 今からでも遅くない！—基礎神経科学研究のすゝめ

○柚崎 通介

慶應義塾大学医学部生理学



私自身が臨床医として脳神経内科疾患患者さんと出会った30数年前とは大きく異なり、現在では多くの疾患の原因が解き明かされつつあります。その一方で、病態の本質的な過程に作用するdisease modifying therapyはまだ限られていることも現状です。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極めて重要です。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stransレーショナル(rTR)研究も大切です。TRとrTRのサイクルをきちんと回していくためには、基礎研究者と臨床現場で働く脳神経内科医ががっぷりと組んで研究を進めていく必要があります。このためにはどうすればいいのでしょうか？

一方、game changerと言われるような新しい発見は、疾患別にTRとrTRのサイクルを回していくだけではなかなか生まれてきません。神経疾患のみでなく、精神疾患や他の臓器の疾患を横断的にとらえることによって共通原理を追究することは極めて重要です。例えば、興奮性・抑制性シナプスの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みられます。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。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あり、基礎研究の醍醐味の一つだと思います。

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このような基礎研究の魅力についてお話しさせていただきます。

【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勤務
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 HFSP長期海外研究員・米国ロッシュ分子生物学研究所
1995-2003年 米国セントジュード小児研究病院・発達神経生物学部 助教授・准教授
2003年- 現職
所属学会：日本生理学会、日本神経科学学会、Society for Neuroscience
専門分野：神経科学(シナプス可塑性・シナプス形成と除去機構)
受賞歴：
2005年 北里賞
2012年 時利彦賞
2013年 文部科学大臣表彰(科学技術賞)
公職・その他：
生理学研究所(運営会議委員、日米科学技術協力事業研究計画委員)
日本学術会議(連携委員、神経科学分科会副委員長)
文部科学省(若手科学者賞審査部会委員、脳科学委員会作業部会委員)
日本医療研究開発機構(脳科学研究戦略推進プログラムPS)
日本生理学会評議員・日本神経科学学会会長
Editorial board: Cerebellum, Frontiers in Molecular Neuroscience, European Journal of Neuroscience, Neuroscience Research, Journal of Physiology

S-22-3 基礎研究の魅力 日本神経化学会理事長から

○小泉 修^{1,2}¹山梨大学 院医 薬理、²山梨大学 GLIA センター

今、神経化学領域の基礎研究は非常に熱くなってきている。これまで想像でしかなかった現象が実際に見え、また神経活動を電気的にも化学的にも操作することが可能となった。さらに、神経細胞でない「グリア細胞」が各種神経変性疾患の分子病態に果たす役割が次々に明らかとされている。このような状況ではあるが、残念ながら本分野で研究をゴリゴリ行う神経内科医領域の研究者はあまり増えていない、というか減っている。しかし、神経細胞の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える。脳は今でも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、前述したように、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ている。「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られるが、基礎医学研究をする人は増えない。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、が主であると思う。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つ。日本神経化学会の現状説明しながら、基礎研究の大きな可能性、神経内科医にとって如何に魅力的であるかについて述べたいと思う。特に日本神経化学会は、グリア細胞研究のメッカである。神経変性疾患とグリア細胞異常は、現在の脳科学で最も熱い分野の一つであると言える。本シンポジウムでは、特にグリアと神経変性疾患を例にとって、神経内科領域を神経化学することの魅力を述べる。

【略歴】

1992年 九州大学大学院薬学研究科博士課程 修了
1992年 (財)ヒューマンサイエンス財団 博士研究員
1995年 厚生省入省 厚生技官
1996年 (英)ケンブリッジ大学 博士研究員
1999年 国立医薬品食品衛生研究所、研究員、主任研究官、室長
2007年 山梨大学医学部薬理学講座 教授
2017年 同 副医学部長、大学院基礎医学系長 併任
2019-2021年 日本神経化学会 理事長

シンポジウム 22

公募 Jp

5月20日 (木) 16:15 ~ 18:15

第08会場(国立京都国際会館 1F Room E)

20
日S-22-4 若手の神経学会員の皆様
へのメッセージ：神経病
理学会から

○柿田 明美

新潟大学脳研究所病理学分野

そもそも病理学は臨床か基礎か？まあこんな仕分けはどうでも良い。しかしながら、このナイーブな問いかけは、はからずも神経病理学の立ち位置と魅力を絶妙に表している、そんな気も致します。

神経病理学は、剖検や生検によって得られた組織を顕鏡し診断を行います。脳病変の特徴を捉え、空間的広がりを観察することが得意です。一方、苦手なことがあります。時間依存的変化を見ることです。これについては、臨床症状の経時的観察や、バイオマーカーやMRI/PETによるデータの推移が、貴重な情報となります。お互いの情報を付き合わせて議論する：臨床病理検討会は、若手、いやベテランの臨床医にとっても貴重な生涯学習の機会となります。病理担当医（神経学会員もたくさんおられます）も多くのことは患者さんから学びます。ひとりひとりの組織像から何を学びとれるのかは、病理担当医のトレーニングと経験次第です。神経病理学を勉強してみませんか？日本神経病理学会では認定医制度をはじめました。全国どこでも、臨床神経病理学のスペシャリスト：認定医の活躍が求められています。神経学会員からも多くの認定医が生まれることを期待しています。

神経病理学は、研究面においては、病巣組織そのものに直接アプローチできることが最大の魅力だと思います。ブレインバンク：それはこうした研究リソースを適切に保存し医学研究使用に供するための拠点です。日本神経病理学会が中心となり、オールジャパンでのブレインバンクネットワーク事業が活動しています。これは病理解剖にご理解を賜ったご遺族様やご本人様の篤志があつて初めて可能です。神経学会員の皆様は自然に得心頂けることと思います。これができるのはアジアでは本邦のみ。欧米のバンクにはない、緻密な臨床病病情報と質を保証します。昨年、アルツハイマー病剖検脳組織を材料にsnRNAseqによるプロファイリングに成功致しました。非翻訳領域のくり返し配列の長さやRNA翻訳が神経疾患発症の原因となるデータも蓄積されています。神経病理学を研究に取り入れてみませんか？臨床現場で抱いた疑問や仮説を検証する手段として、神経病理学は身近な学問領域でしょう。臨床、病理、基礎研究、企業が一緒に課題に取組み、患者さんのために世界に知見を発信する、そんなアカデミックな活動も魅力的ではないでしょうか。

【略歴】

1989年	新潟大学医学部 卒業
1993年	新潟大学大学院医学研究科 博士課程修了
1995年	新潟大学脳研究所 助手・病理学分野
1997-1999年	コロンビア大学医学部(米国・NY市) ポスドク (文部省在外研究員)
2000年	新潟大学脳研究所 准教授・脳疾患解析センター
2011年	新潟大学脳研究所 教授・病理学分野 (兼)新潟大学大学院医学総合研究科 教授
2020年	一般社団法人 日本神経病理学会 理事長

シンポジウム 23

Jp

5月20日(木) 16:15 ~ 18:15

第09会場(国立京都国際会館 1F さくら)

20
日

新時代の脳卒中診療における脳神経内科医の役割

座長：長谷川泰弘 新百合ヶ丘総合病院脳卒中センター
 豊田 一則 国立研究開発法人国立循環器病研究センター

＜ねらい＞

国際疾病分類 (ICD) において60年以上の長きにわたり「循環器疾患」に分類されてきた脳血管障害は、ICD-11 (2018年6月公表)以降、「神経疾患(Diseases of the Nervous system)」のもとに分類され、「障害調整生命年、DALYs」を決定づける世界最大の疾患は「神経疾患」となった。またわが国では国民の健康寿命の延伸を図るべく制定された脳卒中循環器病対策基本法(2018年12月)に基づき、脳卒中診療体制の再構築が広範かつ急速に進みつつある。本シンポジウムでは、「近未来の医療提供体制下における脳神経内科医が担う役割」に焦点をあて、最新の知見をもとに各界のエキスパートによる議論を進め、講演・討議の後には、参加者が近未来の脳卒中診療における脳神経内科医の使命、役割について具体的なイメージや道標を描くことができることを目標とする。

後援：日本脳卒中学会 / 日本脳卒中協会

S-23-1 日本の脳卒中医療システムの近未来像、Neurologistに求められるもの



○橋本洋一郎、和田 邦泰
 熊本市市民病院 脳神経内科

脳卒中急性期医療に関してstroke unit、rt-PA静注療法、機械的血栓回収療法(mechanical thrombectomy: MT)の有効性が示されている。有効な治療法を必要な脳卒中患者に提供するために一次脳卒中センター(PSC)・血栓回収脳卒中センター(TSC)・包括的脳卒中センターCSCを含むシステムの再構築が全世界でおこなわれている。

脳卒中・循環器病対策基本法や脳卒中と循環器病克服5ヵ年計画で脳卒中診療が大きく変貌し始めている。脳卒中学会は2019年からPSCの認定、2020年にはPSCのコア施設(MTが24/7で可能)の委嘱を開始した。地域の医療資源の有効活用しつつ、脳卒中診療の均てん化と集約化が始まっている。

脳卒中センターにおける脳神経内科医の役割としては、地域住民への啓発、職員教育、発症予防・再発予防、院内や地域の診療体制構築(病院前救急、脳卒中ピラミッドにおける急性期病院同士の連携、急性期・回復期・維持期の連携)、救急対応、脳卒中中の内科的治療や血管内治療、脳卒中ユニットの管理、循環器内科とのブレイン・ハートチームの結成、リハビリテーション、患者教育などと広範囲にわたる。TIAを含む一過性の神経症状の対応も脳神経内科のスキルが大きく活かされる。

脳卒中は「専門性」と「時間との戦い」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。MTは適応症例には行うべき治療となったが、条件が揃えば24時間以内が適応になり得る。脳血栓回収療法実施医の資格を取得して脳卒中診療の最前線でも活躍してほしい。

JoinやSYNAPSE ZEROなどを使った遠隔医療(telestroke)を院内あるいは地域で構築してほしい。地域や病院の実情に応じて、「drip & ship」、「drip & stay」、「mothership」、「drip & drive」、「mobile stroke unit (MSU)」などを駆使して、脳卒中患者に適切な治療が提供できるようにする。MTの適応を決めるためにRAPID、PMA、Vitreaなどの画像解析システムの活用が専門施設で始まっている。非専門施設でもこれらの画像解析システムを使って、その結果によってMT可能な施設へ転送するということも必要になるであろう。

脳卒中診療ネットワークが構築できれば他の神経疾患診療の構築も比較的容易になる。新専門医制度を念頭に置きつつ、働き方改革や第8次医療計画が開始される2024年の脳卒中を含む神経疾患の診療提供体制の構築を皆でしっかり議論してはどうだろうか。

【略歴】

1981年 鹿児島大学医学部卒業、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、1993年 熊本市市民病院脳神経内科(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に短期留学)。
 日本脳卒中学会・日本頭痛学会・日本禁煙学会・日本栓子検出と治療学会・日本脳卒中協会・日本頭痛協会の理事。

シンポジウム 23

Jp

5月20日 (木) 16:15 ~ 18:15

第09会場(国立京都国際会館 1F さくら)

20
日シン
ポ
ジ
ウ
ムS-23-2 Stroke Care Unit/
Stroke Unitにおける脳
神経内科医の役割

○古賀 政利

国立循環器病研究センター 脳血管内科

Stroke Care Unit (SCU、脳卒中集中治療室)・Stroke Unit (SU、脳卒中専門病棟)は、脳卒中の特徴をよく理解している多職種診療チームにより脳卒中患者の診断、治療、リハビリテーションを行う病棟である。脳神経内科医には脳神経外科医、脳神経血管内治療医と協力して多職種診療チームを組織することが期待される。チームには医師、看護師、放射線部門、臨床検査部門、リハビリテーション部門、栄養部門、医療ソーシャルワーカー (MSW) が必要である。SCU/SUでの管理では脳神経内科医が得意とする、神経診察、超音波診断と内科的管理能力が大いに役立つ。SCU/SU入室前の救急場面からチーム診療を開始し、迅速な情報収集、NIH Stroke Scaleを使用した神経学的重症度評価、適切な頭部画像診断によって診断を行い、治療を開始する。超急性期の再灌流療法の適応を見極め、適応例への治療を遅らせない。血栓回収療法の適応となる主幹動脈閉塞の有無を適切に評価する。SCU/SUで出血性梗塞管理、脳卒中再発予防、肺炎や廃用症候群予防などを行い、死亡率低下、再発率低下、在院期間短縮、自宅退院率増加、日常生活動作とQOLの改善につなげることが重要である。脳卒中の病型診断に従って、再発を防ぐための抗血栓療法を開始する。嚥下チームを構成し、誤嚥性肺炎予防を行う。リハビリテーション科と協力して発症早期からリハビリテーションを開始する。血管危険因子の評価を行い、脳卒中治療ガイドラインに従った管理を開始する。医療ソーシャルワーカー (MSW) と協力して、本人・家族の希望、日常生活自立度、家族構成を考慮し、退院先を決定する。機能回復が期待できる場合は発症2ヶ月以内に回復期リハビリテーション病棟への転院を調整する。急性期脳卒中診療の質を維持・向上させるために医療の質評価指標を含めたデータベース構築を行う。発症3ヶ月後の日常生活自立度 (modified Rankin Scale) は脳卒中診療の重要な評価指標である。長期的な転帰の視点にたち、回復期、維持期、在宅の医療・介護施設と連携して継続的な再発予防と再発時の緊急受け入れ体制の構築を行う。

【略歴】

学歴 平成6年 広島大学医学部医学科卒業
職歴
平成 6年～ 聖マリアンナ病院、九州医療センター、九州大学病院 研修医
平成 9年～ 国立循環器病研究センター内科脳血管部門 レジデント
平成13年～ 九州大学病院(病態機能内科学) 医員
平成14年～ National Stroke Research Institute (Melbourne, Australia) 研究員
平成17年～ 福岡東医療センター脳血管内科/リハビリテーション科 医長
平成19年～ 国立循環器病研究センター脳血管内科 医師
平成22年～ 国立循環器病研究センター脳卒中集中治療科 医長
平成30年～ 国立循環器病研究センター脳血管内科 部長 現在に至る
令和 2年～ 広島大学大学院歯薬保健学研究院心臓血管生理学客員教授兼任
専門分野 急性期脳血管障害、脳神経超音波

S-23-3 院内発症脳卒中と
in-hospital stroke action
team (iSAT) の形成○伊佐早健司、長谷川泰弘、
山野 嘉久

聖マリアンナ医科大学病院 脳神経内科

脳卒中は寝たきり原因の1位、死亡原因の4位とされ、高齢化の進行する我が国にとって脳卒中对策は重要な課題である。平成30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・循環器疾患対策基本方針) が施行され、まさに今、我が国の脳卒中对策が進行している。それを受け、日本脳卒中学会主導で地域毎に一次脳卒中センターが認証され、血栓溶解療法機械的血栓回収療法などの超急性期治療の均等化、地域連携の強化などにより、我が国の医療の質の担保、均てん化がなされている。脳卒中は、入院中の患者にも発症する。院内発症脳卒中は市中発症脳卒中と比較し重症で死亡率も高く、入院期間が長くなり費用効率も悪くなると報告され、臨床や医療経済的な課題となっている。また院内発症脳卒中は、血管内操作などの手技に伴って発症する塞栓症などの医原性も原因として含まれ、この点においても院内発症脳卒中对策は重要である。さらに最近、免疫チェックポイント阻害薬など腫瘍治療学の発展により癌患者の生命予後が改善したことで、トルソー症候群を含む腫瘍関連の脳神経疾患が多くなってきた。腫瘍関連の脳神経疾患は、薬剤性脳症や代謝性脳症、転移性脳腫瘍など様々な病態が発症しうるため、診断を担う脳神経内科医の力の見せ所でもある。このように医学の進歩による脳卒中診療の新たな必要性も生じており、院内発症脳卒中对策のニーズは益々高くなってきた。このような背景を踏まえ、我々は2018年5月より院内発症脳卒中对策チーム (in-hospital stroke action team: iSAT) を構築し、院内発症脳卒中への迅速な対応システム、教育・啓発活動、事例検討や通報者へのフィードバックなど様々な活動を行ってきた。本システムの運用を開始することで、軽症脳梗塞症例が多く検出されるようになり、その結果、退院時の予後良好例が増加し一定の効果が認められた。本シンポジウムでは、院内システムの雛形として、チーム体制や活動方法などについて紹介したい。また院内発症脳卒中に関する問題点として、我が国における院内発症脳梗塞の対応状況や発生件数が不明な点が挙げられる。今回、我々は院内発症脳卒中の実態及び問題点を明らかにすることを目的として全国アンケート調査を実施しており、本シンポジウムではこの結果も踏まえて院内発症脳卒中对策のあり方について議論したい。

【略歴】

2005年 3月 聖マリアンナ医科大学医学部医学科入学卒業
2011年 3月 聖マリアンナ医科大学大学院 卒業
2011年 4月 聖マリアンナ医科大学脳神経内科 助教
2012年 4月 裾野赤十字病院 内科
2012年 9月 日本内科学会認定内科医
2013年 4月 聖マリアンナ医科大学脳神経内科 助教
2014年 7月 日本神経学会神経内科専門医・日本脳卒中学会認定脳卒中専門医
2016年12月 日本内科学会総合内科専門医
2017年 4月 日本神経眼科学会神経眼科相談医
2018年10月 日本臨床神経生理学会専門医 筋電図・神経伝導分野
2019年11月 日本頭痛学会専門医
2020年 4月 日本神経学会指導医
2020年12月 聖マリアンナ医科大学脳神経内科 講師 (現在に至る)

シンポジウム 23

Jp

5月20日 (木) 16:15 ~ 18:15

第09会場(国立京都国際会館 1F さくら)

20
日

S-23-4 脳神経内科医が果たすべきこれからの脳卒中診療



○緒方 利安、坪井 義夫

福岡大学病院 脳神経内科

脳卒中診療のエキスパートとして超急性期再開通療法の他に、迅速な脳卒中の病型診断、必要な検査の選択、手術療法の適応判断、抗血栓療法を選択など急性期から再発予防の治療に精通することが必要である。特に内科医としては検査所見に精通し、エビデンスに基づき脳梗塞の原因の究明、治療方針の決定をしていくことが求められる。また同時に患者の神経脱落症状を正確に把握し、それに伴う社会的不利益を捉えて、適切なリハビリテーションにつなげる、チーム医療のリーダーとしての役割が特に脳神経内科医に求められると考える。我々は以前に、脳卒中急性期で半側空間失認を有する症例に対し、その重症度を評価することで患者の予後予測にもつながることを報告した。高次脳機能や不随意運動などの神経所見の評価は脳神経内科医が得手としているところであり、その正確な把握と機能予後への影響を検討することを心がけている。加えて脳卒中専門看護師やリハビリテーションスタッフと協力して、患者向けの教育のための、脳卒中教室やパンフレットを作成するなどの取り組みも行っている。本シンポジウムでは、福岡大学病院脳神経内科が取り組んでいる事柄を示すことで、脳神経内科医が果たすべきこれからの脳卒中診療について述べたいと思う。

【略歴】

学歴:

平成9年3月31日 九州大学医学部卒業
平成17年6月 九州大学医学博士取得

職歴:

平成 9年5月16日 国立病院九州医療センター 研修医
平成10年5月16日 九州大学医学部付属病院第2内科 研修医
平成11年5月16日 聖マリア病院 脳血管内科 医師
平成12年5月 1日 国立循環器病センター 脳血管内科 レジデント
平成15年5月 1日 九州大学病院 医員
平成17年4月 1日 国立病院九州医療センター スタッフ
平成21年4月 1日 オーストラリア メルボルン
National Stroke Research Instituteに留学。Clinical Research fellow
平成23年4月 1日 福岡大学脳神経外科 講師
平成25年4月 1日 福岡大学神経内科学 講師
平成29年4月 1日 福岡大学病院神経内科学 准教授

現在に至る

専門医 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、日本脳卒中学会専門医・指導医、日本老年医学会専門医・指導医、日本超音波医学会専門医、日本神経超音波学会認定検査士

S-23-5 脳神経血管内治療における脳神経内科医の役割

○早川 幹人¹、尾原 信行²、
山上 宏³

¹筑波大学医学医療系 脳卒中予防・治療学講座、²神戸市立医療センター中央市民病院 脳神経内科、³国立病院機構大阪医療センター 脳卒中内科

脳神経血管内治療は、カテーテルと各種デバイスを用いて異常血管の閉鎖や狭窄/閉塞血管の拡張/再開通をはかる治療手技である。脳動脈瘤コイル塞栓術、頸動脈ステント留置術、血栓回収療法等に加え、脳・脊髄の動静脈シャント疾患や脳腫瘍等も治療対象となる。新規デバイスの導入とエビデンスの確立により進捗著しい治療分野である。わが国では脳神経外科医が多くを担うが、適切なトレーニングを受け日本脳神経血管内治療学会の専門医資格を取得する内科医も増加している。

血管内治療における脳神経内科医の役割は多岐にわたる。脳神経内科医が日常的に診療に携わる虚血性脳血管障害を例に挙げると、頸動脈狭窄症では、神経症状や病変性状の評価、冠動脈疾患等併存疾患も踏まえた治療戦略決定、厳格な危険因子管理と抗血栓療法の施行等に加え、頸動脈ステント留置術中の経頭蓋超音波ドプラ等のモニタリングや頸動脈洞反射に伴う徐脈・低血圧への対処、術後の神経症候評価・循環動態把握に基づく全身管理、さらに慢性期も二次予防を含む綿密な内科管理が必要となる。急性期脳主幹動脈閉塞に対する血栓回収療法は、冠動脈インターベンション同様一刻を争う緊急治療であるが、stroke mimicsの診断を含む適切な病態把握に基づいた治療適応判定、周術期全身管理、術後の病型診断と適切な二次予防治療の導入は脳神経内科医が長ずる部分である。血管内治療を深く知る脳神経内科医が術前からシームレスに診療を担い、血管内治療自体にも深く関与することで、脳卒中患者が享受する恩恵は大きくなると見込まれる。

脳神経血管内治療を、自ら行う・行わないに関わらず学ぶことは、脳神経疾患をとらえて診療する脳神経外科医の視点の理解につながり、そのような脳神経内科医が血管内治療に関与することで、脳血管障害診療における多科連携はより有機的なものとなる。また、血栓回収療法を担う医師はまだまだ不足しているため、脳神経内科を基盤とした脳血管内治療医の益々の充実が望まれる。

本講演では、日本脳神経内科血管治療研究会Japan Society of Vascular and Interventional Neurology (JSVIN) 会員を対象として本年行ったアンケート調査結果もふまえ、「脳神経血管内治療における脳神経内科医の役割」について述べていきたい。

【略歴】

1999年3月 横浜市立大学医学部卒業、同年4月 虎の門病院に内科研修医として入職。2004年4月～同院神経内科医員、2007年4月～脳神経血管内治療科医員を経て、2012年10月～国立循環器病研究センター脳血管内科医員、2014年4月より同医長。2017年4月～筑波大学医学医療系 脳卒中・予防治療学講座 講師となり現在に至る。
所属学会および専門医資格：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)、日本脳卒中学会(脳卒中専門医・指導医)、日本脳神経血管内治療学会(専門医・指導医)等。

S-23-6 離島における脳卒中 遠隔医療システム (telestroke)



○辻野 彰¹、立石 洋平¹、
大塚 寛朗¹、日宇 健²、堤 圭介²、
岩永 洋³

¹長崎大学病院 脳神経内科、

²長崎医療センター 脳神経外科、

³長崎医療センター 脳神経内科

日本の脳卒中遠隔医療システム (telestroke) を見ると、医療資源が豊富で機能分化が進んでいる都市型と医療資源が乏しい地域型に分けられる。今回、地域型の中でも特に医療資源が限られた長崎県離島におけるtelestrokeを紹介し、その中における脳神経内科医の役割を考えた。長崎県にある8つの二次医療圏のうち4つは、長崎市から直線距離で約100キロから約200キロあたりに離島(総人口は約14万人)である。それぞれの離島にある基幹病院(Spoke)は、三次救急医療機関(Hub)と光回線(あじさいネット)で電子カルテが共有され、2013年に遠隔画像診断システムが刷新(SYNAPSE導入)された。唯一の搬送手段となるドクターヘリは、昼間運用のドクターヘリと県防災ヘリに加えて、夜間や悪天候時に自衛隊ヘリが利用できる環境であった。しかし、これまで、Spokeの離島では専門医が不在であるばかりでなく、Hubで脳外科的処置が迅速に行えないためにrt-PA静注療法(Drip & Ship(DS))の実施率は極めて低かった。そこで、2017年からDS実施率を上げるためにSpokeにおいて、救急隊による病院前評価プロトコルとSpoke-Hub間の超急性期脳梗塞病院連携プロトコルが運用開始された。その結果、DS実施件数は、運用開始早々、2017年から年間20件をキープし、血栓回収療法も可能となった。医療資源に乏しい地域型のtelestrokeでは、Spokeの非専門医数もHubの専門医数も少ない。そのような状況で数多くのDSを実践できたことの意義は大きい。過重労働をできるだけ回避しながら、きわめて効率的にDSを実践する必要があった。今回のプロトコル運用にあたり、超急性期脳卒中医療に対する患者の啓蒙やtelestrokeに携わる医療従事者の教育・トレーニングが行われ、Hubの脳神経内科医・脳神経外科医・救急医がそれぞれの役割を自覚して真の連携が構築された。特にSpokeの主役となる非専門の内科医のモチベーションを高めて維持することは重要であった。超急性期脳卒中医療における脳神経内科医の役割としては、非専門医を巻き込んだ多職種連携の要として積極的に現場に関わっていく必要があると考えられた。

【略歴】

平成元年6月1日～平成2年7月31日：長崎大学医学部附属病院 第一内科研修医

平成9年8月1日～平成13年3月2日：米国Mayo Clinic 神経内科留学

平成18年1月1日～平成18年3月31日：長崎大学医学部附属病院 へき地病院再生支援・教育機構 講師

平成18年4月1日～平成19年3月31日：長崎大学医学部附属病院第一内科(神経内科)助手

平成19年4月1日～平成21年5月31日：長崎大学病院 第一内科(神経内科) 助教

平成21年6月1日～平成23年9月31日：長崎大学病院 第一内科(神経内科) 講師

平成23年10月1日～平成26年7月29日：長崎大学病院 脳卒中センター 准教授

平成26年8月1日～現在：長崎大学病院 脳神経内科 教授

平成29年10月1日～令和元年9月30日：長崎大学 副学長

令和2年4月1日～現在：長崎大学病院 副病院長

シンポジウム 24

Jp

5月20日 (木) 16:15 ~ 18:15

第10会場(国立京都国際会館 1F スワン)

20
日

筋萎縮性側索硬化症における多系統変性と関連する臨床の諸問題

座長：和泉 唯信 徳島大学大学院臨床神経科学分野 (脳神経内科)
清水 俊夫 東京都立神経病院脳神経内科

〈ねらい〉

運動ニューロン疾患である筋萎縮性側索硬化症 (ALS) においては、運動ニューロン系以外の神経系統や他臓器に障害が及ぶことが報告されている。とくに気管切開・人工換気療法下にある患者においては、中枢感覚ニューロン系や心血管系・自律神経系の障害、中枢性代謝・栄養障害、コミュニケーション障害や認知機能障害などが、非運動症状として報告されている。神経病理学的にも、蓄積する蛋白凝集体の種類によって、様々な多系統変性を呈することが知られている。本シンポジウムでは、多系統変性としてのALSに対し、臨床的、神経生理学的、神経病理学的な解析をするとともに、閉じ込め症候群などによるコミュニケーション障害へのアプローチについて議論する。

S-24-1 ALSにおける中枢感覚機能の神経生理学的評価

○清水 俊夫¹、中山 優季²

¹ 都立神経病院 脳神経内科、² 都医学総合研究所 難病ケア看護ユニット

運動ニューロン疾患である筋萎縮性側索硬化症 (ALS) は、これまでの知見から多系統変性疾患であることがほぼ確立されている。本シンポジウムでは、中枢感覚路の神経生理学的な異常に焦点をあて、その意義について考察したい。

ALSにおいて体性感覚誘発電位 (SEP) の異常が認められるという報告は以前より散見されているが、その多くは軽度の中枢伝導時間の遅延は皮質反応の低下であり、報告も一定しなかった。2007年正中神経刺激SEPのN20の振幅が増大することを初めて報告され、ALSでは一次感覚野の興奮性増大があるとされた。当初は運動野の変性に伴う二次的なものであると考察されたが、2018年、我々があらためてN20-P25の振幅が増大し、それが生命予後不良の独立した予測因子であることを報告した。N20に重畳する高周波振動 (HFO) もN20-P25の増大に伴って増大していたが、HFO振幅は予後予測因子ではなく、感覚野の錐体細胞の興奮性増大に伴う二次的な現象であると考えられる。ALSでは一次感覚野にもTDP-43封入体が認められることが知られており、N20の振幅増大は感覚野の早期病変を見ている可能性が高い。

一方、気管切開・人工呼吸器装着後は、SEPの皮質成分 (N20, P25) や脊髄成分 (N13) は低振幅となることが多く、眼球運動障害や完全閉じ込め状態になる症例では、消失することも多い。とくに病初期にN20の増大を認めながら、気切後に進行性にN20が消失していく症例が確認されており、神経変性が中枢感覚路もしくは一次感覚野にまで及んでいくことを示している。それらの症例では前頭部N30も消失し、視床から二次運動野への経路も障害されると言える。SEPの皮質成分の異常は、脳波の徐波化とも関連しており、運動野を中心に病変が広がっていくことを示唆しているのかもしれない。

興味深いことに、進行期にSEPが高度の異常を示す症例においては、聴性脳幹反応も消失し、その一方でフラッシュ刺激による視覚誘発電位は保たれることが多い。神経病理学的にも体性感覚路と聴覚路は高度の変性を示す一方で、視覚路は保たれることが報告されており、誘発電位の所見は病理学的所見とも一致する。ALSにおいては、多系統変性を示しながらも、変性過程における選択性があることを強く示唆している。

【略歴】

1985年3月 金沢大学医学部卒業。
1985年5月～1988年3月 東京女子医大附属病院・茅ヶ崎徳洲会病院にて研修。
1988年4月 東京都立神経病院 神経内科勤務。
1997年1月～12月 ローマ、サントルチア病院に留学 (神経生理学:P.M. Rossini教授)。
1998年1月 東京都立神経病院 神経内科に復職。
2003年6月 東京都立神経病院 神経内科医長。
2013年4月 東京都立神経病院 脳神経内科部長、現在に至る。
2014年3月 福島県立医大大学院 (神経内科学講座) 卒業、医学博士。

【資格・役職】

日本内科学会 認定内科医・指導医、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 認定医・代議員、日本神経治療学会 評議員、日本神経摂食嚥下栄養学会 理事。

【報奨】

2020年 日本神経治療学会治療活動賞 (「筋萎縮性側索硬化症の栄養・代謝障害に対する治療法の確立を目指して」)。

S-24-2 神経病理からみた筋萎縮性側索硬化症における多系統変性

○松原 知康¹、和泉 唯信²、
齊藤 祐子¹、村山 繁雄¹¹ 東京都健康長寿医療センター 高齢者バイオリソースセンター、² 徳島大学 脳神経内科

筋萎縮性側索硬化症(ALS)は、上位運動ニューロンと下位運動ニューロンの両者を侵す運動ニューロン疾患として広く認識されているが、運動ニューロンに局限した症状を呈する症例に限らず、認知機能障害や錐体外路障害、自律神経障害を呈するものも見られる。これらの非運動ニューロン障害を裏付けるように、病理像における変性の分布も運動ニューロンに局限するものから多系統に及ぶものまで様々である。2006年にtransactivation response DNA-binding protein of 43 kDa (TDP-43) が同定されて以降は特にALSの多系統におよぶ変性について加速度的に知見が得られ、その解析が進んでいる。

また、近年の免疫組織学的検索法の進歩により、multiple-proteinopathyの存在が広く認知されるようになった。特に高齢の症例においてmultiple-proteinopathyの存在頻度が高まることも示されている。端的な例として、私たちはParkinson病や進行性核上性麻痺などの神経変性疾患が先行し、その後ALSを発症したと考えられる剖検症例も経験している。したがって、multiple-proteinopathyの存在によってALSの表現型が修飾されている可能性も考慮に入れる必要があるということも現実的となってきた。

すなわち、運動ニューロンにとどまらないALSの様々な表現型のバリエーションを認識し、適切に捉えていくことがALSの診断や病態理解に重要となってきたと言える。そこで本セッションでは、神経病理学的観点から、これらのALSの運動ニューロン変性以外の側面に焦点を当て、自験例を交えて概説する。

【略歴】

2011年 広島大学医学部医学科 卒業
2011年 飯塚病院 初期研修医
2013年 飯塚病院 後期研修医
2014年 広島大学病院 脳神経内科
2017年 東京都健康長寿医療センター 高齢者バイオリソースセンター

S-24-3 気管切開人工呼吸療養下ALS患者における非運動症状・合併症の検討

○中山 優季¹、清水 俊夫²¹ 東京都医学総合研究所 社会健康医学研究センター難病ケア看護ユニット、² 東京都立神経病院 脳神経内科

筋萎縮性側索硬化症(ALS)における神経変性が運動ニューロン系に限らないことは、周知の事実となってきたが、どのような症状が起こるのかは明らかではない。

我々は、気管切開人工呼吸療法(TIV)下ALS患者における非運動症状・合併症の出現傾向を調査した。調査項目は、非運動症状として、舌肥大、血圧変動、低体温、排尿障害、高血糖、合併症として、中耳炎、肺炎、尿路感染、胆石・胆嚢炎、尿路結石、褥瘡の計11症状とした。これらの症状の出現傾向と、TIVの実施期間および意思伝達能力のステージとの関連を検討した。意思伝達ステージは、文章レベルの意思伝達をステージI、単語レベルをII、yes/noレベルをIII、不確かなyes/noレベルをIV、意思伝達不能レベル(完全閉じ込め状態)をVとし、TIV下における疾患進行度の指標とした。

調査対象となった67例におけるそれぞれの出現頻度は、舌肥大22.4%、血圧変動38.8%、低体温26.9%、排尿障害50.7%、高血糖12.1%、中耳炎38.8%、肺炎34.3%、尿路感染23.8%、胆石・胆嚢炎19.4%、尿路結石11.9%、褥瘡10.4%であった。これらの症状の多くは、TIVが5年以上の長期に及ぶ群、全罹病期間が10年以上の群、また意思伝達障害の進行した群(ステージIV、V)に有意に高頻度で出現していた。また、意思伝達ステージIVへの進行を目的変数とし、属性と症状を説明変数としてロジスティック回帰分析を行ったところ、TIV期間(OR 3.40, $p=0.03$)、舌肥大(OR 6.00, $p=0.005$)、血圧変動(OR 11.02, $p<0.001$)、低体温(OR 15.56, $p<0.001$)、排尿障害(OR 6.30, $p=0.002$)が有意な影響因子であり、多重解析では、血圧変動(OR 5.68, $p=0.042$)が疾患の進行と有意に関連していた。

これらのことから、ALSでは疾患の進行とともに自律神経系にも障害が及ぶことが示唆される。完全閉じ込め状態では、頭部MRIにて前頭側頭葉の萎縮に加え、視床下部や脳幹の強い萎縮を認めることが多く、これらの自律神経症状は神経変性が辺縁系に及んだ結果である可能性が高い。また血圧変動は中枢性の交感神経過緊張に起因し、突然死を来すことが報告されており、早期の対応が望まれる。

【略歴】

学歴
1993年~1996年 東京女子医科大学看護短期大学看護学科
1996年~1998年 東京医科歯科大学医学部保健衛生学科看護学専攻
2002年~2004年 東京都立保健科学大学大学院保健科学研究科看護学専攻
2004年~2007年 東京都立保健科学大学大学院保健科学研究科保健科学科フロンティアヘルスサイエンス分野
職歴
1998年~2002年 東京女子医科大学病院
2007年~2010年 財)東京都医学研究機構東京都神経科学総合研究所
2011年~2012年 財)東京都医学総合研究所運動・感覚システム研究分野難病ケア看護研究室 (主任研究員)
2013年~2014年 公財)東京都医学総合研究所 運動・感覚システム研究分野難病ケア看護研究室(主席研究員)
2015年~2019年 公財)東京都医学総合研究所 運動・感覚システム研究分野難病ケア看護プロジェクト(プロジェクトリーダー・副参事研究員)
2020年~ 公財)東京都医学総合研究所 社会健康医学研究センター難病ケア看護ユニット(ユニットリーダー・副参事研究員)

シンポジウム 24

Jp

5月20日 (木) 16:15 ~ 18:15

第10会場(国立京都国際会館 1F スワン)

20
日

S-24-4 ALSにおける心血管系および自律神経系異常



○藤田 浩司、和泉 唯信

徳島大学 脳神経内科

ALSにおいて心血管系や自律神経系の異常はあまり認識されてこなかった。しかし、近年の研究により、それらの系がALSで障害されることが分かってきた。例えば、シヌクレイノパチーとの比較において、ALSではたこつば症候群が生じやすいことが示されている。ここでは、その背景病態や診療上の意義を含めて考察する。

【略歴】

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、徳島大学病院神経内科。徳島大学大学院医学教育博士課程修了。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、筋萎縮性側索硬化症などの研究を進めている。

S-24-5 完全閉じ込め状態の患者に対するブレイン・マシン・インターフェイス



○小金丸聡子、神作 憲司

獨協医科大学 生理学講座

ブレイン・マシン・インターフェイス (Brain machine interface, BMI) とは、脳活動を用いてコンピュータ画面や外部機器(ロボットアーム、義肢装具など)を操作するものである。消失した機能を代替するBMI(代替BMI)と、脳における運動ネットワークを回復させるためのBMIに分類される。代替BMIは運動代替BMIとコミュニケーション代替BMIに分類される。

ALSの場合、まず、瞬目および垂直眼球運動のみ保持された閉じ込め状態(Locked-in state, LIS)の患者においてBMIが適用としてあげられる。LISでは発話機能の喪失により、コミュニケーション能力を消失するため、主にコミュニケーション代替BMIが用いられる。LIS患者においてBMIで利用される脳活動には、定常状態視覚誘発電位(Steady State Visual evoked potentials, SSVEP)の他に、皮質徐波電位、感覚運動リズム、事象関連電位P300、fNIRSを用いた脳血流変動が報告されている。LISより進行し、眼球運動も消失した完全閉じ込め状態(Completely locked-in state, CLIS)となった患者において、BMIは困難とされるが、我々はSSVEP-BMIを用い、CLIS患者のコミュニケーション代替に成功した。なぜCLISはBMI使用が困難であるのか、一つには、全運動機能廃絶により運動意欲(Attempt)を持って意図どおりに(Planning)行為を実行(Execution)できない状態におかれることで、意図する能力が消失し、意欲そのものが消失する可能性が指摘されている。すなわちBMI操作に必要な運動ネットワークの活動が廃絶し、意欲、行為計画が困難となると考えられたため、我々はCLIS患者に対して、運動ネットワークに依拠しないBMIを構築した。

我々のSSVEP-BMIは操作が容易であり(点滅する光源に注意をむけるかどうか)、正答率(分類精度)も非常に高い(註:SSVEPとは点滅する光源に注意をむけることで後頭部に生じる、光源の点滅周波数と同じ(か倍)周波数の脳波を指す)。我々は、3例のLIS-ALS患者にSSVEP-BMIを使用してコミュニケーションを可能にした。また1例はCLISに進行したが、その後2年以上にわたって、67~80%以上の高い正答率でSSVEP-BMIを操作することができた。

以上より、CLISにおけるコミュニケーション代替BMIとしてSSVEP-BMIは極めて有望である。また、CLISにおけるBMI使用を可能にするためには、LISあるいはその前段階のうちに、BMI操作に必要な脳活動ネットワークを保持しておくことも重要と考えられる。

【略歴】

2005年3月 京都大学医学部医学科 卒業
2010年3月 兵庫医科大学高次神経制御系リハビリテーション科学専攻 博士課程 早期修了
2010年4月 京都大学大学院医学研究科附属脳機能総合研究センター 博士研究員
2013年4月 京都大学大学院医学研究科 学振特別研究員
2017年1月 北海道大学病院リハビリテーション部 助教
2019年1月~現在 獨協医科大学医学部生理学講座 准教授

次世代型難病医療体制に向けて脳神経内科医にできること

座長：宮地 隆史 国立病院機構 柳井医療センター
 駒井 清暢 国立病院機構医王病院北陸脳神経
 筋疾患センター脳神経内科

〈ねらい〉

2015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、「難病の患者に対する医療等の総合的な推進を図るための基本方針」に基づき、2018年度からは新たな難病医療提供体制の構築がすすめられている。難病診療連携拠点病院が各都道府県に設置されており、地域によっては難病診療連携分野別拠点病院が指定されている。新たな体制では難病診療連携コーディネーターが拠点病院等に配置され、難病医療支援ネットワークとの連携などの役割が示されている。難病医療提供体制はすべての難病を対象としているが、神経・筋領域は難病医療の中でも重要な位置を占めており、すべての脳神経内科医は難病医療提供体制を知る必要がある。本シンポジウムでは新しい難病医療体制で脳神経内科医に何ができるかを考えるために現状と課題について検討する。

S-25-1 神経難病への医療提供体制：神奈川県を例に



○小森 哲夫

国立病院機構箱根病院 神経筋・難病医療センター

「難病の患者に対する医療等に関する法律」（難病法）は施行後5年を経て附則2条に基づく制度見直しが進み、新たな難病患者支援対策が推進されようとしている。難病患者への医療提供体制は、平成30年度から都道府県難病診療連携拠点病院を核とした難病診療ネットワークで実施されてきている。難病医療提供体制は、都道府県で特徴がある為一概には説明しづらいが、大学病院や都道府県立病院が難病診療連携拠点病院である場合が多く、神経系難病の分野別難病診療拠点病院は国立病院機構病院が担当する場合がある。加えて、二次医療圏には難病協力病院が指定され、神経内科診療の中で神経難病も診察している。

神経難病は他分野と異なる支援ニーズがあることが明らかとなり、神経難病の支援には医療と介護・障害・福祉が密接に連携することの重要性が再確認された。地域の訪問看護、ケアマネージャーなど介護事業者に加えて、保健所保健師及び難病対策地域協議会を通じた自治体とや関係機関が協働する地域支援ネットワークとの連携、難病相談支援センターの医療・生活相談と就労支援などの福祉ネットワークとの連携で、患者・家族を多方面から支援する体制が重要である。

このような患者支援体制を構築する一例として、神奈川県の体制を紹介したい。神奈川県は県内に医学部を有する大学が4校あり、それぞれに大学病院がある。各大学には得意とする難病分野があり、以前から神奈川県の難病研究事業を受託してきた実績を持っている。神奈川県は、多彩な疾患の診療と研究に引き続き注力をお願いすることを念頭に置き、難病診療連携拠点病院の果たす連携機能（難病診療連携コーディネーターや難病診療カウンセラーの業務）を診療機能から切り離し、それを難病情報連携センターとして難病相談支援センターに併設して機能させることとした。加えて、小児慢性特定疾患と指定難病の重なりも大きいことから、難病診療の重要な課題である移行期医療支援も同一機関で実施することとなった。演者の施設は、難病相談支援センターを受託していたことから、難病情報連携センター、移行期医療支援センターの3センターを集約して受託し活動をしている。その活動実態を一例としてお示しする。また、COVID-19の医療体制の中で神経難病への支援体制についても触れたい。これらが、それぞれの地域での今後の神経難病支援の一助となれば幸いと思っている。

【略歴】

1978年 弘前大学卒業
 1984年 東京都立神経病院神経内科
 2006年 埼玉医科大学神経内科 准教授
 2010年 国立病院機構箱根病院 特命副院長
 2011年 同院 院長
 2017年 かながわ難病相談支援センター長 併任
 2018年 かながわ難病情報連携センター長 併任
 2020年 かながわ移行期医療支援センター長 併任

5月20日(木) 16:15 ~ 18:15

第11会場(国立京都国際会館 1F Room 157)

20
日S-25-2 難病診療連携拠点病院の
立場から(大都市)○坂口 学^{1,2}、澤田 甚一²¹大阪府立病院機構大阪急性期・総合医療センター 脳神経内科、²大阪府立病院機構大阪急性期・総合医療センター 大阪難病医療情報センター

1972年、国の難病対策要綱が策定され、大阪府では1973年より大阪特定疾患研究会が設立され難病対策が開始された。1993年当院に大阪難病医療情報センターが開設、1998年から国の難病特別対策推進事業(重症難病患者入院施設確保事業、在宅重症難病患者一時入院事業)の実施に伴い、府域唯一の難病拠点病院に指定された。2001年には大阪神経難病医療推進協議会の事務局として、保健所や地域の医療機関とともに難病支援事業を推進し、主に神経難病患者の登録と在宅医療とケアの向上・充実に努めてきた。

2015年、難病法が施行され、新たな国の難病対策基本方針が示されたことが、難病行政の大きな転換点となり、大阪府では2018年11月に難病診療連携拠点病院に12病院、2019年11月に難病診療分野別拠点病院に2病院が指定され、さらに難病医療協力病院も順次指定されている(現在12病院)。これらが参画する「難病診療連携拠点病院連絡会議」では、体制整備や大阪難病医療ネットワーク事業案の決定、評価を行い、その内容を「大阪府難病医療推進会議」に報告し、事業評価と提言がフィードバックされる体制が構築されている。

大阪難病医療ネットワーク事業は、「難病患者に早期の診断と適切な治療などの専門医療による管理を提供し、地域の医療・ケアサービスによって療養環境を整え、日常生活や学業・職業生活ができる限り安定し継続できるように支援すること」を目標としている。現在、新しい難病診療体制の立ち上げ段階として、①未診断遺伝性疾患や診断困難症例の難病支援ネットワークやIRUD施設への橋渡し、②ホームページを開設し、各病院の難病医療への取り組みと、連携拠点病院での指定難病333疾患の診療状況、治験・臨床治験の紹介、③府内の保健所や介護関連施設との連携を通じた療養支援活動への助言や研修会の開催、④安定した療養生活や就労への支援、を開始している。

大阪府では、2018年度指定難病受給者数が65000人に及び、神経筋疾患は28%と最も多く、これまで同様脳神経内科医が難病診療に貢献できることは非常に多い。さらに今後は多くの他分野領域の難病にも対応する必要がある、全ての疾患分野の専門科と連携することが重要である。特に認定患者が10名に満たない指定難病が200疾患以上あり、これらの希少難病への対応も課題となっている。

今回、以上のような大阪府での難病医療ネットワーク体制の現状と課題をご紹介したい。

【略歴】

平成 2年 3月 大阪大学医学部卒業
平成 2年 6月 大阪大学医学部附属病院 第1内科 研修医
平成 3年 7月 国立大阪南病院 循環器科 研修医・レジデント
平成 5年 5月 国立循環器病センター 内科脳血管部門 レジデント
平成 8年 5月 大阪大学医学部 第1内科 研究生
平成11年 7月 大阪大学医学部附属病院 第1内科 医員
平成12年 4月 大阪大学医学部附属病院 神経内科・脳卒中科 医員
平成14年 2月 神戸市立中央市民病院 神経内科 副医長
平成16年 4月 神戸市立中央市民病院 神経内科 医長
平成17年11月 大阪大学医学部附属病院 脳卒中センター・循環器内科医員
平成19年 1月 大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科学 助手
平成19年 4月 大阪大学医学部附属病院 脳卒中センター 助教
平成26年 4月 大阪大学医学部附属病院 脳卒中センター 副センター長併任
平成29年 1月 大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学 准教授
平成30年 1月、現在 大阪府立病院機構大阪急性期・総合医療センター 脳神経内科 主任部長 脳卒中センター長 大阪難病医療情報センター長

S-25-3 難病医療連携拠点病院の立
場から(広島県の取り組み)

○丸山 博文

広島大学大学院 脳神経内科

2004年に広島大学病院に難病対策センター(ひろしま)が設置され、広島県・広島市から委託を受けて難病に関する業務を行っている。センターには相談員の他、併任として脳神経内科医(演者はセンター長)と小児科医が配属されている。成人と小児の相談窓口が1つであるのは全国的には稀である。センター独自の事業として在宅人工呼吸器装着者災害時対応システムを構築し運用している。また県の難病施策については広島県難病対策推進協議会(演者は会長)において検討されている。

このような経緯があり、広島大学病院は2019年4月に広島県の難病連携拠点病院に指定された。相談業務は難病対策センター(ひろしま)が対応しているが、神経や小児科以外の疾病に対する知識や経験が十分でない。そのため大学病院の各診療科に難病相談サポーター医を登録していただいた。相談があった場合、相談員にアドバイスしてもらう仕組みである。また病院には遺伝子診療科があり、カウンセリング体制は構築され、未診断疾患イニシアチブの拠点病院としても活動している。

広島県では県・広島市・広島大学・県医師会とともに1969年に地域保健対策協議会が設置された。協議会は医療・公衆衛生に関することを総合的に協議する場として50年以上活動を続けている。その中で難病医療専門委員会(演者は委員長)において難病医療連携拠点病院について議論されている。神経疾患に関しては難病対策センターが設置された直後より県内の連携体制は構築されていたため基本的にはその体制を引き継いだ。分野別拠点病院2つと17の協力病院が指定されている。この内2箇所において在宅難病患者一時入院事業(いわゆるレスパイト入院)が実施されている。そのほかの分野でも連携体制を構築すべく、2019年度には県内医療機関のアンケート調査により実態を調査し、2020年度には免疫系について連携体制を検討中で、2次医療圏の分布に配慮して分野別拠点病院を選定する予定である。この連携病院の指定については前述の広島県難病対策推進協議会での承認を経て指定がなされる。

この様に、現時点では各診療領域での難病連携体制の構築に対応しているのが現状であり、実際の運用という面ではこれからの課題である。

【略歴】

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

日本神経学会代議員、日本認知症学会評議員、日本老年医学会代議員、日本内科学会評議員
難病対策センター(ひろしま)・センター長

S-25-4 難病診療連携コーディネーターの立場から

○野正 佳余

大阪難病医療情報センター



難病医療に携わるコーディネーター (以下 Co) は、1998年、難病医療対策要綱に基づき、難病医療連絡協議会を設置し、主に神経難病を対象とした重症難病患者入院施設確保事業を実施するために難病医療専門員が配置されたことから始まる。各都道府県に配置されつつある中、医療機関連携の調整を担ってきた難病医療専門員は、業務の拡大に応じ、2015年、難病医療専門員から難病医療コーディネーター (以下 難病医療Co) へ名称が変更された。

2018年、難病特別対策推進事業要綱が改正され、都道府県の実情に応じた難病医療提供体制整備事業を推進することを目的に、難病診療連携拠点病院等に難病診療連携コーディネーター (以下 難病診療連携Co) や難病診療カウンセラーが配置されることとなった。難病診療連携Coの主な役割は、①難病が疑われる未診断患者について、早期に正しい診断が可能な医療機関や難病医療支援ネットワーク等に相談・紹介する、②緊急時の対応や定期的診療についての調整を行い、身近な医療機関に相談・紹介する、③一時的に在宅介護等が困難な難病患者の入院先確保のため、拠点病院等との連絡調整を行う、④難病診療に携わる医療従事者への研修、⑤治療と就労の両立支援体制の整備をする、ことである。難病診療カウンセラーの役割は、主に難病相談支援センターやその他の関係機関と連携して相談業務を担い、難病診療連携Coの役割①②に協働することである。難病医療提供体制の推進には、遺伝学的検査に伴う遺伝カウンセリング体制の整備も求められ、都道府県の実情に応じ、難病医療に携わるCoの名称や役割は異なっている。

2020年に実施した難病医療Coの職務実践能力に関するアンケート結果から、難病医療に携わるCoの経験年数は約半数が3年未満であった。入院施設確保事業や一時入院事業でのコーディネート経験が乏しい中、新たな次世代型難病医療体制を構築し、発展させることは難しいと推察された。また、非正規雇用者が多く、遺伝性難病患者への支援経験が不足し、多岐にわたる役割の中で存在意義を見出せないCoも少なくない。大阪府域においては、COVID-19の濃厚接触となった神経難病患者の病床確保と在宅療養の継続の難しさを経験し、コロナ禍の難病医療体制や在宅療養支援が大きな課題となっている。改めて入院施設確保事業と一時入院事業の重要性を再検討する必要がある、脳神経内科医の協力は不可欠である。

【略歴】

学歴
平成11 (1999) 年3月 近畿大学付属看護専門学校卒業
平成30 (2018) 年3月 大阪市立大学大学院看護研究科地域看護学・公衆衛生看護学分野
前期博士課程修了

職歴
平成11年4月 近畿大学医学部付属病院 脳外科病棟勤務
平成15年9月 大阪急性期・総合医療センター
(旧大阪急性期・総合医療センター) 脳外科・神経内科病棟勤務
平成19年4月 大阪難病医療情報センター勤務
令和2年10月 大阪市立大学大学院看護研究科(地域看護学・公衆衛生看護学分野)
非常勤講師 兼務

現在に至る
所属学会
日本難病医療ネットワーク学会
日本難病看護学会
日本遺伝看護学会
日本遺伝カウンセリング学会
日本公衆衛生看護学会
日本生命倫理学会
日本看護科学学会
日本難病看護学会認定難病看護師取得(平成25年度)
日本難病医療ネットワーク学会理事(平成31年4月13日～)
日本遺伝看護学会 遺伝看護実践推進委員

S-25-5 未診断疾患イニシアチブの成果と難病医療への貢献

○高橋 祐二¹、水澤 英洋²¹ 国立精神・神経医療研究センター 病院 脳神経内科、² 国立精神・神経医療研究センター

未診断疾患イニシアチブ (Initiatives on Rare and Undiagnosed Diseases: IRUD) は、希少・未診断疾患患者に対して、体系的に診断する医療システムと、患者情報を収集蓄積し共有するシステムの確立を目指して発足した研究開発プロジェクトである。2015年7月から小児領域(IRUD-P)が、2015年10月から成人領域(IRUD-A)が発足し、2017年度より両者が統合され一つの研究プロジェクトとなり、2018年度から第2期が開始され現在も発展中である。

IRUDはIRUDコーディネーティングセンター(IRUD Coordinating Center: IRUD-CC)、IRUD拠点病院(IRUD Clinical Center: IRUD-CL)、IRUD臨床専門分科会(IRUD Clinical Specialty Subgroup: IRUD-CSS)、IRUD解析センター(IRUD Analysis Center: IRUD-AC)、IRUDデータセンター(IRUD Data Center: IRUD-DC)、IRUDリソースセンター(IRUD Resource Center: IRUD-RC)から構成される。IRUD-CCはIRUD推進会議を運営し研究全体のガバナンスを担う。IRUD-CLにおけるIRUD診断委員会(IRUD Diagnostic Board: IRUD-DB)が、IRUDのエントリーから最終的な診断まで主体的な役割を果たす。IRUD高度協力病院(IRUD Semi-Clinical Center: IRUD-SCC)がIRUD-CLに準じた活動を行い地域網羅性を補完する。IRUD協力病院がIRUD-CL・SCLにエントリー候補を紹介する。IRUD-CSSは専門の見地からIRUD-DBをサポートする。IRUD-ACは全エクソーム解析を中心とした遺伝子検査を行い、結果をIRUD-CLに返却する。IRUD-DCはIRUD Exchangeのプラットフォームを活用したデータシェアリングを担う。IRUD-RCは臨床情報・臨床試料のレポジトリを行う。

2020年9月時点で、IRUDは1 IRUD-CC・37 IRUD-CL・15 IRUD-SCL・438 IRUD協力病院・21 IRUD-CSS・5 IRUD-AC・1 IRUD-DC・1 IRUD-RC(当面IRUD-CCが兼任)からなる一大ネットワークに成長し、希少・未診断疾患の全国縦断的・専門分野横断的な診療・研究体制を確立している。16642症例・5813家系がエントリーし、4700家系の解析が終了し、2045家系において診断が確立し(診断率: 43.5%)、36の新規原因遺伝子同定・新規疾患概念確立を達成している。

IRUD-CL・IRUD-SCLは、難病医療支援ネットワークの拠点病院を兼ねている施設も多く、相互連携の基盤はすでにできあがっている。本シンポジウムでは、難病医療支援ネットワークにおけるIRUDの貢献と、希少・未診断疾患の臨床・研究の近未来像について論ずる。

【略歴】

平成 6 東京大学医学部卒業
平成 6 東京大学医学部附属病院内科研修医
平成 7 三井記念病院内科研修医
平成 8 日本赤十字社医療センター神経内科専修医
平成 9 東京通信病院神経内科専修医
平成10 東京大学医学部附属病院神経内科非常勤医員
平成15 東京大学医学部研究科脳神経医学専攻博士課程修了
平成16 東京大学医学部附属病院神経内科助手
平成25 国立精神・神経医療研究センター・病院・第二神経内科医長
平成28 国立精神・神経医療研究センター・病院・脳神経内科診療部長
平成31 国立精神・神経医療研究センター・病院・特命副院長(併任)

現在に至る

シンポジウム 25

Jp

5月20日 (木) 16:15 ~ 18:15

第11会場(国立京都国際会館 1F Room 157)

20
日

S-25-6 国の難病対策の動向

○谷口 倫子

厚生労働省 健康局 難病対策課



現在、厚生労働省においては、平成26年5月に成立、平成27年1月施行された難病の患者に対する医療等に関する法律(以下「法」という。)の附則第2条に基づき、法施行後5年以内に開始することとされた制度の見直しに向けた検討を行っており、厚生科学審議会疾病対策部会難病対策委員会及び社会保障審議会児童部会慢性疾患児への支援の在り方に関する専門委員会の合同委員会(以下「合同委員会」という。)において、「今後検討すべき論点」がとりまとめられたところである。

その後、合同委員会の下に設置された「難病・小児慢性特定疾病研究・医療ワーキンググループ」、「難病・小児慢性特定疾病地域共生ワーキンググループ」において、「医療費助成制度、医療提供体制及び調査・研究のあり方」、及び「難病患者及び小児慢性特定疾病児童等の療養生活の環境整備、福祉支援、就労支援並びに小児慢性特定疾病児童等自立支援事業」についての検討がなされ、令和元年12月にそれぞれとりまとめがなされた。これを受けて、令和2年1月より、両ワーキンググループの議論を踏まえ、改めて合同委員会において、ワーキンググループとりまとめにおいて引き続き検討すべきとされた事項について、継続的に議論が行われている。

本講演においては、昭和47年の難病対策要綱の策定から法が制定されるまでの経緯、法制定後の施策を中心に、今後の難病対策及び関連する施策の動向について述べる。

【略歴】

2007年 長崎大学医学部卒業
2012年 横浜市立大学循環器・腎臓・高血圧内科学教室入局
腎臓内科医として横浜栄共済病院、済生会横浜市南部病院、大森赤十字病院等に勤務
2019年より現職

シン
ポ
ジ
ウ
ム

シンポジウム 26

Jp

5月21日(金) 8:00 ~ 9:30

第02会場(国立京都国際会館 1F Annex Hall 1 (別館))

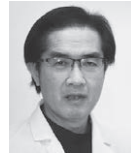
脳炎・髄膜炎克服に向けた診療アルゴリズムの構築：神経感染症と自己免疫性脳炎のクロストーク

座長：濱野 忠則 福井大学医学部脳神経内科
森田 昭彦 日本大学医学部内科学系神経内科学分野

＜ねらい＞

脳炎・髄膜炎は、迅速な診断と早期の的確な治療開始が必要なNeurological Emergencyの疾患である。抗菌薬や抗ウイルス薬の治療が進歩したが、原因は細菌、ウイルス、結核、真菌など多岐にわたるうえ、臨床現場では速やかな原因病原体同定が困難なことも多い。また近年明らかになった抗NMDA受容体脳炎を含む自己免疫性脳炎は、急性脳炎の20~30%を占めるとされ、自己免疫性脳炎も急性脳髄膜炎における重要な鑑別疾患である。さらに単純ヘルペス脳炎などウイルス感染症を契機に神経細胞表面抗体が産生され、自己免疫性脳炎として脳炎が再発することがある。本シンポジウムでは、髄膜炎・脳炎の治療成績の向上をテーマに、神経感染症と自己免疫性脳炎をあわせた網羅的解析による早期診断法の開発と診療アルゴリズムの構築に向けて、感染・免疫系のクロストークの解明と発症病態に基づいた統合的治療戦略を考える。

S-26-1 脳炎・髄膜炎の診療アルゴリズム構築に向けて：オーバービュー



○中嶋 秀人

日本大学医学部内科学系神経内科学分野

脳炎・髄膜炎は恒久的な脳損傷による重篤な後遺症、さらには致死転帰も招くことがあるため、迅速な診断と早期に的確な治療を開始することが必要な神経救急疾患である。脳炎・髄膜炎に対する抗菌薬や抗ウイルス薬の治療が進歩したが、原因はウイルス、細菌、結核、真菌など感染症のほか自己免疫機序によるものなど多岐にわたるうえ、臨床現場では速やかに原因病原体を同定することが困難な時もあり、必ずしも満足すべき治療成績は得られていない。

神経感染症に対して、すでにPCR法など病原体のゲノムを検出する方法が臨床現場で実用可能であるが、対象が単純ヘルペスウイルスなど一部の病原体に限られることや結果を得るまでに時間を要することなどから、緊急性を求められる神経感染症の臨床への対応は不十分といえる。これらの課題に対応するため、短時間にウイルス、細菌、真菌を網羅的に検出できるマルチプレックスPCRによる神経感染症の臨床診断への実用化が進められている。

急性脳炎の原因として単純ヘルペスウイルスは脳炎全体の約20%を占めることから、抗ウイルス薬による早期治療の重要性がすでに認識されているが、一方で約半数を占める原因不明の脳炎患者の中から、N-methyl-D-aspartate型グルタミン酸(NMDA)受容体などシナプス関連蛋白や神経細胞表面蛋白を標的とする自己抗体による自己免疫性脳炎があることが報告され、重要な鑑別疾患と認識されるようになった。自己免疫性脳炎では抗体の結合により抗原となる受容体蛋白の発現低下や機能抑制が起こり、免疫治療に良好な反応を示すことが特徴でもあるが、免疫療法の遅れが重症化や転帰不良につながるため、早期に副腎皮質ステロイドや免疫グロブリン療法を開始し、重症例にはリツキシマブやシクロホスファミドの強力な免疫抑制薬を行うことが考慮される。

近年、単純ヘルペス脳炎などウイルス感染症を契機に神経細胞表面抗体が産生され自己免疫性脳炎として脳炎が再発することがあることが判明している。脳炎・髄膜炎の診療においては、このように神経感染症と自己免疫性脳炎をあわせた網羅的解析による早期診断法の開発と診療アルゴリズムの構築が必要であり、治療成績をさらに向上させるためには、病原体に対する新規薬剤の開発のみならず、感染・免疫系のクロストークの解明と発症病態に基づいた統合的な新規治療戦略の策定が必要である。

【略歴】

1988年 大阪医科大学卒業
1996年 大阪医科大学大学院博士課程修了(医学博士)
1998年 テキサス大学ガルベストン校(UTMB)内科感染症部門留学
2006年 医療法人清恵会病院 内科部長・副院長
2017年 大阪医科大学 内科学Ⅳ 診療准教授
2018年 日本大学医学部 内科学系 神経内科学分野 准教授
2019年 日本大学医学部 内科学系 神経内科学分野 教授 現在に至る

21日

シンポジウム

シンポジウム 26

Jp

5月21日(金) 8:00~9:30

第02会場(国立京都国際会館 1F Annex Hall 1 (別館))

S-26-2 マルチプレックスPCRによる神経感染症の臨床診断の実用化



○吉良龍太郎

福岡市立こども病院 小児神経科

脳炎や髄膜炎を含む神経感染症は、高度な障害を残したり、死亡に至ったりすることのある重篤な疾患である。脳脊髄液中の病原体を迅速かつ正確に検出し、治療薬を開始することで、神経感染症が疑われる患者のケアを改善することが可能となる。しかし、臨床症状に基づいて行われる脳脊髄液の培養および病原体特異的PCR検査といった従来の診断アプローチは、ターンアラウンド・タイムが遅いため、有効な治療法の開始の遅れ、あるいは広域スペクトル抗菌薬や抗ウイルス薬の不必要な経験的投与の要因の1つとなっている。

PCRは、その感度と特異度の高さから、この20年間ウイルス性神経感染症のゴールドスタンダードの診断方法となっている。細菌および真菌の神経感染症の診断にもPCRが使用できるようになったこともあり、近年、一度に複数の病原体をターゲットとしたPCR反応(マルチプレックスPCR)を行えるいくつかのアクセシが市販され、市中病院でも利用可能となっている。そのひとつであるFilmArray 髄膜炎・脳炎(ME)パネル(バイオメリュー・ジャパン)は、核酸抽出、逆転写、増幅が組み込まれ、全自動遺伝子解析装置で髄液中の14のターゲット(6細菌、7ウイルス、1真菌)の検出が可能なシステムである。保険未適用であるが、呼吸器パネル、血液培養パネルは既に適用となっており、解析装置を導入している病院が増えてきている。MEパネルの正確性のメタ解析では、感度と特異度はそれぞれ90%(95%信頼区間 86-93%)と97%(94-99%)、偽陽性(adjudication後4%)では肺炎球菌、B群溶血性連鎖球菌、偽陰性(1.5%)では単純ヘルペスウイルス1および2、エンテロウイルスおよびクリプトコッカス・ネオフォルマンズが多かったと報告されている。

当院では2019年から神経感染症または自己免疫性脳炎を疑い採取を行った全例の脳脊髄液に対してMEパネルを用いてマルチプレックスPCRを行っている。コストや正確性、限定される病原体の種類などの点で課題は残されているが、1-2時間の短いターンアラウンド・タイムは診療の現場では極めて魅力的な検査である。本講演では当院におけるマルチプレックスPCRの使用経験を踏まえ、その実用化について検討する。

【略歴】

学歴：1989年 広島大学医学部医学科卒業
 学位：1999年 博士(医学)(九州大学)
 職歴：1989年 福岡市立こども病院・感染症センター研修医
 1990年 九州大学医学部附属病院医員(研修医)(小児科)
 1991-3年 宮崎県立宮崎病院、糸田町立緑ヶ丘病院、北九州市立若松病院小児科
 1994年 九州大学医学部附属病院医員(小児科)
 1998年 九州大学医学部助手(小児科学講座)
 2003年 九州大学大学院医学研究院助手(臨床・成長発達医学分野)
 2007年 九州大学病院講師(小児科)
 2009年 国立病院機構福岡東医療センター小児科部長、九州大学医学部 臨床准教授
 2012年 福岡市立こども病院・感染症センター小児神経科科長、九州大学医学部非常勤講師
 2014年 福岡市立こども病院小児神経科科長(移転に伴う病院名の変更)
 現在に至る

S-26-3 自己免疫性脳炎における診断アルゴリズムと臨床スペクトラムの多様性



○飯塚 高浩

北里大学医学部・脳神経内科学

自己免疫性脳炎(autoimmune encephalitis: AE)は、自己免疫機序によって、作業記憶の障害、精神状態、痙攣、あるいは意識障害が急性あるいは亜急性に進行する脳の炎症性疾患である。抗体測定技術の飛躍的進歩と抗神経表面(neuronal surface: NS)抗体の発見により、脳炎の疾患概念は大きく変化し、本邦における急性脳炎の初期対応も変化してきている。従来の脳炎診断基準は、ウイルスなどの感染性脳炎を念頭に作成されてきたことから、発熱、意識障害、髄液細胞増多、頭部MRIあるいは脳波の異常所見が重要視されてきた。しかし、抗NS抗体陽性のAEでは、必ずしもこれらの症状あるいは異常所見を認めるとは限らないことから、2016年に、Graus、Dalmau、Titulaerらを中心に策定された「AEの診断に対する臨床的アプローチ」が、position paperとしてLancet Neurologyに掲載された。その中で、診断アルゴリズムが示されている。

現在では、単純ヘルペス脳炎後脳炎(post-herpes simplex encephalitis: Post-HSE)、脳炎・脱髄重複症候群、てんかん発作、精神障害、運動障害疾患、産褥期精神病、急速進行性認知症、stiff-person症候群、小脳失調症、あるいは睡眠行動異常症など、様々な疾患や病態に抗NS抗体が関与していることが示され、AEの臨床スペクトラムは広がりを見せている。橋本脳症、new-onset refractory status epilepticus(NORSE)、あるいは自己免疫性てんかんの名称や疾患概念をめぐる新しい考え方、新規に同定された抗gGFAP抗体、抗KLHL11抗体、抗PDE10A抗体、抗mGluR2抗体、抗IgLON5抗体の他、難治性AEに対する第3選択治療、幹細胞移植や免疫チェックポイント阻害薬に関連して生じるAEも注目されている。

本講演では、自己免疫性脳炎における診断アルゴリズムを示し、抗体検査法の限界と診断する上での留意点を述べながら、臨床スペクトラムの多様性について自験例を提示しながら解説する。

【略歴】

1987年 北里大学医学部卒業
 1994年 テキサス大学南西部メディカルセンター (Research Fellow) 留学
 1998年 北里大学医学部 神経内科学(講師)
 2015年 北里大学医学部 神経内科学(准教授)

主な研究テーマ：自己免疫性脳炎、MELASの脳卒中様発作、片麻痺性片頭痛重積発作およびC-NORSEの病態

シンポジウム 26

Jp

5月21日(金) 8:00 ~ 9:30

第02会場(国立京都国際会館 1F Annex Hall 1 (別館))

21
日シン
ポ
ジ
ウ
ム

S-26-4 単純ヘルペス脳炎後の自己免疫性脳炎から考察する診療アルゴリズム



○原 誠

日本大学医学部 内科学系 神経内科学分野

従来、単純ヘルペス脳炎後（髄液中単純ヘルペスDNA陰性化後）post-HSEの15-25%に免疫療法が奏効する不随意運動や精神症状の出現が報告されてきた。これらは単純ヘルペス脳炎発症から6週程度経過した後に、舞踏アテトーシスやパリスムあるいは性格変化などを呈し、髄液中の単純ヘルペスDNAは陰性であることを特徴とする。近年、NMDA受容体抗体を含む神経細胞表面抗体（NSAs）が関与する自己免疫性脳炎の臨床スペクトラムが解明されつつある中で、post-HSEにおける自己免疫性脳炎の主要病態にNSAsの関与が明らかにされ注目されている。スペインにおける単純ヘルペス脳炎コホートを対象としたnation-wide surveyの結果では、post-HSEの27%に自己免疫性脳炎が続発することが確認された。全例でNSAs陽性（6割以上がNMDA受容体抗体）が示され、うち1/4では既知のcell-based assay（CBA）に陰性であったと報告された。そのため、本症ではCBAの相補的検査であるラット脳凍結切片を用いた免疫染色（tissue-based assay: TBA）と初代海馬培養細胞による抗体診断（live-neurons assay）を併用した神経抗体スクリーニングを含む診断アルゴリズムの構築が求められる。また本症は免疫療法に良好な反応性を示すため、早期の抗体診断に基づく免疫療法の導入が推奨される。前述のように本症の1/4は既知のCBAに陰性であることを考慮すれば、他のNSAs関連疾患・脳炎と同様にTBAを含む抗体スクリーニングで陽性を確認したのちCBAの結果を待たず速やかに免疫療法を導入する治療アルゴリズムが適用できる可能性がある。本演題ではpost-HSEの自己免疫性脳炎の診断・治療戦略に対する考察を通じて自己免疫性脳炎の新しい診療アルゴリズムについて議論したい。

【略歴】

2006年 3月 日本大学医学部 卒業
 2006年 4月 日本大学医学部附属板橋病院 初期臨床研修医
 2008年 4月 日本大学医学部神経内科 医員
 2008年 4月 日本大学大学院医学研究科 神経内科学専攻
 東京都医学総合研究所（東京都神経科学総合研究所）脳病理形態研究室 協力研究員
 （2008～2014年）
 2012年 4月 日本大学医学部神経内科 専修医
 2013年 4月 日本大学医学部 助教
 2015年 4月 バルセロナ大学医学部 神経免疫学研究室（Josep Dalmau研究室）
 Clinical and Senior Researcher
 2017年 3月 帰国後、日本大学医学部 助教
 2020年11月 日本大学医学部 准教授 現在に至る

シンポジウム 27

公募 配信 En

5月21日(金) 8:00 ~ 9:30

第05会場(国立京都国際会館 2F Room B-1)

Neurologic Specialty Board in the World

Chairs : Susumu Kusunoki

Japan Community Health care Organization
(JCHO)Makoto Kawai
Stanford University

《Objective》

Japanese Neurological Specialty Board is currently one of the subspecialties of internal medicine. This situation is exceptional compared with the countries in the rest of the world, where Neurological Specialty is independent from internal medicine. Experts from Germany, Korea and Japan explain about Neurological Specialty Board System in each country and discuss the future direction.

S-27-1 Specialization in Neurology in Germany

○ Heinz Reichmann

University of Dresden, Germany



Heinz Reichmann MD PhD graduated from the University of Freiburg, Germany in 1979. He spent the following four years as a research fellow at the Institute for Biochemistry, University of Konstanz, Germany and the Institute of Neurology, Columbia University, USA. This was paid for by honorary grants for excellency to Dr. Reichmann. He returned to Germany where he held a number of positions at the University of Würzburg, becoming Professor of Neurology in 1990. In 1996, he was appointed Chairman of the Department of Neurology at the University of Dresden, where he is now also Dean of the Medical Faculty. Heinz Reichmann is a member of numerous scientific societies including the German Neurological Society, the European Neurological Society, the American Academy of Neurology, the Royal Society of Medicine and the Movement Disorder Society. In addition, Dr Reichmann serves on the editorial boards for a number of prestigious neurology journals. His major research interests are energy metabolism, neuroprotection, premotor symptoms in Parkinson's disease, etiopathogenesis and treatment in PD. Prof. Reichmann is a Fellow of the Royal College of Physicians and of the American Academy of Neurology. He serves on many Neurological Boards and was President of the German Parkinson Society and the German Muscle Society. In 2009 Professor Reichmann started his 2-year term as President of the German Neurological Society. He is a honorary member of the Japanese Neurological Society.

[Curriculum Vitae]

Heinz Reichmann MD PhD graduated from the University of Freiburg, Germany in 1979. He spent the following four years as a research fellow at the Institute for Biochemistry, University of Konstanz, Germany and the Institute of Neurology, Columbia University, USA. This was paid for by honorary grants for excellency to Dr. Reichmann. He returned to Germany where he held a number of positions at the University of Würzburg, becoming Professor of Neurology in 1990. In 1996, he was appointed Chairman of the Department of Neurology at the University of Dresden, where he is now also Dean of the Medical Faculty. Heinz Reichmann is a member of numerous scientific societies including the European Neurological Society, the American Academy of Neurology, and the Movement Disorder Society. In addition, Dr Reichmann serves on the editorial boards for a number of prestigious neurology journals. His major research interests are energy metabolism, neuroprotection, premotor symptoms in Parkinson's disease, etiopathogenesis and treatment in PD. Prof. Reichmann is a Fellow of the Royal College of Physicians. He serves on many Neurological Boards and was President of the German Neurological Society and the European Neurological Society. He is a honorary member of the Japanese Neurological Society.

シンポジウム 27

公募 配信 En

5月21日(金) 8:00 ~ 9:30

第05会場(国立京都国際会館 2F Room B-1)

21
日シン
ポ
ジ
ウ
ム

S-27-2 Neurology Specialty Board in Korea



○ Jee-Young Lee

Seoul National University College of Medicine and Seoul National University Boramae Hospital, Korea

From the history, the first neurologic clinic in Korea was established in Jin-Ju City by Australian doctor Charles Inglis McLaren in 1910. The first Korean neurologist was Dr. Lee Jung-Cheol. He studied and trained in China, Australia, and Japan and began practicing in 1934. The first department of neurology in Korea started as an independent department in 1958 at the National Central Hospital, which was a collaboration with Scandinavian countries. The development of neurology at Seoul National University was instituted in 1973. However, the Neurology specialty board was not separated from the Psychiatry board at that time. The independent Neurology specialty board was initiated in 1983, and the specialty board exam is currently operated by the Korean Academy of Medical Sciences (KAMS) in South Korea. In order to apply Neurology board exam in Korea, doctors need to get specialty training of consecutive 4 years in certified training hospitals. There are 69 neurology training hospitals in South Korea, and every training hospital fulfills the standardized requirement for its qualification and has at least 5 guidance neurology specialists who are qualified every 3 years with receiving at least 8 hours of guidance education. Currently, there are approximately 2,350 neurology specialists in South Korea. About 38.3% of them work at university hospitals, 26.4% at secondary hospitals, and about 24% at local clinics. During the last 5 years, average of 91 doctors per year passed the Neurology specialty board exam. The historical overview and the current status of the Neurology specialty board system in Korea will be presented in this lecture.

[Curriculum Vitae]

Dr. Jee-Young Lee graduated from Seoul National University (SNU) Medical College in 2002 and accomplished her neurology specialist training at SNU Hospital, Seoul, South Korea. Her current position is Professor of Neurology Department of SNU Medical College and also a faculty at SNU affiliated Boramae Medical Center. Dr. Lee is participating in various international research groups, and the MDS-AOS task force, and the committee of the International Parkinson and Movement Disorders Society. Her research interest is multimodal imaging using PET and MRI in basal ganglia disorders, particularly focused on the pathophysiology of prodromal Parkinson and various kinds of dyskinesias. She is also devoted to retina imaging studies in parkinsonian disorders since 2011. She has published more than 130 papers so far in peer-reviewed journals.

Research Interests

- Pathophysiology of basal ganglia disorders and dyskinesias with PET and MRI analysis
- Multimodal imaging study in prodromal Parkinson cohort
- Pathophysiology of retinal degeneration and retina-brain interaction in PD and other neurodegenerative diseases

S-27-3 Neurology Board in the US and Japan



○ Yohei Harada

Duke University School of Medicine, Japan

There are 21,457 and 6,088 board-certified neurologists in the US and Japan (as of 2019), respectively. While board certification represents a physician's clinical competence in practice in both countries, they have different processes and requirements for certification. In the US, the neurology board is overseen by the American Board of Psychiatry and Neurology. Board's requirements for certification include the completion of residency consisting of 1 year of internship followed by 3 years of neurology training as well as passing the board exam. The residency training is accredited by the Accreditation Council for Graduate Medical Education, which is a private, not-for-profit organization that sets standards for US residency programs and render accreditation decisions based on compliance with these standards. The competency of individual residents is also evaluated by various groups of people including the Clinical Competency Committee (CCC), which is an important element of competency-based education. CCC is organized by core faculty members who assess residents based on a key set of ability to care for patients in practice called Milestones. The committee evaluates residents every 6 months if they meet the core requirements of Milestones or not, and ensure the growth of their knowledge and skills. In Japan, 4 years of neurology training follows 2 years of basic training after medical school and is combined with internal medicine training. The requirements for the board exam eligibility include holding a board of internal medicine and experiencing a certain number of various diseases during the training. The resident's experience is confirmed and evaluated by their reports submitted to the board. Two distinct evaluation systems (competency-based vs curriculum-based) distinguish the residency training of the US and Japan.

[Curriculum Vitae]

Professional experiences and current position

- 2020- Present Neuromuscular Fellow, Duke University, Durham, NC
- 2019- 2020 Chief Resident of Neurology, University of Arkansas for Medical Science, Little Rock, AR
- 2016- 2020 Neurology Residency, University of Arkansas for Medical Science, Little Rock, AR
- 2015- 2016 Peripheral Nerve Disorders Fellowship, University of Rochester, Rochester, NY
- 2012- 2013 Research Trainee, Pulmonary and Critical Care Medicine, Mayo Clinic, Rochester, MN
- 2011- 2015 Neurology Residency, Anjo Kosei Hospital, Aichi, Japan

Education

- 2011 M.D. Nagoya University School of Medicine

シンポジウム 27

公募 配信 En

5月21日(金) 8:00 ~ 9:30

第05会場(国立京都国際会館 2F Room B-1)

S-27-4 Neurological specialty board in the world and the historical background of the situation in Japan



○ Masahiro Sonoo

Department of Neurology, Teikyo University School of Medicine, Japan

In 2018, Japanese Society of Neurology (JSN) has decided to aim at making neurology a basic specialty, which is now subspecialty of the Internal Medicine. As far as I know, neurology is a basic specialty in most countries in the world. Japan is an exceptional case. Not only in European and North American countries, but also in most Asian and Latin American countries, neurology is a fundamental specialty. In USA and Germany, other fields of internal medicine, such as cardiology and gastroenterology, are subspecialties of internal medicine, whereas neurology is an independent basic specialty. In UK, France, Italy and Sweden, every major field of internal medicine, such as cardiology or gastroenterology, is also a basic specialty. Subspecialties of neurology in USA include vascular neurology, epilepsy, neuromuscular medicine, clinical neurophysiology and sleep medicine. Neurology is closely related with psychiatry in USA and Germany. Psychiatric training required for neurologist in Germany and USA will be mentioned by other speakers. The situation in Japan is derived from history. The Japanese Society of Neurology was founded in 1902 by Prof. Kin-nosuke Miura, professor of internal medicine, Tokyo University and Prof. Shuzo Kure, professor of psychiatry, Tokyo University. It was renamed as the Japanese Society of Psychiatry and Neurology (JSPN) in 1935 because of expanding number of psychiatrists. After WW2, internists who were interested in Neurology founded the Japanese Society of Clinical Neurology in 1960, soon renamed as JSN. JSPN admitted their movement, but the name of their own society remained the Japanese Society of Psychiatry "and Neurology". Because of too much burden of internal medicine training in the new specialty system in Japan and the serious imbalance regarding neurology subspecialties with other basic specialties such as psychiatry or neurosurgery, JSN now seeks to be a basic specialty. We should bear above historical background in mind.

[Curriculum Vitae]

Education:

1989 Ph.D. (Dr. of Medical Science), The University of Tokyo
1982 M.D. The University of Tokyo, School of Medicine

Professional Background and Employment:

2016-present Dean of Graduate School of Medicine, Teikyo University
2015-present Chairman, Neuromuscular Electrodagnosis Center, Teikyo University Hospital
2011-present Professor and Chairman, Department of Neurology, Teikyo University School of Medicine, Tokyo
2006-2011 Associate Professor, ditto
1992-2006 Assistant Professor, ditto
1991-1992 Guest Researcher, Department of Clinical Neurophysiology, Uppsala University Hospital, Sweden
1984-1991 Department of Neurology, Tokyo University Hospital
1982-1984 Residency in Internal Medicine, Tokyo University Hospital

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)

シンポジウム 28

公募 配信 En

5月21日 (金) 8:00 ~ 9:30

第06会場(国立京都国際会館 2F Room B-2)

Novel therapeutic strategies against ischemic stroke from the perspective of neuro-glial-vascular unit

Chairs : Takakuni Maki

Kyoto University Graduate School of
Medicine

Masato Kanazawa

Department of Neurology, Brain Research
Institute, Niigata University

《Objective》

Recent progress about stroke research has been revealing that cell-cell interactions among various cell types in the brain contribute to the pathology of cerebral infarction. However, detailed pathomechanisms remain unclear, and there is currently no treatment that can comprehensively improve the "neuro-glial-vascular unit" in cerebral infarction. The purpose of this symposium is to summarize and discuss the findings of each researcher from the perspective of elucidating the dynamics of the "neuro-glial-vascular unit" in cerebral infarction and its therapeutic application. Although thrombectomy and thrombolysis has advanced in the hyperacute phase of ischemic stroke, its indication is limited, and there is an urgent need to develop new therapeutic approaches for the post-acute phase of ischemic stroke. This symposium will provide us with hints on how to develop new therapeutic strategies against ischemic stroke.

S-28-1 Endothelial progenitor cells secretome in neuro-oligo-vascular remodeling after ischemic stroke



○ Anna Rosell

Neurovascular Research Laboratory, Institut de Recerca,
Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spain

Growing evidences suggest that part of the regenerative potential of cell therapies being currently investigated are orchestrated by the molecules secreted by the cells (the secretome) which reflects the functional competence of a given cell. The secretome is also responsible for the crosstalk with tissue-cells and the extracellular matrix via trophic factors, cytokines, or other bioactive molecules. In this regard, cell-free strategies have been proposed for regenerative medicine, including the treatment of cerebral ischemia.

In this context we have shown that Endothelial Progenitor Cells (EPCs) present a powerful therapeutic potential by enhancing angiogenesis and neurorepair by creating a pro-regenerative environment in ischemic conditions. More recently, in the context of white matter remodeling, we have also identified the presence of several trophic, proteolytic and signaling factors in the EPC-CM that support the therapeutic effects on white matter remodeling and Oligodendrocyte Precursor Cells (OPCs) which are progenitor cells widely distributed in the adult brain for physiological myelin renewal. Finally, the pools of Neural Precursor cells (NPCs) from the subventricular neurogenic niche also respond to secretome-derived factors in neurosphere cultures proving the potential neurogenesis responses from of EPCs treatments. Overall multiple evidences prove the therapeutic potential of EPCs secretome to treat stroke disease by modulating neuro-oligo-vascular responses.

【Curriculum Vitae】

My scientific education and expertise has been focused in the translational study of stroke. As a PhD student at Vall d'Hebron Research Institute (VHIR, Barcelona), I was trained in the biomarkers field and clinical stroke studies, which gave me a solid understanding of the disease from a clinical perspective. At the Massachusetts General Hospital in a world-leading laboratory of experimental studies in cerebral ischemia (Neuroprotection Research Laboratory-MGH) I did a postdoctoral training extending my experience at a more basic and experimental level. A step forward in my career was the establishment of a new neurorepair research group as principal investigator at the Neurovascular Research Laboratory at VHIR with a tenure-track appointment, and since 2016 I hold a tenured position and I am the head of the Laboratory. The focus of my research is the search of new therapies for stroke based on neurorepair strategies with specific emphasis on the role of angio-vasculogenesis using nanomedicine and cell-therapy approaches. This has allowed me to obtain funding as PI from national and international agencies and private foundations, to supervise and guide PhD Students and postdoctoral researchers. I have established collaborations within the neuroscience, regenerative medicine and nanotechnology fields with over 100 publications.

21
日シン
ポ
ジ
ウ
ム

シンポジウム 28

公募 配信 En

5月21日(金) 8:00 ~ 9:30

第06会場(国立京都国際会館 2F Room B-2)

S-28-2 Microglia, monocyte, and PBMCs polarization reveal therapeutic mechanisms against ischemic stroke



○ Masato Kanazawa

Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University, Japan

Strokes remain a major cause of permanent disability because of the brain's limited regenerative capacity. In the last two decades, treatments have dramatically changed. However, half of stroke patients cannot achieve functional independence even after treatment. Cell-based therapies are currently being investigated as a means of improving functional outcomes. Cell-based therapies using microglia, monocytes/macrophages, and peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) preconditioned with optimal stimuli, and/or any therapies targeting these cells, might be ideal therapeutic strategies for managing strokes. Cell-based therapies using these cell lines might serve as therapeutic strategies that can protect against stroke for three reasons. First, these cells secrete protective remodeling factors, thus prompting neuronal network recovery via tissue and vascular remodeling. Second, these cells can migrate to the injured lesion through the blood-brain barrier. Third, these cells could mitigate the extent of inflammation-induced injuries if the therapeutic interventions are appropriately-timed. This indicates that these cells polarize to either the classic pro-inflammatory type or the alternative protective type under optimal conditions. Even though astrocytes, neutrophils and T cells, and some populations of these cells are protective phenotypes, obtained by clustering data from advancing whole and single-cell RNA sequencing techniques. The mechanism underlying polarization is still a conceptual model, and is not yet clearly understood. However, as microglia, astrocytes, neutrophils, and stem cells have shown mixed and intermediate phenotypes, the term "polarization" may be complicated, and the proposed model for its underlying mechanism may be an oversimplification. Researchers should investigate how to selectively polarize protective phenotypes, while focusing on adequate treatment timing. Polarized protective cells might reveal therapeutic mechanisms against stroke.

[Curriculum Vitae]

2000 M.D. Fukushima Medical University
2000- Resident in Niigata University Hospital
2005- Fellow in Niigata University Medical and Dental Hospital
2009 Ph.D. Niigata University
2009- Fellow in Niigata University Medical and Dental Hospital
2009- Assistant Professor in Niigata University Medical and Dental Hospital
2010- Visiting Scientist in University of Washington
2012- Assistant Professor in Niigata University Medical and Dental Hospital
2019- Associate Professor in Brain Research Institute, Niigata University

AWARDS

2011 Significant advance based on animals research award from American Academy of Neurology
2012 Kusano Award from Japanese Stroke Society/Japan Heart Foundation
2015 Young Investigator Okamoto Award
2017 Medical Research Encouragement Prize of the Japan Medical Association
2017 Japanese Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism Award

S-28-3 The Effects of TrkB agonist for changing A1 to A2 astrocyte under prolonged cerebral hypoperfusion

一般演題
から採用○ Nobukazu Miyamoto¹, Shunsuke Magami², Kennichiro Hira¹, Toshiki Inaba¹, Yuji Ueno¹, Nobutaka Hattori¹¹ Department of Neurology, Juntendo University school of medicine, Japan, ² Department of Neurosurgery, Juntendo University school of medicine

[Objective] As oligodendrocyte precursor cells (OPC) are vulnerable to ischemia, their differentiation to oligodendrocytes (OLG) is impaired in chronic cerebral hypoperfusion. Astrocyte (AST)-OLG interaction is important for white matter homeostasis. Recently, reactive AST were separated into two types, A1 (cytotoxic) and A2 (neurotrophic). We analyzed the effects of interaction between A1-A2 AST and OPC-OLG under hypoperfusion, focusing on mitochondrial migration.

[Methods] Chronic hypoperfusion model mice were created by bilateral common carotid artery stenosis using micro-coils (n=50). As a matching in vitro study, rat primary cells were cultured with a nonlethal concentration of CoCl₂.

[Results] At 28 days after hypoperfusion, the number of OPC and AST increased, whereas that of OLG decreased. Increased AST were mainly A1-like AST, however the number of A2-like type decreased. In cell culture, OPC differentiation was interrupted under mimic chronic ischemia, but improved after AST-conditioned medium (ACM) was added. However, injured-ACM was unable to improve OPC maturation. Incubation with CoCl₂ changed AST from A2-like to A1-like, and mitochondrial migration was also reduced. A TrkB agonist was able to maintain AST from A1-like to A2-like even under hyperperfused conditions, and aided in OPC maturation and memory impairment via mitochondrial migration and drug effects in cell culture study and BCAS model.

[Conclusions] The reduction of A1 AST protects against white matter injury. Mitochondrial migration may be a broad therapeutic strategy for cerebrovascular diseases

[Curriculum Vitae]

Dr. Nobukazu Miyamoto received his MD degree from Juntendo University in 2001. He received his PhD from Juntendo University in 2009 and was appointed Assistant Professor of Neurology at Juntendo University in the same year. In 2011-2013, he joined Neuroprotection Research Laboratory at Massachusetts General Hospital/Harvard Medical School as Research Fellow. He moved to Juntendo Urayasu hospital in 2013-2016, as Assistant Professor. Since he moved to the Neurology at Juntendo University (Prof Hattori N.) in 2017 as Associate Professor, his research interests have focused on oligodendrogenesis and cell-cell interaction between oligodendrocyte and other cells under chronic cerebral hypoperfusion in white matter, and neuroprotection of acute cerebral ischemia in basic science, and neurological deterioration of ischemic stroke in clinical research.

シンポジウム 28

公募 配信 En

5月21日 (金) 8:00 ~ 9:30

第06会場(国立京都国際会館 2F Room B-2)

21
日シン
ポ
ジ
ウ
ム**S-28-4 Brain pericytes serve as multipotent stem cells following ischemic stroke**

○ Mikiya Beppu¹, Takayuki Nakagomi^{2,3},
Toshinori Takagi¹, Akiko Doi^{2,3},
Tomohiro Matsuyama²,
Shinichi Yoshimura¹

¹ Hyogo College of Medicine, Department of Neurosurgery, Japan, ² Hyogo College of Medicine, Institute for Advanced Medical Sciences, ³ Hyogo College of Medicine, Department of Therapeutic Progress in Brain Diseases

Stroke is a leading cause of death worldwide and many stroke survivors suffer from debilitating sequelae such as paralysis. Although there are currently effective reperfusion therapies such as recombinant tissue plasminogen activator and endovascular treatment, only a small percentage of stroke patients benefit from these therapies due to limited time window and failure of reperfusion. Increasing evidence shows that many types of stem cells have the potential to be applied as therapeutic cells for regenerative treatment after stroke. However, accumulating evidence shows that only a small portion of transplanted stem cells were located near the injured brains. Therefore, it may be ideal to utilize regionally-derived stem cells to treat the injured brains following stroke. However, the precise origin and traits of locally-derived stem cells remain unclear.

Brain pericytes are an essential component of the neurovascular unit (NVU) and play an important role in maintenance of this unit. The survival of cells that form NVU, such as pericytes and endothelial cells, even under severe stress such as ischemic stroke, suggests that these cells play an important role not only under normal conditions but also under pathological conditions. We and others previously showed that using a mouse model of cerebral infarction, brain pericytes following ischemia develop stemness and demonstrated that ischemia-induced multipotent stem cells (iSCs) have the activities to differentiate into multiple lineages, including neural cells. Moreover, we recently showed that these locally-induced iSCs are also present in the human brain.

In this conference, we would like to introduce the traits of mouse and human iSCs and the future perspectives by iSCs primarily focusing on neural regenerative therapies for patients with stroke.

[Curriculum Vitae]

Education

2020, Ph.D (Hyogo College of Medicine)
2008, M.D (Nara medical University)

Professional Experience

2020.4-present Assistant professor, Department of Neurosurgery,
Hyogo College of Medicine

2012.10- Deputy Chief, Department of Neurosurgery, Kobe City
Medical Center General Hospital

Award

Hyogo College of Medicine Grant for Research Promotion (2020)
SENSHIN Medical Research Foundation (2019).
Grant-in-Aid for Graduate Student, Hyogo College of Medicine (2018),

S-28-5 The phenotype changes of oligodendrocyte precursor cells after ischemic stroke

○ Takakuni Maki

Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan

Stroke is the most leading cause of adult neurological disability worldwide. Among various cell types in the brain, oligodendrocyte precursor cells (OPCs) have been shown to play more diverse and crucial roles than previously recognized. OPCs regulate neuronal, glial and vascular systems in a direct and reciprocal fashion. However, the detailed phenotypic changes of OPCs after cerebral ischemia remain largely unknown. We have recently demonstrated that (1) the phenotype of OPCs in cerebral cortex shifts from parenchymal to perivascular subtype after cerebral ischemia, and increases in the number of perivascular OPCs are synchronized with post-stroke angiogenesis in mice; (2) OPC phenotype becomes pro-angiogenic after hypoxic insult and hypoxia-preconditioned OPCs secrete a greater amount of angiogenic factors, such as VEGF and angiopoietin-1; (3) hypoxic OPCs promote vessel formation via secreted factors *in vitro*; and (4) the treatment with hypoxic OPCs secretome facilitates angiogenesis, alleviates infarct volume, and improves functional deficits after cerebral ischemia. Therefore, hypoxic OPCs may provide a novel therapeutic option for stroke. Additionally, such dynamic phenotypic change of OPCs to perivascular subtype after cerebral ischemic is much more pronounced in cerebral cortex compared with that in white matter, suggesting the regional heterogeneity of OPCs in terms of response to ischemia. Considering the harmonized orchestration of all cell types in a disease is fundamental for minimizing damage and augmenting recovery, further studies are warranted to elucidate the diversity of OPCs and their interactions with other cell types under various pathological conditions.

[Curriculum Vitae]

2000.4-2005.3 Resident in Internal Medicine, Tenriyoro Hospital, Nara
2005.4-2007.3 Fellow in Department of Neurology, Tenriyoro Hospital, Nara
2007.4-2011.3 PhD student in Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto
2011.4-2011.7 Fellow in Department of Neurology, Japanese Red Cross Wakayama Medical Center, Wakayama
2011.8-2012.2 Fellow and Staff Physician in Department of Neurology, Kyoto University Hospital, Kyoto
2012.3-2015.4 Research fellow in Departments of Neurology and Radiology, Massachusetts General Hospital (supported by the Japan Society for the Promotion of Science)
2015.5-2019.3 Assistant Professor in Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto
2019.4-present Lecturer in Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto

シンポジウム 29

公募 Jp

5月21日(金) 8:00 ~ 9:30

第07会場(国立京都国際会館 1F Room D)

てんかん病態解明の学際的アプローチ：グリアとニューロンの理論と実データ

座長：池田 昭夫 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
杉浦 嘉泰 国立病院機構福島病院 脳神経内科

＜ねらい＞

近年難治てんかんの発作発現においては、臨床での脳内電極からの発作時脳波のwide band解析から、ニューロンのてんかん性活動だけではなく、それに先行するDC電位の発現が明らかとなりアストロサイトの積極的関与が示された。さらに神経病理および、実験てんかんからアストロサイトの異常が近年明らかにされてきた、それに基づき、ヒトの脳波データをグリアとニューロンを主眼として数理モデル化して病態を統合的に解明することが成功しつつある。本シンポジウムでは上記の学際的最新情報を一堂に議論することで、現状と今後の課題を明らかにする。今回は特に本学会会員の若手会員に発表の機会を提供して本分野の一層の活性化を試みる。

後援：日本てんかん学会

S-29-1 てんかん発作時の脳波変化から見えるグリアとニューロンの関与：DC電位の2タイプと病理相関



○梶川 駿介¹、松橋 眞生²、小林 環³、行木 孝夫⁴、池田 昭夫²

¹ 京都大学大学院医学研究科 臨床神経学、² 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、³ 京都大学大学院医学研究科 脳神経外科学、⁴ 北海道大学大学院 理学研究院数学部門

1960年代の急性モデルの実験てんかんで、発作時の超低周波成分であるdirect current (DC) 電位の研究が行われ、急性データではDC電位がグリア細胞と神経細胞の脱分極から構成され、グリアの二次的関与が議論された。さらに1996年 Ikeda et alが、交流増幅器(時定数10秒)を用い難治部分てんかん患者の硬膜下電極における発作時DC電位を示し、臨床慢性てんかんの焦点同定方法として報告した。近年、グリア細胞の活動の指標の発作時DC電位が、神経細胞活動の80 Hz以上の高周波帯域(High frequency oscillations, HFO)に先行し(Kanazawa et al, 2015、中谷ら, 2019)、慢性てんかんにおけるグリア細胞の能動的な働きが示唆された。現在実証データに対して、数学的二次解析で数理モデルの検証が進んでいる(Yokoyama et al, 2019, Namiki et al, 2020)。

しかし一方世界中の臨床では、多くの施設が時定数2秒までの(低周波フィルター0.08 Hz)の増幅器を用いており、我々は時定数10秒で実証された発作時DC電位が、時定数2秒記録で臨床的に有用か、さらに病理所見等の対応を検討した。その結果、1) 時定数10秒記録の21例120発作中107発作の発作時DC電位が時定数2秒表示でも同定可能であった。2) 表示時定数を10秒から2秒へ変換した振幅の減衰率と頂点潜時を用いたクラスター解析を行い、頂点潜時が短いtype#1(rapid development pattern, 73/120発作=60.8%)、頂点潜時が長いtype#2(slow development pattern, 47/120発作=39.2%)の2群に分類できた。3) type#1と皮質限局性異形成1A(22/29発作=75.8%, 4/5症例=80%)及びtype#2と皮質限局性異形成2A(13/18発作=72.2%, 3/4症例=75%)に特定の病理所見との相関が見られ、4) 細胞外Kホメオスタシス破綻の原因であるアストログリアのKir 4.1の活性低下がtype#1に認めた(Kobayashi et al. 2019)。

以上より、アストログリアとニューロンは慢性てんかんの発作発現に少なくとも細胞外Kホメオスタシスを介して相補的に関わり、そのbiomarkerでありうるtype#1DC電位は時定数2秒の脳波計で検出できることが示唆された。

【略歴】

2010年3月 京都府立医科大学 医学研究科 卒業
2010年4月 京都市立病院 初期研修医
2012年4月 同 神経内科
2013年4月 国立病院機構宇多野病院 神経内科
2015年4月 大阪赤十字病院 神経内科
2017年4月 京都大学大学院医学研究科 臨床神経学

シンポジウム 29

公募 Jp

5月21日(金) 8:00 ~ 9:30

第07会場(国立京都国際会館 1F Room D)

21
日シン
ポ
ジ
ウ
ム

S-29-2 てんかん病態におけるグリアとニューロンの基礎的アプローチ

○中谷 光良^{1,2}Antoine Ghestem¹, Anton Inalov¹,
Christophe Bernard¹¹ Aix-Marseille University, Institut de Neurosciences des Systèmes, ² 順天堂大学 脳神経内科

慢性の脳疾患であるてんかんにおいて、これまで専ら高周波数帯域活動であるHigh frequency oscillations (HFO)を中心に様々な知見が積み重ねてこられた (Jacobs et al., 2009, 2010, 2018)。一方、超低周波数帯域活動に関して、発作時DC電位がヒトでも観察できることが報告されて以降 (Ikeda et al., 1996)、同電位がてんかん発作あるいは発作時HFO開始時より早期に、より限局した部位で出現し、てんかん焦点同定に有用な情報をもたらすことが示された (Kanazawa et al., 2015)。さらに、近年数理工学的観点からてんかん発作の脳波の特徴の分類が試みられ、発作起始と終了時の脳波をそれぞれ4種類に分け、この組み合わせによる計16種類の発作パターンで臨床データが説明可能であることが示された (Saggio, Crisp et al., 2020)。この発作起始の4パターンのうちの1つであるSaddle-Node onset (SN onset) パターンは上述の発作時DC電位で特徴づけられ、ゼブラフィッシュからヒトまで種を超えて広く観察されることが知られている。しかし、このSN onsetパターンがどのように発作起始や周囲への発作進展に関与しているかは依然不明な点が多い。このような観点から、動物実験でてんかんモデルを用いて以下2つの研究を行った。

① ピロカルピン側頭葉てんかん動物モデルを用いて、上述の分類を元に、個体毎における発作起始・終了のパターン分類を行った。発作時DC電位を伴うSN onsetパターンとそれ以外の2群に分け、発作持続時間および発作進展の相違の検討を行ったところ、高振幅DC電位を伴う発作は発作時間が短く、低振幅DC電位を伴う発作は周囲電極への波及が多く認められた。

② テタヌストキシン側頭葉てんかん動物モデルを用いて、薬剤注入後から反復自発てんかん発作が得られるまでの経過を解析した。また、脳波とともにグリアおよび神経細胞興奮のエネルギー源としてのグルコース濃度測定も同時に行った。SN onsetパターンは発作時のみならず、発作前 (-60秒 ~ -1秒) にも先行して単独に出現していた。この2種類のDC電位は、(i) 異なる周波数帯域の位相同期解析 (PLV)、(ii) グルコース消費、において似て非なる挙動を呈しており、DC電位が発作開始前にも重要な役割を担う可能性が示唆された。

これらの得られた結果を元に、DC電位を伴う発作の特徴につきグリア・ニューロンの相補的作用を交えて若干の考察を加えて概説を行いたい。

【略歴】

2009年3月: 日本医科大学卒業
2009年4月: 独立行政法人労働者健康安全機構 関東労災病院初期研修
2011年4月: 順天堂大学脳神経内科入局
2011年7月-10月: 産業医科大学神経内科(国内留学)
2014年4月: 順天堂大学大学院医学研究科博士課程
2014年4月: 京都大学大学院神経内科(てんかん・運動異常生理学講座)
2018年4月: 順天堂大学大学院学位授与(医学博士)
2018年9月: Institute de Neurosciences des Systèmes, Aix-Marseille University

【資格】

日本内科学会認定内科医、日本神経学会専門医、日本てんかん学会専門医、日本臨床神経生理学会脳波専門医

S-29-3 発作時高周波振動の数理解モデル



○行木 孝夫

北海道大学大学院理学研究院数学部門

てんかん発作時の脳波波形を数理的に特徴づけ、可能であれば発作予測の数理解モデルを構成するという問題を設定し、まずてんかん発作時に現れる高周波振動の一部を数理解モデル化することができた^{1,2)}。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から提供されたてんかん発作時脳波データをもとに、非線形時系列解析によって離散力学系による数理解モデルを構成することができた。提供された発作時脳波データのパワースペクトルには、150Hz程度のピークが存在する。このピークに着目した。脳波データを時系列データとみなすと自己相関の強いデータであり、この自己相関を除去するために差分を取る。差分波形から位相成分に関する離散力学系を構成することができた。6症例について同じ形の離散力学系を構成できている。現在、各症例における数理解モデルのパラメータによって高周波振動の特徴抽出を試みている。高周波振動に関する数理解モデルの次の問題は、発作時に高周波振動へ先行して生じるDCシフトを数理解モデルへ組み込むことである。Jirsaらのモデル³⁾は常微分方程式による連続力学系をもとにした数理解モデルであり、モデル先行型のアプローチによって高周波振動とDCシフトをモデル化している。我々のデータ先行型のアプローチでは今後の課題である。

参考文献

1. Takao NAMIKI, Ichiro TSUDA, Masao MATSUHASHI, Akio IKEDA, et. al., "Mathematical Structures for Epilepsy: High-Frequency Oscillation and Interictal Epileptic Slow (Red Slow) ", Neuroscience Research 156 178 - 187
2. 行木孝夫, 津田一郎 "発作時脳波データの数理解モデル化の試み", Epilepsy, 14巻1号 (2020年5月)
3. T. Proix, V. K. Jirsa et. al., "Permittivity Coupling across Brain Regions Determines Seizure Recruitment in Partial Epilepsy", The Journal of Neuroscience, November 5, 2014, 34 (45):15009-15021

【略歴】

1992年3月東京大学教養学部基礎科学科第一を卒業。東京大学数理解科学研究所修士課程・博士課程を経て
1995年4月北海道大学大学院理学研究院数学専攻に助手として着任。2019年7月より北海道大学大学院理学研究院数学部門教授。専門は数学及び非線形物理から力学系。時間の経過に伴って変化する量のダイナミクスの性質を研究する。2016年頃からてんかん脳波の数理解析に携わる。

シンポジウム 29

公募 Jp

5月21日 (金) 8:00 ~ 9:30

第07会場(国立京都国際会館 1F Room D)

S-29-4 神経病理からのてんかん
病態へのアプローチ

○北浦 弘樹、柿田 明美

新潟大学脳研究所病理学分野

てんかん外科標本には様々な病理学的変化が観察される。神経細胞の変化を主体とした病変では、Dysmorphic Neuronの出現や神経細胞配列の著しい乱れ、神経細胞脱落など、比較的明瞭な変化が見られることもしばしばある。しかしながら、てんかん焦点組織には神経細胞の変化だけでは説明がつかない組織も多く、そのような場合にはグリア細胞の変化がてんかん原性に寄与している可能性も考慮することは妥当と思われる。

グリア細胞、特にアストロサイトは神経細胞が正常に興奮できるようにするための恒常性維持に重要な役割を果たしていることが知られている。また、アストロサイトの機能異常により神経細胞の興奮性が著しく増強することが様々なモデル動物を用いた実験でも示されている。実際、我々の研究グループでは、てんかん患者の切除焦点組織においても、神経細胞の明らかな形態変化は指摘しにくいものの、アストロサイトの機能異常を示唆する変化が生じていることを、形態・機能の両面から明らかにしている。また、こうしたアストロサイトの機能異常により惹起された神経回路網の形態的变化を、新たな組織透明化手法を用いて3次元的に解析するという試みも進めている。

本講演ではこれら最新の知見を紹介しながら、グリアの機能異常と神経細胞の過剰興奮性との連関について考察し、グリアがもたらすてんかん原性の可能性について検討してみた。

【略歴】

1974 神戸市出生
1992 東北大学歯学部入学
1998 神戸市立中央市民病院歯科口腔外科研修医
2001 新潟大学脳研究所システム脳生理学分野大学院生
2005 新潟大学脳研究所システム脳生理学分野研究員
2008 新潟大学脳研究所病理学分野助教
2019 新潟大学脳研究所病理学分野特任准教授

最新の神経生理手法による神経疾患解析を考える

座長：花島 律子 鳥取大学医学部脳神経医科学講座
脳神経内科学分野
野寺 裕之 天理よろづ相談所病院 脳神経
内科

＜ねらい＞

神経疾患の診断や病態の理解を深めるための新しい神経生理学的な試みを紹介し、所見の解釈における注意点や臨床的意義を考察する。

S-30-1 手根管症候群の新しい基準を考える

○宮地 洋輔^{1,2}、園生 雅弘²、
田中 章景¹



¹ 横浜市立大学 大学院医学研究科 脳神経内科・脳卒中科、
² 帝京大学 医学部 脳神経内科

手根管症候群 (carpal tunnel syndrome : CTS) は、「症候群」であり、その特徴的な病歴・症候から診断される。一方で従来からCTSの診断には神経伝導検査 (NCS : nerve conduction study) を始めとする電気生理学的検査が広く用いられてきたが、近年、CTSの診断に電気生理学的検査を不要とする主張すらある。しかしCTSの診断においてはgold standardが存在せず、確立された診断基準もなく、特にNCSは診断の補助としての重要な役割を担っている。

CTS診断のためのNCSとしては、通常の正中神経のNCSの他に、診断感度の高い様々な特異的な手法が用いられている。診断のためには、検査法ごとにカットオフ値を設定する必要があるが、健常者のなかにCTSと区別できないNCS所見を呈する偽陽性例が少なからず混入してしまうという問題があることが知られている。この状況下で健常者の平均値からカットオフ値を設定すると、本質的に感度が高い検査ほど、健常者の中に偽陽性例が多く混入してしまうことでカットオフ値が適正なものより上昇してしまい、感度が低下する。この問題とその対策、すなわち健常者の中からNCSの偽陽性例を統計学的手法によって適正に認識・除外し、適正なカットオフ値を設定する方法を我々は考案した。適正なカットオフ値で特異的な検査手法を用いれば、CTSの診断におけるNCSの診断感度は極めて高いものとなる。

CTSの重症度分類にも課題がある。既存の重症度分類は「CTSは感覚優位の障害」という前提で作られているが、これにあてはまらない例が少なからず存在する。我々は、この点を対策した新しい重症度分類を考案した。その他、日本末梢神経学会のワークグループが中心となり、CTSの診断基準作成のための多施設共同研究が進行中である。

本講演では、CTS診断のためのNCSのカットオフ値、重症度分類、そして診断基準に関して、我々のこれまでの研究データを中心に紹介する。

【略歴】

2006年 横浜市立大学医学部医学科 卒業
2008年 横浜市立大学附属病院 神経内科・脳卒中科
2014年 帝京大学医学部附属病院 脳神経内科・神経筋電気診断センター
臨床助手
2018年 帝京大学医学部附属病院 脳神経内科・神経筋電気診断センター
助教
2019年 横浜市立大学附属病院 脳神経内科・脳卒中科 助教
2019年 横浜市立大学大学院医学研究科 卒業
【研究領域】
神経筋電気診断
手根管症候群

S-30-2 筋超音波検査と針筋電図によるfasciculation検出を考える—ALSを中心として—



○木田 耕太、清水 俊夫

都立神経病院 脳神経内科

筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis; ALS) は、今なお難治性の疾患である。生涯有病率は1/300とも言われ、決して稀な疾患ではない。長らく病態を修飾する本質的な治療法がなかったが、近年多くの有力な新規治療薬の臨床試験も行われている。治療の有効性につながる重要なポイントは、早期診断および早期治療開始である。さらに、病初期から適切な栄養療法や呼吸療法を開始することで生命予後やQOLの改善への効果も示されている。しかしながら、発症から診断に至るまで平均10~16ヶ月かかるという、"diagnostic delay"が大きな障壁となり、ALSの診断に至った時点で、既に症状が進行しており、治療の選択肢が限られてしまうというケースが少なくない。

"Diagnostic delay"が生じる理由の一つに、診断に必要なバイオマーカーが明らかでないことが挙げられる。ALSの診断には、病的所見の有無とその分布を神経診察により明らかにすること、また、下位運動ニューロン障害については、針筋電図 (electromyogram; EMG) で線維自発電位や陽性鋭波、線維束性電位 (fasciculation potential; EMG-FP) として検出される。特にEMG-FPは臨床的な線維束性収縮 (fasciculation) に先行するため、ALS早期診断に有用である。さらに、運動神経軸索最遠位部の障害が起源と考えられる多相性を呈するcomplex form fasciculation (CFP) はALSに特徴的であると考えられ、ALS早期の診断精度向上に寄与する。しかしながら、EMGには針電極の刺入による疼痛が不可避であることや、診断感度に劣ること、検査医師の熟練を要する、など課題が残る。近年、fasciculationの検出における筋超音波検査 (muscle ultrasonography; US) の有用性が指摘されている。EMGと比較して低侵襲で、かつ、EMGと比較して筋内のより広い領域を同時に観察することができるため、fasciculationの検出感度が高いと考えられている。USはfasciculationの検出感度が高い一方で、EMGにおけるCFPのような質的な診断を行うことが困難である。EMGとUSの両者の長所を活かした両検査の併用がALS診断の感度・特異度の向上に繋がり、高精度のALS超早期診断に寄与しうる。両検査によるfasciculation検出について振り返るとともに、今後の発展について検討したい。

【略歴】

1996年3月 桐蔭学園高等学校 卒業
2002年3月 浜松医科大学 卒業
2002年5月 藤枝市立総合病院 総合内科
2004年4月 川崎市立川崎病院 内科・総合診療科
2006年1月 慶應義塾大学病院 救急部
2006年7月 川崎市立川崎病院 救命センター、神経内科
2011年4月 東京都立神経病院 脳神経内科
2017年4月 東京都立神経病院 脳神経内科 医長
2021年4月-現在 東京都立神経病院 脳神経内科 医長、ALSセンター長

学位
医学博士(新潟大学医歯学総合研究科)

専門医等
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
日本認知症学会専門医・指導医
日本脳卒中学会専門医
日本臨床神経生理学会専門医

S-30-3 ALSのthreshold hunting法の応用を考える



○代田悠一郎

東京大学医学部附属病院 検査部

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) においては、上位運動ニューロン (UMN) 障害と下位運動ニューロン (LMN) 障害が併存することが診断基準上重視されている。しかし、臨床的にLMN徴候のみを呈しUMN徴候を欠く進行性筋萎縮症 (PMA) のような亜型もあり、定型的な診断基準にあてはまらないALS症例も多い。的確にALS診断を行う上では、①標準的な診断基準やUMN障害とLMN障害の併存にとらわれすぎずにALSの臨床的特徴を熟知したうえで判断する、②UMN徴候を欠く症例においてUMN障害を検出できる補助検査法を開発する (LMNについては針筋電図が一定の役割を担っている)、の二つの方向性が考えられる。本講演では、②のひとつとして経頭蓋磁気刺激 (TMS) を用いた手法につき解説する。TMSにより一次運動野を刺激すると、四肢等の筋に運動誘発電位 (MEP) が誘発される。最初期からTMS-MEP検査は、おもに皮質脊髄路の伝導を評価する中枢運動伝導時間 (CMCT) 測定に用いられてきた。CMCT検査で異常を検出できるALS症例も一定の割合で存在する反面、臨床的にUMN徴候が見られない症例での有用性は依然として問題であった。近年、TMS二発刺激法を用いた短潜時 (一次運動野) 皮質内抑制SICIがALSのUMN障害を早期にとらえるのに有用であるとして注目されている。SICIを測定するには、TMS単発刺激で得られるMEPを二発刺激によるMEPと比較する必要がある。比較の仕方に、同じ刺激強度で得られるMEP振幅を比べる方法 (=従来法) と、一定のMEP振幅を得るのに必要なTMS強度で定義される閾値を比べる方法 (=閾値推定法) があり、後者による有用性が複数報告されている。Threshold hunting (TH) は閾値推定法のためのアルゴリズムであり、MEPの用量反応曲線が累積ガウス関数に従うとの仮定のもと最尤推定を行うことで閾値を推定する。TH法の理論的背景、健常人における再現性の検討、ALS患者での予備的検討、UMN徴候 (臨床) とTMS検査 (生理) の関係、等について述べる。TMSは末梢神経・筋の生理検査に比べ本質的にばらつきを伴うことが避けられない検査であるため、新規手法の開発に当たっては、ばらつきに対する統計的扱いを考慮した戦略が望まれる。

【略歴】

2003年 3月 東京大学医学部医学科 卒業
2003年 5月 内科・神経内科臨床医として複数の病院に勤務
2008年 4月 東京大学大学院医学系研究科 神経内科学専攻 入学
2011年 4月 日本学術振興会 特別研究員 DC2
2012年 3月 東京大学大学院医学系研究科 修了、博士(医学)取得
2012年 4月 日本学術振興会 特別研究員 PD
2013年 4月 横浜労災病院 神経内科 医長
2013年10月 ゲッティンゲン大学附属病院(ドイツ) リサーチフェロー
2017年 4月 東京大学医学部附属病院 神経内科 助教
2020年 4月 東京大学医学部 中央施設部門 検査部 講師(現職)

S-30-4 大脳神経可塑性の神経疾患での意味を考える



○清水 崇宏

鳥取大学医学部脳神経内科

神経可塑性は脳内の神経細胞において神経細胞間のシナプス伝達の効率に変化する性質を指す。神経可塑性は記憶や学習の神経基盤と考えられている。

経頭蓋磁気刺激法をはじめとする非侵襲的脳刺激法は、ヒトの脳に非侵襲に神経可塑性様効果を誘導することが可能である。この神経可塑性様効果を利用して、様々な神経疾患において神経可塑性の異常が報告されてきたが、その意味については未だ不明な点が多い。近年では、各種神経疾患でみられる神経可塑性の異常と臨床症状や検査所見との対比を検討することで、その臨床的意義を明らかにしようとする試みがなされてきている。

例えば、黒質線条体のドパミンニューロンの変性・脱落を主病態とするパーキンソン病では、ドパミンが神経可塑性に関与することより、神経可塑性に関する検討が多くなされ、ドパミン補充療法のない状態では神経可塑性が十分に誘導されず、ドパミン補充により神経可塑性が回復するという現象が確かめられてきた。また、ジスキネジアのあるパーキンソン病患者のオンの状態では過剰な神経可塑性(de-potentialization)の消失がみられることや、病初期における神経可塑性が、運動合併症の早期出現と関連しているという報告から、ジスキネジアの病態に過剰な神経可塑性が関与していることが示唆されている。また、パーキンソン病の運動症状と神経可塑性との関連についても検討がなされている。

一方、パーキンソン類縁疾患のひとつである進行性核上性麻痺では健常人よりも促進性の神経可塑性が大きく、抑圧性の可塑性を誘導しようとしても促進となってしまう逆転現象が報告されている。しかし、その意義やパーキンソン病との鑑別に用いることができるか、といった点はまだ十分に検討されていない。

このように神経可塑性は神経疾患の病態と深く関連していることが明らかとなりつつある。神経可塑性の意義やメカニズムを明らかにすることは、神経疾患の病態の理解のみならず、新しいバイオマーカーとしての応用や非侵襲的脳刺激法を用いた治療法の開発にも役立つと考えられる。

本講演では我々の取り組みも交えて、神経疾患における神経可塑性異常とその意義について考えてみたい。

【略歴】

平成18年3月 信州大学医学部医学科 卒業
平成18年4月 東京大学医学部附属病院 初期臨床研修医
平成20年4月 東京大学神経内科 入局
平成21年4月 出向(横浜労災病院神経内科)
平成22年4月 出向(日本赤十字社医療センター神経内科)
平成23年4月 東京大学大学院医学系研究科博士課程 脳神経医学専攻 入学
平成27年3月 同上 修了
平成27年4月 北里大学医学部神経内科学 助教 に任用
平成30年4月 鳥取大学医学部附属病院神経内科 助教 に任用
令和 2年4月 鳥取大学医学部附属病院神経内科 学部内講師 に任用
現在に至る

【所属学会】

日本内科学会
日本神経学会
日本臨床神経生理学会
日本パーキンソン病・運動障害疾患学会(MDSJ)
日本てんかん学会

シンポジウム 31

公募 Jp

5月21日(金) 8:00 ~ 9:30

第09会場(国立京都国際会館 1F さくら)

ESUSへの探求～塞栓源検索と治療の新たな展開～

座長：秋山 久尚 聖マリアンナ医科大学内科学（脳神経内科）
藤本 茂 自治医科大学神経内科

＜ねらい＞

塞栓源不明の脳塞栓症（ESUS）に対するDOACの有効性を検証した大規模臨床試験（NAVIGATE ESUS, RE-SPECT ESUS）はいずれも有効性を示せなかった。すなわちESUSには様々な病態が含まれており、専門的な精査の上で治療方針を決めることが求められる。経食道心エコーや長期間心電モニター（体外装着型、皮下植込み型）を積極的に利用することにより、大動脈病変、卵円孔開存、発作（潜在）性心房細動など様々な塞栓源を発見することができ、さらに悪性腫瘍のみならず良性腫瘍と脳梗塞との関連も報告されている。発見された塞栓源に応じた治療戦略が不可欠であるが、近年心房細動や卵円孔開存に対する新たなデバイス治療が登場し、その有効性が期待されている。本シンポジウムでは、ESUSの定義についての考え方、各塞栓源に対する治療方針など最新の知見を基にエキスパートで議論し、ESUSを深く探求していきたい。

S-31-1 ESUSの概念の変遷：過去、現在、未来

○須田 智、木村 和美

日本医科大学病院 脳神経内科



Cryptogenic stroke (CS) を原因不明の脳梗塞を表す用語として最初に用いたのは、1988年のMohrであろう。その後、長らく「原因不明」と診断するための診断基準の標準化が行われていなかった。2011年に直接作用型経口抗凝固薬（DOAC: direct oral anticoagulant）が上市され、その発展を受け、2014年にHartらによりCSの中から抗凝固療法に適する患者集団を選定する目的で塞栓源不明脳塞栓症（ESUS: Embolic stroke of undetermined sources）という概念が提唱された。その中で、ESUSは、ラクナ梗塞、アテローム血栓性脳梗塞、心原性脳塞栓症を除外し、その他の特定の原因（動脈解離、血管炎、片頭痛、薬物使用など）が判明したものも更に除外した残りの脳梗塞と定義され、診断に必要な検査は、1. 頭部CTまたはMRI 2. 12誘導心電図 3. 経胸壁心エコー 4. 24時間以上の心臓モニター 5. 脳虚血領域を灌流する頭蓋内外動脈の画像検査とした。世界の脳卒中センターで実施可能であることを条件としているため、わが国の実情では検査不十分な印象も拭えない。経食道心エコー検査や下肢静脈エコー検査は必須ではなく、これらの検査を行わずともESUSと診断は可能である。また、日本人を含むアジア人に多いとされ、一般に血栓性が原因と考えられるbranch atheromatous diseaseも定義上はESUSと分類される。この診断基準を元に行われたESUSに対するDOACの臨床試験では、DOACはアスピリンに対する有用性を示すことは出来なかった。しかし、最近、RESPECT-ESUS試験の日本人のみのサブ解析からは、ESUSの再発予防としてダビガトランが有望であることが示された。これは、日本脳卒中学会が作成した「植込み型心電図記録計の適応となり得る潜因性脳梗塞患者の診断の手引き」に基づいて、MRIや経食道心エコー検査を行い、ESUSの定義を厳密に考える傾向があり、心原性塞栓の機序が関与した患者が本試験に多く組み入れることが出来たためと推察され、日本と欧米でESUSの診断が異なる可能性が示唆される。我々は、潜因性脳梗塞患者への植え込み型心電図モニター症例の多施設観察研究（LOOK study）を2020年2月より開始した。本邦のICM埋め込み患者における心房細動検出の割合や心房細動検出の有無による背景因子の違い、更にESUSの原因となり得る心房心臓病、非狭窄性ブランク、大動脈ブランクとの関連を探索することでReal ESUSを明らかにしたいと考えている。

【略歴】

職歴
平成11年 3月 日本医科大学医学部卒業
平成11年 5月～ 平成13年 5月 日本医科大学第二内科
平成13年 6月～ 山形県北村山立病院神経内科、東京都多摩老人医療センター神経内科、日本医科大学千葉北総病院など関連病院に勤務
平成19年 4月 自治医科大学神経生理学教室 特別研究学生
平成23年 9月 日本医科大学大学院 博士課程修了（医学博士）
平成23年10月～平成24年 5月 日本医科大学神経内科 助教、病院講師
平成24年 6月～平成26年 7月 テキサス大学ヒューストン校神経内科 ポストドクトラルフェロー
平成26年 8月～平成29年 3月 日本医科大学 神経・脳血管内科（脳卒中集中治療科） 病院講師
平成29年 4月～ 日本医科大学 脳神経内科（脳卒中集中治療科） 講師

資格
日本神経学会神経内科専門医・指導医・代議員
日本脳卒中学会専門医・指導医
総合内科専門医
日本脳循環代謝学会幹事

受賞
令和2年度 第45回日本脳卒中学会学術集会 一般演題 優秀演題賞
平成28年 日本医科大学医学会 奨学賞
平成27年 日本医科大学 同窓会賞
平成27年 一般財団法人博慈会老人病研究所 優秀研究論文賞
平成26年 第26回日本脳循環代謝学会最優秀ポスター賞

5月21日 (金) 8:00 ~ 9:30

第09会場(国立京都国際会館 1F さくら)

21
日シン
ポ
ジ
ウ
ム

S-31-2 ESUSに潜む心房細動に対する検出と治療デバイス ~Duranta、Reveal LINQ、WATCHMAN~



○秋山 久尚

聖マリアンナ医科大学 内科学 (脳神経内科)

虚血性脳卒中の臨床病型にはTOAST分類が汎用され、"ラクナ梗塞"、"アテローム血栓性脳梗塞"、"心原性脳塞栓症"のほか、"他の確定された原因による脳梗塞"、十分な原因精査にもかかわらず原因不明の"潜性脳梗塞"と分類されている。この分類に基づき治療法は異なり、本邦での脳卒中治療ガイドラインでも心原性脳塞栓症は抗凝固療法が、非心原性脳梗塞は抗血小板療法が推奨され、殊に重篤化しやすい心原性脳塞栓症の診断が重要となっている。しかし実臨床では、"潜性脳梗塞"の診断が未だに16~39%を占め、その大多数は未検出の塞栓性疾患、特に潜在性心房細動による心原性脳塞栓症と推測され、近年ではEmbolic Stroke of Undetermined Source (ESUS) という概念が提唱されている。このESUSはCTまたはMRIでラクナ梗塞でない病巣の検出、虚血病巣を灌流する頭蓋内・外の血管に50%以上の狭窄性病変がない、高リスク塞栓源心疾患がない、脳梗塞を来す他の特異的な疾患がないことで診断され、推奨検査は頭部CTまたはMRI、12誘導心電図、経胸壁心エコー、24時間以上の心臓モニタリング、脳虚血病巣の頭蓋内・外の責任主幹動脈の画像検査とされる。大動脈原性や奇異性脳塞栓症の診断に有用な経食道心エコーや下肢静脈エコー検査は任意とされ、心電図も漠然と24時間以上の心臓モニタリングとされているが、24時間ホルター心電図では潜在性心房細動の検出感度は低く、見逃されている危険性が指摘されている。CRYSTAL-AF試験、EMBRACE試験では皮下植込み型・体外装着型心電計による心電図モニタリングが長い程、潜在性心房細動の検出率が高くなることも報告されている。一方で潜在性心房細動が検出されるも、HAS-BLEDスコアが3以上、転倒にともなう外傷に対して治療を必要とした既往が複数回ある、瀰漫性脳アミロイド血管症の既往がある、抗血小板薬2剤以上の併用が長期(1年以上)に必要な、出血学術研究協議会のタイプ3に該当する大出血の既往を有する、等で抗凝固療法が難しい症例も存在する。これらに対して本邦では、今まで侵襲性のある左心耳の切除術やクリップ術が行われてきたが、2019年9月に低侵襲である左心耳閉鎖デバイス"WATCHMAN"が保険適応となった。本講演では、現在、潜在性心房細動の検出に汎用されている体外装着型・皮下植込み型の長時間心電計であるDurantaやReveal LINQ、更には新しい治療デバイスであるWATCHMANについて紹介する。

【略歴】

1988年 3月 北里大学医学部卒業
1988年 6月 北里大学病院 内科学研修医
1989年 6月 国家公務員等共済組合連合会立川病院 内科医員
1991年 4月 北里大学医学部 内科学Ⅲ (神経) 助手
1994年 4月 北里大学病院 救命救急センター部専任指導医
1995年 4月 ベイラー医科大学 神経内科学
1997年 4月 北里大学病院 救命救急センター部専任指導医
1998年 4月 医療法人社団幸福会多摩丘陵病院 内科医員
2000年 5月 医療法人社団幸福会多摩丘陵病院 内科医長
2001年 4月 北里大学病院 救命救急センター部専任指導医
2002年 4月 川崎市立井田病院 神経内科医長・北里大学医学部 内科学Ⅲ (神経) 助手
2004年 4月 川崎市立井田病院 神経内科部長・北里大学医学部 神経内科学非常勤講師
2006年 2月 北里大学医学部 神経内科学専任講師
2006年 6月 大和市立病院 神経内科医長
2007年10月 聖マリアンナ医科大学 内科学 (神経内科) 講師
2014年 4月 聖マリアンナ医科大学 内科学 (神経内科) 准教授 (副部長)
2019年 4月 聖マリアンナ医科大学 内科学 (脳神経内科) 准教授 (副部長)
2020年 7月 聖マリアンナ医科大学 内科学 (脳神経内科) 教授 (副部長)

S-31-3 ESUSの原因~卵円孔開存の位置づけ~



○河野 浩之

杏林大学医学部 脳卒中医学

原因を特定できない脳梗塞の原因のひとつに、卵円孔開存 (patent foramen ovale, PFO) があり、近年、再び注目されている。我が国でも、経皮的PFO閉鎖術による脳梗塞の再発予防が可能となり、2019年に「潜在性脳梗塞に対する経皮的卵円孔開存閉鎖術の手引き」が公表された。治療の進歩に伴い、PFOが脳梗塞の発症に関与しているかどうか、さらに探求することが重要となった。

60歳未満で、原因を特定できない脳梗塞患者のうち、約10%はPFOが関与する脳梗塞であると報告されている。当院の初期データでも同程度の割合であったことから、PFOが関与する脳梗塞は決して少なくない。

PFOの合併率は、原因を特定できない脳梗塞全体の約50%、健康人の約20-30%、PFO以外の原因による脳梗塞の場合の約10-20%といわれている。そのため、PFOが検出された場合、すべてがPFOの関与があり得る脳梗塞とは限らない。PFOを偶発的に有する症例を除外できるか、PFOの関与があり得る脳梗塞かどうか、脳神経内科医、脳卒中診療医が慎重に判断する必要がある。

診断する上で重要な点は、1. 確実な病型診断 (脳塞栓症を示唆する神経放射線学的特徴、塞栓源疾患やその他の脳梗塞の原因がない、腹圧がかかるようなエピソード (右房圧上昇、バルサルバ負荷) との関連性)、2. エコー診断 (コントラスト剤とバルサルバ負荷を用いた経頭蓋エコーや経胸壁心エコー検査によるスクリーニング、経食道心エコーによるPFOの診断、PFOの機能的・解剖学的リスク評価)、である。また、治療選択を考える手順で大切なことは、脳卒中医と循環器医によるブレインハートチームでの協議のもと、患者自身が納得して治療方針を決定する共有意志決定、である。

【略歴】

(学歴・職歴)
2001年3月 熊本大学医学部卒業
2001年4月 熊本大学病院および関連病院研修医、レジデント
2005年5月 国立循環器病研究センター脳血管内科レジデント
2008年4月 済生会熊本病院神経内科医員
2008年4月 熊本大学大学院博士課程入学 (2012年3月修了、医学博士取得)
2013年4月 水俣市立総合医療センター神経内科部長
2014年5月 豪州Newcastle大学神経内科リサーチフェロー
2016年4月 熊本大学病院神経内科特任助教
2016年6月 杏林大学医学部脳卒中医学 学内講師
2020年4月 杏林大学医学部脳卒中医学 講師、現在に至る

(所属学会) 日本内科学会 (専門医・指導医)、日本神経学会 (専門医・指導医)、日本脳卒中学会 (専門医・指導医)、日本血栓止血学会 (認定医)、日本脳神経超音波学会 (認定超音波検査士)、日本頭痛学会、日本栓子検出と治療学会、日本循環代謝学会

(受賞・民間助成など)

2005年 熊本大学神経内科同門会 学術奨励賞受賞
2013年 熊本大学神経内科同門会 Kumamoto Best Clinical Award 受賞
2014-2015年度 第一三共生命科学振興財団海外留学奨学助成
2019年度 日本脳神経財団学術助成
2020年度 先進医薬研究振興財団一般研究助成

シンポジウム 31

公募 Jp

5月21日(金) 8:00 ~ 9:30

第09会場(国立京都国際会館 1F さくら)

S-31-4 卵円孔開存に対する治療
デバイスとその効果
～AMPLATZER～

○田邊 康宏

聖マリアンナ医科大学内科学(循環器内科)

1870年代から潜因性脳梗塞発症と卵円孔開存(PFO)の関連は示唆されていた。低侵襲にPFOを閉鎖する経皮的卵円孔開存閉鎖術は、1992年に初めて36症例のCase seriesが報告された。当初、抗血栓療法に対する優位性を示すことができなかったが、サブ解析やメタ解析では有効である可能性が示唆されていた。2017年にRESPECT, CLOSE, REDUCEの3つの大規模無作為化比較試験にて、経皮的卵円孔開存閉鎖術が、潜因性脳梗塞の2次予防に有効であることが示され、2016年より米国、2019年より本邦に臨床導入された。経皮的卵円孔開存閉鎖群の脳梗塞再発予防効果は、抗血小板薬よりも明らかに優れ、抗凝固療法と比較するとほぼ同等であるが、出血性事象が有意に少ないという長所がある。卵円孔の中で、2mm以上の径、心房中隔瘤、可動性の中隔を合併している症例等が高リスクとされているが、高リスクPFOを対象としたDEFENSE-PFO Trialにおいて、薬剤治療群(このうち、1/4の症例で抗凝固使用)では2年間で脳梗塞再発が10.5%であったのに対して、カテーテル閉鎖群では0であった。(P=0.023)

カテーテル閉鎖の効果を確立した3つの大規模無作為化比較試験の対象が60歳未満の患者であったため、経皮的卵円孔開存閉鎖術の適応は原則60才未満とされている。しかし、潜因性脳梗塞患者を対象とした観察研究において、65才未満の患者ではPFOの有無で抗血栓療法下の脳梗塞再発が変わらなかったのに対して、65才以上のPFOを合併している症例では、PFOを合併していない症例の約3倍脳梗塞を再発していたことが報告されている。このため、60才以上の症例においてもカテーテル閉鎖が有効である可能性があり、今後の検討課題である。

また、大規模無作為化比較試験において、カテーテル閉鎖後も慢性期に抗血栓薬を継続使用している症例が多かったため、Amplatzer PFO Occluderの添付文書には「抗血栓療法を中止する場合には慎重に検討すること」と記載されている。今後、デバイスの内皮化、残存シャントの有無、卵円孔開存以外の脳梗塞のリスクをもとに、抗血栓療法を安全に終了することができるのかをブレインハートチームにて個々に検討していく必要がある。

【略歴】

平成 9年 3月 自治医科大学 医学部 卒業
平成 9年 4月 東京都立広尾病院 臨床研修医
平成12年から平成15年 伊豆諸島(神津島、青ヶ島、三宅島)の診療所、東京都老人医療センター
平成17年 6月 東京都立広尾病院 循環器科
平成26年 4月 聖マリアンナ医科大学 内科学(循環器内科) 助教
平成28年 4月 同 講師
平成30年 4月 兼 ハートセンター 副部長
令和元年10月 同 准教授
<資格>
医学博士
日本内科学会 認定内科医、総合内科専門医
日本循環器学会 循環器専門医
日本心臓インターベンション治療学会認定医、専門医
<所属学会>
日本内科学会、日本循環器学会、日本心臓病学会、日本心臓インターベンション治療学会、
日本冠疾患学会、日本集中治療医学会
日本循環器学会関東甲信越地方会評議員
日本心臓インターベンション治療学会代議員、関東甲信越地方会運営委員
神奈川IPTCA研究会世話人
東京冠動脈治療研究会世話人
関東血管内画像動態研究会世話人
関東血管内視鏡研究会世話人
冠動脈狭窄性心臓病研究会世話人

S-31-5 ESUSにおける大動脈粥腫
の臨床的意義
～その実態と治療法は?～○上野 祐司¹、卜部 貴夫²、
服部 信孝¹¹ 順天堂大学医学部附属順天堂医院、² 順天堂大学医学部附属浦安病院

大動脈弓部の粥状動脈硬化病変により脳塞栓症をきたす大動脈原性脳塞栓症は、潜因性脳梗塞の原因、脳梗塞再発との関連性が示されている。Embololic stroke of undetermined source (ESUS)においても弓部大動脈粥腫は重要な塞栓源と考えられる。我々は、大動脈原性脳塞栓症の臨床的特徴について検討し、脂質異常症、頭部MRIにおける多発脳梗塞病変、胸部レントゲン上での大動脈弓部石灰化と弓部大動脈粥腫の関連性を報告した。近年、潜因性脳梗塞で経食道心臓超音波(TEE)を施行された患者を対象とした多施設共同レジストリーを構築し(CHALLENGE ESUS/CS)、677症例(68.7 ± 12.8歳; 男性455例)を登録した。4mm以上の弓部大動脈粥腫、潰瘍性や可動性粥腫を有する複合粥腫病変は、CHADS2スコア ≥ 2点(OR 2.25, 95% CI 1.51-3.36, P<0.001; OR 2.37; 95% CI 1.38-4.06; P=0.002)、CHA2DS2-VAScスコア ≥ 2点(OR 3.88, 95% CI 2.07-7.27; P<0.001; OR 3.25; 95% CI 1.44-7.34; P=0.005)の独立した危険因子であることを報告した。またCHALLENGE ESUS/CSのサブ解析において、深部及び汎発型脳微小出血、悪性腫瘍既往歴との関係性を確認した。大動脈原性脳梗塞に対する治療戦略であるが、これまでaspirinとwarfarinの脳梗塞再発予防のランダム化比較試験であるWARSS試験のサブ解析や、4mm以上の弓部大動脈粥腫を有する脳梗塞患者を対象とし、dual antiplatelet therapyとwarfarinを比較したARCH研究ではいずれも有意な結果には至っていない。一方で、スタチンによる脂質管理の有効性が報告されている。我々もEPISTEME試験においてLDL<70mg/dlを目標としたintensive statin治療は、弓部大動脈粥腫のプラーク安定効果があることを報告した。更に、LDL<70mg/dlを目標とした脂質管理は、脳梗塞2次予防においても有用であるという新規エビデンスも報告されており、大動脈原性脳塞栓症に対する脂質管理の重要性は今後益々注目される。

【略歴】

◇学歴: 2000年順天堂大学医学部卒、2008年順天堂大学大学院博士課程修了 ◇職歴: 2000年順天堂大学附属順天堂医院脳神経内科研修医、2002年順天堂大学医学部附属順天堂医院脳神経内科助手、2004年川崎医科大学附属病院神経内科脳卒中副部門(現: 脳卒中医学教室) 臨床助手、2009年米国ヘンリーフォード病院研究員、2011年順天堂大学医学部附属浦安病院脳神経内科助教、2014年順天堂大学神経学講座准教授 ◇受賞歴: 2014年度第39回日本心臓財団草野賞受賞 ◇資格: 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、日本脳卒中学会専門医 ◇専門: 神経内科、神経科学、脳卒中、神経超音波 ◇研究テーマ: 経食道心エコーを用いた脳塞栓症の病態解明、脳虚血後における軸索再生の病態機構解明

シンポジウム 31

公募 Jp

5月21日(金) 8:00 ~ 9:30

第09会場(国立京都国際会館 1F さくら)

21
日シン
ポ
ジ
ウ
ムS-31-6 ESUSとStroke
Oncology (悪性から良
性まで)

○田中 亮太

自治医科大学 附属病院脳卒中センター・内科学講座神経内
科学部門

ライフスタイルの変化と人口の高齢化に伴い我が国における担癌患者が増加している。担癌患者に合併する脳梗塞症例も増加しており、脳梗塞急性期の約10%前後に悪性腫瘍を合併している。悪性腫瘍に合併する脳梗塞の画像の特徴は多血管支配領域の多発性塞栓を呈することが多くESUSの原因となる。悪性腫瘍に合併する脳梗塞は進行期に合併し予後不良の印象もあるが、最近では悪性腫瘍診断の前後半年以内の脳梗塞発症が最も多いとする報告がある。実際にESUSの原因検索の過程で、悪性腫瘍が診断されるケースもしばしば経験する。我々の施設に入院した悪性腫瘍合併脳梗塞急性期例では約43%が悪性腫瘍診断後6か月以内に脳梗塞を発症し、14%が脳梗塞発症時あるいはその後に悪性腫瘍の診断がされていた。悪性腫瘍に合併する脳梗塞の病態は癌に伴う凝固能亢進や非細菌性血栓性心内膜炎(NBTE)の合併などが中心となるが、その他にも化学療法による易血栓性誘発や放射線照射による動脈硬化促進やvasculopathyが脳梗塞のリスクを高める。また悪性腫瘍と脳梗塞の共通のリスク因子(年齢、喫煙、肥満、糖尿病等)や検査や出血回避のための抗血栓薬中止等も影響する。このように悪性腫瘍はESUSの重要な原因であり複雑な病態を呈する。脳梗塞と悪性腫瘍両者の治療が必要となるため、正確な病態の把握と適切な治療の選択が要求される。

一方で、一部の良性腫瘍もESUSの原因になることが分かってきた。我々は子宮腺筋症や子宮筋腫など婦人科領域の良性疾患に伴うESUSの症例を報告してきた。背景にはCA125やCA19-9などのmucin分泌や腫瘍組織における組織因子の過剰発現、NBTEの合併、慢性貧血、ホルモン治療等が影響していると推測される。比較的若年発症が多く長期的な抗血栓療法が必要となる症例も多い一方で、再発を繰り返し予後不良となる症例もしばしば経験する。今後さらなる病態の解明と最適な再発予防治療法の確立が求められる。

本シンポジウムではESUSにおけるStroke Oncologyの重要性と今後の展望について概説する。

【略歴】

1996年3月 順天堂大学医学部医学科卒業
1996年4月 順天堂大学医学部 脳神経内科 入局(水野美邦 教授)
2000年4月 順天堂大学大学院(神経学)
2003年3月 学位 博士(医学) 授与
2003年5月 University of Calgary細胞生物学・解剖学 博士研究員(Samuel Weiss教授)
2005年5月 順天堂大学医学部 脳神経内科 助手
2011年4月 順天堂大学医学部 脳神経内科 准教授
2018年4月 自治医科大学医学部附属病院脳卒中センター教授・センター長
自治医科大学医学部内科学講座神経内科学部門教授兼務
外部委員
2018年4月 AMED循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業プログラムオフィサー
2019年4月 AMED循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業課題評価委員
学位
医学博士(2003年3月)
資格
日本内科学会認定医
日本神経学会専門医・指導医
日本脳卒中学会専門医・指導医
受賞歴
平成29年度順天堂大学医師会賞受賞
専門分野
脳卒中、神経内科全般

シンポジウム 32

Jp

5月21日(金) 8:00 ~ 9:30

第10会場(国立京都国際会館 1F スワン)

高次脳機能障害のトピックスと最新アプローチ

座長：美馬 達哉 立命館大学先端総合学研究所
植木 美乃 名古屋市立大学大学院医学研究科
リハビリテーション医学分野

＜ねらい＞

高次脳機能障害の理解、リハビリ治療の組み立てについて、最先端の知見とニューロリハビリテーションのセッションとしたい。実際の臨床場面で、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。

S-32-1 高次脳機能障害を“見える化”する試み

○鈴木 匡子

東北大学大学院医学系研究科高次脳機能障害学



高次脳機能障害は“見えない障害”と言われる。その意味するところは、麻痺などと違って高次脳機能障害があっても一見どこが異常なのか分からないということである。神経診察で認知機能のスクリーニングをしても気づかれない場合がある。本講演では見のがしやすい症状を“見える化”する方法、術後に生じうる症状を“見える化”する方法について概説する。

現在ある高次脳機能障害の症状を“見える化”するためには、日常生活における障害を詳細に聞いたうえで、病態に応じた診察・検査の選択、関連する症候の検討が重要である。生じうる機能障害を病巣部位や疾患の性質から予測し、それに対して感度の高い診察・検査をしなければ異常は検出できない。少し複雑な課題で負荷を加えることで障害が明らかになることもある。また、類似の神経基盤を持つ症候のうち、より検出しやすい症候を検討するのも有用である。たとえば、レビー小体型認知症における幻視は一過性の症状であり、診察室で確認できることは少ないが、それと関連する錯視はパレイドリアテストで確かめることができる。

脳腫瘍や難治性てんかんの患者では、術後にどのような高次脳機能障害が生じうるかを“見える化”するために、種々の方法が使われている。その方法は大きく2つに分けることができる。ひとつは短時間ある部位の機能を止めることにより、その部位の切除により起きうる症状をシミュレーションする方法である。皮質電気刺激がゴールドスタンダードとされている。これらの検査ではある機能の十分条件となる部位を推測することができる。もう一つは認知課題を施行中の脳活動を計測し、その分布を検討する方法である。機能的MRIが広く行われており、脳磁図、皮質脳波なども使われる。これらの方法では、その認知活動に関わる広汎な領域が捉えられるため、必要条件となる部位と考えられる。術前評価としては必要条件である領域を捉えたうえで、切除後にその機能の障害を引き起こしうる十分条件となる部位を同定する。

以上のような方法で高次脳機能障害を“見える化”することが、適切な診断や治療方針の決定に役立つと考えられる。

【略歴】

1984年 山形大学医学部を卒業し、東北大学医学部脳疾患研究施設脳神経内科入局。
1986年 メルボルン大学神経心理学教室で研究員。
1995年 東北大学高次脳機能障害学分野助手、1997年、同講師(リハビリテーション部)。
2007年 山形大学大学院医学系研究科高次脳機能障害学講座教授。同内科第三講座神経学分野教授を経て、2017年より東北大学大学院医学系研究科高次脳機能障害学教授。

シンポジウム 32

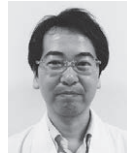
Jp

5月21日(金) 8:00~9:30

第10会場(国立京都国際会館 1F スワン)

21
日シン
ポ
ジ
ウ
ム

S-32-2 注意障害・視空間認知障害のトピックス



○水野 勝彦

国立精神・神経医療研究センター 病院 身体リハビリテーション部

半側空間無視(以下、無視)は、大脳半球損傷の反対側に提示された刺激に対する注意の障害である。近年、無視の発症について視覚注意ネットワークの機能バランスの不均衡により生じるという仮説が提唱されている(Corbetta & Shulman, 2011)。視覚注意ネットワークとして後頭葉の視覚野から、下頭頂間溝(inferior parietal sulcus: IPS)を経て前頭眼野(frontal eye field: FEF)に至る背側経路と側頭頭頂接合部(temporoparietal junction: TPJ)やSTSを経てMFGを含む腹側前頭葉(ventral frontal cortex: VFC)に至る腹側経路がある。背側経路は能動的注意、腹側経路は受動的注意と関連すると考えられており、どちらか一方の機能障害により、他方の機能も影響を受ける。健常人では空間的注意機能が右半球優位で、やや左へ注意が偏っている。右腹側経路が障害されると、右背側経路の機能も低下し、半球間で注意のアンバランスが生じる。これにより、空間的注意が右方向に偏り、無視が発症すると考えられている。無視に対するリハビリテーション治療として、リズム適応療法、連続経頭蓋磁気刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation: rTMS)、経頭蓋直流電流刺激(transcranial direct current stimulation: tDCS)などが有効で、これらの手法が注意ネットワークに与える影響を評価することは、無視の改善メカニズムの解明や新たな治療の考案に有用と考えられる。

安静時脳機能結合(functional connectivity: FC)は脳内の離れた部位の間の律動的活動のコヒーレンスからネットワーク機能を評価する手法である。我々は機能的核磁気共鳴画像(functional magnetic resonance imaging: fMRI)を用い、健常人においてリズム適応により、背側経路(右IPS-FEF間)の安静時FCが変化することを報告した(Tsujimotoら, 2019)。また、健常人において、両側IPSをターゲットにしたtDCSにより半球間の注意バランスを調整することで疑似的な左無視状態(pseudo-neglect)とし、その際の背側経路及び腹側経路の安静時FCと視覚的注意課題の成績の間に相関関係があることを見出した。

本セッションでは注意障害・視空間認知障害として無視に着目し、注意ネットワークの半球間バランス、FCを利用した注意ネットワーク機能の評価、ニューロモデュレーション手法による注意ネットワークの機能変化、などについて自験例を交えて紹介する。

【略歴】

主な職歴

1998年 4月 慶應義塾大学医学部 リハビリテーション医学教室へ入局
2003年 7月 慶應義塾大学月が瀬リハビリテーションセンター 助教
2006年 1月 東京都リハビリテーション病院 リハビリテーション科
2007年 1月 同 医長
2007年 7月 国立病院機構村山医療センター リハビリテーション科 医長
2010年 4月 国立療養所多磨全生園 リハビリテーション科 医長
2012年 4月 フランス国立衛生医学研究所 第1028分室(リヨン) 招聘研究員
2014年 3月 帰国
2015年 4月 慶應義塾大学医学部 リハビリテーション医学教室 特任講師
2017年 8月 慶應義塾大学医学部リハビリテーション医学教室 特任准教授
2019年 4月 現職

主な資格・学位

2004年 リハビリテーション科専門医・指導責任者
2012年12月 医学博士(半側空間無視に対するリズム適応療法)
2009年10月 日本臨床神経生理学会専門医(筋電図・神経伝導分野)
2017年10月 日本臨床神経生理学会指導責任者

主な研究分野

リハビリテーション医学全般、高次脳機能障害、電気生理学、脳機能画像など

S-32-3 fNIRSを用いたニューロフィードバック～歩行バランス障害への応用～



○三原 雅史

川崎医科大学 神経内科学

脳は局在機能を有する各領域が複雑なネットワークを構成することで、環境に応じた最適な運動を選択し、遂行することを可能としている。ヒトにおける歩行バランス制御においては、脊髄・脳幹などの下位中枢から基底核、小脳、および大脳皮質などのより上位の中枢が階層的な機能的ネットワークを構成し、複雑な制御を可能としていることが明らかになっている。脳損傷後の機能障害はこれら脳内の機能的ネットワークの破綻を招き、運動機能、認知機能などの様々な機能障害、および日常生活動作(ADL)や生活の質(QOL)の低下を引き起こす原因となる。近年、モデル動物を用いた基礎研究や、ヒトでの画像研究によって、脳損傷後の機能回復過程に脳内の神経機能ネットワークの再構成が重要な役割を果たしていることが明らかになり、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あり、脳機能画像技術を用いて、脳活動をリアルタイムに被検者に提示し、随意的に脳活動を変化させる手法である。機能的近赤外分光法(fNIRS)は近赤外領域の光が骨や皮下組織などに対して高い透過性を有する特徴を活かした機能的脳画像技術の一つであり、比較的装置が簡便で被検者への制約が少ないことから、立位歩行中の脳活動測定など、リハビリテーション分野への応用が進められている。我々は比較的装置が簡便で被検者への制約が少ないfNIRSを用いて、障害を有する患者でも簡便に利用できる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応用する取り組みを積極的に行っている。本講演では、fNIRSを用いたニューロフィードバックシステムを用いた歩行バランス障害への応用の現状と今後の方向性について、脳卒中後患者でのデータを中心に概説したい。

【略歴】

1999年3月 大阪大学医学部医学科 卒業
1999年6月 大阪大学医学部附属病院 神経内科研修医
2000年6月 市立泉佐野病院 神経内科レジデント
2002年6月 近畿大学医学部堺病院 神経内科 診療助手
2003年4月 大阪大学医学部附属病院 神経内科 医員
2004年4月 特定医療法人大道会 ボパース記念病院 神経内科/神経リハビリテーション研究部研究員
2006年4月 特定医療法人大道会 森之宮病院 神経内科/神経リハビリテーション研究部研究員
2007年4月 大阪大学医学部附属病院 リハビリテーション科 医員
2008年4月 特定医療法人大道会 森之宮病院 神経内科/神経リハビリテーション研究部研究員
2012年4月 大阪大学大学院医学系研究科 神経内科 特任助教
2016年4月 大阪大学国際医工情報センター 臨床神経工学寄附研究部門 寄附研究部門講師(神経内科 兼任)
2017年4月 川崎医科大学 神経内科学 特任教授
2020年4月 川崎医科大学 神経内科学 教授

S-32-4 神経生理学的基盤に基づいた体内埋込型ブレインマシンインターフェースによる機能再建



○平田 雅之

大阪大学大学院医学系研究科 脳機能診断再建学共同研究講座

我々は脳磁図や頭蓋内脳波を計測し、感覚・運動・言語等の脳機能を脳律動に着目して、脳機能マッピングやブレイン・マシン・インターフェース(BMI)に用いてきた。頭蓋内脳波を用いると脳賦活領域にはhigh γ 帯域(60-200Hz)の活動が認められ、これを用いると、正確に脳機能局在を評価でき、BMIでは機器操作が可能になる。 α (8-13Hz)、 β (13-25Hz)、low γ (25-50Hz)といった低い周波数帯域では、通常、脳賦活時には強度は低下する(脱同期)。これらはhigh γ 帯域ほど正確な機能局在を示さないが、脳波や脳磁図でも安定して計測でき、脳機能のある程度評価できる。

現在、こうした知見をもとに、体内埋込型BMIを用いた運動・意思伝達機能の再建を目指して研究開発を行っている。重症ALS患者において頭蓋内脳波から計測したhigh γ 帯域の活動を用いてロボットアームのリアルタイム制御を達成した。さらに在宅でも長期間にわたり利用できるよう、ワイヤレス体内埋込型BMI装置の開発を行っており、まもなく治験開始を目指している。

体内埋込型BMIを実用化するためには脳信号解読とともにワイヤレス体内埋込による頭蓋内脳波計測が鍵を握っている。埋込型脳波計は頭蓋内脳波をケーブル等からのノイズ混入なしに計測できるため、qualityの高い脳信号を長時間にわたって得ることができ、新たな脳機能の解明や治療法の開発が期待できる。

我々は最近、嚥下に着目し、嚥下に関わる脳機能の解明とBMIによる嚥下機能再建に取り組んでいる。嚥下時の頭蓋内脳波を計測すると、嚥下時に中心溝最外側の中心下野と呼ばれる領域にhigh γ 帯域活動を認め、嚥下後は突然消失するというユニークな反応パターンを発見した。これは中心下野が随意嚥下の中枢であり、嚥下後は中心下野の活動は脳幹からの抑制を受け活動が消失するものと考えられる。さらに、この中心下野の反応を深層学習を用いることにより検出して嚥下の時期を推定することができた。今後は、超選択的機能的電気刺激により嚥下筋を制御することにより、嚥下障害を治療する嚥下BMIの開発に取り組みたい。

【略歴】

学歴・職歴

昭和62年 東京大学大学院工学系研究科修士 工学修士。
平成6年 大阪大学医学部医学科卒業
平成15年 大阪大学大学院医学系研究科機能診断科学 助教
平成21年 大阪大学大学院医学系研究科脳神経科学 特任准教授
平成28年 大阪大学国際医工情報センター臨床神経工学 寄附研究部門教授
平成31年から現職
学会役員等
・The International Society for the Advancement of Clinical Magnetoencephalography, President
・Brain-Computer Interface Society, Board member
・日本生体磁気学会 副理事長
・日本生体医工学 理事
・脳神経外科BMI研究会 世話人
・日本嚥下医学会 評議員
・日本臨床脳磁図コンソーシアム世話人
資格
・日本脳神経外科学会専門医・指導医
・日本てんかん学会専門医・指導医
・日本臨床神経生理学会専門医・指導医
・日本脳神経血管内治療学会専門医
受賞等
令和2年 U.S. National Academy of Medicine, Healthy Longevity Global Grand Challenge, Catalyst Award
平成26年 大阪大学総長顕彰
平成25年 大阪大学総長顕彰
平成24年 Mimics Innovation Awards 2012

シンポジウム 33

配信 Jp

5月21日(金) 14:40 ~ 16:10

第01会場(国立京都国際会館 1F Main Hall)

世界のトップサイエンティストの男女共同参画

座長：武田 篤 国立病院機構仙台西多賀病院脳神経内科
清水 優子 東京女子医科大学脳神経内科

＜ねらい＞

男女共同参画社会とは、「男性も女性も自分の生き方を自分で選択できあらゆる分野で活躍できる社会」です。性別役割意識という固定概念を取り払い、男女ともに生産性を高め、家族、社会に責任をもつ仕組みができれば達成できると考えられ、本学会も取り組んでいる課題です。医師の働き方も「ダイバーシティ」「パラレル・キャリア」が注目されています。本シンポジウムでは、「男女共同参画」を実践し、世界で活躍されている先生にご登壇いただきます。柳沢先生は米国から帰国後も Women Faculty Networking を継続し研究者相互ネットワーク、「ダイバーシティリーダー」の育成に、向井先生は医師・宇宙飛行士「パラレル・キャリア」として先端科学技術と後進の育成に、力を注がれています。いかに、ご自分の可能性を広げ、目標を達成したのか、伴侶である先生の「男性にとっての男女共同参画」は、我々の固定概念を覆すのではないのでしょうか？

明日からの「男女共同参画」実践への礎になると確信しております。

S-33-1 Women Faculty Networking—ダイバーシティリーダーの育成—



○柳沢 裕美

筑波大学 生存ダイナミクス研究センター

近年益々重要になってきた「包含 (Inclusion) と多様性 (Diversity)」に関して、学会等の科学者コミュニティによる積極的な推進運動に加えて、多くの出版社でもその立ち位置を表明している。研究プロジェクトに携わった著者や研究グループの包含・多様性の度合いをデータとして収集することを目指して「Inclusion and Diversity Form」の提出の試みもアナウンスされている (Cell 184, January 7, 2021)。いかにマイノリティー (ジェンダー、人種、民族、セクシャルマイノリティー等) に属する人々が平等に活躍できる環境を作り、多様性を広げ、科学者コミュニティを強化していくかが今後の大きな課題になっている。本セミナーでは、多様性問題の中でも、特に我が国のSTEM分野の女性研究者に焦点をあてて、現在の日本が抱える問題——欧米の環境との比較、メンター問題、インボスター症候群、ワークライフバランス——などのトピックをあげて、女性研究者が直面する問題を解決するための糸口を掴むことを試みる。

【略歴】

1986年	筑波大学医学専門学群卒業
1986年～1988年	筑波大学附属病院内科系レジデント
1993年	筑波大学大学院博士課程修了
1991年～1997年	テキサス大学サウスウエスタン医学センター生化学科研究員
1998年～2015年	同 分子生物学科インストラクター、助教授、准教授 (テニュアド)
2014年～2018年	筑波大学生命領域学際研究センター教授
2018年～	同 生存ダイナミクス研究センター教授
2020年～	筑波大学学長補佐
日本結合組織学会理事、日本血管生物医学学会評議員、米国血管生物学会ダイバーシティ委員会メンバー、	

21日

シンポジウム

シンポジウム 33

配信 Jp

5月21日(金) 14:40 ~ 16:10

第01会場(国立京都国際会館 1F Main Hall)

S-33-2 医師・宇宙飛行士として一平行・キャリアの実践—



○向井 千秋

東京理科大学特任副学長 兼 スペース・コロニー研究センター長

「宇宙から故郷の地球を自分の目で見てみたい!」と思い、8年近く従事した臨床医から宇宙飛行士に転職しました。日本人宇宙飛行士第一期生への道で、この機を逃したら宇宙飛行することは生涯ないであろうと思ったからです。医学と宇宙開発では分野が全く違い苦勞するだろうと心配しましたが、宇宙飛行士の訓練を始めてみると、宇宙飛行には移動手段であるロケット技術のみならず、宇宙環境下で飛行士の健康を維持し、安全安心な作業環境を担保するために医学やライフサイエンスの知識や研究が必須であることに気が付きました。また、臨床医として日々行っていた診断・治療・予防の考え方は、対象が人から機材に代わってもアプローチは同様で、故障個所の検出や同定・修理・再発防止策を学ぶ上で大いに役立ちました。

宇宙でも地球でも安全・安心な生活を確立するうえで、医学や医療技術は大きな役割を担っています。また、宇宙開発は有人・無人の探査を通じて人の生活圏の拡大や科学・技術の発展を目指しています。宇宙飛行をすると健康な飛行士にも、心臓・血管系変調、前庭系変調、骨の脆弱化、筋肉量減少、免疫能低下、睡眠障害、自律神経失調など病気や老化現象と同様の症状が現れます。これらの原因を解明し、治療や予防を行うことは長期宇宙滞在に必要な研究です。また、個々の飛行士が複数回の宇宙飛行を行い、生産性のある仕事をするために、効率の良い運動方法やリハビリテーションプログラムの作成が必須です。宇宙飛行の医学的なリスク軽減のために、宇宙環境下での生理的対策、精神心理支援、宇宙放射線被ばく管理、宇宙船内環境整備、遠隔医療技術開発などが研究されています。さらに、月軌道や月面での生活を支える滞在技術の高度化や自立化を目指した研究も必須で、食料、エネルギー、水・空気再生技術、QOL向上等の研究が始動しています。また、人工衛星を利用した通信技術や地球環境の観測技術を医療技術と組み合わせることで、遠隔医療や地球規模の健康管理技術・公衆衛生を推進することができます。

現代社会の多様化した問題解決には、分野を超えたキャリア形成が大いに役立つものと思われます。

【略歴】

1977年、慶應義塾大学医学部卒業。同年、医師免許取得。同大学医学部外科学教室医局員として大学およびその関連病院での診察に従事。1985年、宇宙開発事業団(現宇宙航空研究開発機構、JAXA)の第1次材料実験・搭乗科学技術者(科学宇宙飛行士)として選定され入社。1994年、第2次国際微小重力実験室(IML-2/STS-65)計画でスペースシャトル・コロンビア号に搭乗。宇宙の微小重力環境の下、微小重力科学(材料科学、流体科学等)、生命科学(宇宙生理学、宇宙生物学、放射性生物学等)、宇宙医学(心臓血管系、自律神経系、骨・筋肉の代謝等)に関する82テーマの実験を遂行。1998年STS-95宇宙飛行計画でスペースシャトル・デスカバリー号に搭乗。宇宙医学(宇宙と老化現象)や生命科学分野の実験を実施。国際宇宙大学教授、JAXA宇宙医学研究センター長を経て現在は東京理科大学特任副学長に就任。

Increasing importance of autonomic neuroscience in multiple system atrophy

Chairs : Masato Asahina

Neurology Clinic Tsudanuma

Tetsutaro Ozawa

Department of Neurology, Uonuma Institute of Community Medicine, Niigata University

《Objective》

Autonomic dysfunction is the characteristic clinical symptom in patients with multiple system atrophy (MSA). The lesions responsible for autonomic dysfunction in MSA achieve widespread distribution in the central nervous system. The leading hypothesis on the pathogenesis of MSA is that there is propagation of the alpha-synuclein pathology in a prion-like fashion in the vulnerable regions in the central nervous system. The autonomic nervous system is considered to be a potential candidate for alpha-synuclein transmission in MSA brains. To determine the pathogenesis of MSA, it is crucial that detailed investigations of the autonomic dysfunction aspects should be undertaken. The aim of this proposed symposium would be to update the information on the autonomic neuroscience leading to a better understanding of the pathogenic mechanism and progression of MSA disease.

S-34-1 Updates on uro-neurology in MSA

○ Ryuji Sakakibara

Neurology, Internal Medicine, Sakura Medical Center, Toho University, Japan



Urinary dysfunction is a prominent autonomic feature in patients with MSA, and it is more common (above 90%) and occurs earlier than postural hypotension in this disorder. In contrast to IPD, MSA patients have more marked urinary dysfunction, which consists of both urgency incontinence and post-void residuals (PVR) >100 ml. These features would appear in a more explicit manner in future diagnostic criteria. Videourodynamic and sphincter EMG analyses are important tools for understanding the extent of dysfunction. The common finding is bladder overactivity, which accounts for urinary urgency and frequency. However, detrusor-sphincter dyssynergia, open bladder neck at the start of bladder filling (internal sphincter denervation), and neurogenic sphincter EMG (external sphincter denervation) are all characteristics of MSA. These features may reflect pathological lesions in the basal ganglia, pontine tegmentum, raphe, intermediolateral cell column, and sacral Onuf's nuclei. During the course of the disease, the pathophysiological balance shifts from central to peripheral, with bladder emptying disorder predominating. In addition, recent studies clearly showed that MSA may start in the sacral spinal cord in up to 18%. In such cases urologists and neurologists should work together for the early diagnosis and bladder management, including clean, intermittent catheterization (CIC) for large PVR and selective beta3 agonists etc. for urge urinary incontinence.

【Curriculum Vitae】

Dr. Ryuji Sakakibara was born and raised in Japan, and entered Chiba University (Professor Keizo Hirayama). From 1997 to 1998 he was a research fellow in the National Hospital for Neurology and Neurosurgery, Queen Square, London, supervised by Professor Clare J. Fowler (retired in 2010). In 2007, he started a new Department of Neurology in Toho University, Sakura Medical Center, Sakura, Japan. Dr. Sakakibara's research interests include neuro-urology, neuro-gastroenterology, autonomic physiology, drug trials and clinical neurology including Parkinson's disease and multiple system atrophy.

シンポジウム 34

配信 En

5月21日 (金) 14:40 ~ 16:40

第06会場(国立京都国際会館 2F Room B-2)

21
日シン
ポ
ジ
ウ
ム

S-34-2 Challenges in the diagnosis of non-motor MSA



- Yasuaki Mizutani¹,
Ryunosuke Nagao¹, Sayuri Shima¹,
Akihiro Ueda¹, Mizuki Ito¹, Yuichi Riku²,
Mari Yoshida², Tatsuro Mutoh³,
Takashi Ichihara⁴, Hiroshi Toyama⁴,
Hirohisa Watanabe¹

¹Department of Neurology, Fujita Health University School of Medicine, Japan, ²Institute for Medical Science of Aging, Aichi Medical University, ³Fujita Health University Central Japan International Airport Clinic, ⁴Department of Radiology, Fujita Health University School of Medicine

Multiple system atrophy (MSA) is an adult-onset, progressive neurodegenerative disorder. Patients with MSA show various phenotypes during the course of their illness, including parkinsonism, cerebellar ataxia, autonomic failure, and pyramidal signs. Early diagnosis of MSA is still challenging because the presence of both motor and autonomic symptoms is essential for the current diagnostic criteria, but many MSA patients will present isolated autonomic failure or motor symptoms/signs during early course of the illness. Particularly, some MSA patients may show severe autonomic failure and die before the presentation of motor symptoms/signs (non-motor MSA). Plasma noradrenaline, olfactory function, and metaiodobenzylguanidine (MIBG) cardiac scintigraphy are widely used to differentiate non-motor MSA from pure autonomic failure and Parkinson's disease with severe autonomic failure. Although normal findings of these indices support the diagnosis of MSA, there are no pathognomonic markers for MSA. Now a days, characteristic laryngeal findings, novel MRI technique that allows early atrophic changes in the putamen and brainstem, cutaneous alpha-synuclein deposition by biopsy, and CSF alpha-synuclein strains assessed by protein misfolding cyclic amplification technique as well as neurofilament light chain can provide the useful information for the more accurate diagnosis of MSA during clinically isolated autonomic failure phase. Moreover, as for sudden deaths in MSA, several clinicopathological studies demonstrated that severe involvement of the medullary serotonergic neurons will play a crucial role. In this presentation, we will summarize the advantages of current biomarkers for early diagnosis of MSA, and discuss the possibilities of CSF serotonin metabolite (5-HIAA) and the serotonin transporter imaging using the combination of ¹²³I-FP-CIT SPECT and voxel-based morphometry on MRI to detect the serotonergic involvement in MSA patients with severe autonomic failure.

[Curriculum Vitae]

EDUCATION:
Nagoya University Graduate School of Medicine, JAPAN, MD, Ph.D. 2010 Medicine (Neurology)
Nagoya University School of Medicine, JAPAN MD 2004 Medicine
PROFESSIONAL TRAINING AND EMPLOYMENT:
Lecturer at Fujita Health University, Aichi, JAPAN (2015-Present)
Assistant professor at Fujita Health University, Aichi, JAPAN (2014-2015)
Graduate Research, Nagoya University Graduate School of Medicine, Aichi, JAPAN (2010-2014)
Medical staff in Neurology at Meitetsu Hospital, Aichi, JAPAN (2004-2010)
SOCIETIES:
Japanese Society of Neurology
Japanese Society of Clinical Neuropsychology
Movement Disorders Society Japan
The Japan Stroke Society
Main research fields
Movement Disorder, Electrophysiology, Autonomic Nervous System, Cell Biology

S-34-3 Real-world data of autonomic dysfunction in Hokkaido Rare disease Consortium for MSA (HoRC-MSA) study



- Masaaki Matsushima¹, Ichiro Yabe¹,
Hidenao Sasaki²

¹Department of Neurology, Faculty of Medicine and Graduate School of Medicine, Hokkaido University, Japan,

²Department of Neurology, Hakodate Central General Hospital

Multiple system atrophy (MSA) is a refractory neurodegenerative disease whose main symptoms are cerebellar ataxia, parkinsonism, and autonomic dysfunction. MSA progresses rapidly, and sudden death sometimes occur due to vocal cord dysfunction or cardiac arrest, etc. At present, no radical therapy has been found, but recent research progresses are expected to lead to the development of novel treatments in the future. In clinical trials, it is necessary to secure a sufficient number of cases, evaluate the severity appropriately, and obtain accurate natural history data. Based on the cross-sectional previous study, we constructed the regional registry of MSA (Hokkaido Rare-disease Consortium for MSA: HoRC-MSA) with the cooperation of medical institutions, patients, and families in Hokkaido, Japan. We are conducting a prospective cohort study aimed at confirming the natural history of MSA on a large scale and over a long period of time. In this talk, we will reconfirm the clinical aspects of MSA in Japan and Asia, focusing on the items related to autonomic dysfunction from the real-world data of HoRC-MSA.

We started recruitment of MSA patients in 2014, and it is still ongoing. Postal surveys were conducted. As of October 31, 2020, informed consent was obtained from 215 MSA patients. Diagnostic criteria and their activity of daily living were examined for 201 patients. In the initial survey, about 90% of cases had some kind of autonomic dysfunction. There were more cases of dysuria than orthostatic hypotension. Regarding the frequency of drug use, vasopressors were used in 25% and dysuria treatment drugs were used in 46%. The frequency of drug use increased over time, and was higher in the MSA-P group than in the MSA-C group. Although autonomic dysfunction is becoming more important in MSA, it is not easy to accurately track the course of symptoms. In the future, it is desirable to develop appropriate evaluation indicators and biomarkers for autonomic dysfunction.

[Curriculum Vitae]

Mar. 2004 Graduated from Hokkaido University School of Medicine
Apr. 2004- Clinical training at Hokkaido University Hospital and other hospitals
Mar. 2015 Completed doctoral course at Hokkaido University Graduate School of Medicine
Apr. 2015- Assistant Professor, Department of Neurology, Hokkaido University Hospital
Apr. 2018- Clinical lecturer, Department of Neurology, Hokkaido University Hospital

シンポジウム 34

配信 En

5月21日(金) 14:40 ~ 16:40

第06会場(国立京都国際会館 2F Room B-2)

21
日シン
ポ
ジ
ウ
ム**S-34-4** The close and dangerous relationship between sleep and autonomic disorders in MSA: new insight

○ Pietro Cortelli, Giulia Giannini,
Luisa Sambati,
Giovanna Calandra_buonaura,
Federica Provini

DIBINEM, University of Bologna; IRCCS ISNB, Italy

Sleep and autonomic disorders can shed light on the specific neuropathology and pathophysiology of Multiple System Atrophy (MSA). Dysfunctions of autonomic control have been related to shortened survival and implicated in sudden death in MSA. Previous retrospective and prospective studies reported incomplete bladder emptying, early urinary catheterization, early orthostatic intolerance and severe autonomic dysfunctions at diagnosis as negative prognostic factors (Wenning et al. 2013, Coon et al. 2015, Low et al. 2015; Giannini et al. 2016). Sleep disorders are frequently seen in MSA populations, some of these overlap across the other parkinsonisms while others are either unique to or far more prevalent in this disease. Sleep disorders include sleep onset and maintenance insomnia, fragmented sleep mainly caused by motor symptoms and urinary dysfunction, poor sleep quality, excessive daytime sleepiness, rapid eye movement (REM) sleep behaviour disorder (RBD), periodic limb movements and sleep-disordered breathing including stridor (Abbott et al. 2014; Jecmenica-Lukic et al. 2012; Moreno-Lopez et al. 2011; Cortelli et al. 2019). Early stridor onset (within 3 years of first motor or autonomic MSA symptoms) has been recently reported as independent risk factor of survival. Early RBD onset and early stridor onset had a negative prognostic value for survival, maintained after adjustment for other confounding variables.

The bidirectional relationship between RBD and stridor onset and the early autonomic onset of these patients could shed light on a common pathogenic pathway residing in key brainstem areas involved in sleep, cardiovascular control and automatic respiration regulation (Benarroch et al. 2018). This correlation could be linked to the highly topographic and functional interconnection of brainstem neuronal networks whose degeneration in MSA has been widely documented (Benarroch et al. 2003; Benarroch et al. 2018; Benarroch et al. 2019).

[Curriculum Vitae]

Born in Bologna on 23rd June 1954
Member of Medical Register of Bologna n° 8325
Total Papers (PubMed Jan 2021) = 514
Total Impact Factor (JCR 2018) > 2300
Scopus: H-index= 65 Time cited= 23157
70 Chapters of books with international editors. Over 150 oral communications as invited speaker at scientific international congresses and meetings.
Qualifications and Employment
From 2014:
Full Professor of Neurology
Dean of the School of Medicine and Surgery University of Bologna
Director of the School of Neurology, University of Bologna
Director Doctoral Program of "Neuromotor and Biomedical Sciences"
Research activities and Funding
• Genetic and phenotypic characterization of prion diseases (FFI, CJD, GSS) PD, ALS and Familial Hemiplegic migraine.
• The role of the ANS in health and disease with a focus on neurological control of the cardiovascular system in man. A variety of disorders including neuromediate syncope, hypertension, neurogenic orthostatic hypotension, sleep disorders, epilepsy and sweating abnormalities, are studied.
• Evaluation of autonomic circadian rhythms in relation to wake-sleep cycle in neurodegenerative disorders (Parkinson, MSA, prion diseases and sleep disorders)
• Autonomic, clinical and neurophysiological aspects of MSA, iAF
Funding has been from various competitive (University of Bologna, MIUR, Department of Health) and charitable sources.

シンポジウム 35

配信 En

5月21日(金) 14:40 ~ 16:40

第07会場(国立京都国際会館 1F Room D)

Disassemble "CIDP"! Reclassification of "CIDP" based on molecular autoimmune mechanism

Chairs : Haruki Koike

Department of Neurology, Nagoya University
Graduate School of Medicine

Ryo Yamasaki

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

《Objective》

In recent years, in chronic inflammatory demyelinating polyradiculitis (CIDP), autoreactive antibodies have been found in succession in a part of the patients, and the unique mechanism of each antibody is becoming clear. In this session, we will discuss disease classification based on a new molecular mechanism and treatment selection based on it, without being bound by the conventional clinical distinction of GBS / CIDP.

S-35-1 CIDP pathophysiology: a roadmap for future research

○ Luis Querol^{1,2}¹ Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain,² Centro para la Investigación en Red en Enfermedades
Raras - CIBERER, Spain

Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP) is a chronic, autoimmune, peripheral nerve syndrome presenting with a diverse range of clinical manifestations. Accordingly, pathophysiological mechanisms are also diverse and not fully understood. Mechanistic and pathological paradigms in CIDP have traditionally described the participation of diverse components of the immune system, including humoral and cellular immunity, but the exact role of each component and the mechanisms through which they lead to disease are not fully known. Recent studies have described subsets of CIDP patients in which disease is caused by pathogenic autoantibodies targeting proteins of the node of Ranvier. These CIDP subtypes, explaining only a minor fraction of the disease heterogeneity, have provided important information to understand CIDP pathophysiology in general. First, the description of these novel disease subtypes suggests that the relative heterogeneity in the syndrome may disappear if patients are stratified according to pathophysiology and specific clinical features, second, they support the notion that other, non-humoral, mechanisms may be more prominent and explain disease better in typical CIDP patients, third, that a better understanding of the fundamental pathophysiology may be crucial for treatment selection, and that other, novel and unexplored, mechanisms remain to be discovered. In the talk we will revise the current understanding of CIDP pathophysiology, describe the most recent findings in the field, including mechanistic models, and provide some ideas for future directions to elucidate CIDP pathophysiology.

[Curriculum Vitae]

Luis Querol (Valencia, 1980) graduated in Medicine at the University of Oviedo. He completed his residency in Neurology at the Santa Creu i Sant Pau Hospital in Barcelona. In 2009 started his Neuroimmunology fellowship in the group of Prof. Isabel Illa and in 2012, joined the group of Dr. Kevin O'Connor, Department of Neurology, Yale University (USA), where he developed projects related to autoantibodies in multiple sclerosis and myasthenia gravis.

Supervised by Prof Illa, he completed his PhD in Medicine at the Universidad Autònoma de Barcelona in 2013 thanks to studies that identified clinically useful antibodies in autoimmune neuropathies. In particular, these studies describe anti-contactin antibodies in a specific subgroup of CIDP patients.

He is currently appointed principal investigator for the Autoimmune Neurology Program of the ERN-NMD Neuromuscular Sant Pau. Luis Querol received the Best Young Clinical Researcher 2013 Award from CIBERNED, the PK Thomas Award at the European Federation of Neurological Societies in 2014, the Grifols Institute's SPIN Award (2016), the Oscar award of the AQUAS agency of Catalonia (2017) and the Scientific Award for Neuromuscular Diseases of the Spanish Society of Neurology (2019), all of them for his work with autoantibodies in CIDP.

5月21日(金) 14:40 ~ 16:40

第07会場(国立京都国際会館 1F Room D)

21
日シン
ポ
ジ
ウ
ム**S-35-2 Reassemble
polyneuropathy according
to the ultrastructural
characteristics**

○ Haruki Koike

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

Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) is classically defined as polyneuropathy with symmetric involvement of the proximal and distal portions of the limbs. In addition to this "typical CIDP", the currently prevailing diagnostic criteria proposed by the European Federation of Neurological Societies and Peripheral Nerve Society (EFNS/PNS) define "atypical CIDP" as encompassing the multifocal acquired demyelinating sensory and motor (MADSAM), distal acquired demyelinating symmetric (DADS), pure sensory, pure motor, and focal subtypes. Although macrophage-induced demyelination is considered to play an important role in the pathogenesis of CIDP, recent studies have indicated the presence of distinctive mechanisms initiated by autoantibodies against paranodal junction proteins, such as neurofascin 155 and contactin 1. Paranodal dissection resulting from the attachment of IgG4 at paranodal junctions and the absence of macrophage-induced demyelination are characteristic pathologic features in patients with these antibodies. These patients tend to show clinical features compatible with typical CIDP or DADS, particularly the latter. By contrast, classical macrophage-induced demyelination is commonly found in some patients in each major subtype, including the typical CIDP, DADS, MADSAM, and pure sensory subtypes. Treatment for CIDP consists of intravenous immunoglobulin (IVIg), steroids, and plasma exchange, either alone or in combination. However, patients with anti-neurofascin 155 and contactin 1 antibodies are refractory to IVIg. These findings led to the emergence of the concept of nodopathy or paranodopathy, which is distinct from conventional CIDP. Further studies are needed to validate the classification of CIDP in the spectrum of polyneuropathies.

[Curriculum Vitae]

Haruki Koike, MD, PhD received his medical degree from the Tohoku University in Sendai and completed an internship in Kasugai Municipal Hospital in Aichi. He then completed Neurology residency in the Department of Neurology at Aichi Saiseikai Hospital. He then moved to postgraduate doctoral course in the Department of Neurology at Nagoya University Graduate School of Medicine. His clinical and research interests include the clinicopathological and therapeutic aspects of various kinds of inflammatory and non-inflammatory neuropathies, including CIDP, Guillain-Barré syndrome, nutritional neuropathies, and familial amyloid polyneuropathy. In particular, he is interested in morphological aspects of inflammatory neuropathies and has described the electron microscopic features of CIDP with and without autoantibodies to paranodal junction proteins (J Neurol Neurosurg Psychiatry 2017; 88: 465-73; Neurology 2018; 91: 1051-60). He is a director of Japanese Peripheral Nerve Society.

**S-35-3 Autoantibody
in autoimmune
polyneuropathy -
update -**

○ Motoi Kuwahara

Department of Neurology, Kindai University, Faculty of
Medicine, Japan

Autoantibodies against glycolipids or proteins which are localized in peripheral nerves are often detected in autoimmune polyneuropathies such as Guillain-Barré syndrome (GBS), chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP), multifocal motor neuropathy (MMN), and IgM paraproteinemic neuropathy (IgM-PNP). Anti-glycolipid antibodies are closely associated with pathomechanism of GBS. In contrast, these antibodies are rarely observed in CIDP. IgG antibodies to LM1 are detected in approximately 10% of CIDP. CIDP patients with these antibodies frequently present ataxia but rarely have cranial nerve deficits. These features are associated with the localization of LM1. In addition, a recent pathological study has shown the complement deposition and macrophage-induced demyelination in CIDP with anti-LM1 antibody. Recently, paranodal proteins such as neurofascin155 (NF155) and contactin1 (CNTN1) are focused as newly target antigens in CIDP. These antibody-positive patients show common characteristics (e.g., anti-NF155; younger, tremor, ataxia, and ineffective of IVIg, anti-CNTN1; older, ataxia, and ineffective of IVIg). Additionally, CIDP patients with anti-NF155 antibody are predominantly classified into typical CIDP or distal acquired demyelinating symmetric (DADS). On the other hand, IgM antibody to GM1 is found in half of MMN. Recent several studies have reported that a glycolipid complex which is consisted of GM1 and galactocerebroside is detected with a high frequency in MMN. However, the pathogenetic roles of the antibody are not elucidated well. IgM antibody to myelin-associated glycoprotein (MAG) is detected in half of IgM-PNP. Anti-MAG neuropathy is clinically characterized by slow progression, sensory ataxia, distal dominant, and poor effective of immunotherapies. I would like to talk about the recent topics regarding antibodies and the clinical classifications in autoimmune neuropathies by perspective of autoantibodies.

[Curriculum Vitae]

2005 March, Graduated from the Kindai University, Faculty of Medicine (MD)
2005 April, Junior Resident in the Department of Internal Medicine, Kindai University Hospital
2007 April, Department of Neurology, Otemae Hospital
2007 September, Assistant Professor in the Department of Neurology, Kindai University, Faculty of Medicine
2012 March, Graduated from the Graduate School of Medical Science, Kindai University (PhD)
2012 June-November, University of Glasgow (Institute of Infection, Immunity and Inflammation), UK, under Professor Hugh Willison
2012 December, Assistant Professor in the Department of Neurology, Kindai University, Faculty of Medicine
2014 April, Lecturer in the Department of Neurology, Kindai University, Faculty of Medicine
2017 April, Senior Lecturer in the Department of Neurology, Kindai University, Faculty of Medicine

シンポジウム 35

配信 En

5月21日 (金) 14:40 ~ 16:40

第07会場(国立京都国際会館 1F Room D)

S-35-4 Molecular mechanisms and clinical characteristics in anti-NF155 antibody-positive CIDP



○ Hidenori Ogata

Department of Neurology, Kyushu University Hospital, Japan

During the last ten years, novel autoantibodies against paranodal proteins, such as neurofascin 155 (NF155), contactin-1 (CNTN1), and contactin-associated protein 1 (caspr1), have been unveiled in a subset of patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). Anti-NF155 antibody-positive (NF155⁺) CIDP is the most prevalent, and its clinical characteristics, including a younger onset age, higher frequency of distal muscle weakness, sensory ataxia and tremor, higher cerebrospinal fluid protein levels, more conspicuous demyelination on nerve conduction studies, and nerve hypertrophy, have been elucidated. IgG subclass analysis of anti-NF155 antibodies shows the predominant elevation of the IgG4 subclass, which is considered immunologically inert. Administration of purified serum IgG4 from NF155⁺ CIDP patients to rats causes peripheral neuropathy. Therefore, it is postulated that IgG4 anti-NF155 antibodies directly interfere with the interaction of NF155, CNTN1, and caspr1. Ultrastructural change of paranodes in sural nerves from NF155⁺ CIDP patients supports this hypothesis. Immunogenetically, the strong association between NF155⁺ CIDP and unique HLA class II alleles, *HLA-DRB1 15:01* and *15:02*, has been clarified, suggesting the involvement of CD4⁺ T cells with specific receptors. Multiplexed cytokines assay in cerebrospinal fluid showed higher levels of IL-13, which is secreted by Th2 cells and promotes the production of IgG4, in NF155⁺ CIDP than in NF155⁻ CIDP and non-inflammatory neurological diseases. Whereas poor response to intravenous immunoglobulin is one of the features of NF155⁺ CIDP, B-cell-depleting therapies are reported to ameliorate this disorder with a dramatic decrease in the autoantibodies. A clinical trial for evaluating the efficacy and safety of rituximab in refractory NF155⁺ CIDP is ongoing in Japan. In this section, I would like to share the latest knowledge on NF155⁺ CIDP with the audience.

[Curriculum Vitae]

Mar. 2006 M.D., Kanazawa University
 Mar. 2016 Ph.D., Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University
 Apr. 2006 - Mar. 2009 Resident, Izuka Hospital
 Mar. 2009 - Jul. 2009 Neurological Resident, Kyushu University Hospital
 Aug. 2009 - Sep. 2009 Neurological Resident, National Hospital Organization Omuta Hospital
 Oct. 2009 - Mar. 2010 Neurological Resident, Kyushu University Hospital
 Apr. 2010 - Mar. 2012 Medical staff, Matsuyama Red Cross Hospital
 Apr. 2016 - Dec. 2016 Medical staff, Kyushu University Hospital
 Jan. 2017 - Assistant Professor, Kyushu University Hospital
 Feb. 2019 - Lecturer, School of Medicine, Kyushu University

シンポジウム 36

公募 Jp

5月21日(金) 14:40 ~ 16:40

第08会場(国立京都国際会館 1F Room E)

国際化 — 日本神経学会はどこを目指すのか? (国際対応委員会企画プログラム)

座長：西野 一三 国立精神・神経医療研究センター
神経研究所 疾病研究第一部

磯部 紀子 九州大学大学院医学研究院神経内科学

〈ねらい〉

国際対応委員会企画で、日本神経学会の国際化について討議するシンポジウムを開催する。そもそも日本神経学会は国際化を目指すべきなのか、学会を英語化すべきなのか、世界の中で何をを目指すべきのかなど、会員とともに国際化のあり方・是非について考える。

S-36-1 神経学会の英語化と国際化について—オーストラリア留学の経験から



○東原 真奈

東京都健康長寿医療センター 脳神経内科・脳卒中科

神経学会の英語化と国際化について、色々な視点や立場からの意見があろうが、私は急性期病院の臨床医であると同時に、留学中はシドニー大学の教育病院で臨床研究を行っていたので、その経験をもとに検討したい。まず、国際化を論じるうえで、我々日本人にとって英語は大きな壁の一つであるのに間違いない。英語を話せる=国際人とはならないが、世界共通語としての英語を伝えることはスタート地点であるだろう。留学先の率直な同僚は、日本人はなぜ英語が話せないのか、国際学会でも日本人同士で固まって行動するのはなぜか、と聞いてきたことがある。なぜ英語が話せないか、それは日本において英語を使う機会も少なければ、英語を話さなくても困らないからというのが一因であろう。海外留学以外には、留学生を迎えるか、日常業務やカンファレンスに積極的に英語を取り入れない限りは、業務が終わった後に自助努力で英会話の機会を作るしか解決法はなさそうである。そして、国際学会において日本人同士で固まって行動しがちなのは、気楽さや安心感もあるだろうし、内向的な国民性もあるのかもしれない。学会発表の質疑応答から離れたところで、背景文化の違い相手と何をどのように話せばいいのかという気後れやとまどいは留学前の自分にも記憶がある。一方で、日本人にとっての英語以上に、日本語は日本人以外にとって壁であることも知るべきである。たとえば、某雑誌は、雑誌名は英語だが日本語雑誌なので、面白そうな論文に釣られたものの、日本語と知った同僚や研修医ががっかりすることが時々あった。対照的に、日本神経病理学会の学会誌(英文)の論文を面白いと薦められたこともあったので、英語でないために、その内容を広く知られる機会を逃すのは、単純にもったいない気がした。その点でいうなら、学会発表も同様である。会員数の違いもあるが、学会やセミナーといった教育機会の多さにおいて、日本はオーストラリアより優れている。オーストラリアの神経学会に参加してから、日本の神経学会総会のプログラムを見ると、充実した内容と参加費の安さは衝撃的でした。これが英語の学会だったらという想像をせずにはいられなかった。変化に時間はかかるだろうが、オーストラリアを含め、アジア・オセアニアからの参加者を獲得できれば、将来的には共同研究や留学を含めた相互交流と発展の機会が増えることを期待できるのではないかと。

【略歴】

2001年 信州大学医学部卒業
2011年 東京大学大学院医学系研究科卒業
2013年～ 東京都健康長寿医療センター脳神経内科勤務(2016年～医長)
2017年9月～2019年12月 Department of Neurology, Westmead Hospital/Westmead Clinical School, University of Sydneyに留学

受賞歴

2010年: Golseth Young Investigator Award
(57th Annual meeting of American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine (AANEM))
2012年: President's Research Initiative Award (59th AANEM annual meeting)
2014年: President's Research Initiative Award (61st AANEM annual meeting)
2014年: 優秀ポスター賞(第44回日本臨床神経生理学会学術大会)

主な研究領域:

神経内科学、神経筋電気診断学・臨床神経生理学、運動ニューロン病、神経筋疾患

学会活動・資格:

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・指導医、日本内科学会認定内科医

21日

シンポジウム

シンポジウム 36

公募 Jp

5月21日(金) 14:40 ~ 16:40

第08会場(国立京都国際会館 1F Room E)

S-36-2 英語化は必要か? —臨床医の立場から

○ 藤 陽子

東京都立神経病院 脳神経内科



日本神経学会の国際化について、20代から60代の脳神経内科臨床医に意見を聴取した。脳神経内科の臨床医が日本神経学会学術大会に望んでいることは、1) 生涯教育として最低限の最新知識を身につけたい、2) 世界の第一線で活躍するために学術大会を活用したい、3) 若手医師の教育や経験を積ませる機会にしたい、の3点であった。脳神経内科医にとっての「最低限の知識」とは「世界の第一線」と同義であり、そのために学術大会が英語化されることを厭わない臨床医が多かった。また、現行の研修制度では臨床医が若手医師の育成を担っており、指導医は学術大会での発表や質疑を通じて、若手医師が国際経験を積むことに期待していた。ただし若手医師は、国内学会の英語セッションで発表するよりも、海外で発表したいと望んでいた。

一方、臨床医が望んでいないことは、1) 参加費の高騰、2) 学術大会の完全英語化、の2点であった。臨床医は日帰りや1泊2日しか学会参加できないので、世界神経学会議のように10万円の参加費ではニーズに合わない。また、短時間で効率良く学ぶために母国語のセッションを望む声は多く、日本語セッションには立ち見が出ているのに、英語セッションには20人しか聴衆がいない、という現実がある。学術大会は、理想を高く掲げつつも、現実に即した会場設営が望まれている。一方、コロナ禍の学術大会では、英語専用チャンネル配信の視聴率は比較的良く、海外参加者を取り込むチャンスにもなり得ると思われた。

「英語化」は目的ではなく、分かり合うための手段に過ぎない。すでに、地元の小学生でも英語と中国語を操る時代になった。脳神経内科の臨床医は、意思疎通の難しい患者とのコミュニケーションに長けた、ユニバーサル化の旗手であり、世界の最先端と分かり合いたいと願えば叶えられる素質を持っている。日本神経学会学術大会はこれからも、最も高い水準を目指し続けるべきであり、外国語はそのための手段として自然と用いられていくであろう。

【略歴】

新潟市出身
1996年 新潟大学医学部医学科 卒業
同年 新潟大学脳研究所神経内科 入局
2001年 東京都立神経病院に就職
2003~2007年 東京都神経科学総合研究所の研究員を兼務し、神経免疫学を学ぶ
2007年 新潟大学医学博士号取得
2016年~現在 東京都立神経病院 脳神経内科医長

所属学会：日本内科学会、日本神経学会(代議員)、日本神経免疫学会、American Academy of Neurology

S-36-3 モンゴル国における筋電図、電気診断指導経験

○ 國分 則人

獨協医科大学病院 脳神経内科



獨協医科大学とMongolian National University of Medical Scienceモンゴル国立医療科学大学との学術交流協定に基づき、2018年1月より当院へByambasuren Dagvajantsan先生らが研修に訪れたのを機会に、モンゴル国を訪問し筋電図、電気診断の指導と筋電図室の準備に携わることが出来たため報告します。

モンゴル国は、全人口は約300万人、実働医師数は10,000人前後で、その約7割が女性です。神経内科医はおよそ400人おり、およそ9割が女性です。モンゴル国立医療科学大学は、首都ウランバートル市の中心部にあり、モンゴル国唯一の医学部の他、歯学部、看護学部、医療技術学部、伝統医学科、臨床検査学科等を有し、医学部の学生だけで2000人を超える総合医療大学です。大学には外来クリニックと30床の入院施設が付属していますが、医学生の実習には到底足りません。さらに、医師不足解消のため学生達は卒業後地方の医療施設に派遣され2年間医療に従事し、その後大学が提携するウランバートル市内の病院に戻り2年間の卒後研修を受けます。こうした状況の中、卒前・卒後医学教育の場を確保し医療の質を向上させる目的で、モンゴル国政府は大学病院建設のための援助を日本国政府に要請しました。そして日本国のODAとしてJICA(日本国際協力機構)が計画を進めてきたのがモンゴル-日本教育病院です。2019年6月16日にオープニング記念祝賀会が行われ、本格稼働が始まりました。

2019年の3月の訪問は教育病院開設前の準備期間で、2週間滞在しました。当時モンゴル国には筋電計が2台しかなく、私が訪問したときに搬入された筋電計がモンゴル国3台目の筋電計でした。機器の設定、先生方へのレクチャーと実習、学生への講義、モンゴル神経学会年次総会での講演と電気診断ワークショップ等を行いました。帰国後もメール等で患者相談を受けたりと交流が続いています。

滞在中、ウランバートル市内の先生方が、未だ工事中のこの病院の筋電図室に何人もの患者を連れて来られました。手根管症候群、肘部管症候群、筋萎縮性側索硬化症、Charcot-Marie-Tooth病、平山病などの診断をしました。電気診断設備・人員がない為に首都の中核病院においてさえ、common diseaseの診断が簡単にできない現状が垣間見られました。当地に足を運んで指導を行うことの重要性を感じました。

【略歴】

1996(平8)年 獨協医科大学卒業、獨協医科大学病院研修医
1998(平10)年 獨協医科大学病院・学内助手(神経内科)
2008(平20)年 獨協医科大学病院・学内講師(神経内科)
2012(平23)年 獨協医科大学病院・学内准教授(神経内科)
2020(令2)年 獨協医科大学病院・学内教授(脳神経内科)

資格

日本内科学会認定内科医、日本神経学会専門医、日本神経学会指導医、日本臨床神経生理学専門医(筋電図・神経伝導分野)、日本臨床神経生理学指導医(筋電図・神経伝導分野)日本臨床神経生理学会代議員、日本末梢神経学会代議員

シンポジウム 36

公募 Jp

5月21日 (金) 14:40 ~ 16:40

第08会場(国立京都国際会館 1F Room E)

21
日シン
ポ
ジ
ウ
ムS-36-4 本神経学会は何を目指す
べきなのかー米国脳神経
内科医師からの提言

○木佐貫 泰

オハイオ州立大学脳神経内科

2019年末より始まったSARS-CoV-2のパンデミックにより、世界中が大きく変化しつつあります。ありとあらゆる産業、もちろん、医療業界は現在進行形で特に多大な影響を受けております。アメリカは世界中で最も甚大な被害を被りました。パンデミックは分断を容易に引き起こすことも明らかにしました(国内、あるいは国際間)。分断は個人、社会、国が余裕を無くした反応とも言えますが、結果的には負の影響があらゆる面で噴出しています。2020年は、私が所属するアメリカの大学病院での神経内科の外来、あるいは院内での神経内科コンサルトも医療従事者、患者さんへの感染リスクを最小限にしつつ、かつ医療の水準を保つ、大きな変革を伴う厳しい年でした。変革は新たな診療形態(telemedicine)を生み出すきっかけにもなりました。Telemedicineは当初は限定的導入でしたが、今後も一定の割合で継続していく診療の一形態となるでしょう。

2020年末より導入されたワクチンにより、感染増加に歯止めがかかることが期待されています。もっとも、国境をまたいだ往来が自由に(コロナ以前の状態まで)できるようになるレベルへの収束までにはかなり時間がかかることが予想されます。

2020年は学会の形態も大きく変化しました(バーチャルミーティング、あるいはハイブリッドミーティング)。必要に迫られたための変革ではありますが、インターネットを介したコミュニケーションは今後も発展していくことが予想されます。バーチャルミーティングは参加者の移動に伴う時間やコスト、会場のコンパクト化など、大きく効率化できますが、相当な時差を伴う遠隔地同士のミーティング(国際ミーティング)は依然、不便が伴いますし、演者ー参加者の情報伝達が主に一方向のミーティングはバーチャルミーティングは適していますが、双方向のコミュニケーションは参加者が増えた場合、バーチャルミーティングはやや不得手だと思われます。

脳神経内科の扱う疾患の種類は豊富ながら、各疾患の患者数は少ないこともあり、これから新たな治験や研究を行うためには国際的な共同臨床研究に同時進行形で参加することが、新薬の日本への導入を早めることにつながっていくはずです。このような共同研究を発展させるためにも、本神経内科学会はもちろん日本の脳神経内科学会が主な対象ではありますが、海外の脳神経内科医との学術交流は今後ますます重要だと思われます。

【略歴】

1994年 3月	東京大学医学部卒業
1994年 6月ー11月	東京大学医学部附属病院内科研修(老年病科)
1994年12月ー2001年 6月	研究員UT Southwestern Medical Center at Dallas, Molecular Genetics Department (Texas, USA)
2001年 7月ー2002年 6月	内科インターン/St. Joseph Mercy Hospital in Ann Arbor (Michigan, USA)
2002年 7月ー2005年 6月	神経内科研修医 University of Michigan, Department of Neurology (Michigan, USA)
2005年 7月ー2007年 8月	リサーチフェローUniversity of Michigan, Department of Neurology (Michigan, USA)
2007年 9月ー2008年12月	Clinical Lecturer, University of Michigan, Department of Neurology (Michigan, USA)
2009年 1月ー2020年 5月	Assistant Professor, The Ohio State University Wexner Medical Center, Department of Neurology (Ohio, USA)
2020年 6月ー現在	Associate Professor, The Ohio State University Wexner Medical Center, Department of Neurology (Ohio, USA).
2019年ー現在	Fellow of American Academy of Neurology (FAAN)

シンポジウム 37

Jp

5月21日(金) 14:40 ~ 16:40

第09会場(国立京都国際会館 1F さくら)

臨床への還元のための病理確定診断の重要性

座長：柿田 明美 新潟大学脳研究所
 齊藤 祐子 東京都健康長寿医療センター 神経病理

＜ねらい＞

神経疾患では未だに最終診断が病理解剖によらざるを得ないものが多い。CBD, PSPなど頻度は低いが臨床診断が困難であるものや、パーキンソン病、運動ニューロン疾患、認知症といった頻度の高い疾患でも臨床では予測しなかった疾患であることも少なくない。今後の根本治療に向け、早期に的確な診断を行うために、病理解剖の重要性を改めて考えたい。

S-37-1 進行性核上性麻痺 (PSP) と大脳皮質基底核変性症 (CBD)



○吉田 眞理

愛知医科大学 加齢医科学研究所

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、臨床像と病理診断が不一致をきたすことはまれではない。病理診断例の蓄積により、PSPやCBDの臨床病理像は、原著に記載された典型例以外に広いスペクトラムを持つことが明らかとなり、より臨床の実像に即した臨床診断基準が提唱されている。またPSPとCBDのもう一つの問題は、この2疾患の病変分布には重なりがあり、臨床診断と病理診断の不一致、逆転がおこることである。PSPとCBDは神経細胞とグリア細胞に4リピータウが凝集、蓄積し、大脳皮質・白質、淡蒼球・視床下核、黒質、脳幹部被蓋、小脳歯状核に神経細胞脱落を起こす。病変分布は、PSPでは淡蒼球・視床下核、黒質、脳幹部被蓋、小脳歯状核に細胞脱落を示し、CBDでは大脳皮質・白質、淡蒼球、黒質に変性を認める。組織学的には、PSPでは神経原線維変化 (neurofibrillary tangle, NFT)、オリゴデンドログリアのcoiled body、アストロサイトの核周囲から放射線状に広がるtufted astrocyteが特徴的であり、CBDでは、皮質にはballooned neuronが出現し、線維形成性の乏しいpretangleがみられ、大脳皮質や白質には有髄線維にそったthreadが形成され、アストロサイトの核の遠部位に円環状に形成されるastrocytic plaqueが特徴的である。PSPではMRIで確認できる中脳被蓋、脳幹部被蓋の萎縮が、支持的要素となる。一方中脳被蓋の萎縮が目立たず、臨床的にパーキンソン病と診断されている症例も存在している。CBDでは原著に記載された左右差を伴う皮質症状が典型的な臨床像として位置づけられたが、このような症例の病理診断はPSP、アルツハイマー病、TDP-43 proteinopathy を伴う前頭側頭葉変性症などがあり、必ずしもCBDではないことも判明し、現在では臨床診断には大脳皮質基底核症候群 (corticobasal syndrome, CBS)、病理診断にはCBDを用いることが推奨されている。以上のような問題点を整理し、病理診断確定例をreviewすることで、臨床に還元したい。

【略歴】

1) 職歴、研究歴
 1981年 名古屋大学医学部卒業
 研修後脳神経内科医として勤務
 1996年 愛知医科大学加齢医科学研究所 助手 神経病理学の研究に携わる
 同 講師、准教授を経て
 2010年4月 同教授
 2020年4月 同特命研究教授

2) 所属学会など
 日本神経病理学会会員、代議員
 日本認知症学会会員、代議員、専門医(354号)、指導医
 日本神経学会会員、専門医(01091)、指導医(952号)、代議員
 日本内科学会会員、認定内科医
 日本神経感染症学会会員
 日本学術会議連携会員
 日本病理学会会員
 日本脳腫瘍病理学会会員
 滋賀大学客員教授

3) 専門領域 神経病理学、神経内科学

S-37-2 運動ニューロン疾患

○清水 宏

新潟大学脳研究所 病理学分野



剖検の目的は診断確定、死因の究明、治療効果の判定など多岐にわたる。筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis; ALS) では汎用性の高いバイオマーカーは開発途上であり、剖検により変性とtransactive response DNA-binding protein 43 kDa (TDP-43) の異常蓄積とを明らかにすることは診断の確定にとって重要である。また上位・下位運動神経徴候を備えた定型的なALSであっても症状の強弱・左右差、時間的な変遷は個々の症例により様々である。さらにALSの運動障害には上位・下位運動神経変性の効果が複合的に反映されるため、診察所見のみから各々の要素を分別困難なことがある。一方、病理所見は患者が亡くなった時点での変性像を反映する。時間軸を意識して標本を観察してもその精度は病変の空間的な把握の精度には及ばない。このためブレインカッティングやCPCの場で臨床医と病理医が各々の観察所見を対比し、補完することは患者の全体像理解に不可欠である。加えてALSには進行性筋萎縮症や原発性側索硬化症のように上位・下位運動神経徴候のいずれかが明瞭ではない病型も含まれ、また認知症・性格変化、錐体外路症状、自律神経障害などを来す症例もある。これらに加え生前にALSの診断に至らなかった症例、またALSの臨床診断が病理学的に確認されなかった症例の臨床病理像をふりかえり記憶することは非定型例を早期に正しく診断することに繋がる。このように定型・非定型を問わず個々の症例の臨床病理像を丁寧に検索することは患者の病像理解や臨床医・病理医のスキルアップに寄与し、さらには症例の経験を重ねることによりALSの病態、特に病巣拡大の機序について理解が進む可能性がある。例えば同一の領域を支配する上位・下位運動神経系の障害には関連があるか、あるいは病変進展の連続性・非連続性などの問題は未解決である。臨床と病理の蓄積はALSの病態理解の糸口となるものと期待される。

【略歴】

2000年3月北海道大学医学部卒業 神戸市立中央市民病院・同西市民病院、国立精神・神経センター武蔵病院(当時)において内科・神経内科研修 新潟大学脳研究所病理学分野 博士課程修了、同助教、2019年4月より同准教授

S-37-3 認知症の病理診断が教えてくれること

○足立 正^{1,2}、花島 律子²

¹鳥取大学医学部脳神経医科学講座神経病理学、²鳥取大学医学部脳神経医科学講座脳神経内科学



我々が通常行っている認知症の診断は、あくまで臨床診断である。すなわち、認知機能低下による日常生活障害の有無により認知症であるかどうか判断され、症候の特徴、心理検査結果、形態・機能画像所見を加味し最終的に病型診断を下している。一方、病理学的にみれば、変性型認知症の多くは老化および遺伝学的素因によって年齢依存的に病変が進行し、種々の異常蛋白蓄積と脳血管障害などの複数の因子が存在したものである。今、その人の認知機能低下は、その複雑な病理所見が複合した結果の症状なのである。以上より、正確な認知症診断には背景病理をより正確に類推する必要があると考える。脳神経内科医が認知症疾患の病理解剖を行う機会が減少している昨今、それでもなお、我々が認知症患者さんの脳から学ぶべきは以下の3点であると考えます。

- 1) 実際の認知症の方の脳は、複合病理が基本であり実に多様な異常蛋白が様々な程度で蓄積し、多くはその部位に神経細胞脱落と組織変化が起こっていることを知る点。
- 2) 異常蛋白毎に蓄積・変性しやすい部位が多数の剖検例から示されており、その組み合わせで臨床症状がでている原則を再認識できる点。例えば、その精神症状は前頭葉解放現象から来るものか、扁桃核によるものか、症候学的なアプローチと脳神経内科が得意とする画像との関連により病態を深く知ることができる。
- 3) アルツハイマー病を代表とする変性型認知症の根治あるいは疾患修飾薬の開発には、背景病理に根差したバイオマーカーが必要である点。血液、脳脊髄液、PET、形態画像などのバイオマーカーは病理学的裏付けにより初めて質的担保がされその意義が発揮できる。

また、近年では80代、90代で認知症と診断される方も少なくない。その背景病理としてここ10年で、加齢関連の病理学的概念(嗜銀顆粒, PART; primary age-related tauopathy, LATE; limbic predominant TDP-43 encephalopathy, ARTAGS; aging-related tau astrogliopathy)が重要視されており、ますます病理診断の必要性が高まっている。

本講演では、臨床診断と病理診断の解離、複合病理の解釈の難しさなどを教えられた症例を紹介しつつ、脳神経内科医が苦勞してでも病理解剖をとって知りたい、という情熱を再び燃やしてもらえるような講演にしたい。

【略歴】

平成15年 6月 1日 鳥取大学医学部附属病院 医員(研修医)
平成16年 6月 1日 鳥取県境港総合病院 神経内科医師
平成17年 4月 1日 島根県立中央病院 神経内科嘱託医師
平成19年 4月 1日 東京都健康長寿医療センター研究所高齢者ブレインバンク 研究員
平成22年 4月 1日 鳥取大学医学部附属病院 医員(神経内科)
平成23年 4月 1日 鳥取県立中央病院 神経内科副医長
平成24年 4月 1日 鳥取大学医学部 助教(脳神経内科学分野)
令和元年10月 1日 鳥取大学医学部附属病院 講師(脳神経内科)
令和2年10月 1日 鳥取大学医学部脳神経医科学講座 神経病理学 准教授
現在に至る

シンポジウム 37

Jp

5月21日 (金) 14:40 ~ 16:40

第09会場(国立京都国際会館 1F さくら)

S-37-4 パーキンソン病

○齊藤 祐子¹、
日本ブレインバンクネット
メンバー²

¹ 東京都健康長寿医療センター 神経病理、² 日本ブレインバンクネット

本演題ではパーキンソン病および関連疾患の臨床・病理対応について事例を挙げながらその重要性について述べる。パーキンソン病や認知症を伴う認知症、レビー小体型認知症については、他の神経疾患と比べて、経過も長く、臨床診断が比較的容易であるとみなされており、common diseaseであるのにもかかわらず、病理解剖の率が低いというのが現状である。しかし、高齢者連続剖検例を検索し、ブレインバンクとして研究資源として、長年研究者との橋渡しをしてきた演者の立場からすると、あまり好ましい傾向ではないと考えている。ひとつは、パーキンソン病と考えていた症例が、実は進行性核上性麻痺であったり、若年で不幸にして他疾患で亡くなった場合、病理解剖、ひいてはブレインバンクに登録されない例があり、比較的早期病変にとどまっている例の病理や、その研究資源が限られているという現状があるからである。また、早期でなくとも種々のバイオマーカーなどの付随情報をもつ例のブレインバンク登録者が実は少なく、実証研究が出来ていないという事実もある。「パーキンソン病の生前ドナー登録システム」からはじまり、現在は神経疾患、特に病気を持たないドナー、精神疾患のドナー登録システムに基づくブレインバンクの活動が開始されて10年を超えた現在、パーキンソン病のブレインバンクのリソースを用いた研究が本格化してきた。現在は、ブレインバンク事業のみならず、他のパーキンソン病の前方視的研究との共同研究を含め、パーキンソン病の多方面の研究ともタイアップすることで、ブレインバンクの生前ドナーシステムが有効に活用され、種々の研究成果が出てきている。ブレインバンク事業は時間もコストも要する大きな事業であるが、このようなcommon diseaseの病態解明、根本治療に際しては、社会的な還元が大きいことを示すことが出来ている事例であり、その活動について、紹介したい。

【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—2020年 3月 国立精神・神経センター病院 病理生化学検査室医長
2021年4月—現職

シンポジウム 38

公募 Jp

5月21日(金) 14:40 ~ 16:40

第10会場(国立京都国際会館 1F スワン)

複雑系、AI、ビッグデータは、神経変性疾患の病態解明におけるmissing linkを解き明かすことが出来るのか？

座長：金谷 泰宏 東海大学医学部 臨床薬理学
 渡辺 宏久 藤田医科大学医学部脳神経内科学

〈ねらい〉

神経変性疾患は、脳の特定の領域の障害という概念から全身病へと概念が大きく変わった。さらに、疾患としての発症と進行には、各階層レベルではなく、細胞から、細胞間、そして臓器間までに及ぶネットワークによる病態制御機構が深く関与している。一方、各階層には、ゲノミクス、プロテオミクス、メタボロミクス、コネクトミクス、更にはリアルワールドデータに至るまで膨大なビッグデータが内在している。これまでの研究で、個々の階層の要因や因果関係の答えは見えつつあるものの、相互に関連する複数の要因がどのように疾患全体像を作り上げているのかは全く見えていない。本シンポジウムでは、複雑系、AI、ビッグデータをキーワードとし、神経変性疾患の階層間の複雑な挙動や相互関係の背後に潜む情報処理システムを数理モデル化して解明できるのか、それが超早期診断方法や精密医療の開発へ繋がるのかなど、その可能性や研究の方向性について考えたい。

S-38-1 ムーンショット型研究開発：疾患の予測・予防を目指す革新的イノベーション創出



○祖父江 元

愛知医科大学

認知症を始めとする神経変性疾患、がん、糖尿病などの代謝性疾患などは、一部の遺伝性のものを除いて、その病態は発症よりも20年、30年も前から徐々に進行していると言われている。発症した時には、病態としては既に相当進展していると考えられる。原因は生活習慣や遺伝的多型や慢性炎症などの多くがからんでいると考えられる。しかし、今までの医学はむしろ疾患が発症してから診断を行い、治療を行ってきた。しかし、これらの疾患の予兆が発症の20年～30年も前から出現しているとする、それらをとらえて予防していくことが今後のより重要な方向であると言える。一方、生体は健康では細胞間、臓器間あるいは脳と体組織・臓器間でそのネットワークの恒常性が保たれており、疾患では発症以前からこれらのネットワークが変化し恒常性が破綻することが知られてきている。従って疾患に先行するこれらのネットワークの変化は診断や予防に結びつく重要な病態マーカーになる可能性がある。このネットワークの内容は神経ネットワークであったり、調節分子であったり、エキソソームであったり、様々なものがある。またさらに、医学・生物学の領域では従来、生命科学的手法が主流であったが、最近になって生命科学的手法によって得られたビッグデータを数理的に解析することによってデータ主導型に新しい原理やコンセプトの発見が見い出されてきている。従来の仮説型に加えて新たなイノベーションを開発できる手法になりつつある。本研究プロジェクトでは生物学と数理科学の研究者が研究の早期から共働することによって新たな知見を得ることをめざしている。さて、本ムーンショット型研究は、JSTの支援で2020年から2030年にかけて疾患の健康から超早期にかけてのネットワークの変化などを見い出すことによって疾患特異的あるいは共通的な変化を抽出し、さらにそれを数理的に解析することによって疾患の超早期診断、予防への展開、介入ターゲットの同定などをめざすものである。とくに認知症、がん、糖尿病(多臓器不全)、ウイルス感染をターゲットに4つのプロジェクトを組織し、さらに数理解析に向けて全体をカバーする横糸のプロジェクトを立ち上げ、革新的イノベーション創出をめざすものである。

本シンポジウムでは、ムーンショット型研究開発の概要を紹介するとともに各プロジェクトの概要を紹介したい。

【略歴】

学歴
 昭和50年 3月 名古屋大学医学部 卒業
 昭和56年 3月 名古屋大学大学院 医学研究科 修了(医学博士)
 職歴
 昭和56年10月～平成 3年 1月 愛知医科大学第四内科講師
 昭和57年 7月～昭和60年12月 米国ペンシルベニア大学客員研究員
 平成 3年 2月～平成 7年 3月 愛知医科大学第四内科助教授
 平成 7年 4月～平成27年 3月 名古屋大学神経内科教授
 平成13年11月～平成19年 3月 名古屋大学総長補佐
 平成21年 4月～平成24年 3月 名古屋大学大学院医学系研究科長・医学部長
 平成27年 4月～令和 3年 3月 名古屋大学大学院医学系研究科特任教授、名古屋大学脳とこころの研究センター ディレクター
 平成31年 1月～現在に至る 学校法人愛知医科大学理事長
 令和 2年 4月～現在に至る 愛知医科大学学長

受賞歴

平成17年 時実利彦記念賞、平成19年 中日文化賞、平成30年 武田医学賞、令和2年 文部科学大臣表彰(科学技術分野)

21日

シンポジウム

シンポジウム 38

公募 Jp

5月21日(金) 14:40 ~ 16:40

第10会場(国立京都国際会館 1F スワン)

S-38-2 拘束条件付き自己組織化理論に基づく機能分化に関する数理的・情報論的基盤



○津田 一郎

中部大学創発学術院

脳神経系の発達には生後の生育環境に大きく依存することはよく知られている。最近では、胎児の脳神経系も母体を含む環境からのさまざまな刺激に反応して発達することもわかってきた。他方で、多数の要素からなるシステムがいかにして秩序構造を生み出すかという問題は、古くからさまざまな分野で研究されてきた。特に、サイバネティクス研究においてシステムにおける秩序形成の問題が自己組織化として広く取り上げられ、医学の分野にもその影響は波及した。その後、イリア・プリゴジンやヘルマン・ハーケンを代表とするグループによって非線形・非平衡系における秩序形成の機構が解明された。ハーケンは「集団的自由度」を数学的に基礎づけ、システムを構成する要素のうち、ごく少数の要素のみが他の大多数の要素を隷属し、システムの巨視的レベルでの秩序状態を生成することを数学的に証明し、隷属化原理として体系化した。プリゴジンは同じ問題を熱力学的に考察し、システムの自己組織化の結果、散逸構造と呼ばれる秩序状態が巨視的レベルに出現すると考えた。この理論は熱平衡状態では現れない非平衡定常状態特有の秩序状態を記述するもので、プリゴジンはこれによって1977年度のノーベル化学賞を受賞した。

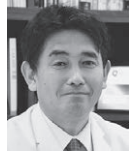
しかしながら、この強力な自己組織化理論をもってしても捉えきれない問題が脳神経系には存在する。それは非平衡定常条件が破れるような現象であり、例えば発達に伴って起こる機能分化のような現象である。また、最近詳細が明らかにされつつある機能分割も典型例である。

私たちは、脳の発達過程に見られる機能分化、知覚・認知過程に見られる機能分割の神経機構を新しい方法論によって解明することを目指した。研究の第一段階として、機能分化や機能分割が起こるための情報論的な拘束条件の存在を仮定し、拘束条件を満足するようにシステムを発展させることで変分問題として定式化することから始めた。ここでは、脳の発達過程や課題遂行時に脳が行う情報処理を何らかの意味で最適化することを脳神経系の変分問題と言う。このように、システム全体に課せられた拘束条件によって自己組織化が起こることを私たちは拘束条件付き自己組織化と呼んで研究してきた。本講演では、この理論を神経回路に適用して、感覚特異的なニューロンの分化や機能モジュールの分化に関する数理モデルを紹介し、その医療応用の可能性を議論する。

【略歴】

1953年 岡山県生まれ
1977年 大阪大学理学部物理学卒業
1982年 京都大学大学院理学研究科物理学第一専攻博士課程修了、理学博士(京都大学)
1988年 九州工業大学情報工学部知能情報工学科助教授
1993年 北海道大学理学部数学科教授
1995年 北海道大学大学院理学研究科数学専攻教授
2017年 中部大学創発学術院教授
この間、北海道大学数学連携研究センター長、北海道大学電子科学研究所副所長などを歴任
第23期・24期日本学会議連携会員(第3部会、数理科学委員会・数学科分會)
北海道大学名誉教授
2010年度 HFSP Program Award
2013年 ICCN Merit Award
2020年度 日本神経回路学会学術賞などを受賞

S-38-3 脳のロバスト性を考慮した神経変性疾患の早期診断



○小野寺 理

新潟大学脳研究所 神経内科

神経変性疾患は、その病態が解明され、様々な分子病態に基づく治療シークが提案されるようになってきている。その中で、明らかとなってきたのは、現在我々が保有している臨床の不十分さである。今までは、病理診断を目指した診断を主体としてきたが、治療において、そのアプローチの問題点が明らかとなっている。様々な問題があるが、最大の問題は、従来の我々の臨床の捉え方では、変性疾患の進行を正確に予想できない、その多様性である。現在の手法では、我々は、かなり症状が進行しない限り、その診断を行うことが出来ず、また、その正確性も、どこまで行っても100%にはならない。治療の時代に必要とされるのは、初期に正確な予後予測が出来る、診断技術の開発である。その為には、どのような臨床情報が必要で、どのような観点で解析すべきかという視点で、日々の診療を再構築する必要がある。つまり、治療に耐える臨床の開発が急務である。本講演では、それに答えを出すわけではないが、国際的なDisease progression modelの開発の現状と、その多様性の背景にあると考えられる、ロバスト性の概念を紹介し、皆さんと、新時代の臨床開発に向けて、意識を共有したいと考えている。

【略歴】

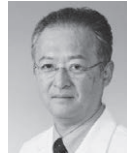
学歴:
昭和62年 3月 新潟大学医学部医学科卒業
平成 5年 3月 新潟大学大学院医学研究科内科系博士課程卒業
職歴:
昭和62年 4月 新潟大学医学部附属病院神経内科
平成 4年 4月 日本学術振興会特別研究員
平成 7年 7月 米国デューク大学神経内科リサーチアソシエイト
平成10年 4月 新潟大学脳研究所臨床神経科学部門神経内科学分野助手
平成14年 5月 新潟大学脳研究所分子神経疾患資源解析学分野准教授
平成23年10月 同教授
平成28年 4月 新潟大学脳研究所臨床神経科学部門神経内科学分野教授
令和 2年 2月 新潟大学脳研究所長(兼務)
令和 2年 7月 新潟大学医歯学総合病院副院長(兼務)

シンポジウム 38

公募 Jp

5月21日(金) 14:40 ~ 16:40

第10会場(国立京都国際会館 1F スワン)

S-38-4 神経変性疾患における
AI・ビッグデータ研究の
現状と課題

○渡辺 宏久

藤田医科大学病院 脳神経内科

近年、神経変性疾患研究では、ゲノム、プロテオーム、コネクトーム、トランスクリプトームなど、ギリシア語の完全や総体を意味する-omeを付けた用語が幅広く用いられている。これらの情報の多くは、従来型のデータベースソフトウェアを用いて人が把握、蓄積、運用、分析できる能力を超えた、いわゆるビッグデータを含有している。またウェアラブルデバイスをはじめとしたデジタル機器の発達は生体情報をはじめとする膨大な臨床データの取得を容易にした。一方、このビッグデータをどのように解析するのかが大きな問題となる。AIは、人が行う論理思考をコンピュータ上に再現するプログラムを指し、従来は一定のルール下で答えを出すことを目的としていたが、最近の深層学習技術の高度な発達により、AIが独自に判断基準を構築し、分類・決定することを可能とした。ビッグデータとAIの組み合わせは、神経変性疾患の理解を深め、画期的バイオマーカーの開発や創薬への展開を果たしており、見えなかったものを見える化し、科学的発見を提供し、様々な能力をコモディティ化している。神経変性疾患では、音声、ビデオ、MRI画像をAIで処理することにより、認知症や運動障害関連疾患に気づける簡易診断手法の開発が進んでいる。様々な統計解析手法の発達も目覚ましく、特にネットワーク解析やグラフ理論は、脳の機能的回路や解剖学的回路、分子間の関係、化合物探索プラットフォームを基盤としたドラッグリポジショニングにおける候補薬の推定や同定に大きく貢献している。さらに、複雑系や非線形の概念の導入により、神経変性疾患の有する多階層に渡る病態とその関係解明へ向けた新規知見の得られることが期待されている。しかし、課題も多い。まずAIに必要な資源である、人的資源、計算資源、データ資源の充実が必要である。また、ビッグデータでは4V (Volume, Velocity, Variety, Veracity) が重要とされているが、稀少疾患である神経変性疾患へのVolumeをどう確保するか、多彩な臨床像を反映しうる多面的なデータ (Variety) の取得は可能か、得られたデータの正確性Veracity、特に臨床診断の妥当性はどうかなどが大きな課題である。さらに、AIを用いた解析に資する研究のデザイン構築や、出てきた結果の解釈を検証し、深める努力も必須である。

【略歴】

平成 5年 3月 三重大学医学部卒業
平成 5年 3月 名古屋第二赤十字病院
平成11年 4月 名古屋大学大学院医学研究科大学院
平成18年 5月 同助手
平成21年 1月 同講師
平成25年 6月 名古屋大学医学系研究科脳とこころの研究センター特任教授
平成25年12月 (組織替え) 名古屋大学脳とこころの研究センター特任教授
平成31年 4月 藤田医科大学医学部 脳神経内科学 主任教授

S-38-5 臨床調査個人票の活用について



○金谷 泰宏

東海大学医学部 臨床薬理学

今日、約6,000を超える希少疾患が報告されており、欧州では人口1万人あたり5人未満、米国では全国で20万人未満の疾患を希少疾患と定義している。本邦では5万人未満の疾患を希少疾患として病因解明を目的とした研究の推進と医薬品、医療機器の開発が進められている。希少疾患の予後を改善するためには疾病登録による病態の把握が必須であるが、医療技術の進歩に合わせた診断基準の更新が求められる。厚生労働省は、希少疾患の病態を把握するため2001年に登録システム(特定疾患調査解析システム)を立ち上げ、患者情報の収集に着手した。システム導入時より、登録情報の正確性を向上させるため診断基準に基づいた自動評価機能を組み込んだが、その検証は行われていない。希少疾患の病因は複雑で不均一であり、その診断基準は症例数を増やすことで正確性が向上する。このため全国的な調査が必要とされる。近年、画像処理の信頼性を向上させるために病変の有無や質的診断を補助する人工知能システム(AI)の開発が進められているが、症例に関する家族歴、身体所見、検査所見、画像所見等を機械学習させることで診断を検証できるAIの開発は少ない。診断精度を高めるためには信頼に足る症例情報(教師データ)を確保する必要がある(国際医療情報学会連合 年報2019)。我々は、2017年度より脊髄小脳変性症、多系統萎縮症を対象にAIによる解析を試みた。この中で多系統萎縮症においては、黒質線条体萎縮症(SND)、オリブ橋小脳変性症(OPCA)での専門医との診断一致率が0.97、0.88と高い精度を示したが、シャイ・ドレーガー症候群(SDS)では0.71と低い傾向を示した。この背景としてデータ欠損が大きく影響していると示唆された。そこで、因子間の関係性を明らかにできるAI "Point-wise linear" (日立製作所)により診断に大きく影響する因子を探索した。この結果、SNDでは嚥下障害、SDSでは呼吸障害、OPCAでは安静時振戦が各群個別に特異的な項目としてあげられた。Point-wise linearは、3~5年後の予後を目的変数とし、初診時における臨床所見等を説明変数として機械学習させることで予後因子を明らかにできることが期待される。本発表では、臨床調査個人票から得られた情報をAIでどのような解析が可能で、その課題について報告を行う。

【略歴】

1989年 防衛医科大学校卒業
1997年 防衛医科大学校医学研究科修了 博士(医学)
1999年 厚生省保健医療局エイズ疾病対策課 課長補佐
2001年 防衛庁運用局衛生官付
2003年 防衛医科大学校防衛医学研究センター 准教授
2009年 国立保健医療科学院 政策科学部長
2011年 国立保健医療科学院 健康危機管理研究部長
2019年 東海大学医学部臨床薬理学 教授

専門は、臨床薬理学、内科学

21日

シンポジウム

シンポジウム 39

公募 Jp

5月21日(金) 14:40 ~ 16:40

第11会場(国立京都国際会館 1F Room 157)

脳神経内科医が関わる災害医療の過去・現在・未来 = 東日本大震災から10年、新型コロナウイルス感染症の中で =

座長：伊東 秀文 和歌山県立医科大学脳神経内科
稲富雄一郎 済生会熊本病院脳神経内科

＜ねらい＞

【過去】東日本大震災などの災害が幅広い神経疾患の病状に影響をもたらすこと、また、患者の特性に配慮した個別の災害対策が必要であることが明らかになった。

【現在】日本神経学会は、2012年災害対策委員会を設置し、災害支援ネットワークシステムを構築した。さらに、神経難病患者の災害対策を進めていくため、2017年には「災害対策マニュアル」を作成した。各都道府県に神経難病災害ネットワークを構築し、神経難病リエゾンを中心に、平時は在宅人工呼吸器装着患者の把握、個別計画作成の支援を行い、災害時には主に情報収集と発信を方針として決定した。

【未来】今後は他の学会や医療チームとの横断的な支援システムを構築していく必要がある。2020年COVID-19感染拡大の中、自然災害との複合災害に備えて、避難所での感染爆発を防ぎ、どのように災害を乗り越えるかが大きな課題である。災害対策委員会として、今後、なすべきことをみなさんと一緒に考えていきたい。

S-39-1 Overview: 複合災害に備えて

○溝口 功一

静岡医療センター 脳神経内科



東日本大震災から10年が経過しました。その後も、熊本地震、大阪北部地震、北海道胆振東部地震などの地震災害、台風、豪雨、豪雪による気象災害、そして、2020年にはCOVID-19感染の蔓延など、様々な災害が発生しています。こうした災害は神経難病患者の療養生活や病状に大きな影響を及ぼします。日常的に医療が必要な場合には、疾患の特性に配慮し、行政や支援者と連携した災害対策が必要となります。

日本神経学会は、東日本大震災を契機に、2012年災害対策委員会を設置し、災害支援ネットワークシステムを構築しました。2017年には「災害対策マニュアル」を作成し、各都道府県に神経難病災害ネットワークを構築するとともに、神経難病リエゾンを中心に、平時には、在宅人工呼吸器装着患者の把握と災害時個別計画の作成の支援、また、災害時の情報収集・発信を行う体制を整えてきました。

今後は、災害支援ネットワークをより充実させるとともに、災害医療という枠組みの中で、他の学会や医療チームとの連携を模索し、横断的な支援システムを構築していくことが目標となります。また、2020年COVID-19感染が蔓延している中では、自然災害との複合災害に備えて、避難所での感染爆発を防ぎ、どのように災害を乗り越えるかが大きな課題となります。

シンポジウムでは、東日本大震災、熊本地震、千葉県での台風災害を振り返り、今後、本学会災害支援ネットワークとDMATなど災害関連医療チームとの連携について、ご講演いただきます。

シンポジウムを通して、神経難病患者が災害に遭遇したとき、私たち脳神経内科医ができることについて、みなさん、一緒に考えていきませんか？

【略歴】

昭和55年	3月	浜松医科大学 卒業
昭和55年	4月	浜松医科大学 第一内科
昭和57年	6月	東京女子医科大学 神経放射線科
昭和57年	12月	浜松医科大学 第一内科
昭和63年	4月	国立静岡病院 神経内科
平成13年	10月	国立病院機構 静岡神経医療センター 神経内科
平成16年	4月	国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 神経内科
平成23年	1月	国立病院機構 静岡富士病院 神経内科
平成29年	10月	国立病院機構 静岡医療センター 神経内科

シンポジウム 39

公募 Jp

5月21日(金) 14:40 ~ 16:40

第11会場(国立京都国際会館 1F Room 157)

21日

シンポジウム

S-39-2 東日本大震災の記憶と今

○関 晴朗

国立病院機構いわき病院 脳神経内科



東日本大震災から早くも10年が経過した。発災当時、海岸まで100m足らずの距離にあった当院は人的被害こそ免れたものの、津波による浸水やライフラインの途絶により、人工呼吸器装着患者を含む入院患者全員を他施設に移送せざるを得ない状況に追い込まれた。幸い多くの方々の支援の下に、半年ほどで従前の診療機能を回復することができたものの、防災対策の充実は最重要課題の一つであり続けてきた。施設周囲に擁壁を巡らせ、ベッドのまま屋上へ避難できるスロープを設置するなどの工事は短期間に完了させたものの、この立地のままでは再度の津波襲来に対する安全性を確実に担保することは困難と考えられた。職員や患者の心理的不安も拭えきれなかった。このため、抜本的な対策として内陸部への病院の移転を決断するに至り、紆余曲折はあったものの、2019年2月には海岸から4kmほど離れた場所に位置する新病院への移転が完了した。従来、海辺の風光明媚な環境は療養に好適とみなされてきたが、今回の震災による津波では岩手、宮城、福島で500名以上の介護施設入所者と職員が犠牲になっている。自力での避難が困難な患者や入所者を多数抱える医療機関や介護施設の立地について重い教訓を残すこととなった。

さて今回の移転により防災面では格段に安全性が強化されたものの、発災後の診療機能維持についてはなお課題が多い。震災当時のことを振り返ってみても、食糧や水の確保対策はもとより、①原発事故が発生し、不確実な情報が錯綜する中で東京方面に避難する職員が続出した、②ガソリンの調達に困難となり、自家用車での職員の出勤に支障をきたした、③物資のいわき方面への輸送が滞り、衛生材料や医薬品が不足した、などの事態に見舞われたことを思い出す。もしこれらが長期間に及んでいたならば、仮に施設の損傷がなかったとしても医療の継続が困難となっていた可能性がある。近年、災害など緊急時の対応として事業継続計画(BCP)を策定する企業が増加しており、医療機関にも普及しつつある。当院においてもBCPの策定を進めているところであるが、検討すべき項目は想像以上に多岐にわたっている。BCPは自然災害以外にも感染症、特にcovid-19対策などにも応用できるので、震災での経験が形を変えて役立つことを期待している。

【略歴】

昭和56年3月 東北大学医学部医学科卒業
昭和58年4月 東北大学医学部神経内科入局
昭和62年7月 国立療養所宮城病院神経内科医師
平成 3年2月 医学博士号授与
平成 4年4月 国立療養所宮城病院臨床研究部神経生理研究室長
平成 6年7月 国立療養所宮城病院神経内科医長
平成 8年4月 東北大学医学部神経内科助手
平成 8年5月 国立療養所山形病院研究検査科長
平成15年9月 国立療養所米沢病院副院長
平成16年3月 国立療養所翠ヶ丘病院院長
平成16年4月 独立行政法人国立病院機構いわき病院院長

S-39-3 地震災害と神経救急疾患：熊本地震の経験から

○稲富雄一郎

済生会熊本病院 脳神経内科



平成28年熊本地震における1. 虚血性脳卒中入院患者、2. けいれん患者の臨床的特徴を検討した。

1. 虚血性脳卒中入院患者

対象は同地震発生後4週間以内に虚血性脳卒中をきたし、当院に入院した72例(地震後群、年齢中央値77、41-97歳、男性53%)とした。2013-2015年の同時期発症患者を対照群171例(年平均57例)として、患者背景、臨床像を比較した。この結果、年齢、性別、基礎疾患、発症-来院時間、入院時NIHSS、臨床病型、血液検査(ヘマトクリット、BUN、D-dimerを含む)では両群間に差はなかった。地震後群で地震による抗血栓薬断薬は1例のみであったが、避難所宿泊歴は13例(18%、うち前日宿泊3例、所内発症3例)、また車中泊歴は20例(27%、うち前日車中泊4例、車内発症0例)にみられた。本地震により虚血性脳卒中発生率が増加していた可能性がある。ただし患者背景、臨床像は平時との差異は認めなかった。また避難所、車中泊歴を一定数認めており、虚血性脳卒中との関連について検討の必要がある。

2. けいれん救急外来受診患者

同地震発生後12週間以内にけいれんで当院救急外来を受診した患者を地震後群、2013-15年の同時期患者を対照群とし、さらに地震後群は早期群(第1-2週)、後期群(第3-12週)に細分し、臨床的特徴を比較した。この結果、地震後に60例(対照群平均58.3例/年、増加率1.03)が当院救急外来を受診し、うち35例(対照群平均32例/年、増加率1.09)が当科に入院した。地震後群で対照群に比して男性(74 vs. 48%)、脳卒中以外のけいれん原因疾患(71 vs. 44%)が多く、また地震早期群では後期群に比して女性(56 vs. 15%)、初回発作(89 vs. 38%)、非部分発作(56 vs. 12%)が多くみられた。血液検査では地震早期群でヘマトクリット(35 vs. 41%)、アルブミン(3.7 vs. 4.1g/dL)が低値であった。地震後群、特に地震後早期群の臨床像から、その中に非てんかん性けいれん患者が一定数存在する可能性が示唆された。

【略歴】

平成03年 徳島大学医学部卒業
平成03年 飯塚病院研修医
平成05年 飯塚病院神経内科
平成09年 熊本大学医学部神経内科
平成10年 済生会熊本病院脳神経内科 現在に至る

シンポジウム 39

公募 Jp

5月21日(金) 14:40 ~ 16:40

第11会場(国立京都国際会館 1F Room 157)

S-39-4 熊本地震における神経難病患者の状況

○栗崎 玲一

熊本再春医療センター 脳神経内科



近年、本邦では地震・台風・豪雨等の自然災害が多発している。神経難病患者は、発災時、停電による人工呼吸器不作動などの即時的・直接的な生命への影響だけでなく、療養環境変化に伴う中・長期的な身体・精神状態の悪化まで、より広く災害の影響を受けることが懸念される。

熊本県の地政学的リスクとして夏季・秋季の台風襲来が挙げられるが、常日頃よりほぼ毎年の台風襲来を経験している熊本県内の神経難病医療拠点病院においては、かなり以前より台風避難入院体制を構築しており、この「台風避難入院システム」は従来より効率的に機能していた。

今回、従来の想定の上をいく災害として、2016年4月、2度の震度7を観測した一連の「熊本地震」が発生した。この困難な状況下においても台風避難入院システムは有効に機能した。熊本地震を経験し、想定する災害は違えども、災害対策のシステムパッケージは、病院がおおむね健全に機能さえしていれば、どの自然災害に対しても共通して適応可能であるものと考えられた。また、地域・病院全体が非常事態の際に、いかに相対的社会的弱者である神経難病患者を救助・援助していくかについて、神経難病医療拠点病院としての総合的な観点からのハンドリングが求められた。その中で、大規模災害を実際に経験した立場として、何が上手くいき、何が上手くいかなかったかについて丁寧に検証し、今後のさらなる災害対策の立案につなげていく必要があると感じた。

大規模災害で影響を受けるのは人工呼吸器装着中の患者だけではなく、元々生活環境等の影響を強く受けやすいとされるパーキンソン病(PD)患者においても熊本地震時の体調の変化を経験した。

本シンポジウムでは、今回の熊本地震に際して、1) 当院での発災後の神経難病患者受け入れの状況、2) 熊本県下の神経難病診療に従事する病院の被災後の状況、ならびに 3) 人工呼吸器非装着患者の災害対策として、比較的患者数が多いPD患者に注目し、大地震の際にPD患者がどのような影響を受けたのかについて、我々の検証結果をもとに考察する。これらをもとに、熊本地震を経験した医師の立場から、全般的な神経難病の災害対策(特に自然災害)における有効な提案が本講演で行うことができれば幸いである。

【略歴】

1999年 熊本大学医学部医学科卒業
1999年 熊本大学医学部附属病院・済生会熊本病院脳卒中センター(神経内科研修医)
2000年 熊本大学医学部附属病院(神経内科研修医)、国立熊本病院(内科・救命救急センター研修医)
2001年 国立療養所宮崎病院(神経内科医員)
2002年 国立療養所熊本南病院(神経内科レジデント)
2003年 同(神経内科医員)
2004年 国立病院機構熊本南病院(神経内科医員)
2014年 同(神経難病センター神経内科医長)
2016年 国立病院機構熊本再春荘病院(統括診療部 神経内科医長)
2019年 国立病院機構熊本再春医療センター(統括診療部 脳神経内科医長) 現在に至る

S-39-5 房総半島南部における台風15号による医療への影響と課題

○中嶋 秀樹^{1,2}¹ 安房地域医療センター 脳神経内科、² 牛久愛和総合病院 脳神経内科

千葉県は、人口の割に医師が少ない地域の一つである。また、県内に9つの医療圏があり、東京から遠いエリアは人口密度が低く、高齢化率も高い傾向にあり、医療の需要が高い地域である。昨年9月に発生した台風15号により、千葉県全域が被災し、強風による建物の損壊と停電により、甚大な被害を被った。幸いにして死者、重症者は多くなかったが、停電による被害が大きく、医療に与えた影響は大きい。現在勤務している安房医療圏の災害拠点病院では、停電後に直ちに非常電源が稼働せず、一時的に病院の機能が低下した状態で通常の外来患者数をはるかに超える患者さんたちが受診し、DMATなどの支援を要した。また、非常勤で赴く君津医療圏の在宅診療所では、停電により、在宅酸素、冷房を使用できなくなり、体調を崩す患者さんたちの対応に追われた。業者により酸素ボンベの配達が行われたが、十分な供給量とはいえず、呼吸状態を悪化させる在宅患者さんたちが発生した。災害がいつどこで起きても対応できるよう、オンタイムで在宅酸素療法を行っている患者さんの所在地、酸素の必要量を把握し、被災地内でスムーズに酸素ボンベを配達する、電源を確保するなど、公的な管理が必要と感じた。さらに、停電によりスマートフォン、PCを使用できなくなり、高速道路も寸断し、情報、物資の供給が断たれてしまった。災害に強いまたは停電時にも速やかに復旧・使用できる電源、通信網の整備をインフラ業界の社会的責任性に期待したい。そしてなにより、スタッフも被災していることが多く、サポートが重要と感じた。

日本神経学会ではホームページ上に「日本神経学会災害支援ネットワーク」があり、今回もいち早く情報提供がなされ、今後も機能することが期待される。

今後も起こりうる自然災害に対して、どのような課題があり、どのように解決すべきか、各事例から学び、可能な限りの対策を講じることが重要と考え、災害拠点病院、在宅診療所の往診業務における経験を基に、神経内科医として意見を述べる。

【略歴】

平成7年 3月 筑波大学第二学群生物学類卒業
平成9年 4月 東京都特別区(江東区保健所)
平成17年 3月 長崎大学医学部医学科卒業
平成17年 4月 長崎大学医学部・歯学部附属病院研修医
平成18年 4月 健康保険諫早総合病院研修医
平成19年 4月 長崎大学医学部第一内科(神経内科)入局 同上神経内科医員
平成20年 4月 春回会長崎北病院神経内科医員
平成21年 4月 長崎大学病院第一内科(神経内科)医員
平成22年 4月 長崎大学病院救命救急センター助教
平成23年 10月 長崎大学病院第一内科(神経内科)助教
平成29年 4月 順天堂大学医学部免疫学(アドビ・疾患研究センター)ポスドク研究員
平成30年 4月 国際医療福祉大学三田病院病院講師
平成30年 9月 国際医療福祉大学医学部脳神経科学講師
平成31年 4月 安房地域医療センター脳神経内科部長代理(現在に至る)
【資格等】
医学博士
日本神経学会認定専門医・指導医
日本内科学会総合内科専門医・指導医・JMECCインストラクター 等

シンポジウム 39

公募 Jp

5月21日(金) 14:40 ~ 16:40

第11会場(国立京都国際会館 1F Room 157)

21
日シン
ポ
ジ
ウ
ム

S-39-6 災害医療をサポートする多様なチームへの新型コロナウイルス感染防止教育



○山村 修

福井大学病院 脳神経内科

福井県は新型コロナウイルス感染症の第1波において、全国に先駆けて軽症者宿泊施設を開設した。施設の運営は福井県より委嘱を受けた大学教員(医師、看護師)と福井県医師会、福井市医師会、福井県看護協会、看護学校、民間企業(配食サービス)、福井県職員が共同で行った。準備期間は2日で、当該研修施設でゾーニングと地元説明会を同時並行で進めた。スタッフ教育は県からの委嘱を受けた感染管理認定看護師が行い、特に陽性者エリアと陰性者エリアの境界ゾーンのルールと標準防護具(PPE)の脱衣手順の遵守と、手指消毒の手順を徹底して教育した。また民間企業2社との間で下膳ルールを協議し、蒸し器と食器洗浄機を用いた独自の感染防止対策を施した。一連の対策の結果、施設内感染は全く発生しなかった。

第1波のピークを越えた段階で、前記の大学教員は福井県が取り組んだ高齢者施設の感染防止マニュアルと災害時の避難所運営マニュアルの作成にも従事した。高齢者施設についてはマニュアルを元に数施設で実地訓練を、避難所運営マニュアルについては県下全市町の防災担当者に対して説明会を実施し、7月の大雨警報で設置された避難所において試験運用も行った。また2020年度の原子力防災訓練においても、マニュアルを前提とした避難所運営訓練を実施し、さらに希望する自治体や職能団体(リハビリ職、防災士会など)が主催する研修会において、軽症者宿泊施設の運営に関する講演を行った。

以上のように、本県では災害医療に関わる医師会会員、医療系職能団体の会員、保健師を中心とした行政職、高齢者施設職員を含む介護職等に対し、軽症者宿泊施設での運用経験に基づく具体的な感染防止策を提示し、スタッフ教育を支援した。新型コロナ時代の災害では広く分散避難が求められている。神経難病患者においても、在宅避難や入院避難、知人宅避難、ホテル避難など、避難先の多様化が想定される。このため、神経難病患者の避難に関与が予想される職種へのきめ細やかな感染防止教育は大きな課題である。並行して個々の患者に対する個別行動計画の作成を進め、どの災害の、どのタイミングで、どこに避難するかを関係スタッフで共有する必要がある。新型コロナウイルスの感染拡大により、平時における災害医療の準備が益々重要となっている。

【略歴】

1994年 兵庫医科大学医学部卒業
2000年 国立循環器病研究センター 任意研修生
2001年 福井医科大学医学部 大学院修了
2004年 福井県済生会病院 脳神経センター 神経内科医長
2006年 福井大学医学部 第二内科 助教
2010年 福井大学医学部 地域医療推進講座 講師(現職)
2018年 福井県災害医療コーディネーター
2020年 福井県新型コロナウイルス拡大防止対策チーム アドバイザー

S-39-7 脳神経内科医が取り組むべき災害対策の「これまで」と「これから」



○中根 俊成

熊本大学病院 分子神経治療学寄附講座(脳神経内科)

2011年の東日本大震災の甚大な被害を踏まえて日本神経学会の災害対策活動はスタートし、2014年、正式に日本神経学会災害対策委員会が発足した。そこでは災害支援のネットワーク構築と災害時の指揮発動要件設定が行われ、模擬訓練も実施された。2016年の熊本地震は日本神経学会災害対策委員会にとって初の実災害対応となり、平常時の難病患者リスト作成、個別支援計画策定の重要性を認識した。

2017年、日本神経学会災害対策委員会から災害対策マニュアルが刊行された。この中で難病患者の災害時調整役として各都道府県に神経難病リエゾンを設置することを定めた。神経難病リエゾンの役割は「被災地の情報収集・発信」、「医療支援調整」、「保健活動」であり、平常時と災害時の活動が期待される。現段階でのリエゾンが取り組むべきミッションとして

- 1) 学会災害支援ネットワーク掲示板を用いて「被災地の情報収集・共有・発信」(災害時)
- 2) 各都道府県における在宅人工呼吸器装着患者リストのチェック(平常時)
- 3) 上記2)にリストアップされた患者の個別計画策定推進の行政への要請(平常時)

の3点を進めていくこととなっている。昨年からのCOVID-19パンデミックに揺れるわれわれであるが、これからの日本では「感染症」と「自然災害」による「複合災害」のリスクを視野に入れた神経疾患診療が必要である。避難所は密閉、密集、密接の「3密」の危険空間であり、避難所における衛生管理と感染拡大防止策は事前に確認の必要がある。分散避難や避難入院など複合災害への備えの一環として至急検討すべきである。今後の個別計画策定においては「複合災害の時にどうするか」という視点も盛り込む必要が出てくるであろう。

災害は地震などの地象災害だけではなく、気象災害(暴風、豪雨、豪雪など)でも大きな被害が各地で経験されている。各種の報道・ウェブサイト・アプリからも災害の頻度が増していると実感される昨今、脳神経内科医には多職種とのオープンな協力が求められている。

今回の発表では日本神経学会が取り組んでいる災害対策活動、そしてその中で脳神経内科医はどのように動くべきかを論じたい。

【略歴】

平成 6年3月 香川大学医学部医学科卒業
平成 6年4月 長崎大学 第一内科
平成13年7月 米国メイヨー・クリニック 神経内科・免疫学
平成16年8月 徳島大学 神経内科
平成20年4月 国立病院機構長崎川棚医療センター 神経内科・臨床研究部
平成27年4月 熊本大学大学院 神経内科学分野
平成27年7月 (現職)
専門分野・所属学会: 日本神経学会, 日本神経免疫学会, 日本神経感染症学会, 日本神経治療学会, 日本パーキンソン病・運動障害疾患学会など
受賞: 平成26年9月 第26回日本神経免疫学会賞受賞

シンポジウム 40

公募 配信 En

5月22日 (土) 8:00 ~ 10:00

第04会場(国立京都国際会館 2F Room A)

**Dyskinesia in Parkinson's Disease:
Filling the Bedside-to-Bench Gap**

Chairs : Masahiko Tomiyama

Department of Neurology, Hiroaki
University Graduate School of Medicine
Hodaka Yamakado
Kyoto University Hospital

《Objective》

Participants should be better able to: (1) review the clinical aspects of dyskinesias in Parkinson's disease. (2) know changes of basal ganglia circuit functions in hyperkinetic disorders. (3) become well-informed on evidence that dyskinesias relate to pathological maladaptive changes in basal ganglia. (4) evaluate the mechanisms by which glutamate and serotonin receptors can modulate an altered dopamine signaling in dyskinesias and refer to implication for drug treatment.

**S-40-1 Update on the Clinical
Phenomenology, Risk
Factors and Burden of
Dyskinesias**○ **Atsushi Takeda**^{1,2}

¹ Department of Neurology, National Hospital Organization Sendai-Nishitaga Hospital, Japan, ² Department of motor and cognitive aging, Tohoku university graduate school of medicine, Japan

Dyskinesia is a general term for involuntary movements that occur in one or more combinations of various types of movements, such as choreiform movements, dystonia, tremor, balisms, athetosis, tic, and myoclonus. The term "dyskinesia" is often used to refer to involuntary movements associated with a specific disease state, because they often show a certain pattern within a single patient, despite the overall variety of involuntary movements. Typical examples are orofacial dyskinesia, which is often seen in the elderly, mainly in the lip and tongue area, and paroxysmal dyskinesia, which is a paroxysmal involuntary movement caused by genetic factors. There are also many cases that occur in association with drug administration, such as tardive dyskinesia associated with long-term antipsychotic medication and levodopa-induced dyskinesia associated with long-term levodopa use. For levodopa-induced dyskinesia in particular, animal models have been developed, and research on the pathophysiological mechanism is ongoing. Young age, young age of onset, and severity of Parkinson disease are the main endogenous risk factors for levodopa-induced dyskinesia, and as an exogenous risk factor, the single levodopa dose per kilogram of body weight has a greater impact than the cumulative dose of levodopa. Severe levodopa-induced dyskinesia disrupts activities of daily living and significantly impairs patients' quality of life. Reducing the dose of the causative drug, levodopa, is the most effective treatment, but it is hard for patients to accept because it is often associated with worsening of off-symptoms. Therefore, it is difficult to control levodopa-induced dyskinesia with pharmacotherapy alone, and device-aided therapy is often necessary.

[Curriculum Vitae]

Dr. Takeda MD, PhD, is a Director of National Hospital Organization, Sendai-Nishitaga Hospital and a visiting Professor in the department of Cognitive & Motor Aging in Tohoku University, Graduate School of Medicine. He received his MD (1985) and PhD degrees (1992) from Tohoku University. His special interests are focused on pathophysiological mechanisms of cognitive and movement impairments in the synucleinopathies. He organized a multicenter- randomized double-blinded clinical trial of donepezil on Parkinson disease with severe hyposmia (Granted by AMED). He is currently also a vice chairman of the Ad Hoc committee for the Japanese clinical practice guidelines of Parkinson disease.

シンポジウム 40

公募 配信 En

5月22日(土) 8:00 ~ 10:00

第04会場(国立京都国際会館 2F Room A)

S-40-2 External and internal loops of the basal ganglia (BG)



○ Yoshikazu Ugawa

Department of Human Neurophysiology, Japan

In this talk, I would like to show the loops within the basal ganglia (internal loops) in addition to the BG-Th-CTX loops (external loops) in the regulation of the motor cortices by BG. It includes three topics: mechanism controlling voluntary movements, the external loops of BG, the internal loops of BG.

Mechanisms for voluntary movements: Human movements are classified into two main kinds: intentional movements and non-intentional movements in which the involuntary movements are included. The final motor commands for these all movements are mediated by several descending motor pathways. These final pathways are modified, regulated by two main loops (basal ganglia loop and cerebellar loop). The involuntary movements are produced by an unintentional, pathological activation anywhere within the final common pathways or the above two loops.

The loops involving BG are divided two groups: external loops, internal loops

The external loops of BG:

The external loops are well-known hyperdirect, direct, and indirect pathways. The hyperdirect pathway inhibits the primary motor cortex (M1) and may make ready condition for the target movement with rapid onset. The direct pathway facilitates M1 and may send a target go-signal to M1. The indirect pathway inhibits M1 and may play a role for resisting unwanted movements or for selection of the target movements.

The internal loop of BG:

Several loops are proposed within the BG which may finely modulate function of BG.

The Striatum (STR) (striosome)-substantia nigra (SN) loop finely modulates activity of STR through dopamine system. Dysfunction of this loop should cause one group of dystonia. The Globus pallidus externa (GPe)-subthalamic nucleus (STN) loop and STR-GPe loop may block the overactivation of STR. BG-Th loop also finely modulates STR activity and may play a role in switching the target movements.

We need consider the internal loops function in addition to the well-known external loops function when evaluating BG function.

[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
 April 2020 Professor and Chairman, Department of Human Neurophysiology, FMU
MEMBERSHIPS
 International Federation of Clinical Neurophysiology (IFCN), Secretary general 2014-2017
 Movement Disorders Society
 Asian Oceania Section, Executive committee, treasurer 2013-2015
 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 2017-2019, Auditor 2020-

S-40-3 Morphological and Functional Changes of Striatal Neurons in Dyskinesia



○ Haruo Nishijima

Department of Neurology, Hirosaki University Hospital, Japan

The priming, expression, and development of L-dopa-induced dyskinesia (LID) are associated with the maladaptive plasticity of striatal spiny projection neurons (SPNs) in the direct pathway. The threshold of L-dopa dosage for dyskinesia expression reduces immediately after dopaminergic denervation (denervation-induced plasticity) and repeated L-dopa treatments (L-dopa-induced plasticity). These pathological processes are simultaneous in Parkinson's disease patients. Experiments with animal models can shed light on these processes.

Dopaminergic denervation in the striatum induces serotonergic innervation; serotonergic neurons metabolize L-dopa. Serotonergic neurons do not have D2 receptors or dopamine transporters, which results in the non-regulated release of dopamine and subsequent pulsatile stimulation of dopamine receptors. Denervation also induces the hypersensitivity of D1 receptors at the soma and axon terminals and diminishes negative feedback via the GABA_B receptor in direct-pathway SPNs. This results in hypersensitivity.

L-dopa treatment after dopaminergic denervation induces LID in animal models. Electrophysiological studies show a lack of depotentiation, and morphological examinations show the enlargement of dendritic spines in direct-pathway SPNs of LID models. These indicate enhanced transduction at the corticostriatal synapses. Intra-SPN signal transduction is also activated, resulting in the hypersynthesis of GABA. The volume of the internal segment of the globus pallidus (GPi) increases with the enlargement of axon terminals from the direct-pathway SPNs. In a model presenting with LID, GABA is released into the GPi. Thus, LID priming involves excessive GABA storage in GPi axon terminals, and LID expression is triggered by the enhanced GABA release into the GPi and the GPi neuron suppression.

The role of indirect-pathway SPNs in LID is not fully understood. Recent evidences suggest that functional changes in the indirect pathway are also involved in LID.

[Curriculum Vitae]

EDUCATION:
 2010-2014 Ph.D. in Neurophysiology, Hirosaki University Graduate school of Medicine.
 1994-2001 MD, Tokyo University School of Medicine.
POSTGRADUATE TRAINING:
 2007-2010 Medical Intern (later stage) at Aomori Prefectural Central Hospital.
 2001-2002 Medical Intern (early stage) at Tokyo University Hospital.
PROFESSIONAL EXPERIENCE:
 2019-present Assistant Professor, Department of Neurology, Hirosaki University Hospital
 2010-2019 Medical Staff, Department of Neurology, Aomori Prefectural Central Hospital.
BOARD CERTIFICATION:
 Fellow of the Japanese Society of Internal Medicine
 Fellow of the Japanese Society of Neurology
AWARD:
 2014 Award of the Japanese Society of Neuropathology

22日

シンポジウム

シンポジウム 40

公募 配信 En

5月22日(土) 8:00 ~ 10:00

第04会場(国立京都国際会館 2F Room A)

S-40-4 Future medical treatments for dyskinesias: from bench to bedside

○ M. Angela Cenci^{1,2}¹Lund University, Dept. Experimental Medical Science, Basal Ganglia Pathophysiology, Lund (Sweden), Sweden,²Wallenberg Neuroscience Centre, Sweden

There is wide consensus that L-DOPA-induced dyskinesias (LID) depends on both presynaptic dysregulation of dopamine (DA) release and post-synaptic supersensitivity to DA receptor stimulation. This lecture will first summarise animal and human studies substantiating this concept, and then review treatment principles that have been proven to act on the presynaptic or the post-synaptic side of the pathophysiological cascade. A particular mention will be given to agonists of serotonin receptors 5-HT1A and 5-HT1B, which have been proven to blunt L-DOPA-derived surges of DA release in the striatum and are currently under clinical development as antidyskinetic treatments for PD. Thereafter, the lecture will present potential treatments that can normalize aberrant postsynaptic signaling in striatal neurons in animal models of PD-LID. As an example of this type of treatments, we will review the evidence that negative allosteric modulators (NAM) of metabotropic glutamate receptor type 5 (mGluR5) inhibit aberrant intracellular signaling downstream of DA D1 receptors in the DA-denervated striatum. We will summarise the outcome of past and ongoing clinical trials with mGluR5 NAM in PD-LID and discuss potential difficulties in the clinical translation of this and other types of glutamate antagonist drugs. In closing, the lecture will present recent and ongoing refinements of the experimental models used to preclinically evaluate medical treatments for dyskinesias. These models are expected to increase the chances of successful translation from the lab bench to the clinic.

[Curriculum Vitae]

M. Angela Cenci is Professor of Experimental Medical Research at Lund University (Sweden) where she heads the Basal Ganglia Pathophysiology Group. The group's research addresses the pathophysiology of Parkinson's disease (PD) and L-DOPA-induced dyskinesia using a multidisciplinary and translational approach. Ongoing projects investigate signaling interactions between dopamine and non-dopaminergic receptors, plasticity in the nigrostriatal system, and the effects of different pharmacological treatments.

Angela graduated in Medicine and specialized in Neurology at the University of Verona (Italy) before obtaining a PhD degree in Neurobiology at Lund University (supervisor: Anders Björklund). She holds a position as Full Professor at Lund University, and she is moreover the Coordinator of Multipark, a strategic research environment focused on Parkinson's disease and supported by the Swedish Government.

シンポジウム 41

Jp

5月22日(土) 8:00 ~ 10:00

第07会場(国立京都国際会館 1F Room D)

認知症の診断とバイオマーカーの最前線

座長：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
 浜口 毅 金沢大学医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学

＜ねらい＞

Alzheimer病(AD)は認知症の原因の過半数を占めるが、臨床的にはほぼ確実とされるAD例の約2割はアミロイドマーカーが陰性であることが知られている(suspected non-AD pathophysiology: SNAP)。近い将来、アミロイドやタウを標的とする疾患修飾療法が使用可能になった時、バイオマーカーによる高い確実度のAD診断が必須である。Lewy小体型認知症(DLB)の診断にはDLBコンソーシアム2017年改訂診断基準が用いられるが、その前駆期における早期診断法が確立しておらず、また、Lewy関連病理を直接示すバイオマーカーが実用化されていない。急速進行性認知症の代表疾患であるプリオン病は、典型例は従来の診断基準で診断可能であるが、非典型例の診断はしばしば困難である。本シンポジウムではAD、DLB、プリオン病を取り上げ、診断とバイオマーカーの最前線について討議する。

S-41-1 アルツハイマー病神経画像診断の最前線



○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

アミロイドPETと髄液バイオマーカーの登場によりアルツハイマー病(AD)の臨床研究は大きく進展した。アミロイド蓄積は、ADの最早期を特徴付けるイベントであり、認知症発症の20年以上前から始まることが知られている。アミロイドPETはAD診断の必要条件を判定し、かつ最早期を捉える事の出来るバイオマーカーとして、病態研究や治療薬開発に欠かせないものとなっている。また、近年タウ蛋白病変を可視化するPET診断技術の実証研究が進められており、ADにおける3R/4Rタウ蓄積を診断できる実用的診断薬も登場した。ADにおけるタウPETは、神経原線維変化の分布と密度を反映し、ADの病期を最も客観的に表現することの出来るバイオマーカーとして期待される。

新しい研究用AD臨床診断基準案(2018 NIA-AA Research Framework)では、AD病理の進展の連続性を考慮し、ADの診断に用いるバイオマーカーをアミロイドマーカー(A)、タウマーカー(T)、神経変性マーカー(D)の3つに分類し、AとTが陽性(A+T+)の場合を臨床症状の有無にかかわらずADと定義する。T-やN-であってもA+であればAD continuumとしてAD早期あるいは複合病理としての解釈の余地を残し、A-であれば非AD疾患の可能性が考慮される。こうしたバイオマーカーの組み合わせにより、より早期に適切な介入を可能とする層別化が試みられる。各バイオマーカーを陽陰性の2分判定だけでなく、定量可能な連続的な数値指標として複数のウィンドウを設定する試みも行われている。画像バイオマーカーに加え、髄液や血液バイオマーカーの研究開発の進展も著しく、これらをどのように組み合わせ、実用的な診断層別化フローを作成するかが課題となる。

AD診断にはAとTのマーカーが中核であるが、周辺病態との鑑別も含め、 α シヌクレイン、TDP43、4 repeat tauopathy、ミクログリア活性、アストログリア活性、シナプス密度、ミトコンドリア機能など新しい画像診断マーカーの開発も進められており、最新の開発状況を紹介する。

【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ボジトロン医学研究施設勤務。1997-1999年米国国立衛生研究所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)。

ボジトロン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。

22日

シンポジウム

5月22日(土) 8:00~10:00

第07会場(国立京都国際会館 1F Room D)

S-41-2 Alzheimer病の脳脊髄液・血液バイオマーカー

○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



Alzheimer病(AD)を定義づける病理学的所見はアミロイドβ(Aβ), リン酸化タウの蓄積, 神経細胞脱落である。ADに特徴的な異常タンパクの蓄積は, 従来, 死後の病理検索により確認されてきた。しかしながら, 脳脊髄液・血液バイオマーカーや分子イメージングなどの新しい技術が生前の診断ツールとして臨床応用されることにより, 背景病理を加味した臨床診断が可能になっている。近い将来上市されるであろう疾患修飾薬の効果を最大限引き出すためには, 治療の標的となる病理を的確に検出する必要があり, バイオマーカーがその中心的な役割を果たす。

2018年に, 脳内病理を反映するバイオマーカーによりADを理解するresearch framework基準が提唱された(Jack et al. 2018)。Research framework基準では, 脳内病変を反映するマーカーとして, A: Aβ, T: タウ蓄積, N: 神経変性が設定された。認知機能低下などのフェノタイプとは独立した観点から, ADをバイオタイプに基づいて診断する試みである。Aは脳脊髄液Aβ42, 42/40比率, Tはリン酸化タウ, Nは総タウもしくは神経フィラメント軽鎖(NFL)がマーカーとなる。AT(N)の組み合わせにより8つのバイオタイプに分類され, A+を示す4つのバイオタイプはAβ蓄積を認める連続した病態(AD continuum)として理解される。一方, A-群はSNAPなどの非アルツハイマー型の病態と推測される。臨床症状を基盤としたAD診断を, AT(N)バイオタイプの観点から再考することで, 疾患修飾薬の実用化が促進されることが期待される。

脳脊髄液バイオマーカーや分子イメージングは脳内病理の存在を推定可能な優れた診断ツールであるが, 検査の侵襲性やコストの面で課題がある。低侵襲性と汎用性の観点から血液バイオマーカーの開発が進められており, 最近の技術革新に伴い, 新たな知見が蓄積している。血液中のAβ分子種比率が, 脳内アミロイド蓄積と強く相関していることが複数の論文で報告されている。血漿中のAβ42/40比率は測定法によらず, AUC 0.77~0.97という高い効率で脳内アミロイド蓄積を識別する。また, 血漿中のリン酸化タウp.T217上昇がAD病理を反映し, 認知機能障害と相関することが明らかにされている。血液マーカーの汎用性を考えると, 非専門医への広がりも含め, 認知症診療への波及効果は計り知れない。この技術をどのように認知症診療に適正使用するのか, 本シンポジウムにおいて議論したい。

【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 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

S-41-3 Prodromal Lewy小体型認知症の臨床診断基準におけるバイオマーカー

○藤城 弘樹

かわさき記念病院



Lewy小体型認知症(DLB)は, アルツハイマー病(AD)に次いで頻度の高い神経変性性認知症疾患であるが, 早期診断を目的とした前駆状態の定義は十分に検討されていない。一方で, レム期睡眠行動異常症(RBD)がシヌクレイノパチーに進展することが立証され, Idiopathic RBDからIsolated RBDへと厳密な定義が提唱されるほど, 前駆状態として注目されている。Isolated RBDは, 嗅覚障害・自律神経障害・うつなどの臨床的特徴を伴い, 記憶障害が顕在化する前段階のADとは異質である。しかし, Isolated RBDをDLBの前駆状態とした場合, 明らかなRBDエピソードが確認できないDLB症例が存在し, また, パーキンソン病(PD)との進展予測が不明瞭であることが問題となる。

2020年にProdromal DLBの研究目的の診断基準が公表され, Mild cognitive impairment(MCI)-LB, delirium-onset, psychiatric-onsetの初期臨床像の3つの亜型が示され, 病初期の診断率の向上が期待されている。序文において, Prodromal DLBを「DLBへの進展を示唆するさまざまな症状を伴う認知症発症前段階」と定義し, 既に報告されていたADとProdromal PDの研究目的の診断基準との整合性に配慮している。診断的バイオマーカーは, 基底核におけるドパミントランスポート(DAT)の取り込み低下, ¹²³I-MIBG心筋シンチグラフィの取り込み低下, 睡眠ポリグラフ検査(PSG)による筋緊張の消失を伴わないレム睡眠(RWA)の確認の3項目が提案された。2つ以上の中核的特徴, あるいは, 1つの中核的特徴と3項目のうちの1つ以上のバイオマーカーが確認されたとき, Probable MCI-LBと診断される。RBDがDLB発症に先行する場合, PSGで確定診断されるばかりでなく, MIBG心筋シンチも高率に陽性を示すが, DATについては評価方法の改良が望まれる。RBDの的確な把握は, Prodromal DLB診断の中心的な役割を担うが, Prodromal RBDの臨床概念の登場とともに, 明らかなRBDエピソードが確認できない症例におけるRWAの臨床的意義が議論されている。アミロイドイメージング・脳脊髄液・臨床病理学的所見から, 認知機能障害の進行にβアミロイド蓄積の関与が明らかにされている。ADと異なり, 必ずしもDLB発症にβアミロイド蓄積が先行しない点は, 介入時期の観点から重要であり, 臨床症状が顕在化した段階を対象としたProdromal DLBの臨床診断基準の趣旨は, 実践的な枠組みを提供していると考えられる。

【略歴】

2000年 愛媛大学医学部医学科卒業
2002年 豊川市民病院臨床研修終了
2006年 名古屋大学大学院医学系研究科老年科学 博士(医学)取得
2006年 メイヨークリニック神経病理リサーチフェロー
2009年 順天堂大学江東高齢者医療センターPET/CT認知症研究センター 准教授
2012年 横浜岡南病院精神科医長
2014年 名古屋大学大学院医学系研究科睡眠医学 講師
2018年 かわさき記念病院精神科 診療部長
2020年 かわさき記念病院精神科 副院長

(所属学会・資格など)
日本精神神経学会専門医・指導医
日本認知症学会専門医・指導医・代議員
日本老年精神医学会専門医・指導医・評議員
日本神経病理学会
日本睡眠学会専門医
日本内科学会認定内科医
精神保健指定医

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

S-41-4 プリオン病非典型例の診断とバイオマーカー



○浜口 毅、山田 正仁

金沢大学大学院脳老化・神経病態学(脳神経内科学)

ヒトのプリオン病は、原因不明の孤発性、プリオン蛋白(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(sCJD)は、PrP遺伝子多型と異常PrPのタイプによって6型に分類される。典型的な病像を呈するMM1型やMV1型は、WHO診断基準等を用いて診断が可能であるが、それ以外の型は非典型的な病像を呈し、しばしば診断が困難である。近年、異常型プリオン蛋白高感度増幅法(RT-QuIC)によって微量の異常PrPの検出が可能となり、EU診断基準では進行性の神経症候に脳脊髄液または他の臓器のRT-QuICが陽性であればsCJDはほぼ確実例と診断できる。我が国に多い非典型例のMM2型はその病理学的な特徴から皮質型と視床型に分けられる。MM2皮質型は認知症以外の神経症候が乏しく、WHO診断基準では診断が困難である。我が国のMM2皮質型の脳脊髄液RT-QuIC法の陽性率は40%でEU診断基準でも診断は困難である。我々は頭部MRI所見を含むMM2皮質型の新しい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%であることを報告している。MM2視床型については、頭部MRI、脳波、脳脊髄液所見ともに特異的な異常所見が得られず、まだ臨床的に有用な診断基準は確立していないが、我々は両側視床の糖代謝/脳血流低下を報告しており、今後多数例での検討が必要である。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。家族歴がない症例も多く、家族歴がない場合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。わが国で多発している硬膜移植後CJD(dCJD)は病理学的特徴から非ブラーク型とブラーク型に分けられ、非ブラーク型はsCJD典型例と同様の特徴を有するが、ブラーク型は非典型的な病型を呈する。ブラーク型dCJD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。我々は、ブラーク型dCJDは頭部MRI DWIで両側視床に高信号を認めることを報告し、その特徴を含んだ診断基準案を提案している。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が存在しており、今後も注意が必要である。

【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月から金沢大学附属病院神経内科講師、2019年4月から金沢大学附属病院脳神経内科講師、2020年4月から金沢大学医薬保健研究域医学系講師、2020年8月から金沢大学医薬保健研究域医学系准教授です。

シンポジウム 42

公募 Jp

5月22日(土) 8:00~10:00

第08会場(国立京都国際会館 1F Room E)

開業でも大活躍、成功する脳神経内科のキャリアパス

座長：西山 和利 北里大学医学部脳神経内科学
 丹羽 潔 医療法人社団英麗会東京頭痛クリニック

〈ねらい〉

神経学会の専門医の2割以上は開業医であり、会員全体の中で地域医療に傾注している学会員は過半を占めると推定される。しかるに学会員が開業したいと考えたり地域医療で活躍したいと考えた時に、神経学会として会員にキャリアパスに関する的確なアドバイスを提供できてきたとは言い難いのが現状である。神経学会が基本領域化を議論するにあたって会員すべてに輝けるキャリアパスを提示することは学会の責務である。また医療の現場は日夜変化しており、国民が地域医療において脳神経内科医に期待するものも様々な形に変わっていくことが予想される。こうした背景から神経学会は臨床医部会設置準備委員会を稼働させた。本企画では様々な形で開業ないしは地域医療で成功しているモデルケースを紹介し、そのノウハウを多くの会員と共有するとともに臨床医部会設置準備委員会の活動についても報告し議論したい。

S-42-1 臨床医部会設置準備委員会からの活動報告



○西山 和利

北里大学病院 脳神経内科

シンポジウム42では「開業でも大活躍、成功する脳神経内科のキャリアパス」と題した企画である。ここでは脳神経内科医の中でも開業して活躍している会員に焦点を当て、これまで日本神経学会が必ずしも十分な注目をしなかったキャリアパスについての議論を深めたいと考えている。

日本神経学会は2020年に臨床医部会設置準備委員会を発足させた。これは当学会の会員の中で少なくない比率を占めているはずの開業医など臨床医の声が当学会の活動に十分に反映されていないのではないかと反省に基づいている。このシンポジウムは臨床医部会設置準備委員会が企画したものであり、今回は脳神経内科医が開業した場合のキャリアパスはどのようなものなのかを取り上げ、4名の演者から講演を頂戴する予定である。

本発表の演者である西山はこのシンポジウムの企画者の一人であり、opening remarksとして本シンポジウムの背景や目的、意義について説明させていただく。また臨床医部会設置準備委員会は2020年に当学会会員を対象にウェブアンケートを実施した。このアンケートの結果についても紹介し、臨床医部会設置準備委員会の活動を報告する予定である。

【略歴】

1987年	東京大学医学部 卒業
1989年	東京大学神経内科学教室へ入局
1992年~1996年	東京大学大学院医学系研究科
1996年~2002年	海外留学 (University of British Columbia, Harvard Medical School, Cleveland Clinic Foundation)
2003年~2005年	杏林大学第一内科(神経) 助手
2005年~2010年	同上 講師
2010年~2012年	同上 准教授
2012年~	北里大学医学部神経内科学講座 主任教授
2013年~	北里大学病院脳卒中センター センター長を兼務
2014年~	日本神経学会 総務幹事を兼務
2015年~2018年	北里大学東病院 副院長を兼務
2016年~2018年	日本神経学会 理事を兼務
2016年~2020年	日本神経学会 広報委員会委員長を兼務
2018年~	北里大学病院難病治療研究センター センター長を兼務
2020年~	日本神経学会 理事を兼務
2020年~	日本神経学会 臨床医部会設置準備委員会委員長を兼務

シンポジウム 42

公募 Jp

5月22日(土) 8:00~10:00

第08会場(国立京都国際会館 1F Room E)

22日

シンポジウム

S-42-2 頭痛診療に特化して大都市医療圏に挑んでみたら・・・



○丹羽 潔

東京頭痛クリニック 脳神経内科

脳神経内科疾患は多岐に渡るが認知度が低く、一般医家として専門性が高く特化し得る疾患は限られる。認知症、てんかん、めまい、頭痛、パーキンソン病、Restless legs症候群、重症筋無力症、脳卒中後遺症などが考えられるが、その中で一般医家としても十分に疾患改善に寄与可能な「頭痛専門クリニック」を2015年に開設した。本邦の慢性頭痛患者は現在、4000万人以上と推測されるが、医療機関を定期受診している患者は、その1%にも満たない。その要因として、患者サイドの見地からは、頭痛を病気として受け止めていないこと、短時間診療に加え待ち時間の長さ、医療機関受診後の頭痛改善度の低さ、容易に入手可能な多数のOTC製剤などがあり、医療サイドの見地からも、生命を脅かす頭痛（二次性頭痛）以外の対応の不適切さ、脳神経内科領域にとつての頭痛疾患の位置づけの低さなどがあげられる。結果として、当院のような「頭痛専門クリニック」を定期受診する患者の大半は、慢性連日性頭痛（CDH）や薬物乱用性頭痛（MOH）になる。頭痛診療の主軸となる片頭痛は遺伝性疾患であるが、同時に多種多様な環境・生活要因が関わる、生活習慣病としての側面もある。食生活を含めた日常生活の是正のみでも片頭痛発作は半減し、ひいてはCDHやMOHの予防となる。片頭痛発作時や群発頭痛発作時の日常生活支障度は、四肢麻痺や進行した認知症に匹敵し、本邦の経済損失だけでも年間3兆円と推測される。そのため、欧米では頭痛に対する患者・医師の意識が高く、頭痛専門医や看護師のみでなく、産婦人科医や精神科医、臨床心理士、理学療法士などによるチーム医療「multidisciplinary」が導入されている。当院でも専門医や看護師だけではなく、臨床心理士、頭痛ヨガ、色彩変化による治療などを試みている。MOHに対しても単にNSAIDsやトリプタン製剤、オピオイドなどの服薬中止のみではなく、予防療法に加え、医師・看護師による日常生活の指導や漢方療法、臨床心理士によるカウンセリングを取り入れ、MOHからの非常に高い離脱率を実現している。当院が近隣全県から電車で乗り換えなしで通院可能な好立地にあることも加味されての結果と考えるが、頭痛疾患のみならず脳神経疾患には様々診断・治療のアプローチ法があり、診断・治療の独創性と患者との信頼関係が確立されれば、立地条件等に関係なく、特化した脳神経疾患のみでの一般医家診療は十分に可能であると考えられる。

【略歴】

1987年3月 東海大学医学部卒業
1992年4月-1993年3月 Post Doctoral Associate, Ludwig Maximilian University, Munich, Germany (Prof. Ulrich Dirnagl)
1994年3月 医学博士取得
1995年4月-1997年3月 平塚市民病院脳神経内科医長
1998年4月-2001年3月 Research Associate, University of Minnesota, Minneapolis, U.S.A. (Prof. Costantino Iadecola)
2001年4月-2005年3月 東海大学脳神経内科専任講師
2002年4月-2003年3月 東海大学医学部付属八王子病院脳神経内科医長
2003年4月-2005年3月 東海大学医学部付属東京病院脳神経内科医長
2005年5月- にわファミリークリニック院長
2015年7月- 医療法人社団英麗会 東京頭痛クリニック理事長兼務
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、日本脳卒中学会専門医・評議員、日本頭痛学会専門医・指導医・代議員
日本神経学会臨床医部会設置準備委員

S-42-3 認知症診療に特化した脳神経内科を開業してみました



○井門 ゆかり

井門ゆかり脳神経内科クリニック

当院は2018年4月に広島駅近くの住宅街に新規オープンするクリニックモール内に開院した。開院前は、筆者は2010年から8年間、県内で最初に開設した認知症疾患医療センターのセンター長を務めていた。2015年から同センターは、認知症患者をワンストップで支援することを目的に、全国で初めて地域包括支援センターと認知症疾患医療センターを一体化した合併型センターとなり、センター長を務めた。その間、医師や多職種の専門職、一般市民を対象に、認知症関連の研修会や講演会を多数実施した。2013年に筆者が開発した井門式簡易認知機能スクリーニング検査（ICIS）は、県内はもとより全国各所で使用されている。そういった経緯もあって、開院当初から地域包括支援センターや認知症地域支援推進員、介護支援専門員、介護施設等から認知症に関する相談や紹介を数多く頂くことができた。

認知症診療では、常勤の公認心理士を中心に認知機能検査を行い、頭部MRIはクリニックモール内の整形外科に主に依頼している。問診、血液検査、心電図、神経学的診察、認知機能検査、画像検査を一連の流れで行うことで、初診時は3時間前後かかるが、鑑別診断、治療開始までスムーズに行える。ビタミン欠乏症や甲状腺機能低下症などが判明した場合は、次回受診時に治療を追加する。当院はスタッフがチームになって、認知症になってもできるだけ幸せな経過を辿ることができるよう「幸せな認知症医療」を目指して、患者・家族をサポートしている。

認知症診断・治療について、地域のクリニックからの紹介も多く、診察連携も円滑に行っている。認知症の行動心理症状（BPSD）に対する薬剤調整の受診も多い。外来での薬剤調整が困難と判断したときは、精神科病院に入院での薬剤調整を依頼している。身体合併症も総合病院などで特に問題なく対応してもらっている。

認知症患者は2025年に700万人前後に増加すると予測されている。最善の治療で進行を抑制し、経過をよくしていくことは、ひいては患者本人と家族のQOLを高めることにつながる。適切な早期鑑別診断・治療開始が一層重要となる中で、脳神経内科医に期待される役割は非常に大きいと思われる。

【略歴】

1990年 広島大学医学部医学科卒業
1996年 広島大学大学院修了・学位取得 博士(医学)
1996年 広島大学医学部第3内科(神経内科) 医員
2001年 広島医療保健専門学校神経内科 部長
2009年 医療法人社団知仁会メーブルヒル病院神経内科 部長
2010年 医療法人社団知仁会メーブルヒル病院 広島県西部認知症疾患医療センター センター長
2015年 医療法人社団知仁会メーブルヒル病院 広島県西部認知症疾患医療・大竹市認知症対応・玖波地区地域包括支援・合併型センター センター長
2018年 井門ゆかり脳神経内科クリニック 院長

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・中国支部評議員
日本老年医学会 専門医・指導医・代議員
日本認知症学会 専門医・指導医・代議員
認知症サポート医

シンポジウム 42

公募 Jp

5月22日(土) 8:00~10:00

第08会場(国立京都国際会館 1F Room E)

S-42-4 開業医院過密地域のサテライトクリニックを脳神経内科医が引き受けてみました



○浅沼光太郎

柳馬場武田クリニック

病院グループのサテライトクリニックは病院のスケールメリットを利用しつつ個人として比較的柔軟に専門性を発揮し得る潜在性があり脳神経内科医が取り得るキャリアの一つになり得るものとする。サンプルとして私の経験を提示する。

赴任した時点でのクリニックは京都市の中京東部医師会圏内にあって大手民間病院グループ内の医療機関の一つとして既に約20年間存続していたが開業医院が密集(2020年4月時点で1km×2kmの地区範囲に82!)している中で漫然と「一般内科」外来などで埋没気味であった。

まずは脳神経内科クリニックですら極めて近い範囲に2箇所あるという条件下で、ジストニアや片側顔面痙攣へのボツリヌス療法の対象患者を少しずつ増やしていった。ボツリヌス製剤は薬価高いのに差益は薄いなど開業医の多くは扱いたく無い薬剤とも思われる。ネット検索でたまたま上位になると問い合わせが増えたので必要に迫られればホームページのSEO(サーチエンジン最適化)も検討課題と思われる。

また脳神経内科医に取って特定疾患といえば「難病」になるが、内科系開業医院に取っては「特定疾患管理指導料」として保険点数が高血圧・高脂血症・糖尿病などいわゆる生活習慣病関係に極めて手厚く設定されているのも初めて知り、昭和時代はこれらにより開業医が脱税ランキング上位の常連だったのも得心した。現在は過当競争状態に多くの開業医院が経営的に訪問診療に依存せざるを得ないと思われる。小職も本院に筋電図外来の出張をする際に病棟をチェックしての訪問診療の提案に務めた。更に本院在宅医療推進部と協力して高齢者専用賃貸住宅グループの訪問診療に加わった。高専賃では病院が強化型訪問診療クリニック(医師複数で24時間対応)に訪問診療を一括的に依頼される傾向があるがパーキンソン病などは一括契約外の脳神経内科専門医が主治医になることも多いようである。サテライトクリニックの脳神経内科医は潜在的に二重優位と言い得る。

この訪問診療は土日夜間も転倒・熱発・肺炎などのコモディティにて頻繁にコールされるので開業医院で大勢を担当すれば設定次第では強く拘束される。当クリニックではこの制約を救急指定病院でもある本院との連携にて軽減し得た。むしろ潜在的には大手病院が入院患者の囲い込みを今後徹底すれば開業医院で訪問診療で収支を取るの厳しくなっていくのではないかと実感した。

【略歴】

平成6年3月京都大学医学部卒。同年5月より京都大学医学部付属病院及び静岡県立総合病院にて研修医、国立宇都宮病院レジデント、福井赤十字病院医員を経て平成11年京都大学大学院医学研究科博士課程(臨床神経学分野)入学。平成15年大学院卒業。平成14年12月より平成18年6月までボストク留学(Center for Neuroscience, North Shore University Hospital, New York)。平成18年帰国後徳島大学病院及び医学部にて病院助教・助教(病棟医長など)→講師。平成23年3月より柳馬場武田クリニック所長。

S-42-5 民間医療機関における脳神経内科医としての診療: 医療-福祉連携を推進する



○西田 善彦

伊月病院 神経内科

私の勤務している医療法人いちえ会伊月病院は、89床の内科系の一般病院でそのうちの60床が障害者病棟すなわちいわゆる出来高算定の出来る神経難病病棟となっております。さらに病院の特徴としては徳島市のほぼ中心部に位置しており、交通至便で徳島県内のみならず高知県、香川県、愛媛県、兵庫県などからも患者が通われることが出来るとともに、徳島大学病院を始めとした県内の主要な病院との連携がとりやすいという利点があります。

当院の脳神経内科診療の特徴は、脳神経内科のcommon diseaseである脳血管障害、頭痛、てんかん、認知症に加えて他の医療機関では継続的な医療を行いにくい神経難病の診療に力を入れていることであります。その患者数は、神経変性疾患としてはパーキンソン病(PD)およびその関連疾患432名、筋萎縮性側索硬化症(ALS)25名などを始め約470名、神経免疫疾患としては多発性硬化症22名、重症筋無力症32名など約70名となっており、加えて近年増加している認知症もアルツハイマー型認知症(AD)391名、レビー小体型認知症(DLB)72名など約480名を数えております。

当院では、診断のまったくついていない初診の患者からすでに進行して在宅療養が困難となり長期療養を目的に紹介された終末期の患者にいたるまで広範な患者を対象として、他院からの診断や治療の相談、リハビリ入院や在宅人工呼吸療法への移行のための教育入院などさまざまな診療を担っており、難病病棟60床に加えて法人内に有料老人ホーム190室、グループホーム3ユニット、デイケア、訪問看護ステーション、訪問リハビリステーションを持つほか、個人の力では限界があるため患者の要望にそえるよう身体障害者福祉施設、介護保険の特定施設などの各施設、往診専門医の先生や各種訪問サービスなど各職種と広く連携をとっております。

神経難病はともすれば治療法のない不治の病と捉えられがちのため、少しでも希望の火をともしることが出来るようにと各種臨床治験にも力を入れており、国際共同治験や第1相治験も含めてPDやADなどを中心に常時2-3の治験を行っております。さらに神経難病の啓蒙のため保健所や患者会の主催する難病相談会や講演会にも関わっており、これらを通じて今後さらに脳神経内科医として神経難病の診療に携わっていきたいと思っております。

【略歴】

1979年 徳島大学医学部を卒業、第一内科に入局
1985年 九州大学脳研神経内科で研修
1987年 徳島大学医学部第一内科助手
1989年 米国ハーバード大学へ留学
1991年 徳島大学病院第一内科講師
1998年 医療法人いちえ会伊月病院へ就職
1999年 同病院院長となり、現在にいたる
資格 徳島大学医学博士、徳島大学臨床教授
所属学会 日本神経学会、日本内科学会、日本神経治療学会、Movement Disorder Society of Japan、日本神経生理学会、Society for Neuroscience(米国)
神経内科専門医、認定内科医
専門 神経難病の臨床研究

新型コロナウイルス感染症COVID-19 : 脳神経内科医の課題と対策

座長：三條 伸夫 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学分野（神経内科）
中嶋 秀人 日本大学医学部内科学系神経内科学分野

〈ねらい〉

2019年に中国武漢で発生した新規コロナウイルス（SARS-CoV-2）による重症感染症COVID-19は2020年になり世界的に流行した。COVID-19は感冒や気管支炎症状が主であり、時に重篤で致死的な呼吸器感染症に至るが、その実態が明らかになるとともに、意識障害、筋障害、嗅覚・味覚障害などの神経症状を伴うことが少なくなく、脳梗塞、血栓症、脳炎・脳症、自己免疫疾患などの神経合併症も報告されている。またCOVID-19の流行下において、免疫性神経疾患患者に対する免疫抑制療法の調整、意識障害など神経症を示す救急患者や脳卒中患者の対応、神経難病患者の人工呼吸器管理の対応、医療者への感染対策など、神経内科としての対策も必要になった。本シンポジウムではCOVID-19にみられる神経症候や神経合併症について最新の情報を共有するとともに、脳神経内科の診療におけるCOVID-19の対応について着目し議論する。

S-43-1 COVID-19にみられる神経症候（意識障害等の神経症候を呈する患者への救急外来対応マニュアルを含む）



○高尾 昌樹¹、大平 雅之²

¹ 国立精神・神経医療研究センター 臨床検査部、
² 埼玉医科大学国際医療センター

SARS-CoV-2感染症（COVID-19）における神経系合併症は、めまい、頭痛、筋痛から、脳症、意識障害、嗅覚・味覚障害、脳梗塞、脳出血、失調、不随意運動（けいれんを含む）、髄膜脳炎、脊髄炎、中枢性脱髄、末梢神経・筋障害などある。神経学会会員へ施行した調査では、44%に神経症候を認め、頭痛、せん妄・不穏、嗅覚・味覚障害、脳血管疾患、けいれんなどが報告されていた。当日詳細を呈示する。最近の多数例の検討を以下にまとめる。スペイン：57.4%に神経症候を認め、筋痛、頭痛、めまいなどは初期に多く、意識障害13.9%、味覚障害6.2%、嗅覚障害4.9%、脳血管疾患1.3%、脳炎0.1%だった。NYC：神経症候は13.5%に認めた。脳症6.8%、脳血管疾患1.9%で、髄膜脳炎は0例だった。シカゴ：神経症候は42.2%に認めた。脳症31.8%、味覚障害15.9%、嗅覚障害29.7%、脳血管疾患1.4%、髄膜脳炎は1例。脳脊髄液にSARS-CoV-2が検出されたケースは少ない。解剖例では、病態に関係を示唆する脳幹病変も示されているが、特異的な所見がないとする報告もあり、頻度の高い脳症などは、全身疾患の二次的状態である例も多い可能性がある。中枢神経系障害が、ウイルスの直接侵入、あるいは免疫系を介した間接的障害、肺炎などによる二次的変化かどうかなど、慎重に検討する必要がある。筋・末梢神経障害はそれぞれ0.5～3.1%、0.1～2.5%と少ない。神経救急の立場から、意識障害患者の対応は重要である。患者が救急外来に来院した時点から感染対策を含む配慮が必要で、いくつかのアルゴリズムも提唱されているが、各施設の現状に即して個別に立案・活用されるべきである。救急隊の情報からCOVID-19の可能性が否定できない場合は疑い症例として来院前より準備を行い、対応医療従事者のN95マスクなどによるPPE装着、頭部MRIに優先した胸部レントゲンやCT検査、患者に同伴しない医師の確保など、最低限のゾーニングと必要最低限の医療従事者による対応により感染リスクの低減と、治療開始までの時間短縮の両立を図る。COVID-19の確定検査は施設の状態による。比較的早く結果がでる検査が望ましいが、個々の検査特性を理解する必要もある。

【略歴】

1990 (平成 2)年3 月 慶應義塾大学医学部卒業
1990 (平成 2)年5 月 慶應義塾大学医学部研修医(内科)
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
2002 (平成14)年9 月 慶應義塾大学助手(医学部内科学)
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
2020 (令和 2)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 病院臨床検査部長

シンポジウム 43

Jp

5月22日(土) 8:00~10:00

第09会場(国立京都国際会館 1F さくら)

S-43-2 COVID-19 における免疫反応

○今井 耕輔

東京医科歯科大学 茨城県小児・周産期地域医療学



新型コロナウイルス (SARS-CoV2) は、エンベロープ型RNAウイルスであり、腸粘膜、鼻粘膜、肺胞上皮細胞に主に存在するACE2 (アンギオテンシン変換酵素2型) 受容体を介して生体内に侵入する。これに対して、生体は、IgAで粘膜細胞への侵入を阻止し、粘膜細胞へ侵入された際には、核酸受容体を介して、インターフェロンにより、ウイルスの増幅を阻止しようとしつつ、抗原提示により、獲得免疫系を作動させる。抗原提示は、感染した上皮細胞、B細胞、およびマクロファージなどの抗原提示細胞により行われ、細胞傷害性T細胞による感染細胞傷害、および、ヘルパーT細胞によるB細胞のクラススイッチと抗体産生細胞への分化により、ウイルス感染細胞の殲滅と次の攻撃に備えた記憶が行われる。この過程で、獲得免疫系の新生能が低下した高齢者や免疫不全症、あるいは自然免疫系の遺伝子異常、あるいはインターフェロンに対する自己抗体を持つ患者、さらにACE2発現が亢進した喫煙者、CRP産生が亢進した肥満者では、自然免疫系の過剰な活性化から、サイトカイン過剰症候群 (cytokine release syndrome: CRS) を来し、重症化に寄与していると考えられる。また、海外では、10歳前後の年長小児に感染1ヶ月後のIgG抗体ができたころに発症するMIS-C/PIMS-TSと呼ばれる川崎病様の血管炎症候群が報告されており、これもCRSの一つであると考えられる。

パンデミック後わずか1年間で、この新しいウイルスと、それに対抗し、またときに暴走する免疫系について、膨大な知見が得られているが、その一部を本講演でお伝えできれば幸いである。

【略歴】

1992年 東京医科歯科大学 医学部医学科 卒業
1999年 東京医科歯科大学大学院 医学系研究科博士課程修了、医学博士
2000年 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 発生発達病態学分野助手
2001年 フランス国立衛生医学研究所発生病態免疫学研究部門(ネッケル小児病院内)研究員
2004年 防衛医科大学校病院 小児科助手
2006年 防衛医科大学校病院 医療情報部副部長(講師)
2008年 防衛医科大学校病院 医療情報部副部長(准教授)
2011年 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 茨城県小児・周産期地域医療学 准教授(現職)

S-43-3 ACE2 受容体と脳炎・脳症 (嗅覚障害を含む)

○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



COVID-19に伴う神経筋合併症は多岐に及ぶが、病態機序としては、①中枢神経系や筋へのウイルスの直接感染、②血管内皮細胞への感染、③血栓形成、④血液脳関門の破綻、⑤間接的な神経障害が示唆されている。とくに①の中枢神経系への直接感染に関しては、angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) 受容体や、膜蛋白ニューロピリン1を介して、経鼻的に侵入すると考えられている。また重症急性呼吸器症候群 (SARS) で報告されているように、肺・下気道から機械・化学受容器を介して、経シナプスの延髄へ伝播する可能性も指摘されている。実際にヒト病理所見にて、脳幹や下部脳神経にてウイルス蛋白質が陽性に染色され、ウイルスが脳組織に到達することが証明されている。

この結果として生じる嗅覚障害に関しては、ヨーロッパにおける前方視的研究にて、PCRないし抗体検査にて診断された751名中、全嗅覚消失が83%、部分的嗅覚喪失が17%で認められ、さらに初診から47±7日後の評価では、完全回復が49%、部分回復が14%、改善なしが37%と必ずしも予後は良好ではないことが報告されている。画像所見としては、急性期には嗅裂の閉塞を、また長期に嗅覚障害を呈する症例では嗅球の萎縮を認める。

また髄膜脳炎・脳症については、一部の症例を除き、髄液PCRは陰性であること、速やかに回復し、免疫療法に反応することから、ウイルスによる直接障害は否定できないものの、炎症性サイトカインに関連した免疫介在性のステロイド反応性脳炎が主な病態として考えられている。血液脳関門の破綻により中枢神経内にサイトカインや炎症性メディエーターの侵入し、神経炎症・神経変性をきたした可能性がある。

その他、特殊な病型として、急性出血性壊死性脳症、急性散在性脳脊髄炎、可逆性脳梁膨大部病変を有する軽症脳炎・脳症、後部可逆性脳症候群、Wernicke脳症類似例も報告されている。本講演では、これまで報告された脳炎・脳症症例を総括し、これらの病態と早期診断、治療について議論したい。

【略歴】

1992. 3 新潟大学医学部医学科卒業
1994. 4 新潟大学脳研究所神経内科入局
2001. 3 新潟大学大学院医学研究科 博士課程(医学)修了
2002. 3 日本学術振興会特別研究員
2004. 6 米国スタンフォード大学客員講師
2007.11 新潟大学脳研究所神経内科准教授
2017. 8 現職

S-43-4 COVID-19 神経合併症 :
脳血管障害

○和田 邦泰、橋本洋一郎

熊本市市民病院 脳神経内科

脳卒中診療は進歩を続け、特に脳梗塞はrecombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) 静注療法による血栓溶解療法 (intravenous thrombolysis: IVT) や機械的血栓回収療法 (mechanical thrombectomy: MT) の普及で、治療可能な時代となってきた。ただ、これらを適切に多くの患者に提供するには、専門性と時間短縮の両立が必須で、救急搬送段階からの一貫した脳卒中診療体制であるcode strokeが、全世界で整備されてきている。

そのような中、2020年にはCOVID-19 (corona virus disease 2019) が流行し、この疾患が呼吸器感染症の範疇にとどまらず、様々な病態を引き起こすことが報告され、COVID-19患者に発症する脳卒中にも注目されるようになった。「入院中のCOVID-19患者の脳卒中発症時対策」「COVID-19が否定できない患者の救急受診時対策」などが喫緊の課題となり、その対策として、protected code stroke (PCS) が提案され、わが国でもこれを踏襲した「COVID-19対応脳卒中プロトコル」が発表された。PCSとは、医療従事者の感染防御を第一に考慮した脳卒中急性期治療指針で、濃厚接触者の連鎖による就業制限や病院機能縮小による医療崩壊を防ぐことも目指し、それにより、本来救われるべき脳卒中患者を守ることを可能にするものである。

これまでの報告では、COVID-19患者の0.5~1.6%程度に脳卒中が合併するとされ、その特徴として、虚血性脳卒中、特に潜因性脳梗塞や大血管病変合併例が多く、D-ダイマー高値例が多く、心血管危険因子を持つ患者での発症が多く、転帰不良例が多いことなどが挙げられている。

COVID-19の蔓延により脳卒中診療も多大な影響を受けている。受診数減少、受診遅延、IVTやMTの施行数減少などが見られるとともに、院内感染等により救急患者受け入れを停止せざるを得ない病院も出てきた。地域や病院の特性に合わせてPCSを遵守したCOVID-19合併脳卒中対策も重視されるが、非COVID-19脳卒中患者が受診を躊躇しないような啓発活動も重要で、いずれの患者も安全かつ確実に診療できる救急体制の維持が望まれる。また、脳卒中既往のある患者がCOVID-19を発症した場合は、COVID-19自体の転帰不良であるといわれており、感染予防対策の徹底やワクチンが使用可能となった場合の適切なワクチン接種推進も課題となる。COVID-19のさらなる流行の拡大や遷延によっても、わが国の脳卒中診療が揺るがぬようにしなければならない。

【略歴】

平成 4年 熊本大学医学部卒業、熊本大学第一内科入局
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~ 熊本労災病院神経内科副部長
平成12年 8月~ Harvard Medical School - Massachusetts General Hospital留学
平成14年10月~ 熊本大学医学部附属病院神経内科
平成16年 4月~ 川崎医科大学附属病院神経内科講師
平成18年 4月~ 熊本赤十字病院神経内科副部長
平成30年 4月~ 同 第二神経内科部長
令和元年10月~ 熊本市市民病院神経内科部長
現在に至る

S-43-5 COVID-19 対応自己免疫性神経疾患患者ケア



○宮崎 雄生

国立病院機構北海道医療センター 脳神経内科

新型コロナウイルス感染症 (coronavirus disease 2019, COVID-19) は2019年12月に中国、武漢で発生が報告されて以降パンデミックとなり、自己免疫性神経疾患を含めた慢性疾患診療に多大な影響を与えている。パンデミックへ拡大した当初は十分な情報がない中で患者、医療従事者ともどの様な行動をとるべきか不安があったが、Multiple Sclerosis International Federation, Association of British Neurologists, Guthy-Jackson Charitable Foundation, International Myasthenia Gravis/COVID-19 Working Groupなどの国際団体が、これまでに蓄積されていた他のウイルス感染症に関する知見から類推して、患者、医療従事者向けの助言を素早く公開した。その後、いくつかのレジストリ研究の結果が報告され、自己免疫性神経疾患におけるCOVID-19のリスク要因や治療薬の影響などが明らかとなるにつれ、これら助言は改訂を繰り返している。一方で、抄録作成時点ではCOVID-19ワクチンが自己免疫性神経疾患に及ぼす影響や、ステロイド、免疫抑制/調節剤がワクチンの効果に及ぼす影響は明らかとなっておらず、今後の情報が期待される。本講演ではCOVID-19流行期における自己免疫性神経疾患診療に関する講演時点での最新の情報を解説し、加えて当院における自己免疫性神経疾患患者のCOVID-19治療経験を紹介する予定である。

【略歴】

1998年 3月 北海道大学 医学部 医学科 卒業
2007年 6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 博士課程 卒業
2007年10月~2010年 8月 国立精神・神経医療研究センター免疫研究部 博士研究員
2010年 9月~2012年 6月 マギル大学モントリオール神経学研究所 博士研究員
2012年 7月~現在 国立病院機構 北海道医療センター 脳神経内科

シンポジウム 43

Jp

5月22日(土) 8:00~10:00

第09会場(国立京都国際会館 1F さくら)

S-43-6 COVID-19 パンデミックにおける神経筋疾患患者の感染対策とその影響



○松村 剛、齊藤 利雄

大阪刀根山医療センター 脳神経内科

筋ジストロフィーを含む神経筋疾患では、症状の進行と共に日常生活に介護が必要となり、呼吸機能や嚥下機能の障害が進めば呼吸ケアや栄養管理等の医療ケアも必要となる。こうしたケアの全てを、家族のみで行うことには無理があり、在宅療養を安定的に維持するには様々な居宅支援サービスや通所サービス、短期入所サービスなどを積極的に利用することが不可欠となる。神経筋疾患患者はCOVID-19の重症化リスクが懸念されるため、感染予防が重要な反面、このような密接したケアは感染防止の観点からはハイリスクで、多職種・多機関が関わることでクラスターリスクも高くなる。特に、呼吸ケアを要する患者では、非侵襲的人工呼吸管理や排痰処置等で大量のエアロゾルが発生するため、患者が感染者になった場合深刻な問題となる。COVID-19が世界同時流行したため、感染防護用品や医療機器に深刻な供給不足を招いたことは、適切な感染対策実施にも深刻な影響を及ぼした。一方で、サービス利用の削減や受診控え、ステロイド・免疫抑制剤の中断など過剰な感染対策は、生活の質だけで無く原疾患の増悪や介護破綻を招くリスクもある。神経筋疾患患者・障害者をケアしている療養介護病棟や高齢者・障害者施設の多くは、感染対策を前提として設計されておらず、ゾーニングやエアフローコントロールは容易では無い。このため、呼吸ケアを要する患者におけるエアロゾル発生リスクと、基本的な対応についての注意点をまとめて、資料・論文として公開した。さらに、筋ジストロフィー患者がCOVID-19パンデミックによって受けた影響を明らかにする目的で、Webでのアンケート調査も実施している。患者登録や患者会、医療機関等を通じた広報により、2020年5月11日の調査開始から7月末までの50日間で542名からの回答があった。この中では、受診控えが3割程度見られ電話受診の利用者も多かった。マスクや消毒薬等の確保に深刻な支障が見られた他、軽症例でリハビリや外出を控え運動不足・運動機能低下を訴える例が多く、重症者では居宅サービス利用を控えて介護負担増加や精神的不調を訴える例が多かった。感染者数の増加に伴い、COVID-19罹患者の発生も見られつつある。ワクチンの普及による感染収束を祈ると共に、アンケート調査を継続し影響を経時的に評価していく予定である。

【略歴】

1989年 大阪大学医学部卒業
 1991年 国立療養所刀根山病院神経内科
 1998年 国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第一部
 2000年 国立療養所刀根山病院(現国立病院機構大阪刀根山医療センター) 脳神経内科
 デュシェンヌ型筋ジストロフィー診療ガイドライン2014 編集責任者
 筋強直性ジストロフィー診療ガイドライン2020 編集委員会委員長
 厚労科筋ジストロフィーの標準的医療普及のための調査研究班主任研究者

シンポジウム 44

Jp

5月22日(土) 8:00 ~ 10:00

第10会場(国立京都国際会館 1F スワン)

孤発性・家族性神経疾患のゲノム研究

座長：高嶋 博 鹿児島大学病院脳神経内科
佐竹 渉 東京大学大学院医学系研究科神経内科

＜ねらい＞

疾患のゲノム背景を読み解くことは、疾患病態解明や治療開発への有用な情報となりうる。本シンポジウムでは、近年進歩が著しい、孤発性・家族性神経疾患のゲノム研究の中から、認知症・パーキンソン病・脊髄小脳変性症・筋萎縮性側索硬化症・希少疾患を取り上げた。神経ゲノム研究の現状と今後を考える良い機会になると考えられる。

S-44-1 希少疾患・ミオパチーなどのゲノム研究

○宮武 聡子

横浜市立大学病院 遺伝子診療科



ゲノム解析手法の技術革新によって、ゲノム医学は長足の進歩を遂げてきた。1977年のサンガー法考案と1998年の高出力キャピラリーシーケンサーの開発によって、ゲノム上の特定の領域や遺伝子のシーケンス解析が可能となった。そして2005年より次世代(第二世代、ショートリード)シーケンサーが登場し、全エクソームや全ゲノムといった網羅的な塩基配列決定が可能となった。

次世代シーケンサーの登場によってヒト疾患責任遺伝子の探索戦略も変化した。以前は、家系の連鎖解析や患者のゲノム構造異常解析から得た疾患関連座位に存在する遺伝子の中からめばしい候補遺伝子の変異解析を行っていくのが常套手段であったが、次世代シーケンサーがスタンダードな解析手法となった昨今は、家系構成員の網羅的なゲノム解析を行って遺伝形式を加味して病的所見を探し出す手法が使われている。この手法であれば次世代を残さない孤発性の疾患といった、従来の遺伝学的手法では解析の手がかりをつかむことさえできなかった遺伝性疾患でも探索可能で、実際に次世代シーケンサーがヒトの遺伝学的研究に使用され始めた2010年頃から、これまで原因の特定が困難であった多くの疾患の責任遺伝子が同定された。

第二世代次世代シーケンサーの登場から10年余り経過し、新規疾患責任遺伝子の同定数やスピードは以前ほどでなくなったと感じている。それは、遺伝学的観点から検出しやすい新規遺伝子はほぼ同定され、何らかの理由で同定困難な疾患であるか、第二世代のショートリード型の次世代シーケンサーでは検出できない変異によるものが未同定で残っているためと考えられる。

本講演では、横浜市大遺伝学教室でこれまで解析した希少疾患やミオパチーを例として、ゲノム研究の戦略や、ショートリード型次世代シーケンサーを用いた解析について紹介したい。

【略歴】

学歴：

1998年 長崎大学医学部医学科卒業

2012年 横浜市立大学大学院医学研究科博士課程卒業(遺伝学教室)

職歴：

1998年- 東京大学医学部附属病院、東京厚生年金病院、日本赤十字社医療センター、国立国際医療センター、東京通信病院、国立病院機構東埼玉病院にて臨床研修

2012年 横浜市立大学大学院医学研究科遺伝学教室 博士研究員

2015年 横浜市立大学附属病院遺伝子診療部 助教

2017年 横浜市立大学附属病院遺伝子診療科 講師

22
日シン
ポ
ジ
ウ
ム

S-44-2 パーキンソン病のゲノム解析と創薬・ファーマコゲノミクス

○佐竹 渉¹、謝 珮琴²、上中 健²、戸田 達史¹¹ 東京大学大学院医学系研究科 神経内科、² 神戸大学大学院医学研究科 神経内科 / 分子脳科学

パーキンソン病(PD)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%が罹患する多遺伝性疾患である。我々は、孤発性PD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PD患者のDNA検体を2000検体以上収集し、大規模ゲノムワイド関連解析(GWAS)を行い、ゲノムワイド有意水準をクリアする4つの疾患リスク遺伝子(*PARK16*、*BST1*、*a-synuclein*、*LRRK2*)を発見するなど、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報告した(Nature Genet 2009)。

さらに、ゲノム情報を創薬に活用する試みとして、GWASの知見を活用したin silico薬剤スクリーニングによるdrug repositioning創薬を行った。具体的には、GWASから同定されたPDの疾患リスク遺伝子とタンパク質相互作用を持つ遺伝子群をデータベースから検索し、これらを標的とする薬剤を、薬剤データベースから検索することにより、孤発性PD遺伝子に作用しうる57種の既承認薬を見出した。これらが実際に神経保護効果をもつかを検討するため、SH-SY5Y細胞に神経毒(MPP+)を投与し、LDHアッセイと細胞生存率アッセイを行ったところ、悪性黒色腫に対する既承認薬であるdabrafenibが、MPP+によるLDHの増加、細胞生存率の低下を有意に改善した。マウスにMPTPを投与したモデルにおいても、dabrafenibは神経毒によるドパミン細胞死を抑制し、dabrafenibが、孤発性PDの根本的治療薬の候補となりえることを見出した(Hum Mol Genet 2018)。

また、PDに対するファーマコゲノミクス研究として、ゾニサミドによるwearing off時間短縮がみられる群、みられない群間で、全200人の患者を対象にGWASを実施した。GWASデータの全ゲノムimputation、遺伝子ベースおよびパスウェイベースの解析も実行したところ、rs16854023(MDM4)が、off時間の短縮とゲノムワイドに有意な関連を示した($P = 4.85 \times 10^{-9}$)。レスポンダー遺伝子型の保因者は、非保因者と比較して平均「オフ」時間の7分の1以上の減少を示した(1.42時間対0.19時間; $P = 2.71 \times 10^{-7}$) (J Hum Genet 2020)。

このように、ゲノム情報は、疾患遺伝背景や分子機序の解明に有用であるのみならず、今後の臨床研究や実際の臨床へ応用可能であると考えられる。

【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経て、2011年神戸大学助教、2019年東京大学脳神経内科講師、2020年となり同准教授となり、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

S-44-3 ALSのゲノム研究

○熱田 直樹^{1,2}、中村 亮一²、藤内 玄規²、祖父江 元³¹ 愛知医科大学 神経内科、² 名古屋大学大学院医学系研究科神経内科、³ 愛知医科大学

筋萎縮性側索硬化症(Amyotrophic lateral sclerosis: ALS)は代表的な神経難病であり、その病態、病因は全く不明という時代が長く続いた。しかし1993年に*SOD1*遺伝子が初めてのALS原因遺伝子として同定され、その後30以上のALS原因遺伝子、関連遺伝子が判明している。その結果、家族歴のあるALS患者では約半分、孤発例でも2-3%の患者にALS原因遺伝子変異が同定されている。孤発性ALS患者で明確なALS原因遺伝子変異を認める例は、様々な理由で家族歴が認識されていない場合やde novo変異であることが考えられる。

*SOD1*遺伝子変異例に対して、核酸医薬であるantisense oligonucleotide (ASO) 製剤を用いた治療が行われており、有効性に期待を持たせる第I/II相試験の結果が2020年に発表された。同時期にadeno-associated virusベクターを用いて*SOD1*遺伝子発現を抑える遺伝子治療の試みも発表された。他のALS原因遺伝子に対してもASO等を用いた治療開発研究が進められており、ALSの遺伝子研究は病因・病態を探るためという段階から、直接的に治療開発につながる段階になりつつある。

依然として大部分の孤発性ALS患者の原因は不明であり、多因子疾患であると想定されている。その原因として環境要因だけでなく、ゲノム要因の寄与も大きいと考えられている。欧米の研究であるが、ALSの発症における遺伝的要因の寄与率(遺伝率)は50~65%程度と報告されている。2018年には我が国における研究で、孤発性ALS患者由来のiPS細胞から誘導した運動ニューロンにおいて、表現型をある程度再現できることが示された。iPS細胞においては、環境要因はもとより、メチル化などのエピゲノム要因も除かれることが想定されるため、ゲノム情報が孤発性ALSの発症やその後の表現型に相当の影響を与えていることが考えられる。

孤発性ALSの発症要因となるゲノム要因を探るゲノムワイド関連解析は繰り返し実施されてきており、2020年には我々のグループから新規のALS関連遺伝子多型として*ACSL5*遺伝子内のSNPが同定された。これまで同定された孤発性ALSのゲノム要因は発症への寄与度が大きいとは言えず、その探索同定は未だ不十分であるが、今後の発展により治療開発につながる進展が期待できる。

【略歴】

平成 8年 3月	名古屋大学医学部医学科卒
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
令和 2年11月 1日~	愛知医科大学神経内科 特命准教授、国立研究開発法人科学技術振興機構 技術主幹

シンポジウム 44

Jp

5月22日(土) 8:00 ~ 10:00

第10会場(国立京都国際会館 1F スワン)

S-44-4 認知症のゲノム研究のための基盤整備

○新飯田俊平

国立長寿医療研究センター

国立長寿医療研究センター (NCGG) では、老年病研究のためのインフラ整備を進めている。この時間はNCGGの取り組みを紹介する。

NCGGでは今、認知症のゲノムと臨床情報の統合データベース構築に力を入れている。データの取得基盤はバイオバンクである。NCGG病院には国内最大級の認知症専門外来、もの忘れセンターがある。受診者からバイオバンク事業への同意を受けて試料と情報を登録する。バイオバンク事業がスタートして8年。去年秋には病院からの登録者が1万人を超えた。研究所のコホート研究からも1万人以上の登録がある。こちらは健常高齢者が多い。病院からの登録の60%強を認知症関連(軽度認知障害を含む)が占めている。バイオバンク事業を掌理するメディカルゲノムセンターはバイオバンク試料を用いたゲノム解析を行っている。認知症者の全ゲノム情報は3,000症例を超えた。Genotyping は2万人以上を解析してデータベースに入れている。これらは研究倫理審査の承認があればセンター内外の研究者も利用できる。自前でもデータを解析して情報発信をしている。SHARPIN遺伝子のc.556G>Cバリエーション (p.Gly186Arg) はアルツハイマー病のリスクであることを報告した。このバリエーションは日本人に特異的であることもわかった。他にも、三番染色体上の遺伝子のレアなバリエーションが認知症のリスクとなっていた。これまで日本から認知症の新規遺伝子を報告した例は少ない。バイオバンクというシステムの成果である。ビックデータの時代にスモールサイズのサンプル解析をしていても成果は限られる。バイオバンクとそこから得られるビックデータはこれまでとは違う研究の方向性を示してくれるかもしれない。

【略歴】

国立長寿医療研究センター研究所所長

S-44-5 long read sequencing
の現状と応用

○森下 真一

東京大学新領域創成科学研究科

ヒトゲノムの中に疾患関連変異を探索する際に理想的な手段は、個人ゲノム内の相同染色体を端から端まで誤り無く解読できることであろう。もしこの理想が現在実現されていれば、個人間の変異は漏らさず検出でき、個人間で共有している部分配列、異なる配列を網羅的に分析できる。さらに疾患情報と付き合わせることで、疾患関連変異の探索感度は飛躍的に高まる。

残念ながら、このような理想的技術を我々はまだ手に入っていない。近似的手法を上手く使って、疾患への関連性を描出する努力を継続している。ロングリード (1万塩基以上の長いDNA断片を配列決定したリード) を使う動機は、個人ゲノムの解読精度を高めながら、理想的な疾患変異探索を実現することにある。このような試みについての技術的現状と応用例を紹介する。

【略歴】

1983年東京大学理学部情報科学科卒業。理学博士。IBM, Stanford大学, 東大理情報科学科を経て、2003年より現職。

22
日シン
ポ
ジ
ウ
ム

シンポジウム 45

公募 Jp

5月22日(土) 15:00 ~ 17:00

第08会場(国立京都国際会館 1F Room E)

脳とスポーツ ~身体活動における神経学の新たな役割~

座長：三原 雅史 川崎医科大学脳神経内科
 辻本 昌史 国立長寿医療研究センター治験・臨床研究推進センター治験・臨床研究推進部 臨床研究企画室

〈ねらい〉

スポーツ・身体活動における神経学の新たな役割について議論する。運動は健康寿命延伸に重要な役割を果たしており、リハビリテーションだけではなく、転倒や認知機能などに対する予防的な効果も示されている。今後、スポーツ医学の分野において、脳神経内科医の果たすべき役割が大きくなると考えられる。本シンポジウムでは、「身体活動における神経学の新たな役割」の観点から、脳刺激の身体への影響を考察する。神経疾患のリハビリテーションにおいて、感覚刺激の与え方は大きな課題である。アスリートレベルでは感覚刺激と身体機能の関係は効果的なトレーニングを行う上で重要であり、学校を含めた日常生活においても感覚刺激を取り入れた試みが行われている。ExperimentalからPracticalな内容まで、リハビリテーション・アスリート・日常生活の観点からお話しいただき、身体活動・スポーツにおけるこれからの神経学の新しい役割を討論する。

S-45-1 スポーツ医学における神経学の役割



○辻本 昌史

国立長寿医療研究センター 治験・臨床研究推進センター

スポーツ医学は、競技者レベル対象の整形外科領域としてのスポーツ外傷、二次予防と考えられていたが、近年になり神経機能の維持・向上に、スポーツ・運動が大きく影響を与える報告を多く認めるようになってきている。また、高齢化が進み、健康年齢と寿命との乖離が進むといわれている今日において、運動のもたらす神経学的な効用を検討する事は大変重要である。これらの身体活動と脳神経・神経機能との関係は「スポーツ神経学：Sports Neurology」として北米では一般的となっているが本邦では発展途上の分野である。スポーツ神経学における脳神経内科医の役割として、1) スポーツに関係した神経学的損傷についての研究と治療、神経損傷の神経心理的な後遺症と日常生活に及ぼす影響、2) 神経疾患を持つ患者のスポーツ参加への安全性の判断、3) 運動のもたらす神経学的な効用を理解する事、が求められている。スポーツ外傷における神経学的評価・治療については、脳神経外科が中心となっているが、脳震盪や脊髄疾患は急性期だけではなく、亜急性期・慢性期の評価・治療の重要性は高く、脳神経内科医の果たす役割は大きくなってきている。また、神経疾患における運動の判断については、症状によっては運動に対する消極的な意見がある一方で、易転倒性のある疾患や痙攣性の強い疾患は、陸上よりも水中での運動の方が有効である場合もあり、種目や内容を専門的に判断する事により症状の改善やQOLの向上につなげる事ができるため、神経学の果たす役割は大きい。運動により、転倒予防や精神症状の改善への効果に加え、有酸素運動による脳萎縮および認知機能低下の予防にも寄与するといった報告もあり、いくつかの大規模な臨床研究が進んでいる。加えて競技者レベルにおいても、感覚刺激を利用した運動効果についての経験側による活用が増えてきており、スポーツ科学だけではなく、実臨床レベルでの医学的な意見も求められている。「スポーツ・身体活動と神経機能：スポーツ神経学」は今後必要性が高まる分野であり、本シンポジウムではスポーツ神経学の概略と進行中の脳と運動に関しての研究を踏まえて、スポーツ医学における神経学の果たすべき役割について考察する

【略歴】

2002年 名古屋大学医学部医学科卒業
 2002年 名古屋第二赤十字病院 研修医および神経内科
 2010年 独立行政法人長寿医療研究センター神経内科
 2012年 名古屋大学医学部神経内科学大学院修了
 2013年 カナダMcGill大学postdoctoral fellowship修了
 2020年 国立研究開発法人国立長寿医療研究センター 治験臨床研究センター 治験・臨床研究推進部 臨床研究企画室長

2015年 日本水泳連盟アンチ・ドーピング委員
 愛知県水泳連盟医科学委員

シンポジウム 45

公募 Jp

5月22日(土) 15:00 ~ 17:00

第08会場(国立京都国際会館 1F Room E)

22
日シン
ポ
ジ
ウ
ム

S-45-2 外的刺激がもたらす神経可塑性

○眞野 智生^{1,2}¹ 奈良県立医科大学病院 脳神経内科、² 奈良県立医科大学病院 リハビリテーション科

難治性疾患が多い神経疾患や精神疾患の神経回路のメカニズムは不明瞭な点も多く、特に可塑性の機序は明らかになっていない。しかし、日常診療において、行動変容を誘導することで、臨床症状が変化する症例を経験する機会は少なくない。神経疾患や精神疾患に対する運動療法を含めたりハビリテーション治療、非侵襲脳刺激法や機能的電気刺激による機能再建は既に多くの報告がある。近年ではスポーツ医学が注目されており、神経疾患や精神疾患へのスポーツ介入による臨床症状の改善が報告され、病態制御の可能性も示唆されている。スポーツは神経疾患や精神疾患への新規治療法の一つとして期待が寄せられている。一方で、臨床症状に加え、脳機能画像、眼球運動、脳栄養因子などの変化を解析することは、神経回路の可塑性解明の端緒となると考える。

【略歴】

2004年 帝京大学医学部卒業
2014年 名古屋大学大学院医学系研究科修了
2016年 大阪大学脳神経機能再生学 特任助教
2018年 大阪大学脳神経機能再生学 特任講師
2019年 奈良県立医科大学リハビリテーション科脳神経内科 講師

S-45-3 職業性ジストニアとイップス

○服部 憲明

富山大学学術研究部医学系リハビリテーション科



ジストニアは「持続的な筋緊張により、しばしば捻転性または反復性の運動や姿勢を来す病態」と定義される運動異常症の一症候である。職業としての動作が誘因となる場合は職業性ジストニアと呼ばれる。書痙や音楽家のジストニアがよく知られているが、様々な職業での報告がある。職業の継続が困難となる場合もあり、適切な治療介入が必要である。一方、スポーツで、練習を重ね、一定のスキルを持つ選手が、思うように特定の動作ができなくなり、本来のパフォーマンスが発揮できない状況に陥ることがある。これらのうち、代表的なものがイップス(イッブス)である。トーナメントでプレッシャーがかかっている場面など、精神的なストレス下で症状が増悪することが多いため、かつては、専ら不安に関連するものと考えられていた。しかし、1970年代以降、職業性の動作特異性ジストニアによるイップスも存在すると考えられるようになってきた。すなわち、イップスにも特定の動作を行う時にのみ出現し、不随意運動のパターンが個人により比較的定型化するなど、書痙や音楽家のジストニアと同様の職業性ジストニアの特徴を有している例が存在することが認知されるようになってきた。ゴルフ、アーチェリー、ダーツ、卓球など、様々なスポーツで報告があるが、日本では、野球での報告も多い。関連する症状として、"choking"がある。Chokingとは、もともとは、プレッシャーの下で、息が詰まりそうになるような精神状態を指しており、極度の「あがり症」である。そのため、本番で不安が非常に強くなり、極端にパフォーマンスが低下してしまう。これまで様々な文脈で「イップス」と呼ばれてきたものを統一的に理解するには、ジストニアという神経学的な要因と、不安やchokingなどの精神的な要因が、個人により様々な組み合わせられていると考えると理解しやすい。実際、疫学研究や病態生理学的研究が多くある音楽家のジストニアを例に挙げると、音楽家の約1%が経験するとされているが、これと比較してゴルファーのイップスの頻度は17-48%程度と非常に高いことから、ジストニア以外の要因がイップスにはあることが推察される。イップスはスポーツにおいて注目されている現象であるが、十分に定義づけられておらず、診断も治療法もまだ混沌としている状態である。心理学、脳神経内科、神経科学、バイオメカニクスなどの多面的なアプローチによる病態の解明が望まれる。

【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科学博士課程 卒業
平成15年 米国 National Institutes of Health, National Institute of Neurological Disorders and Stroke, 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20年 科学技術振興機構 さきがけ「脳情報の解読と制御」領域 研究員
平成29年 大阪大学国際医工情報センター 臨床神経工学寄附研究部門 寄附研究部門准教授
令和2年 富山大学学術研究部医学系リハビリテーション科 特命教授

シンポジウム 45

公募 Jp

5月22日(土) 15:00 ~ 17:00

第08会場(国立京都国際会館 1F Room E)

S-45-4 スポーツ選手における感覚刺激で競技能力向上を考える



○糸井 統

岐阜県立岐阜商業高等学校

スポーツ選手は本番(試合)で良い結果を残すために苦しい練習を日々重ねているが、各選手には調子の良し悪しが必ずあり、必ずしも本番で最大能力を発揮できない事も多い。

私は水泳部活動顧問として選手を指導している。大会では選手に好結果(自己BEST)を出し続けさせ、笑顔で試合を終わらせたい気持ちが強くある。そのためには、苦しい練習や高いスキルトレーニングを課しているが、どうも大会で良い調子にならない選手が多いと感じていた。

数年前から、調子上げるための感覚刺激methodを取り入れるようになってからは、誰でも素早く調子上がり本番で好結果に繋がっている。

以下の様な刺激を取り入れながら練習を行い、運動感覚を向上させ、本番には確実に能力発揮ができるようになった。

「姿勢を整え腹筋に力を加える。重心を整えることにより不自然な力の抜け方を排除し、運動感覚をあげて筋能力をアップさせる。自分にあった色を見つけその色を利用して筋出力をあげる。目線を上げ刺激を上げて筋肉への刺激をスムーズに行う、色テーピングテープを腕に巻き筋出力をあげる等」を取り入れた。

その結果、

水泳部生徒 大会でBEST更新率90%以上

陸上部選手 大会で自己BEST更新率80%

バレーボール部男子 ジャンプ力、アタック感覚の向上

水泳オリンピック 2年ぶりの自己BEST更新

硬式野球部選手 遠投5mUP 30m走記録UP

吹奏楽部マーチング 動きのキレ 音量の向上 金賞

簿記部 計算能力のアップが見られ、選手は自然と笑顔が溢れるようになった。

を取り入れる前と後では選手の動きが格段に違い、選手から感嘆の声が多く聞かれ、好結果が続出した。選手にとって素晴らしい出来事であり好結果が出るにより笑顔が多く生まれ、コーチングをしている私達もびっくりする様な結果が多く出ている。苦しい練習のみでは好結果が生まれない事を再確認し、指導方法を180度転換できた。

これからはこの感覚刺激methodを多用しながら、選手や生徒の眠った才能を高めていきたい。

【略歴】

1971年 岐阜市生まれ
1994年 早稲田大学人間科学部スポーツ科学卒業
1994年 (財)福島県体育協会勤務
1996年 岐阜県公立学校常勤講師 岐阜県立岐阜商業高等学校
1998年 岐阜県公立学校正式採用 岐阜県立岐阜商業高等学校 体育教諭 24年目

1992年 パルセロナオリンピック200m背泳ぎ4位
1996年 アトランタオリンピック200m背泳ぎ5位
1989~97年 日本選手権200m背泳ぎ9年連続優勝
その他アジア大会・東アジア大会・国内大会 優勝多数
元日本記録保持4種目

指導歴

高校生：全国大会優勝 述べ9種目、入賞多数
社会人：日本選手権3位、国体優勝
2012年 世界短水路水泳選手権日本代表(4×100mリレー8位)
2014年 世界選手権水泳競技日本代表(4×100mリレー8位)
2016年 リオオリンピック日本代表2名(金メダル・8位)

S-45-5 学校教育現場における感覚を活用した事例報告

○吉田 貴広^{1,2,3,4}¹ 紋別南丘小学校学習環境アドバイザー、² 一般社団法人日本味感学協会 理事、³ 中央大学保健体育研究所客員研究員、⁴ 中央大学水泳部コーチ

スポーツ、学業、両面において、重要なのは本番で能力を最大限発揮することです。どの競技にも共通することは、フォーム(姿勢)作りが基礎基本となり、同じ動作を繰り返してできるようにトレーニングを積むことです。

しかし、大切な場面でミスをしたり、思った通りの成果に結びつかない事も多々あります。スポーツ界はその原因を、本人の努力面、技術面、メンタル面を理由付けするのですが、一方、能力を発揮できない環境であったり、習慣に着目することはほとんどないのが現状です。

この4年間でオリンピック選手40名以上が、感覚刺激を活用する『FSEM』というメソッドを取り入れています。

FSEMを取り入れたオリンピック選手の中には、競泳において日本新記録を更新したなどの多くの事例があります。

今回はその中で、『学生』を対象にスポーツや学業の分野で、環境と習慣を整えることについて、実践した事例報告を中心に、神経学に関わる方々に専門的な研究に繋げてもらいたいと考えています。

サポートしている公立の小学校では、3年前から姿勢作りの為に行うルーティンを『ベル席準備運動』として授業開始前に全校生徒に習慣化し、また、自分に合う色を見つけ『勝ち色鉛筆』を提供しながら、環境を整えていくことを実施し、学力テストの点数がアベレージで20点上がりました。

公立高校の簿記部に、合う色と合わない色によって30秒の計算問題の回答数を比較すると、アベレージで2問以上の差が出ました。

私立の高校の女子水泳部がインターハイ優勝した時には、個人の『合う味』の団子をレース前に食べてもらいました。

このように感覚刺激が個人のパフォーマンスに大きく影響する事例が増えていく中、危惧していることは人の感覚はどんどんと失われつつあると言われていることです。

子供の体力が年々衰えていることも顕著に現れ出しています。

感覚を育て、磨くこと。

ごく当たり前のことが出来ていない。

むしろ今やなくてはならないのは、感覚を取り戻すことなのかもしれません。人が自分の感覚を取り戻していくと、今まで限界だと思っていたハードルがぐっと低くなっていきます。

『本当のあなたは、もっとすごい。』

これが私共のメインテーマです。

子供も大人も老人も。

どのタイミングでも、自分の可能性を感じることができる。それを具現化すべく今後も活動を進めていこうと考えています。

【略歴】

1994年 札幌社会体育専門学校 社会体育学部卒業
1994年~2017年 イトマンスイミングスクール

【実績】

グループ内優秀コーチ受賞 4回(2009年~2012年)
グループ内最優秀コーチ受賞(2012年)
グループ内優秀スクール受賞 8回(2009年~2016年)
日本水泳連盟ナショナル合宿コーチ3回(2008年~2010年)
日本水泳連盟ジュニア日本代表 海外遠征帯同(2010年)
国体北海道チームスタッフ3回(2010年~2012年)
国体東京チームスタッフ ※優勝 (2014年)

2017年 HAS株式会社執行役員

日本味感学協会理事

2018年 紋別南丘小学校学習環境習慣アドバイザー

法政大学水泳部サポート

2019年 私立日大藤沢高校水泳部サポート ※インターハイ 女子優勝、男子準優勝

歴史セッション

歴史セッション

公募 Jp

5月21日(金) 14:40 ~ 16:40

第02会場(国立京都国際会館 1F Annex Hall 1 (別館))

こんなにも面白い神経学の歴史

座長：廣瀬源二郎 浅ノ川総合病院脳神経センター脳神経内科
山脇 健盛 広島通信病院内科

＜ねらい＞

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、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。

第60回学術大会の教育コースで、「神経診察の歴史を学んで診察してみよう」という企画が採用され、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。

第61回学術大会でも「こんなにも面白い神経学の歴史」というタイトルで教育コースに応募したところ、シンポジウムの一つとして「歴史セッション」という形で行わせていただいた。ハイブリッド開催で狭めの会場とは言え、満席となり、大変好評のうちに終えることができた。

第62回学術大会では、同じメンバーで、これまた大変興味深い続編とも言うべき話が聞けることとなった。これを機会にさらに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ってもらえれば、存外の喜びである。

HS-1 神経科学新発見の priority -Broca vs Dax とAlzheimer vs Oskar Fischer-



○廣瀬源二郎

浅ノ川総合病院 脳神経内科

1) Paul Broca と Marc Dax

Brocaはドルドーニュ川右岸ラスコー洞窟に近い小さな町出身の外科医で、解剖学とラスコーに近いことから人類学にも興味を持っていた。言語中枢研究のきっかけは自身創設の人類学会で脳機能局在論が1861年頃から頭頂、Gall学派局在説支持のBouillaud, Auburtinらの講演から局在説に共鳴。偶々入院した51歳と84歳の両患者が言語理解はできるも発語不能、全ゆる問ひかけに単一音節しか話せない言語障害に興味を持ち、両患者の剖検脳所見から左第3前頭回病変が失語症責任病巣として1865年人類学会誌に「構音言語機能の座について」を発表。一方Gustav Dax医師は父Marc DaxがBrocaより25年前の1836年に「思考の記号忘却を同時に生ずる左半球病変」なる論文をモンペリエで報告したとpriorityに言及、父の報告と自身論文から成る論文をBroca関係の医学アカデミーに投稿。ただ実証がつかめず2年後論文は発刊。Brocaが最初に構音言語機能の座を剖検脳で示した業績は誰もが認め、その以前に左半球の言語中枢局在を推論したM.DaxもGall, Bouillaud, Auburtinらと共に脳機能局在論に大いに貢献したとするのが妥当。

2) Alois Alzheimer と Oskar Fischer

Alzheimer病は冠名用語となった約100年後から反論が出始めた。AlzheimerはWürzburg近郊出身の精神科医。博士号を取得後Frankfurt大学でNisslから病理を学び、München大Kraepelinの招聘で1903年Münchenに移った。フランクフルトで1901年に診た51歳主婦が嫉妬妄想と痴呆からなる特異な疾患と考えMünchen移籍後も連絡し、4年半後剖検脳を得て「大脳皮質の特異で重篤な疾患」としてタイトルのみ1906年11月4日に発表、短報には不適切とされた。1907年に老人斑、tanglesと後に呼ばれる病理所見を図示なしで発刊し1911年に初めて顕微鏡病理スケッチを発表。一方プラハ大精神科Pick教授門下のユダヤ人精神科医Fischerは、1907年16例の老人性痴呆脳皮質をBielschowsky染色し12例でneuritic plaqueを発見、顕微鏡病理スケッチを発表。さらに1910年には275剖検脳の包括的病理所見を発刊、58例に神経変性病理解像を見つけtangle病理所見をスケッチ付きで発刊、また1912年老人性痴呆神経病理を詳細報告した。KraepelinはライバルPickを意識しpriorityを得るため1910年自身編集「Psychiatrie」に冠名用語「Alzheimer's disease」を掲載したが「Alzheimer-Fischer disease かFischer's disease」と呼びたい。

【略歴】

昭和41年	京都府立医科大学卒業
昭和41年	米国空軍病院(立川)内科インターン
昭和42年	米国空軍病院(立川)内科レジデント
昭和43年	ヴァージニア大学医学部神経学レジデント
昭和45年	同上チーフレジデント
昭和46年	ハーバード大学医学部神経学研究員(臨床フェロー)
昭和48年	金沢医科大学内科学講師、(神経内科主任)
昭和49年	金沢医科大学内科学助教授、(神経内科主任)
昭和61年	金沢医科大学神経内科学教授
平成5年	米国神経学会フェロー(FANA)
平成17年	金沢医科大学退職・名誉教授
平成17年	医療法人社団浅ノ川 浅ノ川総合病院常勤顧問
	日本神経学会、てんかん学会、脳卒中学会認定専門医
	日本神経学会、神経治療学会、末梢神経学会名誉会員

21日

歴史セッション

歴史セッション

公募 Jp

5月21日(金) 14:40 ~ 16:40

第02会場(国立京都国際会館 1F Annex Hall 1 (別館))

HS-2 玄白、一葉、そしてショパン

○岩田 誠

メディカルクリニック柿の木坂 神経内科



歴史に名を遺すような著名人には片頭痛患者が少なくないが、その診断を確定するために、医者に残した診療記録を参考にできることは少ない。多くの場合は、それらの著名人の残した作品や日記、あるいは自らの状況を知らせた手紙、更には、家族や友人などの周辺にいた人物が述べた回顧録のようなものから、彼らの片頭痛に迫っていくしかないことが多い。今回は、片頭痛患者であったのではないかと診断できる三人の著名な人物、すなわち、わが国に西洋医学を導入した杉田玄白、明治時代の庶民社会を描き出した女流作家の樋口一葉、そして、ピアノ音楽に革新的な表現を与えたショパンにつき、彼らが片頭痛患者であったと考える根拠について考察してみたい。

【略歴】

1967年東京大学卒。仏、米に留学。1994年東京女子医科大学神経内科主任教授、2004年同医学部長。2008年同定年退職し、名誉教授。2009年よりメディカルクリニック柿の木坂院長。中山賞、仏日医学会賞、毎日出版文化賞、時実利彦記念賞特別賞を受賞。日本神経学会、日本自律神経学会、日本神経心理学会、日本高次脳機能障害学会、日本認知症学会、日本頭痛学会各名誉会員。日本内科学会功労会員。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会員。日仏医学会名誉会長。音楽医療研究会名誉会長。

HS-3 ヒステリー：精神医学と神経学の谷間

○福武 敏夫

亀田メディカルセンター 脳神経内科



・神経学の祖Charcot (1825-93) はパリのサルペトリエール病院において多発性硬化症や筋萎縮性側索硬化症などの基本的研究を終えた後に、1870年頃ヒステリーに出遭った。1885年頃には鉄道事故などによる外傷性ヒステリーを研究した。彼は精神医学の学会に属さず、神経学研究の先にヒステリーを見据えていた。

・Charcotの多くの弟子の中で、第一の高弟Richerは解剖学的才能を用いて、ヒステリーの異常姿勢や運動の描画を残した。第二の弟子Babinskiはヒステリーと器質的疾患を鑑別するための足指徴候を発見したが、Charcotのヒステリー理論の代りに唱えた「ピチアシズム」は途絶えてしまった。第三の弟子Freudは半年足らずCharcotの下で学んだ時にヒステリーに遭遇し、精神分析の開祖になった。

・その後、ヒステリー研究は主に欧州の精神医学領域で発展した(Kretschmer, 1924など)が、「魂なき神経学」と「身体なき精神医学」とが分離したままであった(Oliver Sacks, 1985)。本邦では、最初の「神経学会」(1902)を作った精神科の呉秀三(Kretschmerに学ぶ)も内科医の三浦謹之助(Charcotに学ぶ)もヒステリー(歇私的里)を論じ、症例を記載したが、両科の間は最近までやはり分離していた。

・21世紀になって、欧米ではFisherによる提言(2003)やBogousslavskyなどの活動(2014)による神経学からのアプローチ、さらにKanaanらによる精神科医と脳神経内科医のヒステリーへの態度の比較研究がなされるようになった(2009~2020)。

・本講演では、ヒステリーに関する2つの学問の谷間が、神経機能画像研究やカタトニア・擬死との対比研究、診察学の発展(園生ら)などにより埋められようとしてきている現代までを振り返り、今後の神経学の1つの地平を展望したい。なお、「ヒステリー」は女性差別として忌避されるようになっていく。しかし、例えば「劣性遺伝」における「おと(劣)」が忌避されるならば、それに語源をもつ「おとうと」や「おとめ/おとひめ」は一体どうするのかと考える立場から、本講演では歴史的意義をもつ「ヒステリー」を一貫して用いる。

【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)に入局
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
著書：脊髄臨床神経学ノート(三輪書店、2014)；神経症状の診かた・考えかた—General Neurologyのすゝめ—、第2版(医学書院、2017；2020に韓国語訳)；Cerebral Autosomal-Recessive Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CARASIL), In: Caplan L, Biller J (ed), Uncommon Causes of Stroke, 3rd ed, Cambridge University Press, 2018, 134-9
最近の主な総説：辺縁系の機能と症候(神経内科、2013)；神経学と精神医学の境界を再度超える(神経内科、2013)；ヒステリーの歴史と概念(神経内科、2017)「不随意運動」から「運動異常症」へ(Brain Nerve, 2017)；神経症候学はAIを呑み込んで進化する(Clin Neurol, 2020)；脊髄小脳路の症候学(脊髄脊髄、2020)；平山病の病態機序に関する新しい仮説—免疫異常に由来する頸部後部硬膜の椎弓への固定不全による—(Brain Nerve, 2020)

HS-4 川原病. 黎明期の研究史



○高橋 昭

川原病. 黎明期の研究史

Babinsky 徴候はパリ生物学会での講演要旨が原著である。僅か28行の記載でありながらその診断学的意義は高く、現在は感銘徴候として広い評価を得ている。Alzheimer病はドイツの一地方会の講演記録が原著であり、その後冠名の疾患単位として燦然と輝いている。神経学領域では、ほれに類した業績は少ない。

1. 川原病の原著(1897)

愛知医校(名古屋大学医学部の前身校)一等教諭川原汎は1897年、『愛知醫學雑誌』に進行性球麻痺の兄弟例を記載、過去に記載がない疾患であるとした。

2. 瀧川晃一による進行性球麻痺の家系報告(1953)

瀧川は川原の記載を引用し、臨床遺伝学的に本症を伴性潜性遺伝であることを報告した。本論文は『遺伝学雑誌』という生物学系誌であったためか医学関係者の眼に触れる機会が乏しかった。英文の抄録付、本報告例には女性化乳房を有した症例の記載がある。

3. 村上氏廣による神経疫学調査報告(1957)

村上らは広範な各種遺伝性神経筋疾患の臨床疫学的調査を行い、川原、瀧川の症例を含む家系の臨床特徴を日本精神神経学会の特別号として英文で報告した。

4. 山本耕平らによる非運動ニューロン障害の報告(1975)

本症には女性化乳房、腓腹神経病変、糖尿病、など広範な非運動ニューロン症候を合併する4ことが多く、これらは偶然的の併存ではなく、本症が全身病である可能性を強調された。当時本症はKugelberg-Welander syndromeの名称で報告されたためか、引用されることが少ない。

5. 向井らの臨床的および神経病理学的研究

日本最初の剖検例は向井ら(1981)により報告された。本例では錐体路の変性が見られないこと、頸髄薄束に脱髄が、また睾丸の精細管Leydig細胞にも変性があることが記載された。さらに向井ら(1984)は本症25例について内分泌学的検討を行い、男性性腺機能不全があるにもかかわらず血中と尿中のテストステロンは低下していることを報告、病態として受容体異常を推定した。本論文は病態研究上、特記すべきものである。

6. 祖父江らによる臨床病理学的研究(1989)

本研究では、中枢神経病変は延髄と脊髄の下位運動ニューロンの変性が主病変であるが、錐体路、中間質外側部核、Onuf核は保存されており、一方薄束、末梢神経にも変性像がみられることを記載した。

結語: 本症は単なる運動ニューロン疾患ではなく全身性疾患として再検討し、疾患単位が再考される必要がある。

【略歴】

1955 名古屋大学医学部医学科卒
1960 名古屋大学大学院医学研究科内科系内科学(第一内科学)単位取得、医学博士
1968 名古屋大学助手 (内科学第一講座)
1978 愛知医科大学教授 (内科学第四内科)
1985 名古屋大学教授 (附属病院神経内科)
1989 名古屋大学医学部附属病院院長 併任
1991 名古屋大学教授 (医学部神経内科学講座)
1993 名古屋大学停年退職 名古屋大学名誉教授 公立学校共済組合東海中央病院院長
2000 東海中央病院 定年退職 名誉院長
2001~ 愛知医科大学客員教授
学会
日本神経学会, 日本自律神経学会, 日本神経治療学会, 日本顔面神経学会: 名誉会員
日本内科学会, 日本医史学会: 功労会員

新ガイドライン

新ガイドライン 01

配信 Jp

5月21日(金) 8:00 ~ 9:00

第01会場(国立京都国際会館 1F Main Hall)

ガイドラインから発展する筋強直性ジストロフィー診療

座長：松村 剛 独立行政法人国立病院機構大阪刀根山医療センター脳神経内科
高橋 正紀 大阪大学大学院医学系研究科生体病態情報科学講座 臨床神経生理学

〈ねらい〉

筋強直性ジストロフィーは、骨格筋に加え全身の諸臓器に障害を来す多臓器疾患です。中枢神経障害も伴うため、症状の自覚・訴えが乏しく、適切な医療管理の導入・維持が困難で、デュシェンヌ型筋ジストロフィーなどと比べて生命予後の改善が乏しいのが実情です。新規治療薬の開発も進みつつありますが、標準的医療の実践は、治療開発の上でも重要な課題です。エビデンスの乏しい領域ですが、ガイドラインの発行により、神経内科を核とした集学的医療の構築が進むこと、ガイドライン作成過程で明らかとなった課題について共同して取り組むことで医療レベルの向上と新たなエビデンス構築につながることを期待しています。本シンポジウムでは、ガイドライン発刊前の医療実態、合併症管理などに焦点を当て、現状の問題点や解決に向けての方向性を共有できる機会にしたいと考えます。

G-01-1 筋強直性ジストロフィーの医療的課題—呼吸ケアを中心に



○久留 聡
鈴鹿病院 脳神経内科

筋強直性ジストロフィーは、多臓器にわたる障害をきたす疾患である。根本治療やdisease modifying therapyは未だ開発途上であり、現時点では丁寧な全身管理を行うことにより少しでも機能予後、生命予後を改善させることが目標である。呼吸関連死は本症の死因の第一位であり、呼吸ケアは診療を行う上で極めて重要である。しかしながら、同じ筋ジストロフィーであるDuchenne型では人工呼吸管理を行うことによって明らかに生命予後が改善することが示されているのに対し、本症では必ずしも人工呼吸療法の効果は明らかではない。効果が得られにくい原因として、自覚症状に乏しく治療の開始が遅れがちであること、独特の性格傾向がありNIVのコンプライアンスが良くないこと、呼吸筋筋力低下によるⅡ型呼吸不全に加えて呼吸調節の異常が認められること、高率に嚥下障害をきたし誤嚥のリスクが高いことなどが挙げられる。呼吸管理を成功させるためには、このような本症の呼吸障害の特徴を熟知し、その上で具体的な治療戦略を考えていく必要がある。

最初に診断がなされてから、医療ニーズが高くなって定期的な通院や長期入院を要する状態になるまでの医療空白期間の長い患者が少なくない。自覚症状に乏しいことや進行性の疾患であることを鑑みると、初期からの継続的な対応こそが重要である。患者および家族に対しては、まず本症の特徴や経過を十分に説明し、定期的なフォローアップの必要性を理解してもらうことが第一歩となる。また、実際に治療を進めていく上においては、医師、看護師、理学療法士、臨床工学技士など多職種、多診療科の連携が極めて重要であるが、それぞれの職種が本疾患について十分な知識を持つことが望ましい。その意味で、この度上梓された「筋強直性ジストロフィー診療ガイドライン2020」は有用である。

ガイドライン作成にあたってシステマチックレビューを実施したが、本症の呼吸管理に関するエビデンスは限定的であり、他の神経筋疾患での方法論を参考とし、さらにエキスパートオピニオンを加えることとなった。次回の改訂までに研究を進展させ確実なエビデンスに基づいて検討ができるようにしていきたいと考える。

【略歴】

1990-92年 社会保険中京病院で研修
1993-96年 社会保険中京病院
1996年 国立療養所中部病院
1997年 国立療養所鈴鹿病院
2002年 国立療養所鈴鹿病院神経内科医長
2005年 国立病院機構鈴鹿病院神経内科部長
2013年 国立病院機構鈴鹿病院臨床研究部長
2017年 国立病院機構鈴鹿病院院長

21日

新ガイドライン

G-01-2 筋強直性ジストロフィーの心障害とエビデンスの充実



○伊藤 英樹¹、久松 隆史²、
田村 拓久³、瀬川 和彦⁴、
高橋 俊明⁵、高田 博仁⁶、久留 聡⁷、
和田 千鶴⁸、鈴木 幹也³、諏訪園秀吾⁹、
佐々木真吾¹⁰、奥村 謙¹¹、堀江 稔¹²、
高橋 正紀¹³、松村 剛¹⁴

¹広島大学病院 医療安全管理部、²岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 公衆衛生学分野、³国立病院機構 東埼玉病院 神経内科、⁴国立精神・神経医療研究センター 循環器科、⁵国立病院機構 仙台西多賀病院 脳神経内科、⁶国立病院機構 青森病院 脳神経内科、⁷国立病院機構 鈴鹿病院、⁸国立病院機構 あきた病院 脳神経内科、⁹国立病院機構 沖縄病院 脳・神経・筋疾患研究センター、¹⁰弘前大学大学院医学研究科 循環器腎臓内科、¹¹済生会熊本病院 心臓血管センター 循環器内科、¹²滋賀医科大学 循環器内科、¹³大阪大学大学院医学系研究科 保健学専攻機能診断科学講座 臨床神経生理学、¹⁴国立病院機構 大阪刀根山医療センター 脳神経内科

筋強直性ジストロフィーの生命予後を規定する要因の一つは心障害のケアである。国外からの報告をもとにして策定された「筋強直性ジストロフィー診療ガイドライン2020」の診療指針が、国内の筋強直性ジストロフィー患者の臨床データに即していることが重要である。国内9施設から登録された506症例の筋強直性ジストロフィー1型 (>50 CTGリピートかつ15歳以上)の後方視的な解析結果は、新ガイドラインの指針が国内患者の臨床データに追いついていることを示していた。心電図のPR間隔 ≥ 240 msあるいはQRS幅 ≥ 120 msは高度あるいは完全房室ブロックを主とする徐脈性不整脈の出現やペースメカ治療に有意に関連していた。また多変量解析の結果、PR間隔 ≥ 240 msあるいはQRS幅 ≥ 120 msの心電図所見は、徐脈性不整脈、ペースメカ治療、心室頻拍の出現を合わせた複合的心障害とそれぞれハザード比2.79 (95%信頼区間, 1.09-7.49) と9.41 (95%信頼区間, 2.62-33.77) と有意に関連を認めた。伝導障害の所見は心室頻拍の出現にも関連しており、デバイスの選択はリスクとベネフィットを鑑みて決定する必要があると考えられた。一方で伝導障害を有することは突然死とは関連がなく、国外からの既知の報告と一致しない結果であった。筋強直性ジストロフィー1型の突然死は心障害のみならず多彩な要因が背景にあることを物語っており、包括的な患者ケア・サポートが必要といえる。日本でのペースメカ治療率は3%と米国 (10%) あるいは仏国 (20%) と比較し低率であるものの、突然死率は3国間で差は認めなかったことから、筋強直性ジストロフィー患者に対する全身管理、あるいは日本の医療体制は国外と比べて行き届いていることが窺い知ることができる。筋強直性ジストロフィー患者では心房細動あるいは心房粗動の有病率が高いことが報告されているが、国内9施設から得られた心電図データにおいても同様の見解であり、伝導障害を有する症例やNaチャンネル遮断薬で心電図所見の増悪を認めるブルガダ心電図の頻度が高いことを考慮すると、心房細動と心房粗動のリズムコントロールにNaチャンネル遮断薬よりカテーテルアブレーションが推奨されていることには必然性があるといえるであろう。

【略歴】

学歴：
1996年3月 金沢大学医学部 卒業
2002年2月 金沢大学大学院医学研究科 医学博士
職歴：
1996年4月 金沢大学医学部付属病院 第二内科
2000年4月 金沢循環器病院 循環器科
2004年4月 石川県立中央病院 循環器内科 医長
2007年4月 滋賀医科大学 呼吸循環器内科 助教
2011年2月 パリ第6大学医学部に留学
2012年7月 滋賀医科大学 呼吸循環器内科 学内講師
2016年7月 滋賀医科大学 医療安全管理部 講師
2017年7月 滋賀医科大学 医療安全管理部 准教授
2019年8月 広島大学病院 医療安全管理部 教授・部長
委員：
日本不整脈心電学会 評議員
日本医療安全学会 理事・代議員
国立大学病院長会議常設委員会 医療安全・質向上のための相互チェックに係るワーキンググループ委員
国立大学病院長会議常設委員会 特定機能病院間相互のピアレビューに係るワーキンググループ委員
専門医：
日本循環器学会 専門医
日本不整脈心電学会 専門医
日本内科学会 認定医・専門医

G-01-3 見落としてはいけない筋強直性ジストロフィーの合併症について



○小林 道雄

国立病院機構あきた病院 脳神経内科

筋強直性ジストロフィー (DM) は、筋症状だけでなく中枢神経症状、不整脈・心伝導障害、耐糖能異常、消化管機能異常などを伴う全身性疾患であることがよく知られている。この度、筋強直性ジストロフィー診療ガイドライン2020の作成委員会に参加させていただき、「その他合併症」として、(1) 腫瘍合併、(2) 眼科的合併症、(3) 耳鼻咽喉科的合併症について文献検索やレビューを行う機会があったので、その内容を中心に診療上注意すべき点や今後のリサーチクエストについてお話を。

(1) 腫瘍合併：近年DMの腫瘍合併について多くの論文がみられる。悪性腫瘍を合併する頻度は一般人口の約2倍、悪性腫瘍による死亡は一般人口の約2.5倍と報告されている。良性腫瘍では婦人科腫瘍や皮膚石灰化上皮種が多い。正しい情報提供に努め、がん検診の受診を勧めることが大切である。日本人でのデータは乏しいことが今後の課題である。

(2) 眼科的合併症：白内障、眼瞼下垂、閉瞼不全、眼球運動障害、網膜変性、低眼圧症などが知られている。患者は自分からは訴えないことも多く、積極的に眼科医に紹介しないと気づかれないことがある。3分の2の症例で視力低下が進行したとの報告があり、定期的な受診が望ましい。白内障に対する手術、眼球乾燥に対する点眼薬は症状改善が期待されるので治療をすすめる。眼瞼下垂も手術で症状改善の可能性があるが、角膜障害の報告が多く、慎重に適応を考慮する必要がある。白内障や視力低下があるとQOLスコアが低いとの報告もあり、適切な眼科合併症の治療はQOLの改善に寄与すると考えられる。

(3) 耳鼻咽喉科的合併症：成人患者では高率に感音性難聴を合併する。先天性患者では中耳炎が多いことが知られている。患者本人から訴えないことが多く、発達・学習障害への影響もあることから定期的な耳鼻咽喉科受診を考慮する。その他、副鼻腔炎、拡張性副鼻腔、軟口蓋咽頭機能不全、唾液腺腫瘍などの報告があるが文献が少なく、これらの合併頻度や適切な治療については今後の研究課題である。

今回発刊された、筋強直性ジストロフィーガイドライン2020がみなさまに活用されて、上記のような合併症にもケアが行き届き、DM患者の予後やQOLが改善することが期待される。

【略歴】

1998年 秋田大学医学部卒業
1998年 秋田大学医学部附属病院第一内科および関連病院で研修
2005年 秋田大学大学院医学研究科卒業 (医学博士)
2005年 国立病院機構あきた病院神経内科
2008年 国立病院機構あきた病院神経内科医長
2010年 国立病院機構あきた病院神経内科部長～現在に至る

G-01-4 筋強直性ジストロフィー
の先天型と遺伝

○石垣 景子

東京女子医科大学医学部 小児科

筋強直性ジストロフィー (Myotonic Dystrophy:DM) の先天型 (Congenital DM: CDM) は、出生時より症状が認められる最重症型で成人型と異なる臨床症状を示し、特有の病態が基盤にあることが報告されている。出生時より、全身筋緊張低下、筋力低下、哺乳障害を呈し、呼吸障害を初めとした数々の合併症のため、新生時期の死亡率は16~40%と高いが、新生児期を乗り越えると、その後は発達に伴って症状改善する。CDMは、DM1のみに報告され、DM2での報告例はない。母親の流産歴が多く、乳児期に死亡する未診断例も多いことから、罹患率は報告よりも高い可能性がある。CDMは、95%が母親からの遺伝であるが、父親からの遺伝例も報告されており、典型的な臨床型の親よりも、CDM児のCTG反復配列数が大きく表現促進を示す。成人型と比較し、CTG反復配列数は1000回以上と著しく増加しており、DNAのCpG部位の過剰メチル化が特に骨格筋で生じていることが報告されている。筋病理ではほとんど壊死再生所見はなく、発生の種々の段階で成熟停止の所見が認められ、筋衛星細胞や筋管細胞の存在、著明に細い筋線維径、タイプ2C線維の増加などが認められる。CDMの骨格筋症状は出生時が最も症状が強く、発達とともに徐々に改善する。筋強直現象は、乳幼児期には認められず、筋電図上でも通常3~5歳頃まで明らかでない。知的障害の合併が多く、重度であることも特徴の一つで平均IQは70未満である。CDMは、出生時に重度な呼吸障害を示すことから、周産期脳障害を合併し、さらに複雑で重篤な病態となりうる。このため、羊水過多や切迫早産などCDM児が疑われる出産の場合は、新生児科医の立ち合いなど十分な準備をして出産に臨むことが望ましい。また、既診断の女性患者が挙児を考える際には、無症候でもCDM児を出産する可能性があることから、妊娠前に心理社会的な支援が可能な施設で、患者の理解度にあわせた遺伝カウンセリングを行い、計画的な妊娠出産を支援する必要がある。出生前診断、着床前診断は生命の選択に関わる重要な倫理的課題を含み、慎重な対応を要する。男性患者においては、女性と比較し、CDMを生じる可能性が低いため、一般的には出生前診断の対象とはされていないが、現状と則しているか今後検討が必要である。

【略歴】

1998年3月	東京女子医科大学医学部卒業
同年 4月	東京女子医科大学医学部大学院博士課程入学、同大学小児科入局
2000~2001年	仏Université Paris VI, INSERM, Institut de Myologieへ留学 (Research fellow).
2002年3月	東京女子医科大学医学部大学院博士課程修了、学位取得
同年 4月	東京女子医科大学医学部小児科 助手(助教)
2010年	英University College London, Dubowitz Neuromuscular Center 仏Université Paris VI, INSERM, Institut de Myologieへ留学
2011年2月	東京女子医科大学医学部小児科 講師
2019年4月	同 准教授 現在に至る

プリオン病感染予防ガイドライン

座長：水澤 英洋 国立精神・神経医療研究センター
黒岩 義之 帝京大学医学部附属溝口病院脳卒中センター

＜ねらい＞

プリオン病はタンパク質のみからなる感染因子TSEプリオンによって惹起される神経変性疾患である。プリオンは通常の滅菌法では不活性化されないため特別の処置が必要である。一方、プリオンに暴露されない日常診療では感染の心配は無い。最近、アルツハイマー病などの原因タンパク質もプリオンの性質を持つことが注目されている。本シンポジウムでは2020年に新しくなったプリオン病感染予防ガイドラインに沿って、プリオンに有効な滅菌法、日常診療での注意点、アルツハイマー病などでの感染予防について理解を深める。

G-02-1 プリオンを不活性化する滅菌法

○上寺 祐之

東京大学医学部附属病院手術部



プリオン病の原因であるプリオンは、通常の消毒・滅菌法に対して強い抵抗性を示す。しかも、現時点ではプリオン病の有無を100%確実に術前診断できる簡便かつ実用的な方法は存在しない。そのため、術後に始めてプリオン病に気付くこともあり得る。その間、この患者に使用した手術器械は、既に他の患者に使用されていたということもあり得る。したがって、術前にプリオン病を見逃さないとともに、『手術器械の再生処理方法の原則』に『プリオン不活性化をめざした洗浄・滅菌条件』を採用することは重要である。

プリオン不活性化の主な内容は、

- (1) 十分な洗浄により器械に付着したプリオンを除去する。
- (2) ウォッシャーディスインフェクター (washer-disinfectors: WDs) を用いて高温アルカリ洗浄を行う。プリオンの化学的性質を変化させて感染力を低下させることができる (destabilization effects)。
- (3) 手術器械には可及的にWDsによる高温アルカリ洗浄を行なう。
- (4) 耐熱性の手術器械には、真空脱気プレバキューム高圧蒸気滅菌器(オートクレーブ)を用いる。
- (5) 非耐熱性の手術器械には、適切な洗浄液で十分な洗浄を行った後に、過酸化水素低温ガスプラズマ滅菌を行う。

WDsで高温アルカリ洗浄しオートクレーブを行なうことは『手術器械の再生処理方法の原則』であるとともに、プリオン不活性化にも有効である。ただし、WDsや滅菌器が意図した性能を発揮することを体系的に証明するバリデーションを行わなければならない。

現時点において、プリオン不活性化の効果がマウスやハムスターを用いる *in vivo* 法を用いて確認されている実用的な方法としては以下の方法がある。

- (1) WDsによるアルカリ洗浄 + 真空脱気プレバキューム高圧蒸気滅菌134℃、8～10分間。
- (2) 適切な洗浄剤による十分な洗浄 + 真空脱気プレバキューム高圧蒸気滅菌134℃、18分間。
- (3) アルカリ洗浄 (洗浄剤の濃度、洗浄温度等はメーカーの指示に従う) + 過酸化水素低温ガスプラズマ滅菌 (滅菌器の機種ごとにプリオン不活性化の効果が確認されている滅菌プログラムを使用する)。

本講演においては手術器械に関するプリオン対策を紹介したい。

【略歴】

1979年 3月 東京大学医学部医学科卒業
1979年 5月 医籍登録、東京大学第二外科
1988年 3月 医学博士(東京大学)
1997年11月 東京大学医学部附属病院 手術部 助手
(1997年11月～2003年2月 医局長)
2004年 8月 東京大学 特任講師(病院)
2005年 7月 東京大学大学院研究科
医療環境管理学 特任准教授
2011年 2月 東京大学大学院研究科
総合滅菌システム管理学 特任准教授
2014年 2月 東大病院 手術部 特任研究員
2015年 4月 東大病院 手術部 登録診療員(特任研究員)
2020年 4月 東大病院 手術部 届出研究員(特任研究員)
現在に至る。

2013年 7月より、東京医療保健大学 大学院
医療保健学研究科 教授(非常勤)。

新ガイドライン 02

配信 Jp

5月22日(土) 8:00 ~ 9:00

第01会場(国立京都国際会館 1F Main Hall)

G-02-2 日常診療と剖検における
プリオン病の感染予防

○佐野 輝典

国立精神・神経医療研究センター病院 臨床検査部

プリオン病感染予防の観点から、日常診療と剖検時の注意点を述べる。

プリオン病は神経難病であり重度の看護・介護を要す。また、確定診断には剖検(病理解剖)が必要な疾患であり、感染予防に正確な知識が必要である。感染予防に特化したガイドライン「プリオン病感染予防ガイドライン」は2020年に改訂版が出され、「プリオン病の剖検マニュアル」も附されている。基本的にガイドラインに従って対応することが重要である。

プリオン病のプリオン(prion)とは、蛋白性感染粒子(proteinaceous infectious particle)を意味する。感染因子であるプリオンは、ウイルスや細菌など病原微生物とは異なる性質を持つことを理解する必要がある。

日常診療、看護、介護では、標準予防策がなされていれば感染する可能性は極めて低い。感染性が高い組織は主に中枢神経組織であり、通常は接触しないからである。プリオン病の罹患を理由に、患者に十分な医療が提供されなかったり、患者や家族が不利益を受けることがないような配慮が必要となる。

剖検時には、剖検操作で剖検室を汚染しないような前準備が必要である。剖検後の器具や剖検室の消毒に関して、通常のウイルスや細菌などの病原微生物で用いられる一般的な滅菌・消毒法ではプリオンを不活性化させることはできない。剖検後の器具は可能な範囲で廃棄し、剖検室や廃棄できない器具の消毒には次亜塩素酸ナトリウム溶液を用いる。これは薬品や家庭用漂白剤として市販されているもので準備は容易である。これらに気を付ければプリオン病の剖検は可能であると考えられる。しかし、困難な場合は、当施設に御連絡頂ければ、剖検可能な病院に剖検を依頼することや医師が出張して剖検させて頂くことも可能である。病理標本作製・診断、凍結脳からのウェスタンブロット解析、遺伝子解析を行って診断するとともに、凍結脳を保存して将来的な研究に役立てることができる。

プリオン病の感染予防の方法を知って頂くことが、プリオン病の日常診療、剖検を円滑に行い、プリオン病の診断、病態解明、治療法開発につながることを期待する。

【略歴】

2006年3月 横浜市立大学医学部医学科卒業
2006年4月 茅ヶ崎徳洲会総合病院(現 湘南藤沢徳洲会総合病院)入職
(2009年6月-11月 田附興風会北野病院神経内科にて研修)
2011年4月 国立精神・神経医療研究センター病院神経内科入職
2014年4月 国立精神・神経医療研究センター病院臨床検査部入職
現在に至る

G-02-3 アルツハイマー病やパー
キンソン病の感染予防○坂井 健二、濱口 毅、
山田 正仁

金沢大学大学院脳老化・神経病態学(脳神経内科学)

アルツハイマー病(AD)やパーキンソン病(PD)は異常蛋白が細胞外や細胞内に蓄積することで生じる神経変性疾患である。ADではamyloid β 蛋白($A\beta$)が細胞外に沈着し、過剰にリン酸化されたtau蛋白が細胞内に蓄積して神経細胞死が生じると考えられている。一方、PDで見られるLewy小体の主要構成成分は α -synucleinであり、神経細胞内や神経突起内に過剰にリン酸化された α -synucleinが観察される。これまでの動物実験において、 $A\beta$ やtau蛋白、 α -synucleinの個体間伝達に関するエビデンスが積みあげられている。

遺伝子改変ADモデルマウスやAD患者の脳ホモジネートを若年の遺伝子改変ADモデルマウスの脳内などに投与することで、通常では $A\beta$ の沈着が始まらない月齢で $A\beta$ の沈着が観察されている。また、医源性プリオン病の剖検脳を用いた研究で、ヒトの脳での $A\beta$ 沈着の個体間伝達の可能性が報告されている。Tau蛋白ではヒトのtau蛋白遺伝子を発現したマウスや野生型マウスで個体間伝達する事が報告されているが、ヒトによる検討でtau蛋白が個体間伝達したとの報告はない。

α -synucleinの個体間伝達について、胎児のドーパミン神経細胞を移植されたPD患者の剖検脳で、移植された胎児神経細胞内に α -synucleinが蓄積していることが報告されている。また、 α -synucleinの過剰発現マウスや野生型マウスを用いた研究で、 α -synucleinが個体間伝達する事が報告されている。

以上の様に異常蛋白が個体間で伝達している可能性はあるものの、外科手術などの医療行為なども含め、ADやPDが個体間で伝達しているとのエビデンスはない。

ヒトにおいて $A\beta$ や α -synucleinの個体間伝達を予防する不活化法として確立したものはない。ただし、動物実験において70%蟻酸による1時間の処理などによって $A\beta$ の個体間伝達が軽減した、 α -synucleinの個体間伝達は134°Cオートクレーブ20分間の処理で伝達が軽減されたとの報告がある。

ADやPDの個体間伝達の可能性やその予防法について、現時点の知見を報告する。

【略歴】

1999年 3月 金沢大学医学部医学科 卒業
2003年 4月 金沢大学大学院医学系研究科脳老化・神経病態学 入学
2004年 6月-2006年 3月 新潟大学脳研究所病理学分野 研究生
2007年 3月 金沢大学大学院医学系研究科脳老化・神経病態学 修了
2010年 4月 金沢大学附属病院神経内科 特任助教
2011年10月-2013年 9月 英国サウサンプトン大学臨床神経科学部門 客員研究員
2013年10月 金沢大学附属病院神経内科 助教
2020年 8月 金沢大学附属病院脳神経内科 講師

レクチャーマラソン

レクチャーマラソン 01

Jp

5月19日(水) 14:15～15:15

第03会場(国立京都国際会館 1F Annex Hall 2(別館))

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

19
日

LM-01-1

頭痛診療のコツ

坂井 文彦

埼玉精神神経センター内 / 埼玉国際頭痛センター



片頭痛のメカニズムに効く新しい予防薬が登場し、患者さんの辛い人生が大きく変わろうとしている。臨床医にとって正確な診断を行うことが先ず必要であるが、片頭痛の症状は複雑で診断困難なことが多い。

頭痛診療は問診が重要である。頭痛の症状は可視化が難しく、おまけに一次性頭痛だけでも92種類のタイプがあり多様である。外来を受診する慢性頭痛で多いのは片頭痛、緊張型頭痛、群発頭痛、薬物乱用頭痛であるが、これらの識別が医師・患者ともに容易ではない。診断にあたっては、問診による①頭痛の起こりかどと経過、②随伴症状の把握が必須であるが、触診による③圧痛点の確認も有用である。

慢性片頭痛の診断と治療には頭痛診療のコツが凝縮されている。

症例は45歳女性「20代より時々ひどい頭痛があったが、この1年で徐々に増え、毎日が片頭痛になった。頭痛は起床時に強いが一日中続く。毎日のように鎮痛薬を飲んでいる。最近、左の目の奥がえぐられるように痛むことが多く、じっとしてられない」。症例をシンプルに考えると、片頭痛と緊張型様頭痛とがあり、相乗的に頭痛頻度が増加。薬物過剰摂取による痛み調節系の不活性化のために痛みの増悪。さらに痛み調節低下により群発頭痛様(TAC)頭痛を併発したとなる。考えられる病態を一つずつ患者さんに分かってもらうことが必要である。

緊張型頭痛から始めると分かり易い。後頭部筋硬結・圧痛を確認し、自己マッサージと頭痛体操を指導する。片頭痛自己診断は3大徴候の①頭痛は動くとき辛い、②気分が悪い(吐き気)、③まぶしい(光過敏)を参考にしてもらう(ID migraine)。

頭痛ダイアリーで片頭痛の誘因探しを奨励すると服薬指導にも役立つ。誘因は月経、排卵、天候、ストレスからの解放、空腹、光など様々である。疑わしい誘因を患者さんとダイアリーで共有する。片頭痛の誘因・予兆(片頭痛の気配)を感じたら先ず吐き気止め(モサプリドやドンペリドン)を服用し、頭痛時に服用するトリプタン製剤の胃からの吸収を促進させる。鎮痛薬は頭痛の遷延を予防する(ボヤ対策)に有用と指導する。

セルフケアは誘因探しにはじまる。薬物乱用、ストレスの蓄積、光や雑踏をいかにコントロールするかがポイントである。現在の片頭痛治療・予防薬は頭痛のブロックが主体であり、片頭痛そのものを減らすためにはセルフケアが重要であること強調する。

【略歴】

昭和44年	慶應義塾大学医学部卒業	<会長>	第12回国際頭痛学会、第18回日本脳循環代謝学会総会、第49回日本神経学会総会、第26回日本神経治療学会総会
昭和51～53年	同・内科学教室に入局。神経内科、脳循環代謝の臨床と研究		
平成 9年11月	米国ペーラー大学神経内科留学		
平成22年11月～	北里大学医学部神経内科学教授	<主な著書>	ベッドサイドの神経の診かた(南山堂/共著)
平成28年 4月～	埼玉医科大学 客員教授、埼玉国際頭痛センター長		「片頭痛」からの卒業 (2018、講談社現代新書)
	国際頭痛学会GPAC世界頭痛医療向上会議)実行委員長		
<賞>	昭和53年および54年、米国頭痛学会Harold G. Wolff賞を受賞 令和元年9月国際頭痛学会Special Recognition Award 2019受賞		
<主な研究領域>	神経内科、頭痛、脳卒中、脳循環代謝		
<学会活動>	日本頭痛学会顧問(元理事長)、国際頭痛学会(元President、生涯名誉会員) 米国頭痛学会(元理事)、アジア頭痛学会(前代表)		

レクチャーマラソン

レクチャーマラソン 02

Jp

5月19日(水) 15:15 ~ 16:15

第03会場(国立京都国際会館 1F Annex Hall 2 (別館))

座長: 馬場 正之 青森県立中央病院脳神経内科

LM-02-1

神経筋疾患の臨床神経生理: 電気診断からその先へ

野寺 裕之

天理よろづ相談所病院 脳神経内科



末梢神経と骨格筋の生理学的評価に中心的な役割を占めてきたのは電気診断である。神経伝導検査と針筋電図はすでに成熟した検査技術のように思われるかもしれないが、現在でも以下のような重要な課題が残されている。

- (1) 神経伝導検査は電気刺激を伴うことから小児をはじめとした患者への施行が容易ではなく、より低侵襲に行える検査が望ましい。
- (2) 神経伝導速度は速度ヒストグラムで最大速度をもつ数本の線維から得られるデータであり、線維全体の伝導についての評価が容易ではない。
- (3) 電気生理検査の所見から病態メカニズムへの理解が容易でない場合がある。
- (4) 針筋電図検査の波形解釈が標準化されておらず、施設・流派ごとのばらつきが大きい。

これらの課題への解決策として、電気診断が中心であった神経筋疾患への臨床神経生理学にも新しい潮流が生まれている。

- (1) 電気診断は重要な機能評価法ではあるが、なぜ異常所見が生じるか直接答えることができないことがあり、解剖学的評価との組み合わせが病態把握に重要である。画像検査のうち、機器を筋電図室に持ち込むことが容易な超音波検査は電気診断との親和性が非常に高い。海外での主要なラボは電気診断と神経筋超音波検査の両方を行える体制となっており、電気診断での疑問がすぐに超音波検査で解決できる。例として、電気診断では鑑別が時に困難な慢性炎症性脱髄性多発神経炎(CIDP)と糖尿病性神経障害は神経エコーにて神経腫大が前者で著明なことから鑑別が可能となる。また、多発性筋炎は軽度な場合針筋電図で異常をとらえることが困難なことがあるが、筋エコーでは輝度亢進が広範に認められ、間質での炎症所見を捉えていると考えられる。
- (2) 電気を発生する神経組織からは微弱な磁場が発生するため、磁場の変化を検出することで末梢神経での活動電位の伝播が画像化できる。
- (3) 人工知能(AI)を用いることで、複合筋活動電位から数百本の運動単位の伝導速度それぞれを逆計算することが可能となった。また、針筋電図の波形診断もAIで行えるようになった。これらの試みから、評価及び診断への標準化が進むことが期待される。

【略歴】

平成5年 3月 京都大学医学部医学科卒業
 平成5年 4月 京都大学医学部附属病院研修医(神経内科)
 平成5年10月 北野病院研修医(内科・神経内科)
 平成7年 5月 インディアナ大学 神経内科研究員
 平成8年 7月 ボール記念病院 トランジショナルレジデント
 平成9年 7月 インディアナ大学 神経内科レジデント
 平成12年 7月 ロチェスター大学 神経筋-筋電図フェロー
 平成14年 7月 徳島大学病院神経内科・医員
 平成15年 4月 徳島大学病院神経内科・助教
 平成21年 4月 コーネル医科大学 末梢神経疾患フェロー
 平成22年 5月 ハーバード大学助教授(ベイスラエル・ディーコネス医療センター)
 平成24年 5月 徳島大学病院神経内科・医員
 平成24年 8月 徳島大学大学院医歯薬学研究部 臨床神経科学・講師
 平成31年 4月 金沢医科大学 医学部 神経内科学・准教授

レクチャーマラソン 03

Jp

5月20日(木) 8:00 ~ 8:45

第03会場(国立京都国際会館 1F Annex Hall 2 (別館))

座長: 楠 進 地域医療機能推進機構本部

20
日

LM-03-1

自己免疫性自律神経節障害update

中根 俊成

熊本大学病院 分子神経治療学寄附講座(脳神経内科)



特発性自律神経ニューロパチーとして分類されてきた急性汎自律神経異常症はギラン・バレー症候群と類似した病態機序が推測されてきた。しかし2000年に特発性自律神経ニューロパチー症例血清から抗自律神経節アセチルコリン受容体(gAChR)抗体が検出されることが報告され、これ以降、自己免疫性自律神経節障害(AAG)という新しい疾患概念として研究が進められてきた。AAGでは抗gAChR抗体が病原性自己抗体として病態の鍵となる役割を果たすことが確認されている。

われわれは2012年1月に抗gAChR抗体測定をスタートし、日本におけるAAG症例の臨床像に関する調査に努めてきた。そのなかでAAGの臨床経過、自律神経症状の障害パターン、自律神経系外の症候(中枢神経系障害、感覚障害、内分泌障害)や併存症(膠原病、腫瘍など)を有する症例、小児症例などheterogeneityを把握しつつある。また各種膠原病においては潜在的に抗gAChR抗体陽性症例が存在することもわかっており、こういった「多様性」が本症の診断のしにくさ、そしてしばしば難治化に繋がると考えている。

AAGにおける診療上の目下の課題は検査と治療である。検査に関しては抗体測定以外に有用な自律神経機能検査について不明な点が多い。治療については症例報告レベルで免疫治療の有効性を示したものが多い。本邦における抗体陽性AAG症例に対する治療はまず血漿浄化療法、免疫グロブリン静注療法、ステロイドパルス of のいずれかによって免疫治療が導入され、その後に経口プレドニゾン内服が開始される「複合的免疫治療」が推奨されているが、エビデンスのある治療法は未確立である。

われわれは現在、1)非典型AAG症例(小児症例、膠原病症例)の臨床像解析、2)自己抗体の病原性と免疫病態の検証、3)AAGの病態モデル開発、を横断的に進めている。1)についてはAAGの臨床を知る上で必須の作業であるが、今後はこのような非典型症例やseronegative症例の検討が診断基準作成、治療ストラテジーの確立に貢献すると考えている。2)と3)については米国からの既報告と現在のわれわれの試みを紹介したい。

本レクチャーではAAGの基礎から臨床までの事項を幅広く概説する。

【略歴】

平成6年3月 香川大学医学部医学科卒業

平成6年4月 長崎大学 第一内科

平成13年7月 米国メイヨー・クリニック 神経内科・免疫学

平成16年8月 徳島大学 神経内科

平成20年4月 国立病院機構長崎川棚医療センター 神経内科・臨床研究部

平成27年4月 熊本大学大学院 神経内科学分野

平成27年7月 (現職)

専門分野・所属学会: 日本神経学会, 日本神経免疫学会, 日本神経感染症学会, 日本神経治療学会, 日本パーキンソン病・運動障害疾患学会など

受賞: 平成26年9月 第26回日本神経免疫学会賞受賞

レクチャーマラソン

レクチャーマラソン 04

Jp

5月20日(木) 8:45~9:30

第03会場(国立京都国際会館 1F Annex Hall 2(別館))

座長: 大八木保政 愛媛大学大学院医学系研究科脳神経内科・老年医学講座

20
日

LM-04-1

ALS治療の今と未来展望

漆谷 真

滋賀医科大学病院 内科学講座脳神経内科



厚生労働省が定める「難病」の定義は「発病の機構が明らかでなく治療方法が確立していない希少な疾病であって長期の療養を必要とするもの」であるが、近年難病の病態が飛躍的に解明され、様々な疾患の発症機構が次々と明らかとなった。それとともに、治療標的が分子レベルで同定されつつある。筋萎縮性側索硬化症(ALS)も例外ではなく、孤発性ALSにおけるTAR DNA-binding protein 43KDa (TDP-43)、家族性ALSにおけるSuperoxide dismutase 1 (SOD1) 遺伝子、Fused-in-sarcoma (FUS) 遺伝子の突然変異など、根治療法に直結する治療ターゲットが同定され、疾患修飾治療の開発研究が進み、一部は有望な治験の成果を生んでいる。特に遺伝子異常に伴う家族性ALSは核酸医療の対象となり、早期診断と先制医療により治療効果が激変することが期待される。一方、ALSにおける体重減少の背景に代謝亢進が深く関わっており、高カロリー栄養による体重維持の有効性が証明され、さらに非侵襲的陽圧人工呼吸を用いた呼吸補助やカフアシストを用いた喀痰補助の早期導入が疾患の予後を大きく改善することも明らかとなった。加えて、ALSでは麻痺による機能低下に加えて、流涎や筋クランプや関節痛などの疼痛、さらに偽性球麻痺を背景とした病的泣き笑い、そして情動制御障害や不安・抑うつなど多彩な非運動症状を伴い、患者や介護者のQOLに影響を及ぼしており、対症療法に精通し、多職種からなるサポートチームによる治療やケアの導入が不可欠である。このようにALSを取り巻く状況は日進月歩であり、脳神経内科専門医は早期診断のスキルを身につけるのみならず、病態の把握に努め先進医療の有無について患者に情報を提供できるようにしたい。診断と同時に、抗ALS薬を導入するのみならず栄養・呼吸状態を把握して早期の非薬物治療についての治療方針を立てると同時に長期的なケア方針について立案することが必要である。加えて、進行と共に必要となる対症療法に精通し、それらを多職種のサポートチームで行うことが望まれる。「今何が出来るか」を専門医の目で常に考えながらALS診療にあたっていただきたい。

【略歴】

1991年 3月 京都大学医学部卒業
 1991年 4月 京都大学医学部付属病院研修医
 1992年 4月 住友病院研修医
 1996年 4月 京都大学大学院医学研究科博士課程
 2000年 4月 理化学研究所脳科学総合研究センター
 2003年 9月 ラバール大学(カナダ)留学
 2006年 9月 滋賀医科大学分子神経科学研究センター助教
 2009年 7月 同 准教授
 2013年10月 京都大学大学院臨床神経学(神経内科)准教授
 2016年 7月 滋賀医科大学脳神経内科教授 現在に至る

【所属学会】日本内科学会(総合内科専門医、評議員)、日本神経学会(専門医、代議員)、日本認知症学会(専門医、代議員)、日本神経感染症学会(評議員)、日本神経治療学会(評議員)、日本難病医療ネットワーク学会(評議員)、日本末梢神経学会(評議員、幹事)

レクチャーマラソン 05

Jp

5月20日 (木) 16:15 ~ 17:15

第03会場(国立京都国際会館 1F Annex Hall 2 (別館))

座長: 朝比奈正人 脳神経内科津田沼

20
日

LM-05-1



脊椎脊髄をめぐる神経症候学

福武 敏夫

亀田メディカルセンター 脳神経内科

脊椎脊髄をめぐる神経症候を考えるとき、脊椎脊髄疾患にみられる局在症候だけでなく、常に脳、神経叢、脊髄と馬尾、末梢神経の病態に由来する症候との対比・関連を知っておく必要がある。さらに脊髄病理を含む系統的神経変性疾患と脊椎脊髄固有疾患との関連や脊髄周囲の構造が影響する疾患についても理解が必要である。本レクチュアでは、(1)脳疾患では皮質性単麻痺を、(2)神経叢疾患では炎症性・脱髄性疾患や転移性腫瘍を、(3)末梢神経疾患では手根管症候群を、(4)脊髄と馬尾では間欠性跛行を、(5)脊髄病理を含む系統的変性疾患では運動ニューロン疾患を、(6)脊髄周囲の構造が影響する疾患として平山病をそれぞれ取り上げて、脊椎脊髄疾患をめぐる神経症候学の話題を提供したい。

(1)MRI画像検査の進歩により、手・手指や肩の単麻痺(下垂指や下垂手、下垂腕など)の鑑別には血管危険因子と症候把握の上で脳MRIが必須である。

(2)頸髄と末梢神経の間にある腕神経叢の疾患は見逃されやすいが、臨床的特徴と頸椎MRIの正面像に注意すれば、想起は可能である。

(3)歩くことが減って、間欠性跛行への遭遇は少ないが、各型の症候学的鑑別はなお重要である。

(4)手根管症候群とよく似た症状が脳梗塞や高位頸髄疾患でもみられることがある。

(5)脊髄病理を含む系統的変性疾患の代表である運動ニューロン疾患では時として脊椎手術がなされてしまう。さらに手術は運動ニューロン疾患の病態を加速する。

(6)脊髄を囲む硬膜に付着する頸部後部硬膜外靱帯が硬膜を黄色靱帯・椎弓につなぎ止めており、この靱帯の分布異常ないし病理が平山病の症候(稀少性や一側[優位]性)を理解するために必要である。

【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)に入局

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

著書: 脊髄臨床神経学ノート(三輪書店、2014); 神経症状の診かた・考えかた-General Neurologyのすすめ、第2版(医学書院、2017; 2020に韓国語訳); Cerebral Autosomal-Recessive Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CARASIL), In: Caplan L, Biller J (ed), Uncommon Causes of Stroke, 3rd ed, Cambridge University Press, 2018, 134-9

最近の主な総説: 辺縁系の機能と症候(神経内科、2013); 神経学と精神医学の境界を再度超える(神経内科、2013); ヒステリーの歴史と概念(神経内科、2017)「不随意運動」から「運動異常症」へ(Brain Nerve、2017); 神経症候学はAIを呑み込んで進化する(Clin Neurol、2020); 脊髄小脳路の症候学(脊椎脊髄、2020); 平山病の病態機序に関する新しい仮説-免疫異常に由来する頸部後部硬膜の椎弓への固定不全による-(Brain Nerve、2020)

レクチャーマラソン

レクチャーマラソン 06

Jp

5月20日(木) 17:15 ~ 18:15

第03会場(国立京都国際会館 1F Annex Hall 2 (別館))

座長: 水野 敏樹 京都府立医科大学大学院医学研究科神経内科学

20
日

LM-06-1

神経感染症の診断・治療ピットフォール

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 神経感染症センター



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である。髄膜炎・脳炎の最近の動向を踏まえたピットフォールについて、①細菌性髄膜炎、②自己免疫性脳炎、③COVID-19感染に関連した脳炎/脳症について概説する。

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、MGやNMOSD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 産生を抑制するので、髄膜炎菌をはじめとする莢膜形成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は1000~2000倍増加させるため、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。髄膜炎菌感染を発症した場合には、セフトキシムまたはセフトリアキソンが必要。

②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いる。

③本症では36.4%に何らかの神経症候がみられる。重症例では脳血管障害、意識障害、骨格筋障害が多い。一方、味覚障害と嗅覚障害も高頻度に呈する。これは、篩板を介し頭蓋内に侵入し、嗅球を直接障害によると考えられている。この他、ギラン・バレー症候群(GBS)の報告もある。一方、脳炎/脳症の報告として、COVID-19 関連髄膜脳炎が報告されている。髄液検査でSARS-CoV-2 がPCRで確認され、頭部MRI で側頭葉内側の病巣を呈したと報告されている。さらに、COVID-19 関連急性壊死性脳症も報告されている。COVID-19感染症では、脳炎/脳症の発症は稀ではあるが存在する。髄液PCRで陽性の報告もあるが、髄液PCR陰性の脳症の報告もある。脳へのウイルスの直接感染があるか否かは今後さらなる検討が必要だが、少なくとも、サイトカイン・ストームにより壊死性脳症を呈する場合があると考えられる。

【略歴】

●職歴:

昭和55年6月	日本大学医学部神経学(神経内科)教室入局
昭和61年10月~63年1月	米国ジョージア州エモリー大学およびCenters for Disease Control and Prevention (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	日本大学医学部神経内科助教授
平成19年4月~平成22年2月	日本大学医学部内科学系神経内科学分野 准教授
平成22年3月~平成31年3月	日本大学医学部内科学系神経内科学分野 主任教授
平成22年3月~平成31年3月	日本大学医学部附属板橋病院 神経内科 部長
平成31年4月~現在	日本大学医学部内科学系神経内科学分野 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), 日本神経治療学会(名誉会員・前理事・評議員・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・前理事・代議員), XXIII World Congress of Neurology (Scientific Program Committee)

●診療ガイドライン作成委員・委員長

単純ヘルペス脳炎、細菌性髄膜炎など

●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

レクチャーマラソン 07

Jp

5月21日(金) 8:00 ~ 8:45

第03会場(国立京都国際会館 1F Annex Hall 2 (別館))

座長: 高尾 昌樹 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター病院臨床検査部

LM-07-1

わが国における大脳皮質基底核症候群の臨床と病理

饗場 郁子¹、林 祐一²、下畑 享良²、吉田 眞理³、
 若林 孝一⁴、小森 隆司⁵、齊藤 祐子⁶、池内 健⁷、
 長谷川成人⁸、中島 健二⁹、J-VAC 研究グループ¹

21
日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 愛知医科大学加齢医科学研究所、⁴ 弘前大学医学研究科脳神経病理学講座、⁵ 東京都立神経病院検査科、⁶ 東京都健康長寿医療センター老年病理学研究チーム(神経病理学)/高齢者バイオリソースセンター、⁷ 新潟大学 脳研究所 生命科学リソース研究センター、⁸ 公益財団法人東京都医学総合研究所 脳・神経科学研究分野、⁹ 国立病院機構松江医療センター

大脳皮質基底核変性症corticobasal degeneration (CBD) は1968年Rebeizらによって臨床病理学的に疾患概念が確立された疾患で、病理学的に大脳皮質と皮質下の神経細胞にリン酸化タウ蛋白が蓄積する神経変性疾患である。原著に記された3例の典型的な臨床像は、非対称性の筋強剛と失行を中核とし、現在では大脳皮質基底核症候群corticobasal syndrome (CBS) と呼ばれる。CBDではCBS以外に進行性核上性麻痺progressive supranuclear palsy (PSP) や進行性失語、前頭側頭型認知症、アルツハイマー型認知症など多彩な臨床を呈し、2013年に発表されたArmstrong基準によれば、CBDの中でCBSを呈するのは37%にすぎないことが明らかとなった。一方CBSを呈する疾患の背景病理も多様で、欧米ではCBDは46%、アルツハイマー病が17%、PSPが16%で、その他の疾患としてPick病、FTLD-TDP、パーキンソン病、クロイツフェルト・ヤコブ病などさまざまなプロテオノパチーが含まれる。

現在開発中の病態抑止療法ためには、まず早期に正しく診断することがkeyとなるが、CBSの中からいかにCBDやタウオパチーを診断すべきか、現在のエビデンスを紹介しJ-VAC研究 (Japanese validation study of corticobasal degeneration and corticobasal syndrome) における我が国のCBS背景疾患について概説したい。

【略歴】

1987年 名古屋大学医学部 卒業
 1988年 春日井市民病院 神経内科
 1993年 名古屋大学医学部 神経内科
 1997年 国立療養所東名古屋病院 神経内科医長
 2013年 国立病院機構東名古屋病院 リハビリテーション部長
 2020年 国立病院機構東名古屋病院 臨床研究部長
 リハビリテーション部長・第一神経内科医長・治験管理室長 併任

所属学会 日本神経学会認定神経内科専門医・指導医・代議員
 日本神経治療学会評議員 日本神経病理学会評議員
 日本内科学会総合内科専門医・指導医
 日本転倒予防学会理事 日本パーキンソン病・運動障害疾患学会評議員
 日本脳卒中学会認定脳卒中専門医
 日本老年医学会 日本リハビリテーション医学会
 International Parkinson and Movement Disorder Society
 MDS-endorsed PSP study group

レクチャーマラソン

レクチャーマラソン 08

Jp

5月21日(金) 8:45 ~ 9:30

第03会場(国立京都国際会館 1F Annex Hall 2 (別館))

座長: 武田 景敏 大阪市立大学医学部附属病院脳神経内科

LM-08-1

PETによるニューロイメージング研究の最新動向

島田 齊

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



陽電子放射断層撮像(PET, positron emission tomography)は、陽電子(positron)を放出する放射性同位元素で標識したPET薬剤を生体内に投与し、PET薬剤より放射される陽電子が周囲の電子と結合して消滅するときに180°方向に放出される一対のガンマ線をPET装置内にリング上に配置された検出器で同時計測することで、投与された薬剤の生体内での分布や経時変化を評価する画像技術である。目的に応じて投与するPET薬剤を選択することで、脳循環代謝や神経伝達などの生体機能や、腫瘍や異常たんぱく質蓄積ならびにそれらに随伴する炎症反応などの病的変化を定量的に可視化することが可能である。画像の解像度(空間分解能)はCTやMRIに劣るが、同じ核医学検査であるSPECTよりは高く、また定量性に優れるという特徴を持つ。何より、既述のような多様な生体機能や病態を評価できることは稀有な特徴であり、神経科学分野においてもPETを用いたニューロイメージングは脳病態研究や創薬過程を力強く牽引する技術として重用されている。

一方、多くの脳神経内科医にとってはPETによるニューロイメージングはアクセスする機会に乏しく、いまだに十分にはなじみのある技術とは言えないという現状があろうかとも推察される。"Scientia et potentia humana in idem coincident.... (知は力なり)"とは本義的には単純に知識を持つことの優越性を指す言葉ではないとされている。しかしながら、やはり知らない知識・技術は活用できず、それによる診療・研究上の、ひいては患者への不利益が懸念されることを鑑みるに、脳神経内科医はすべからずPETによるニューロイメージング研究の最新動向についても把握されるべきだと思われる。

本講演では近年のイメージング研究のホットトピックであり続けたアミロイドPETやタウPETを中心とする脳内毒性蛋白イメージングの話題を中心に、本分野における研究の最新動向を概説する。さらに、今後発展が期待されている新たなPETイメージング技術の萌芽状況についても紹介し、今後の展望について考察する。

【略歴】

2003年千葉大学医学部医学科卒業、同神経内科入局。2009年千葉大学大学院卒業。以後、放射線医学総合研究所の職員として研究業務に従事しており、2017年より主幹研究員(現職)。主に認知症やパーキンソン病などを対象とした画像研究を行っている。神経内科専門医、認知症専門医、核医学専門医として臨床業務にも従事している。Alzheimer's Imaging Consortiumの年間最高論文賞(2014年)、国際老年精神薬理学会のYoung investigator award(2014年)ほか国内外で受賞多数。猫とお酒をこよなく愛する。だがしかし、なぜか昨年より犬を飼い始めた。

5月21日(金) 14:40 ~ 15:40

第03会場(国立京都国際会館 1F Annex Hall 2 (別館))

座長: 北川 一夫 東京女子医科大学脳神経内科学

21
日

LM-09-1

脳卒中急性期治療の最前線 脳神経内科医の立場から

山上 宏

国立病院機構大阪医療センター 脳卒中内科



この10年間で脳卒中急性期治療の最も大きな進歩は、2015年にその有効性が確立した脳主幹動脈急性閉塞 (large vessel occlusion: LVO) 例に対する機械的血栓回収療法 (mechanical thrombectomy: MT) であろう。さらに2018年には、急性期画像診断に基づいて選択された発症時刻不明例に対するMTおよび静注血栓溶解療法 (intravenous thrombolysis: IVT) の有効性が示され、急性期脳卒中の診療体制にも大きな影響を与えた。本セッションでは、これらの再灌流療法の現状とともに、脳卒中急性期治療の今後の展望について概説する。

1. 急性期脳梗塞に対する再灌流療法

現在、MTの有効性が証明されているのは、内頸動脈または中大脳動脈M1部の急性閉塞により重度の神経症状や広範囲の低灌流領域を認めるが、虚血コア領域が限定的な症例である。MTの適応拡大として、広範囲の虚血コアを有する例、脳底動脈閉塞例、中大脳動脈M2部などの中血管閉塞例、神経症状の軽症例がターゲットとされ、それぞれ登録研究やランダム化比較研究が行われている。

発症4.5時間以内のLVO例に対し、アルテプラゼを用いたIVTとMTの併用療法とMT単独療法とのランダム化比較試験が行われ、3ヵ月後の機能的転帰には差がなかった。一方、テネクテプラゼはアルテプラゼよりも再開通率が高いことが示されており、MT開始前のテネクテプラゼの有効性について、わが国でも比較試験が予定されている。

2. 再灌流療法と神経保護の併用

ESCAPE-NA1試験では、MTの適応があるLVO例に対し、NMDA受容体活性化を阻害する神経保護薬nerinetideの有効性が検討された。残念ながら試験全体で有意な転帰改善効果は認められなかったが、アルテプラゼ非投与例ではnerinetideの有効性が示された。現在、アルテプラゼ非投与例を対象としたESCAPE-NEXT試験が進行中である。

血圧計カフを用い上腕の血流停止と灌流を繰り返す遠隔的虚血が、脳虚血の際に神経保護作用を有することが動物実験で示されており、急性期脳梗塞例やLVO例を対象とした試験が進行中である。

3. 脳出血の急性期治療

脳出血に対しては、これまで有効な治療法が確立していないが、超急性期に遺伝子組換え活性型第VII因子を投与する事で血腫拡大を抑制し転帰を改善する可能性がある。現在、発症2時間以内の超急性期脳出血例を対象としたFASTEST試験が、日本を含んだ研究者主導国際比較試験として開始されている。

【略歴】

平成 5年3月 国立浜松医科大学医学部卒業
平成 5年4月 大阪大学医学部第一内科入局
平成 5年7月 星ヶ丘厚生年金病院内科医員
平成 9年5月 国立循環器病センター内科脳血管部門レジデント
平成12年4月 大阪大学大学院 医学系研究科 病態情報内科学
平成17年4月 神戸市立中央市民病院 神経内科・脳卒中センター副医長
平成19年4月 神戸市立医療センター中央市民病院 神経内科・脳卒中センター 医長
平成24年4月 国立循環器病研究センター 脳神経内科 医長
平成28年9月 国立循環器病研究センター 脳卒中集中治療科 医長
令和元年6月より 国立病院機構大阪医療センター 脳卒中内科 科長

役職:
日本脳卒中学会 代議員
日本神経学会 特別代議員
日本脳神経血管内治療学会 理事
日本脳神経超音波学会 理事
日本栓子検出と治療学会 評議員
日本脳循環代謝学会 幹事
JSVIN (日本脳神経内科血管治療研究会) 代表世話人

レクチャーマラソン 10

Jp

5月21日(金) 15:40 ~ 16:40

第03会場(国立京都国際会館 1F Annex Hall 2 (別館))

座長: 下濱 俊 札幌医科大学医学部神経内科学講座

LM-10-1

ポストコロナ時代における認知症診療のあり方

植村 健吾

伊敷病院 神経内科



2019年に始まった世界的な新型コロナウイルスの流行により、我々の生活は一変した。ソーシャルディスタンスが叫ばれた結果、人々はお互いに距離を取り、仕事にはテレワークが推奨され、人と直接会って触れあうといった従来型のコミュニケーションが自由には行えない世の中となった。

しかしながら、私たち認知症を診療する医師がこれまで最も大切にしてきたものが、まさにこの「患者さんに直接会って、話し、触れ、認知症患者さんとそのご家族に少しでも安心していただく」ということなのだ。従来型の認知症診療にも、大きな転換点がきているのかもしれないが、「リモート診療」では補いきれない点が多いのも事実である。

一方、認知症患者さんの中にはただでさえ高齢者が多く、新型コロナウイルスに罹患してしまった場合に重症化しやすい。また疾患の性質上、日々更新されるウイルスの性質、感染状況やそれに対する社会的な要請などの情報の処理が困難である、という面からみても弱者である。さらに言えば、情報マスクや手洗いなど、感染からの防御手段についても履行困難、もしくは他者の手助けを必要とする方が多いことから、このウイルスに対して特に脆弱な方々である、と言える。

従って、我々は「患者さんを感染させてはいけない」と、「患者さんとコミュニケーションをとらなくてはならない」の間でジレンマを感じながら認知症診療を続けていくことを余儀なくされている。

残念ながら、ポストコロナ時代の認知症診療を語るつमりの本レクチャーではあったが、今のところ「コロナありき」でいかにこのように脆弱な我々の患者さんを守っていくか、ということを考えざるを得ない。

「ウィズコロナ」時代に、如何に「認知症とともに歩む」方々を守っていくか、ということを皆様と一緒に考えていくような機会にさせていただければと思う。

【略歴】

京都大学医学部卒業
 1995 京都大学医学部附属病院神経内科・研修医
 1996 住友病院神経内科・研修医・医師
 2000 京都大学大学院医学研究科博士課程(臨床神経学)
 2004 京都大学先端領域融合医学研究機構・助手
 2007 京都大学医学部附属病院神経内科・助教
 2008 米国マサチューセッツ総合病院神経内科・研究員(留学・休職渡航)
 2010 京都大学医学部附属病院神経内科・助教(復職)
 2013 伊敷病院院長、理事長

レクチャーマラソン 11

En

5月22日(土) 8:00 ~ 9:00

第03会場(国立京都国際会館 1F Annex Hall 2 (別館))

Chair : Ichizo Nishino

Department of Neuromuscular Research, National Institute of Neuroscience, National Center of
Neurology and Psychiatry

LM-11-1



Strategies for effective academic presentations to an international audience

Hemant Poudyal

Medical Education Centre, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Japan

The success of any academic presentation hinges on four factors. First, the presenter must have a clear understanding of what they wish to achieve through their presentation: Do they want to inform the audience, refine their ideas based on audience feedback, or develop a scientific consensus? Second, the presenter must establish a relationship with the audience in line with their purpose and demonstrate a partnership between the presenter and the visual aid as early into the presentation as possible. Third, the presenter must secure the attention of the audience and retain it throughout the presentation. Finally, the presenter must deliver coherent, well-structured content curated with the understanding that the audience is inherently going to be culturally diverse and even more diverse in terms of the level of expertise on the topic of presentation. In short, the audience must be an active part of the presentation through all stages, beginning from the preparation stage. Audience-centricity will, in turn, improve the choice of words, the organization and structure of the content, and the style of the visual aid, be it PowerPoint slides or posters. In this lecture, I will argue that a fusion of certain linguistic and stylistic elements common among Japanese presenters and others common among Western presenters will produce optimal audience-centricity. I will then outline good practices for establishing a relationship with the audience, securing their attention for the duration of the presentation, and achieving a balance between verbal and visual delivery of content. Finally, I will condense my arguments into strategies that can be used by those who speak English as their second or third language while presenting to an audience of mostly native English speakers.

[Curriculum Vitae]

Hemant Poudyal is a Junior Associate Professor and Hakubi Researcher at the Center of Medical Education, Kyoto University. His basic research focuses on the role of Sodium-Glucose Cotransporter 1 in diet-induced cardiovascular remodeling. He is also actively engaged in health policy research to improve tobacco control and population-wide nutritional recommendations, which are fundamental for promoting cardiovascular health and health in general. He has extensively published his findings in international peer-reviewed journals. Hemant also maintains an equally diverse teaching profile at Kyoto University, where he offers courses on Academic and Clinical Communication, Global Health, Nutrition, and Medical Ethics. He is the author of the National Bestseller *Developing Communication Skills: A Handbook for Japanese Speakers and What Make Academic Presentation Great?* A complete guide for students, researchers, and educators.

22
日

レクチャーマラソン

レクチャーマラソン 12

Jp

5月22日(土) 9:00 ~ 10:00

第03会場(国立京都国際会館 1F Annex Hall 2 (別館))

座長: 長峯 隆 札幌医科大学医学部神経科学講座

LM-12-1

会議の9割は無駄 —医療従事者の労働時間を50%削減させるマネジメント—



末松 千尋

京都大学大学院経営管理大学院経営管理講座

日本経済の「失われた10年」は既に「30年」を過ぎたが、いまだに復活の足がかりがつかめないままにいる。かつて世界のトップであった日本企業の生産性も、低下を続けるばかりである。その代表的な元凶に、会議が上げられるであろう。

発表者のチームは、世界25カ国、200企業・団体・組織、500以上の会議を観測し分析してきたが、その結論は「だめな組織の会議は、だめである」ということである（つまり業績と会議のレベルには高い相関性が存在した）。世界的に活躍し成長を続ける企業群は例外なく、明らかに高いレベルの会議を行っている。一方、世界中どこにいても、うだつのあがらない企業の会議はひどいが、特に日本企業の会議運営は世界的に知られているように共通して最低である。

本セッションでは、会議とはどう考え、どう運営するべきか、それが全体の効率や生産性にどう影響するか、それがなぜできないか、といった 이슈について解説する。会議運営のレベル判定には、上記調査結果から抽出した会議採点シートによる自己採点の手法を紹介する。

なお日本企業でも工場での会議は例外的にレベルが非常に高く、その結果として、工場の生産性は極めて高い。ホワイトカラー、サービス業など、工場以外と比較して、大きな違いをうむ原因についても言及し、参加者の方々の改善のヒントとさせたい。

【略歴】

■学歴

1979年東京工業大学卒業、1984年スタンフォード大学技術経営修了。

2004年 京都大学博士(経済学)

■職歴

原子力プラントのシステム・エンジニアを経て、マッキンゼー・アンド・カンパニーにて多国籍企業の全社戦略、全社組織問題に従事。その後、経営コンサルティング会社を設立し、ベンチャー経営、イノベーションに関するコンサル活動。2001年より京都大学(経済、経営管理)。2021年より現職

■著書

「会議の9割はムダ」(PHP出版)「Transaction Cost Management」(Springer)、「京様式経営—モジュール化戦略」(日本経済新聞社) など単著6冊を含め21冊(うち海外で翻訳出版されたもの4冊)