# プレナリー

大会長講演

副大会長講演

Plenary Lecture

受賞者講演

Pr

# 「なおらない」から「なおる」脳神経内科へ
## －神経疾患の病態解明と分子標的治療－

**戸田　達史**
東京大学大学院医学系研究科神経内科学

日本神経学会は1902年に設立された日本神経學会（現在の日本精神神経学会）にその源流を見出す。脳神経内科の対象は、神経難病だけでなく、脳血管障害、認知症、てんかん、頭痛、しびれなど多岐にわたり、神経系の症状でファーストコンタクトをとる科として、進む高齢化社会の中でニーズがますます高まっている。 脳神経内科には2つの魅力がある。1つは、古くは問診とハンマーなどの理学的診察だけから、また近年はMRI、電気生理学検査なども組み合わせて、病変の部位は？疾患名は？治療は？と深く考えていく神経学的診察を駆使して、患者さんに最良の診療を実践することである。もう1つは、今や脳神経内科は、難治性神経疾患や高次脳機能のメカニズムの解明といった脳科学の先端的な課題を担う科という側面も持ち、極めて多彩な広がりを見せていることである。ひと昔前、脳神経内科疾患は、多くが原因は不明であり、病気のメカニズムもきわめて難解で、攻略の糸口を見出しがたいものであった。しかし、過去40年間の分子遺伝学の進展により事態は一変し、多くの神経難病の病態が今まさに分子レベルで解明されつつあり、原因療法の開発まで進められているものもある。すなわち従前の「なおらない」から「なおる脳神経内科」へ今後もどんどん変革しており、患者さんのために疾患を克服することが重要と考えられる。

我々の時代は、「わからない、なおらない、でもあきらめない」と揶揄されたが、すなわち40年のゲノム科学の進展により、全く手がかりのなかった多くの神経疾患の原因遺伝子・病態が明らかにされ、教科書が大きく書きかわった。神経疾患にはハンチントン病、脊髄小脳変性症、筋ジストロフィーのように単一遺伝子の異常によるものと、アルツハイマー病、パーキンソン病、ALSのように大部分は孤発性だが一部にメンデル遺伝をとる多因子疾患がある。原因遺伝子の発見により分子病態の解明が進み、分子機構に基づいた治療戦略、治験が行われており、脊髄性筋萎縮症のアンチセンス核酸、AAV遺伝子治療薬、デュシャンヌ型筋ジストロフィーのアンチセンス核酸など分子標的薬が上市されたものも多く、転換期を迎えていると感じられる。

ここでは我々のパーキンソン病・福山型筋ジストロフィー・ほかの神経疾患の研究も含め、神経疾患について「なおる脳神経内科」をめざした分子標的治療・Precision Medicine戦略を概観し、ゲノム医療の進歩により10－20年後にはどのように神経疾患では医療が変化しているかについて考えたい。

**【略歴】**

1985年　東京大学医学部卒業
1987年　東京大学医学部　脳研神経内科・医員
1994年　東京大学医学系研究科　人類遺伝学・助手
1996年　東京大学医科学研究所　助教授
2000年　大阪大学医学系研究科　臨床遺伝学・教授
2009年　神戸大学医学研究科　神経内科学/分子脳科学・教授
2017年　東京大学医学系研究科　神経内科学・教授　現在に至る

日本学術会議前会員、神経学会前代表理事、小児神経学会理事、人類遺伝学会理事、筋学会副理事長、パーキンソン病・運動障害疾患学会前理事
厚生労働省難治性疾患政策事業「神経変性班」（研究代表者）

日本人類遺伝学会賞、日本神経学会賞、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　など受賞

5月30日 (木) 13：15 ～ 14：00 第01会場(Cブロック 4F ホールC)

Chair：Shoji Tsuji
Institute of Medical Genomics, International University of Health and Welfare, Japan



Pr

# From Non-curable to Curable Neurology
## −Elucidation of the Pathophysiology of Neurological Diseases and Molecular Targeted Therapy−

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



The Japanese Society of Neurology finds its origins in Japanese Society of Neurology (now the Japanese Society of Psychiatry and Neurology), which was founded in 1902. Neurology covers not only neurological intractable diseases but also cerebrovascular disorders, dementia, epilepsy, headache, numbness, etc. As a department that makes first contact with patients with nervous system symptoms, the need for neurology is ever increasing in our aging society. Neurology has two attractions: first, it has evolved from the old practice of only interviewing and physical examination such as hammering, and in recent years it has also combined MRI and electrophysiology testing to answer questions such as, What is the site of the lesion? What is the name of the disease? What is the treatment? The second is to provide the best possible care to patients by making full use of the neurological examination, which involves deep consideration of the disease site, disease name, treatment, and other factors. Another aspect of neurology is that it is now a department that takes on cutting-edge issues in neuroscience, such as intractable neurological diseases and the elucidation of the mechanisms of higher brain functions, and it is showing an extremely diverse range of activities. Several decades ago, the causes of many neurological diseases were unknown, and the mechanisms of these diseases were extremely difficult to understand, making it difficult to find clues for their treatment. However, advances in molecular genetics over the past 40 years have completely changed the situation, and the pathogenesis of many neurological intractable diseases is now being elucidated at the molecular level, and even causative therapies are being developed. In other words, the field of neurology is undergoing a transformation from the traditional "can't be cured" to "can be cured neurology," and it is important to overcome diseases for the sake of the patients.

In our era, people used to say, "We don't know, we can't fix it, but we won't give up." However, the progress of genome science in the past 40 years has revealed the causative genes and pathophysiology of many neurological diseases for which there were no clues at all, and textbooks have been rewritten. Neurological diseases include Huntington's disease, spinocerebellar degeneration, muscular dystrophy, and other single-gene disorders, as well as multifactorial diseases such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and ALS, most of which are ssporadic but some of which have Mendelian inheritance. The discovery of causative genes has led to the elucidation of molecular pathogenesis, and therapeutic strategies and clinical trials based on molecular mechanisms are underway. Some molecularly targeted drugs have been launched, such as antisense nucleic acid for spinal muscular atrophy, AAV gene therapy, and antisense nucleic acid for Duchenne muscular dystrophy, and it seems that we are reaching a turning point.

Here, we will review the strategies of molecular targeted therapy and precision medicine for neurological diseases, including our research on Parkinson's disease, Fukuyama muscular dystrophy, and other neurological diseases, aiming at "neurology that can be cured," and discuss how advances in genomic medicine will change medicine in neurological diseases 10 to 20 years from now.

### 【Curriculum Vitae】

Dr. Tatsushi Toda is Professor of Neurology, Graduate School of Medicine, University of Tokyo and President of Japanese Society of Neurology. He graduated from University of Tokyo in 1985 and entered into Department of Neurology, University of Tokyo. In 1996, he was appointed as Associate professor of Institute of Medical Science, University of Tokyo. In 2000, he was appointed as Professor of Clinical Genetics, Osaka University. In 2009, he was appointed as Professor of Neurology, Kobe University. From 2017, he holds the current position. He identified genes for Fukuyama muscular dystrophy (Nature Genet 1993, Nature 1998), muscle-eye-brain disease (Dev Cell 2001), and PD-susceptibility (Nature Genet 2009), and he found antisense therapy for Fukuyama CMD (Nature 2011) and new glycosylation and defect in muscular dystrophy (Cell Reports 2016). His research interests include genetics of Parkinson's disease, neuromuscular disorders, higher brain functions, and antisense therapy for Fukuyama congenital muscular dystrophy. He has received Japanese Society of Human Genetics Award, Japan Foundation for Aging and Health Award, Japanese Society of Neurology Award, Asahi Award, Award from Japanese Minister of Education, Culture, Sports, Science and Technology, Tokizane Memorial Award, and Japan Academy Prize.

5月31日（金）14：00 ～ 14：45　第01会場(Cブロック 4F ホールC)

座長：水澤　英洋　国立精神・神経医療研究センター





Vpr

# 新規の核酸医薬であるヘテロ核酸医薬の開発

**横田　隆徳**

東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 脳神経病態学教授／
核酸・ペプチド創薬治療研究センター（TIDE センター）センター長

脳神経内科の難病に対する新規治療において、病因改善を目的とした分子治療は大きな進歩を遂げている。その中で核酸医薬は抗体医薬が細胞外や細胞膜上のタンパクを標的にするのに対して、細胞内の核酸分子を標的にすることが特徴であり、分子標的治療として互いに相補的な関係にあると言える。核酸医薬はここ数年で急速な進展を遂げている。しかし、核酸医薬の投与において肝臓以外の他臓器へのデリバリーは不十分がある。従来のアンチセンス核酸（ASO）とsiRNAと比較して、化学的・生物学的に異なった特性を有する新規の核酸医薬であるDNA/RNAヘテロ2本鎖核酸（HDO）を我々は開発した。

HDOは12-20塩基程度のアンチセンス核酸の主鎖（1本鎖）にデリバリーリガンドを結合させた相補RNA鎖を結合させたものである。細胞内ではRNase Hにより中央部分のRNA鎖が切断され、1本鎖となった主鎖DNAは標的RNAに結合し、再びRNase HがRNAを切断することにより遺伝子抑制効果を発揮する。更に、我々は最近、静脈投与で効率的に血液脳関門（BBB）を越えて、脳・脊髄の任意の遺伝子発現制御に成功した。BBBの通過を可能とする脂質リガンドを検索した結果、Cholesterolを相補鎖の5'末端に結合させると、最も有効に脳移行できることを発見した。大脳皮質、小脳、線条体、海馬、脳幹、脊髄の各部位で広範に標的遺伝子の70-90％抑制に成功した。抑制効果は単回投与でも作用は2-6か月の長期間持続するので、年に2-4回の投与で治療可能である。さらに、静脈内投与に加えて、皮下投与でも中枢神経での遺伝子発現抑制効果が観察され、患者さんが毎回医療機関に来なくても皮下投与による自己注射が可能となった。

しかし、現在の核酸医薬では、中枢神経系の有効な遺伝子制御には髄腔内投与（腰部）が基本である。核酸医薬の臨床応用が筋萎縮性側索硬化症で開始されたが、未だに有効性、安全性が不足している。我々は、この5年間に、ASO、siRNAを凌駕する、HDOの基本構造、各核酸の新規の人工核酸医薬作成、より有効なデリバリーリガンドの集中検討を行った。基本構造では2本のHDOの鎖長の長さなどの組み合わせの最適化を行い、相補鎖の5'末端に10塩基以上鎖長を伸ばすことで、有効性が向上することを見出し、特許化をした。また、HDOの主鎖、相補鎖に新規人工核酸やPMOが有効であることを発見している。

現在、東京医科歯科大学では、2022年4月に核酸・ペプチド創薬治療研究センター（NucleoTIDE and PepTIDE Drug Discovery Center; TIDE Center）が概算要求で設立された。本学は2024年10月から東京工業大学と合併して東京科学大学となるが、本センターはその中核として非常に期待されている。

**【略歴】**

経歴
1984年 3月　東京医科歯科大学医学部卒業
1990年 4月　都立神経病院神経内科医員
1999年 7月　米国バック神経変性疾患研究所リサーチフェロー
2009年 6月　東京医科歯科大学　脳神経病態学分野　教授
2014年 8月　東京医科歯科大学　脳神経病態学分野　主任教授

役員
会　長：日本核酸医薬学会第2代会長
大会長：第7回日本核酸医薬学会・第35回日本神経免疫学会

受賞歴、表彰歴
2001年 5月13日　第42回日本神経学会　学会会長賞
2003年 3月20日　第31回内藤記念財団研究奨励賞
2003年 5月29日　第56回日本ビタミン学会　奨励賞
2006年 3月 2日　第18回日本神経免疫学会　学会賞
2018年 6月28日　東京医科歯科大学　学長賞
2021年10月22日　第33回日本神経免疫学会　学会賞
2023年 4月　令和5年度 科学技術分野の文部科学大臣表彰　科学技術賞（研究部門）

5月31日（金）14：00 ～ 14：45 第01会場(Cブロック 4F ホールC)

Chair：Hidehiro Mizusawa
National Center of Neurology and Psychiatry, Japan





Vpr

# Development of heteroduplex oligonucleotide (HDO), a Novel Nucleic Acid Medicine

**Takanori Yokota**

Professor of Department of Neurology and Neurological Science, Tokyo Medical and Dental University / Director of NucleoTIDE and PepTIDE Drug Discovery Center, Japan

In novel therapies for intractable diseases in neurology, significant progress has been made in the development of molecular therapies to improve the etiology of diseases. nucleic acid drugs can target intracellular RNA, DNA, and other molecules that cannot be targeted by antibody drugs, and have made rapid progress in recent years. However, the delivery of nucleic acid drugs to organs other than the liver is insufficient. We have developed a novel nucleic acid drug, DNA/RNA heteroduplex oligonucleotide (HDO), which has different chemical and biological properties from conventional antisense oligonucleotide (ASO) and small interfering RNA (siRNA).

HDO is composed of a complementary RNA strand bound to a delivery ligand hybridized to an ASO of 12-20 bases in length. In the cell, the central RNA strand of the complementary strand is cleaved by RNase H, and the single-stranded ASO binds to the target RNA, and then RNase H cleaves the target RNA, exerting a gene suppression effect. Furthermore, we have recently succeeded in efficiently crossing the blood-brain barrier (BBB) by intravenous administration and controlling the gene expression of the brain and spinal cord. As a result of searching for lipid ligands that enable BBB crossing, we found that conjugation of Cholesterol to the 5' end of the complementary strand was the most effective for brain migration. We succeeded in suppressing the target gene by 70-90% in a wide range of areas such as the cerebral cortex, cerebellum, striatum, hippocampus, brainstem, and spinal cord. The suppression effect lasts for 2-6 months even after a single dose, so it can be treated with 2-4 doses per year. In addition, subcutaneous administration also observed gene suppression effects in the brain and spinal cord, in addition to intravenous administration, and patients can self-inject subcutaneously without coming to the medical institution every time.

In current nucleic acid therapeutics, intrathecal administration (lumbar) is fundamental for effective gene regulation in the central nervous system. Clinical applications of nucleic acid drugs began with amyotrophic lateral sclerosis, but efficacy and safety remain insufficient. Over the past five years, we have conducted intensive investigations into the basic structure of HDO, novel artificial nucleic acid drug design for each nucleic acid surpassing ASO and siRNA, and the identification of more effective delivery ligands. In terms of basic structure, we optimized combinations such as the length of the two chains of HDO and found that extending the length of the complementary strand by more than 10 bases at the 5' end improves efficacy, leading to patenting. Furthermore, we have discovered that novel artificial nucleic acids and phosphorodiamidate morpholino oligomers (PMO) are effective on the main chain and complementary chain of HDO.

Currently, at the Tokyo Medical and Dental University, the NucleoTIDE and PepTIDE Drug Discovery Center (TIDE Center) was established in April 2022. While our university will merge with the Tokyo Institute of Technology to become the Institute of Science Tokyo in October 2024, this center is highly anticipated as its core.

## 【Curriculum Vitae】

Personal History:

| | |
|---|---|
| 1984-1985 | Resident in Internal Medicine, Tokyo Medical and Dental University |
| 1985-1986 | Resident in Internal Medicine, Musashino Red Cross Hospital and Dental University |
| 1990-1998 | Instructor in Neurology, Tokyo Medical and Dental University. |
| 1998-1999 | Research Fellow in Bredesen's lab in Burham Institute (CA, USA) |
| 1999-2000 | Research Fellow in Bredesen's lab in Buck Center for Aging Research (CA, USA) |
| 2014- | Professor in Neurology, Tokyo Medical and Dental University |

Award:

| | |
|---|---|
| 2001 | Award of 42nd Japanese Neurological Association |
| 2003 | Award of 56th Japanese Vitamin Association |
| 2006 | Award of 18th Meeting of Japanese Society of Neuroimmunology |
| 2021 | Award of 33th Meeting of Japanese Society of Neuroimmunology |
| 2022 | Award of 18th Meeting of Oligonucleotide Therapeutics Society |
| 2023 | The Commendation for Science and Technology by the Minister of Education, Culture, Sports, Science and Technology, Awards for Science and Technology |

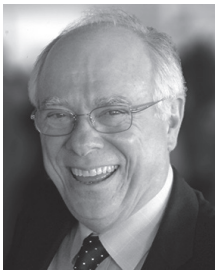
5月30日 (木) 11：00 ～ 11：45 第01会場(Cブロック 4F ホールC)

Chair：Tatsushi Toda
Department of Neurology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Japan



PL-01-1

# Mechanistic Insights and Therapeutic Approaches to Restore Muscle Function in Muscular Dystrophy



Kevin Campbell[1,2]
[1] University of Iowa, USA, [2] Howard Hughes Medical Institute, USA



Matriglycan is a linear repeating disaccharide of alternating xylose and glucuronic acid that serves as a scaffold in many tissues for extracellular matrix (ECM) proteins containing laminin-G domains, including laminin, agrin, and perlecan. Like-acetylglucosaminyltransferase-1 (LARGE1) uniquely synthesizes and extends matriglycan on α-dystroglycan (α-DG). Abnormalities in the post-translational processing of α-DG that result in the absence or reduction of matriglycan cause various forms of muscular dystrophy, known as dystroglycanopathies. Interestingly, patients with dystroglycanopathies that exhibit milder symptoms have less or shorter forms of matriglycan. Generation of full-length mature matriglycan on α-DG (~150 kDa) requires phosphorylation of core M3 by POMK. We previously used a multidisciplinary approach to show that the absence of POMK activity does not preclude the addition of matriglycan. Instead, in the absence of phosphorylation of core M3 by POMK, LARGE1 synthesizes a noticeably short, non-extended form of matriglycan on α-DG (~100 kDa). We now show that the N-terminal domain on dystroglycan (α-DGN) enables LARGE1 to extend matriglycan on α-DG and prevent muscular dystrophy. Using muscle from a mouse model lacking α-DGN, we find that LARGE1 can synthesize a short, non-elongated form of matriglycan, which results in a ~100 kDa α-DG. This short form of matriglycan binds to laminin and maintains specific force but does not prevent muscle pathophysiology, including damage induced by lengthening contractions and abnormalities in neuromuscular junctions. Our current working hypothesis is that phosphorylated core M3 and α-DGN together anchor the LARGE1 onto α-DG to form an enzyme-substrate complex for full-length matriglycan synthesis. Collectively, our work provides insights into how full-length matriglycan is synthesized so it can function as a scaffold for ECM proteins, thereby enabling proper skeletal muscle function and preventing muscular dystrophy.

## 【Curriculum Vitae】

Kevin P. Campbell, Ph.D. is an investigator with the Howard Hughes Medical Institute, Director of the Senator Paul D. Wellstone Muscular Dystrophy Specialized Research Center, and Chair, Department of Molecular Physiology and Biophysics at the Carver College of Medicine, University of Iowa.

Campbell received a Ph.D. in biophysics from the University of Rochester in 1979. He completed his post-doctoral training at the University of Toronto and joined the University of Iowa College of Medicine as an Assistant Professor in Physiology and Biophysics in 1981.

Campbell is internationally recognized for his fundamental contributions to glycobiology and muscular dystrophy research. His early studies at the University of Iowa involved elucidating the structure and function of calcium channels in skeletal muscle. For the past twenty years, Campbell and his colleagues have actively investigated the molecular pathogenesis of glycosylation-deficient muscular dystrophy. His laboratory has used biochemical, cell biological, genetic, and physiological techniques to identify and define disease mechanisms that cause various forms of this disease.

Campbell was elected to the Institute of Medicine, the National Academy of Sciences, and the American Academy of Arts and Sciences. Campbell was the recipient of the American Society for Biochemistry and Molecular Biology 2020 Herbert Tabor Research Award.

5月30日 (木) 14：30 ～ 15：15 第01会場(Cブロック 4F ホールC)

Chair：Yoshikazu Ugawa
Department of Human Neurophysiology, Fukushima Medical University, Japan



PL-02-1

# Asian and Oceanian Association of Neurology (AOAN) , the past, the present and the future

Hj Hamidon Basri[1,2]
[1] AOAN President, Malaysia, [2] Director Hospital Sultan Abdul Aziz Shah UPM, Malaysia

The Asian and Oceanian Association of Neurology (AOAN) was formed on June 26, 1961. As a regional neurology association, AOAN is closely affiliated to the World Federation of Neurology (WFN). The main objectives of the association are to promote and foster on an international scale the advancement, the exchange and diffusion of information and ideas relating to the nervous system and encourage scientific research in neurological problems. On September 14, 1962, the Board of the Association was chosen, and it was composed of representatives from Australia, Hong Kong, India, Japan, Korea, New Zealand, Philippines, Republic of China (Taiwan) and Thailand. These were the countries that formed the first council of delegates. Until the present time, there are 21 countries/societies which has joined AOAN as the council of delegates. It is estimated that there are more than 50,000 neurologists in the AOAN region. However, there is a huge imbalance between countries in terms of the neurology services and number of neurologists to population ratio. In most countries neurology training centers are scarce or not available. Unfortunately, due to geographical, political and language barriers, cross-training between countries are not possible. These differences and gaps are understandably a significant issue. AOAN has been serious in its effort to strengthen its education arm by forming the education task force. The AOAN Young Neurology Academy was also formed to assist the education task force. One of the activities that was very successful include organizing the WFN-AOAN e-learning day which was attended by almost 2000 participants. The future of neurology in the region will certainly be in the hands of the young neurologists. They have the upper hand in the exposure to digitalization, AI and future technologies compared to the older generation. This will form the future expansion of neurology especially in improving the services, training and research.



## 【Curriculum Vitae】

Professor Dr Hj Hamidon Hj Basri is a senior consultant neurologist and the Director of Hospital Sultan Abdul Aziz Shah (HSAAS) UPM. The highlight of his career was the successful development of a benchmark niche area in stroke care for HSAAS UPM His brainchild is the Regional Emergency Stroke Quick-response (RESQ) network and HSAAS UPM is the pioneer principal high-volume stroke RESQ training centre in Malaysia.

In the international arena, he is the current President of the Asian and Oceanian Association of Neurology-AOAN since 2020. He is also the regional director of the World Federation of Neurology (WFN) for the Asia-Oceania region.

He has been invited to deliver more than 500 lectures both locally and abroad. He has authored 5 books, 3 patent inventions and has published more than 150 publications in local and international journals (Scopus H-index=30, Citation=2288). He is active in international relief work with Global Peace Malaysia and Malaysian Relief Agency in countries like Pakistan, Afghanistan, and Indonesia. He is also a certified silat exponent and can speak 4 languages.

5月31日（金）13：15 ～ 14：00　　第01会場(Cブロック 4F ホールC)

座長：戸田　達史　東京大学大学院医学系研究科神経内科学





PL-03-1

# 遺伝学・ゲノム学・免疫ゲノム学からAI研究への４０年

**中村　祐輔**

国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所

私は外科医として勤務していた頃、若いがん患者2人の死を看取り、若い世代からがんに罹患する遺伝性がんに興味を持ちました。その時に目にしたユタ大学のレイ・ホワイト教授の逆遺伝学（Reverse genetics）に関する論文に魅かれ、遺伝学の道に進みました。家族性大腸腺腫症（FAP）の家系の方々の協力を得て、原因遺伝子の探索に取り組みましたが、その過程で、幸運なことに、染色体が母方由来か父方起源かを区別できる多型性の高いDNA マーカーを単離するチームの責任者を任されました。１９８０年代後半に世界で利用可能な多型 DNA マーカーの大多数は、ホワイト-中村マーカーと呼ばれるものでした。これらのマーカーによって、「逆遺伝学」（ポジショナルクローニング）研究が進み、毛細血管拡張性運動失調症、フリードライヒ運動失調症、良性家族性新生児てんかん、福山型筋ジストロフィーなどの原因遺伝子座位が明らかになり、その後の遺伝子単離につながりました。逆遺伝学の成功は、１９９０年に開始された国際ヒトゲノム計画の誘因となりました。１９９０年代、日本においてはゲノム研究の医療における重要性は過小評価されていましたが、２０００年には日本政府がミレニアムゲノムプロジェクトを開始し、SNP（一塩基多型）、バイオバンク、GWAS（ゲノムワイド相関解析）の分野で急速に世界を追いつき、日本はGWAS研究においては世界をリードしました。百万SNPを３人種でカタログ化する国際HapMapプロジェクトでは、理化学研究所は全体の２５％のデータを供出して世界最大の貢献をしましたし、GWASの有用性を世界で初めて実証しました。その後、DNAシークエンス技術の革新によって、全ゲノム解析が短時間に安価で可能となると共に、ロングリード解析によってこれまでは難しかったVNTR（Variable Number of Tandem Repeats）領域や複雑な構造異常、さらには詳細なメチル化解析、シングルセル解析なども可能となってきました。さらに、神経疾患を含む種々の疾患で重要視されている免疫ゲノミクスも急速に進んでいます。今や、ゲノム情報は医学・医療に欠かせないものとなり、プレシジョン医療において重要な役割を果たしています。ヒトゲム研究の歴史とともに、これらを医療現場で活用するための生成AIについてについて紹介します。

**【略歴】**

1977年大阪大学医学部卒業。1984年ユタ大学研究員。1989年（財）癌研究会癌研究所生化学部長。1994年東京大学医科学研究所教授。1995年同研究所ヒトゲノム解析センター長。2005年理化学研究所ゲノム医科学研究センター長（併任）。2011年内閣官房参与・内閣官房医療イノベーション推進室長。2012年シカゴ大学医学部教授。2018年4月～内閣府「AIホスピタル」プログラムディレクター。2018年公益財団法人がん研究会CPMセンター所長。2022年国立研究開発法人医薬基盤･健康･栄養研究所　理事長。東京大学名誉教授、シカゴ大学名誉教授。2000年慶應医学賞、2003年紫綬褒章、2020年クラリベイトアナリティクス引用栄誉賞、2021年文化功労者。

5月30日 (木) 14：15 ～ 14：30 第01会場(Cブロック 4F ホールC)

座長：戸田 達史 東京大学大学院医学系研究科神経内科学
西山 和利 北里大学医学部脳神経内科学



AW-1

# ミクログリア・マクロファージを基点とする神経炎症が神経疾患に果たす役割の解明

山﨑 亮
九州大学大学院医学研究院 脳神経病研究施設 神経内科学

ミクログリアやマクロファージは、生体防御免疫カスケードの下流で作用するeffector armとして認知され、神経疾患の治療の標的にはなりにくい。また、病態に占める役割についても、疾患末期に活性化する非特異的炎症細胞との認識を拭いきれない。私は、マクロファージ・ミクログリアを中心とした自然免疫が様々な神経疾患の病態に及ぼす影響を検討してきた。①リソソーム欠損症モデルマウスにおけるミクログリア機能不全による神経障害機構の解明：カテプシンD欠損マウス脳内における異常活性化したミクログリアが産生する活性酸素種による神経細胞障害機構を明らかにした。②変異SOD1トランスジェニック（mSOD1-Tg）マウスミクログリア機能障害による神経細胞保護作用低下：mSOD1-Tgマウスの舌下神経を切断すると、舌下神経核の神経細胞死が野生型と比較し顕著に増加する。切断側の舌下神経核ニューロンはミクログリアに取り囲まれているが、この反応がmSOD1-Tgマウスでは減弱し、また培養ミクログリアの遊走能並びに神経栄養因子発現も低下していたことから、ミクログリアによる傷害神経保護作用がmSOD1-Tgマウスでは低下していることが示唆された。③多発性硬化症モデルマウス（EAE）におけるマクロファージ・ミクログリアの個別機能解析：CCR2-RFP/CX3CR1-GFPマウス（red-greenマウス）を用いて、脳内浸潤単球由来マクロファージ（Monocyte-derived macrophage, MDM）とミクログリア由来マクロファージ（MiDM）を区別し、EAEマウス脊髄病変に浸潤する炎症細胞と活性化ミクログリアの個別機能解析を試みた。その結果、疾患早期にMDMが脳内浸潤し、炎症性サイトカインを発現する一方、MiDMは極期から末期に活性化し、抗炎症性サイトカインを発現することが明らかとなった。④多系統萎縮症（MSA）患者髄液中サイトカインの疾患早期における上昇：MSA患者髄液中では疾患早期に炎症性サイトカインが増加しており、進行に伴って徐々に低下していたことから、神経炎症は病態形成に重要であることが示唆された。⑤mSOD1-Tgマウス末梢神経浸潤マクロファージの神経保護機構解明：mSOD1-Tgマウス末梢神経に浸潤するマクロファージはミスフォールド蛋白を貪食し、スカベンジャー機能を介して脊髄前角細胞保護に寄与していることが明らかとなった。以上の5つの研究について、それぞれ端的に解説するとともに、今後の研究発展、治療法開発への展望について概説する。

**【略歴】**

2000年 6月 九州大学医学部卒業、同 附属病院研修医
2002年 4月 松山赤十字病院神経内科医員
2004年 4月 九州大学大学院 （機能制御医学）
2007年10月 同 卒業、九州大学病院医員
2008年 1月 九州大学病院助教
2010年 1月 クリーブランドクリニック・ラーナー研究所博士研究員
2012年 4月 九州大学病院助教
2012年10月 九州大学大学院医学研究院 助教
2015年 7月 九州大学病院神経内科 講師
2016年 7月 九州大学大学院医学研究院神経内科学 准教授
現在に至る
専門分野：神経科学、神経内科学

# WFN-AOAN Session

# World Health Organization intersectoral global action plan; global implications

Chairs：Hj Hamidon Basri
AOAN President / Universiti Putra Malaysia, Malaysia
Ryosuke Takahashi
Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan

≪Objective≫
In May 2022, Member States of World Health Organization (WHO) adopted the Intersectoral global action plan on epilepsy and other neurological disorders 2022-2031, which aims to improve access to treatment and care and quality of life of people with neurological disorders, their carers and families as well as promote brain health across the life-course. It includes actions to be undertaken by all stakeholders to attain the global targets.
World Federation of Neurology (WFN) plays an important role in this plan corroborated with WHO. In this symposium, the leaders of this plan will introduce actual plans targeted to neurological disorders.

## WA-1 The WHO Intersectoral Action Plan for Epilepsy and other neurological disorders (IGAP)

○ Wolfgang Grisold[1], Alla Guekht[2], Steven Lewis[2]
[1] President World Federation of Neurology (WFN), UK,
[2] World Federation of Neurology, UK

Neurology is a medical specialty that deals with all aspects of brain function, disorders of the central and peripheral nervous systems aiming to prevent, treat, manage disability and chronic illness, rehabilitate and provide palliative care. The World Federation of Neurology (WFN) is a UK charity of 124 Neurological Member Societies who, in varying circumstances of resources, income, manpower and other factors, strive to improve the health of people with neurological conditions.
The global need for neurologists is well documented as neurological diseases are the leading cause of disability. The need for neurologists is best expressed by the WHO recommendation of 1 neurologist per 100 000 population. In Africa, for example, with its growing population, the figure is 0.12/100 000, compared with 13/100 000 neurologists in some high-income countries,a ratio of 1:108.
Neurologists and neuroscientists provide the content of the specialty, which is based on anatomy, physiology and research, and forms the basis for prevention, therapy and chronic care. Great strides have been made in diagnostic tools, and the development of pharmaceutical and other treatments.
For the practice of neurology, the provision of all types of structures to allow a wide range of access from the population of all ages is needed. The content of neurology is the basis of the structures and is the blueprint for structural development. The provision of epidemiological and public health data are needed.
The WHO Brain Health Unit has launched the IGAP, which was adopted by all Member States at the World Health Assembly in 2022. On this occasion, the WFN, was able to make an intervention.
The IGAP contents are: Advocacy, Prevention, Therapy, Innovation and Public Health.The WHO is currently preparing a multi-stakeholder implementation toolkit. The WFN is committed to supporting the WHO in these important efforts.
Final version edited with DeepL (https://www.deepl.com/write#en/)

### 【Curriculum Vitae】

World Federation of Neurology

Professor Wolfgang Grisold is a specialist in neurology and psychiatry. In neurology he has a background in neuropathology and neurophysiology. His special interests are general neurology, neuro-oncology, neuromuscular diseases, education and patient-related issues such as pain, palliative care and advocacy. He is involved in education and was the initiator of the UEMS European Board Examination in Neurology.

He has experience in hospital practice, research and private practice. He has participated in EU projects on paraneoplastic syndromes. His scientific focus is on the effects of cancer on the peripheral nervous system, especially peripheral neurotoxicity and direct effects of cancer.

He works in an interprofessional setting in the diagnosis and treatment of mononeuropathies, including imaging (ultrasound), electrophysiology and plastic and reconstructive surgery.
He has authored and edited 30 books and his pubmed count is currently 281.

He has organised international neurological congresses, as the European Neuroncology Association Congress (EANO, 2006), the World Congress of Neurology 2013, in Vienna, and the ICNMD in Vienna in 2018.
He has been a trustee of the WFN since 2009 and served as Secretary General from 2014-2021. He is the president of the WFN since 2022.

## WA-2 World Health Organization (WHO) 's Intersectoral Global Action Plan (IGAP) and Asia pacific region

○ Mohammad Wasay
Elected trustee, WFN, Pakistan

IGAP demonstrates the WHO's prioritization of brain health over the next decade. This action plan will guide numerous countries in developing their national policies and eventually lead to better access to treatment. It intends to focus highly on the recovery of patients with a neurological disorder and on the reduction of associated deaths and disabilities due to these conditions. The primary purpose is to help promote human rights and address the stigma that many people with neurological disorders face.

The goal of IGAP is to reduce the burden of neurological disorders along with the stigma of neurological disorders. Their goal is to reduce the high rate of mortality, morbidity, and disability, along with improving the quality of life of those affected.

To implement these strategies and achieve the overarching vision of IGAP, it is imperative that neurological societies lead the effort to reach these global targets. The World Federation of Neurology (WFN) is devoted to the application of IGAP. The WFN has 123 neurological member societies and six regional associations which are economically different, varying from lower to upper income countries. Most key role in implementation of these action plan will be local societies in collaboration with national health ministries and national WHO offices. The role of regional organizations particularly Asian Oceanian association of Neurology (AOAN) is extremely important in the involvement in training of national societies leaders and coordination of these activities at national level. Asia Pacific region contributes to 65 % of world population (more than five billion) with more than seventy-five neurology societies. WHO Member States, and global organizations could revolutionize neurological care by 2031 through policy prioritization, more research funding, and increased public awareness.

### 【Curriculum Vitae】

Current appointment: Alicharan endowed Professor of Neurology, Aga Khan University, Karachi

Current leadership positions:
Chair, Speciality groups committee, World Federation of Neurology
Trustee, world federation of neurology
Chair, Seed grants committee, AKU
Co- chair, NCD Think Tank, AKU
President, Neurology Awareness and Research Foundation
Editor, Pakistan Journal of Neurological Sciences
Editor in chief, Jahan e Aasab Magazine (public awareness magazine)
Member, Technical advisory committee, PHRC, Islamabad
Member, Global policy committee, World Stroke Organization
Fellow and secretary, sind chapter, Pakistan academy of sciences
COMSTECH distinguished scholar
Fellow, The world Academy of sciences (TWAS)

## WA-3 African neurology and the IGAP; harnessing all efforts to improve access to neurological care

○ Augustina Charway-Felli
African Academy of Neurology, Ghana

Africa currently experiences shortages of healthcare personnel in general and neurologists in particular, within an environment of poor healthcare funding and some of the highest rates of disability due to neurological disorders in the world.

African countries have some of the lowest levels of national health care spending worldwide, and the percentage of GDP that goes to health spending is not increasing at the same rate as in middle and high-income countries.

The 10 African countries with the fewest neurologists have only 0.01 to 0.03 neurologists/100,000 population. There are more than five African countries that have no neurologists at all. There is an average of 0.12 adult neurologists per 100,000 people, across the continent.There are 27 countries with no child neurologists - half of all the countries in the continent. Africa has an average of 0.01 child neurologists/100,000 population.

The African continent has the most to gain by implementing the components of the IGAP. Implementing the IGAP should include increased awareness of brain health and disorders of the nervous system at primary healthcare level, amongst non-neurologists and healthcare personnel of other levels and specialities. Without these important actors, the implementation of the ideals of the IGAP will take far too long and even likely fail. Our population cannot afford our failure.

The most important person in the path of the individual seeking neurological care is the primary healthcare provider. We need training to recognize neurological disorders early - not when it is too late, when we are unable to have any significant impact on an individual's life. Early recognition is key, and primary healthcare providers are best placed for early recognition. So we cannot move forward without moving with them, the primary healthcare providers. At the same time, education, awareness and advocacy of and with the most important stakeholder - the population - should go hand in hand with all other efforts.

### 【Curriculum Vitae】

Dr Augustina Charway-Felli. MD, PhD, FGCPS is a neurologist practicing in Accra, Ghana;
✓ General Neurology practice with a special interest in geriatric neurology, cognitive and behavioural
science, headache, functional Neurological disorders, and Epilepsy.
• President - African Academy of Neurology
• Treasurer: Neurology Society of Ghana
• Member - International League Against Epilepsy - Africa Commission
• Regional committee member - International Headache society
• Member: World Federation of Neurology (WFN) membership committee;
• Member:
o WFN Tropical and geographical neurology special interest group;
o WFN neurology in Migrants;
o WFN Neuroepidemiology working group;
o WFN Rare diseases special interest group
• Member: European Academy of Neurology (EAN) Africa task Force
• Member - AAN Bruce S. Schoenberg Award Workgroup

## WA-4 NEUROLOGY IN MONGOLIA

○ Sarangerel Jambal
President Mongolian Neurological Society, Mongolia

The development of neurology in Mongolia began 1939 with support of Russian doctors, who also taught Medicine at the State University. Since 1951 the neurological service and education was continued by Mongolian doctors themselves. The previously Russian tutorials and lectures were shifted into Mongolian language since the middle of 90-ies.
At the present there are about 400 neurologists in Mongolia, about half of them work in their occupation. The residency training for neurologists lasts 2 years and is conducted at the Mongolian-Japan Hospital of the Mongolian University of Medical Sciences and at three Central Hospitals in Ulaanbaatar. The acute neurological care is carried by neurological departments of central hospitals, district and province hospitals. 2013 the first stroke center was built in the Third Central Hospital, which provides acute drug therapy as well as surgical and endovascular treatments.
The first clinical neurological studies were conducted in the field of neuroinfections and stroke. In the 90-ies the neuroscientists of the Institute for Medical Research studied neuromuscular disorders across the country with support from the NIH. In recent years the studies move toward neurodegenerative and neuroimmunological disorders such as ALS, SMA, neuromyelitis optica, myasthenia gravis. Although the neurological care steadily improve we face the challenges of pure quality of the educational system, weak quality of acute and chronic care, lack of expensive diagnostic methods, of eligible medical insurance and language barriers. We strive to get rid of old soviet medical system, to improve diagnostics and quality of training programs.

### 【Curriculum Vitae】

Occupation: General Director of the Reflex Neurological Clinic in Ulaanbaatar, Mongolia.
Affiliation:
- President of the Mongolian Neurological Society,
- International Delegate of the Mongolian Neurological Association in the Asian-Oceanian Association of Neurology.
- Editor in chief of the Mongolian Journal of Neurology

Prof. Sarangerel Jambal graduated from Martin-Luther University Halle/Wittenberg (1985-1991), Germany and completed her neurology residency at the neurological clinic of the University of Halle, Germany (1991-1999). In her time in Halle, Germany she had multiple sclerosis fellowship under Prof. Schmidt (1991-1993) and later neuromuscular disorders fellowship under Prof. Stephan Zierz at Martin-Luther University Halle (1995-1999). She was conferred on the medical doctorate in the field of transcranial Duplexsonography in the Martin-Luther University, Germany.
Prof. Sarangerel Jambal gives her best to improve the professional knowledge and skills of Mongolian neurologists, started neurovascular ultrasound courses, courses for neurophysiological diagnostics in Mongolia. In last 20 years she organized plenty of domestic and international training courses, conferences working together with the WFN and German neurologists and researchers.
Research interests: neuromuscular disorders, neurocognitive disorders, neuromyelitis optica.
She wrote textbooks in neuroinfections, peripheral neurological diseases, neurocognitive disorders and stroke for neurologists and residents and processed several clinical guidelines.

## WA-5 Advancing Brain Health for All: A Call to Action in the Asia Oceania Region

○ Tissa Wijeratne[1,2,3,4,5]
[1] La Trobe University, RMIT, VU, Australia, [2] Migraine Foundation, Australia, [3] World Federation of Neurology, UK, [4] Western Health, Australia, [5] University of Rajarata, Sri Lanka

The Global Burden of Disease (GBD) report of 2021 serves as a stark reminder of the critical importance of brain health for individuals across all stages of life and societal levels. It emphasizes the need to optimize brain function and overall well-being, as nearly half of the global population is affected by a brain disorder, many of which are preventable or effectively manageable. With Asia Oceania being home to over five billion people, the World Federation of Neurology (WFN) recognize the urgent need to initiate a Call to Action for brain health in the region. In keeping with the IGAP,the WFN seek to galvanize support and action at both grassroots and policy levels. By incorporating brain health into political agendas and fostering dialogue and interest across the region, the objective is to cultivate a collective commitment to prioritize brain health and prevention.Celebrated annually on July 22nd, World Brain Day serves as a platform to advocate for brain health and prevention. In 2024, the focus will be on "Brain Health and Prevention," aiming to raise awareness about preventable neurological disorders and the importance of implementing preventive measures globally. Collaborating with all six WFN Regions and supported by the WHO, this year's campaign will spotlight the IGAP and its significance in addressing epilepsy and other neurological disorders.By championing Brain Health and Prevention on World Brain Day 2024, the WFN and AOAN aim to empower individuals, communities, and nations to prioritize brain health and build a healthier, more resilient society for future generations.

We invite stakeholders ( special request to young neurologists in Asia-Oceania) to join us in our mission to promote brain health for all and mark their calendars for World Brain Day 2024 on Monday, July 22nd. Together, we can make a difference and ensure that no one is left behind in the fight against neurological disorders.

### 【Curriculum Vitae】

ProfTissa has been recognized for his exceptional contributions to global neurological education and his exemplary leadership within the community of young neurologists. In 2017, he was honored with the inaugural Ted Munsat Award by the World Federation of Neurology, highlighting his significant impact on the field. He received the inaugural Priscilla Kincaid-Smith Award from the Australian Medical Association (AMA) for his outstanding work as an academic neurologist.His expertise extends to international publication and public speaking, with over 300 publications and more than 200 invitations to present at various forums. With over 110,000 citations and an impressive h-index of 78, his work has left a profound impact on the field of clinical neurology.

Prof. Wijeratne played a pivotal role in founding the Australian and New Zealand Headache Society , He introduced the Steps4migraine campaign, further advancing headache care and research.
As of 2023, Prof. Wijeratne holds the distinction of being the most highly cited practicing Headache Neurologist in Australia . He is a world expert in PCNS.He is the President of the Asian Regional Consortium for Headaches (ARCH), In recognition of his services to medicine as a neurologist, he was awarded the prestigious Medal of the Order of Australia (OAM)

# Neuroscience Frontier Symposium

# Exploring Early Clinical Development through Innovative Drug Modalities

Chairs：Timothy Yu
Division of Genetics and Genomics, Boston Children's Hospital, USA / Harvard Medical School, USA
Takanori Yokota
Department of Neurology and Neurological Science, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University, Japan

≪Objective≫
This symposium aims to spotlight the emerging fields of next-generation drug modalities, particularly emphasizing their role in early clinical development. We're broadening our scope to integrate critical topics such as the fusion of basic and clinical research via the iPS cell drug discovery platform. We are also widening our purview to include the development of novel technologies for regulating gene expression using nucleic acids and small molecules.
Our goal is to provide a platform for professionals in healthcare, including clinicians and researchers, to explore this forward-thinking approach that holds promise to revolutionize clinical neurology. Ultimately, we aspire to expedite the development and approval process of new neurological treatments, thereby enhancing patient care and outcomes in the field of neurology.

## NFS-01-1 Progress towards interventional neurogenetics

○ Timothy Yu[1,2]
[1] Division of Genetics and Genomics, Boston Children's Hospital, USA, [2] Harvard Medical School, USA

Advances in neurogenetics reveal an increasingly visible category of unmet need: patients with severely debilitating or life-threatening conditions for which no treatments exist. Powerful new tools for genetic targeting allow us to help these patients - but these tools often require action at the individual mutation level, creating stresses on an ecosystem that has been historically organized around developing drugs one disease at a time. Novel collaborative models and regulatory pioneering will be necessary to address the gaps. We will review experiences in the 5 years since the development of milasen, a patient-specific antisense oligonucleotide for a child with CLN7 Batten disease (a progressive and fatal neurodegenerative condition), sharing additional case examples of "interventional neurogenetics" and surveying the scientific, ethical, and regulatory landscape for future exploration of individualized genomic medicine.

**【Curriculum Vitae】**
Dr. Yu leads a multidisciplinary research group in the Division of Genetics & Genomics and Department of Neurology at Boston Children's Hospital that works at the intersection of genomics, informatics, and neurobiology to better understand, diagnose, and treat rare neurologic disease. A graduate of Harvard College, he completed MD-PhD training at UC San Francisco and neurology residency at Massachusetts General Hospital and Brigham and Women's Hospital, and a postdoctoral fellowship at Boston Children's Hospital. His group has been responsible for creating new models for delivering translational genomic medicine: accelerating diagnosis and treatment with genomic sequencing in newborns, and pioneering disruptive approaches to individualized genomic medicine using antisense oligonucleotides (ASOs). He created the world's first fully individualized medicine in 2018, using a patient-customized ASO to treat a young girl with fatal neurogenetic disease, and has worked closely with patients, foundations, physicians, and regulators to create paths for individualized genetic medicine and interventional genomics.

## NFS-01-2 Developing a new HDO technology using morpholino oligomer to regulate gene expression

○ Tetsuya Nagata[1,2]

[1] NucleoTIDE and PepTIDE Drug Discovery Center, Tokyo Medical and Dental University, Japan, [2] Department of Neurology and Neurological Science, Tokyo Medical and Dental University, Japan

The heteroduplex-oligonucleotide (HDO) has the following structure: it consists of an antisense oligonucleotide (ASO), which is the main chain and comprises approximately 12-20 bases, and a complementary RNA strand, which is conjugated with a delivery ligand, forming a double-stranded structure. Inside the cell, the central part of the RNA strand is cleaved by RNase H, and ASO then binds to the target RNA, whereupon RNase H again cleaves the target RNA, exerting a gene-suppressive effect. Compared to ASOs, it has shown overwhelming effects in the liver and other tissues such as the heart, skeletal muscle, and lymphocytes. Additionally, it has succeeded in crossing the blood-brain barrier (BBB) by systemic administration, something that was impossible with ASOs or siRNA. Phosphorodiamidate morpholino oligomers (PMO) have the ribose ring of natural RNA replaced with a morpholine ring, and the phosphodiester bond between nucleic acids is modified to a phosphorodiamidate bond, conferring high specificity, stability, and versatility. Including viltolarsen, which the author has developed, four PMO drugs have been marketed for Duchenne muscular dystrophy (DMD). Although PMOs themselves do not get recognized by RNase H when bound to RNA, a new HDO technology based on PMO has been developed. The PMO/HDO significantly improved the delivery of PMO to the heart, skeletal muscles, and diaphragm of DMD model animals upon systemic administration. The evaluated motor functions, muscle pathology, and serum creatine kinase levels were nearly normalized. Also, the expression systems of the heart and central nervous system were normalized without side effects. These results suggest that PMO-based HDOs not only have potential as a new therapeutic modality for DMD but also for other diseases eligible for exon-skipping therapy. Additionally, PMO-based HDOs have shown significant efficacy and persistence in spinal administration, which will also be introduced.

**【Curriculum Vitae】**

2022-Current
Professor, NucleoTIDE and PepTIDE Drug Discovery Center, Tokyo Medical and Dental University
2018-2022
Research Associate Professor, Department of Neurology, Department of Neurology and Neurological Science, Tokyo Medical and Dental University
2014-2018
Research Senior Assistant Professor, Department of Neurology, Department of Neurology and Neurological Science, Tokyo Medical and Dental University
2009-2014
Section chief, Department of Molecular Therapy, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry
2008
Assistant Professor, Department of Neurology, Okayama University School of Medicine
2005-2008
Postdoctoral fellow, Department of Neurology/Center for Motor Neuron Biology and Disease, Columbia University
2003-2005
Assistant Professor, Department of Neurology, Okayama University School of Medicine
1999
Graduated from Tohoku University Graduate School
1994
Graduated from Tohoku University School of Medicine

## NFS-01-3 Establishing siRNA strategies for a single gene- or a single nucleotide-specific RNA interference

○ Kumiko Ui-Tei

Graduate School of Science, The University of Tokyo, Japan

The recent progress in the development of nucleic acid drugs has been remarkable, and the clinical application of small interfering RNA (siRNA) has rapidly advanced. siRNA suppresses the expression of target genes utilizing an inherent molecular mechanism known as RNA interference (RNAi). RNAi was discovered in nematode in 1998, and is known to be functional in human. Research and development towards the clinical application of RNAi have been extensively pursued, and Alnylam Pharmaceuticals, Inc. in the United States successfully developed the first siRNA drug in the world in 2018. To date, six types of siRNAs targeting four genes are available in the market.
siRNA is a double-stranded RNA with a length of only about 21 nucleotides. One strand of siRNA binds to the target mRNA to suppress its expression through the complementarity of nucleotide sequence. Therefore, to make specificity on the target gene using such a short sequence is an extremely crucial challenge for clinical application. Currently available first-generation siRNAs proficiently generated to selectively inhibit only a single gene without affecting the expression of other genes. These siRNAs share common traits: all of them suppress the genes expressed in the liver, and the knockout mice of the target genes, except for one gene, show no apparent abnormalities or lethality. Hence, it is plausible that suppressing these target genes may not provoke severe problematic issues. However, genes implicated in cancer or hereditary diseases often exhibit scenarios where abnormalities in just a single nucleotide can induce serious defect, whereas their wild-type genes are essential for normal physiological functions. In these cases, the second-generation siRNAs capable of distinguishing target genes at a single nucleotide level may be beneficial. I would like to talk about the molecular basis of sequence design for the first- and second-generation siRNAs, differences in their mechanisms of action.

**【Curriculum Vitae】**

1987: Doctor of Science, Department of Physics and Applied Physics, Graduate School of Science and Engineering, Waseda University
1987: Post-doctoral fellow, Mitsubishi Kasei Institute of Life Sciences
1989: Assistant Professor - Associate Professor, Department of Pharmacology, School of Medicine, Nippon Medical School
2002: Project Associate Professor, Program of Bioinformatics and System Biology, Graduate School of Science, The University of Tokyo
2006: Associate Professor, Department of Physics and Biochemistry, Graduate School of Science, The University of Tokyo
2006: Adjunct Associate Professor, Graduate School of Frontier Sciences, The University of Tokyo
2014: Associate Professor, Department of Biological Sciences, Graduate School of Science, The University of Tokyo
2023: Adjunct Visiting Associate Professor, Tokyo University of Science

## NFS-01-4 Invention of an oral medication for genetic disorders caused by mis-splicing

○ Masatoshi Hagiwara
Department of Anatomy and Developmental Biology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan

Pathogenic variants that affect RNA splicing are gathering attention as most do not affect coding sequences, and intervention targeting RNA splicing may restore full gene function. However, genetic variants that cause RNA mis-splicing are mostly sporadic, which hampers the clinical development of effective drugs. We previously reported splice-switching small molecules as a new modality targeting pathogenic splicing defects, and demonstrated their effects for *DMD* gene mis-splicing in Duchenne muscular dystrophy[1], *IKBKG* gene mis-splicing in NEMO deficiency syndrome[2], *CFTR* gene mis-splicing in cystic fibrosis[3], and *IKBKAP* gene mis-splicing in familial dysautonomia[4]. In this study, we developed a clinically applicable small molecule, RECTAS2.0, against RNA mis-splicing caused by the GLA c.639+919G>A variant. Fabry disease is a lysosomal storage disorder caused by lack of α-galactosidase encoded by the *GLA* gene. This variant creates a 57-nucleotide poison exon that causes later-onset cardiac Fabry disease, which is widespread in East Asia, especially in Taiwan. We found that one of our splicing modulators, RECTAS, could restore GLA mRNA and α-GAL enzyme activity in patients' B-lymphoblastoid cell lines and induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. Using synthetic expansion, we identified RECTAS2.0, which is orally available and has efficient splice-switching activity in the heart of c.639+919G>A transgenic mice with sufficient safety profile for clinical trial. Furthermore, RECTAS2.0 can be applicable to other mis-splicing diseases caused by similar exon competition, thus may pave the way for preemptive splice-switching therapy against genetic disorders.

References
1. Nishida, A. et al. (2011). Nat. Commun. 2, 308.
2. Boisson, B. et al. (2019). J. Clin. Investig. 129, 583-597.
3. Shibata, S. et al. (2020). Cell Chem. Biol. 27, 1472-1482.e6.
4. Ajiro, M. et al. (2021). Nat Commun 12, 4507.

### 【Curriculum Vitae】

Education:
1978 - 1984: Faculty of Medicine, Mie Univ.
1984 - 1987: Dept. of Pharmacology, Graduate School of Medicine, Mie Univ. (Ph.D. in Medicine 1987)

Academic Appointments:
2024 - present: Professor, Drug Discovery Medicine, Graduate School of Medicine, Kyoto Univ.
2010 - 2024: Professor, Dept. of Anatomy and Developmental Biology, Graduate School of Medicine, Kyoto Univ.
2003 - 2010: Professor, Graduate School of Biomedical Science, Tokyo Medical and Dental Univ.
1997 - 2003: Professor, Medical Research Institute, Tokyo Medical and Dental Univ.
1995 - 1996: Associate Professor, School of Medicine, Nagoya Univ.
1993 - 1995: Assistant Professor, School of Medicine, Nagoya Univ.
1991 - 1992: Postdoctoral Fellow, Salk Institute, USA
1988 - 1993: Research Associate, School of Medicine, Nagoya Univ.

Honors and Awards
2023 Distinguished Scholar Award of the Japanese Society of Toxicology
2017 Ebashi Setsuro Award
2017 FAOBMB Entrepreneurship Award
2015 Kyoto Shinbun Grand Prize
1989 Mie Medical Award

# Progress in research on Parkinson's pathogenesis

Chairs：Takahiko Tokuda
National Institutes for Quantum Science and Technology (QST), Japan
Shinji Saiki
Department of Neurology, Institute of Medicine, University of Tsukuba, Japan

≪Objective≫
Parkinson's disease is the 2nd common neurodegenerative disease characterized by motor and non-motor symptoms as well as cytoplasmic alpha-synuclein accumulation in the nervous system. Recently, the pathogenesis is summarized in the 3 main molecular mechanisms, alpha-synuclein accumulation, mitochondrial dysfunction and lysosome dysfunction. In this symposium, the three main schemes are reviewed by each expert with the latest original data, helping us to understand the future direction of this field.

## NFS-02-1 Introduction of research on PD pathogenesis

○ Shinji Saiki
Department of Neurology, Institute of Medicine, University of Tsukuba, Japan

The molecular pathogenesis of Parkinson's disease (PD) has been elucidated through evidence from molecular studies using cellular/animal models focusing on functions of familial PD-related genes and sporadic PD susceptibility genes. It has become clear that three intracellular functional changes in neurons, alpha-synuclein aggregation, mitochondrial dysfunction and lysosomal dysfunction, are at the core of this disease pathogenesis. At the beginning, to provide an overview of these molecular mechanisms of PD and to allow smooth transitions into the specialized topics of each researcher, introductions to the research of the presenting researchers will be conducted.

【Curriculum Vitae】

Education:
2012 Ph.D. Juntendo University Graduate School of Medicine
1999 M.D. Faculty of Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine

Previous employment:
2023.1 Professor, Department of Neurology, Institute of Medicine, University of Tsukuba
2021.7 Senior Associate Professor, Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine
2011.4 Associate Professor, Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine
2008.4 Instructor, Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine
2006.8-2008.3 Research Assistant, Department of Medical Genetics, Cambridge Institute for Medical Research, University of Cambridge
2005.7-2006.7 Visiting scientist, Department of Medical Genetics, Cambridge Institute for Medical Research, University of Cambridge
2001-2005.6 nstructor, Department of Neurology, Kanazawa Medical University
1999-2001 Resident in Internal Medicine, Kanazawa Medical University Hospital

## NFS-02-2 The main stream "alpha-synuclein pathology"

○ Ayami Okuzumi[1], Taku Hatano[1], Gen Matsumoto[2], Nobutaka Hattori[1,3]

[1] Department of Neurology, Faculty of Medicine, Juntendo University, Japan, [2] Department of Histology and Cell Biology, Nagasaki University School of Medicine, Japan, [3] Neurodegenerative Disorders Collaborative Laboratory, RIKEN Center for Brain Science, Japan

Parkinson's disease (PD) is characterized by nigral dopaminergic neurodegeneration and the presence of Lewy Bodies (LBs). Its lesions are widespread, affecting areas from peripheral autonomic nerves to the cerebral cortex. The main component of Lewy Bodies (LBs) is alpha-synuclein (*α*-syn). *α*-Syn seeds convert normal form of *α*-syn to abnormal conformation and have propagative properties. The prevailing hypothesis regarding the cause of PD suggests that *α*-syn aggregation begins in the olfactory epithelium or intestinal tract as a seed, then propagates to the entire brain. (Braak hypothesis). *α*-Syn is thought to propagate along neural circuits in a prion-like manner and induce degeneration of vulnerable neurons. However, *α*-syn aggregation has been observed in various tissues not accounted for by this hypothesis, suggesting alternative propagation pathways beyond neural circuits. In addition, PD is associated with a variety of prodromal symptoms, such as REM sleep behavior disorder and depression. The accumulation sites of LBs corresponding to each symptom are diverse and do not always have direct neural connections. Thus, the initial foci of *α*-syn aggregates are dispersed, suggesting multifocal rather than single-focus propagation of *α*-syn. Previous reports found that *α*-syn seeds administered intravenously to mice propagated and aggregated in the central nervous system through the blood-brain barrier, suggesting that there is a pathologically progressive form through blood circulation. Recently, We and other groups have reported an increased proportion of *α*-syn seeds in the blood of patients with PD. These findings suggest the possibility that *α*-syn seed propagates and aggregates from the brain to the whole body and also from the entire body to the brain via blood circulating throughout the body. We discuss the possibility of multifocal *α*-syn seed propagation through neural pathways, spinal fluid, and blood.

### 【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
2022- Associate Professor, Dept. of Neurology, Juntendo University
I am working on the development of biomarkers for synucleinopathy and studying the aggregation and propagation of alpha-synuclein.

## NFS-02-3 Molecular mechanisms of mitochondria quality control and mitophagy underlying PD pathogenesis

○ Noriyuki Matsuda

Dept. Biomolecular Pathogenesis, Medical Research Inst., Tokyo Medical and Dental Univ., Japan

Damaged mitochondria are selectively eliminated in a process called mitophagy. Parkin (a ubiquitin ligase) and PINK1 (a Ser/Thr kinase) have been identified as proteins mutated in familial recessive Parkinsonism/Parkinson's Disease (abbreviated as familial PD hereafter). They amplify ubiquitin signals on damaged mitochondria to induce ubiquitin-mediated mitophagy. Autophagy adaptors such as Optineurin (OPTN) also play essential roles in recognizing ubiquitylated mitochondria and subsequent autophagic encapsulation. Furthermore, the regulation of autophagy adaptors is mediated by TANK-binding kinase 1 (TBK1), whose mutations are linked to amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. Although TBK1 is known to be activated via autophosphorylation when the surface of damaged mitochondria is coated with ubiquitin chains through the PINK1-Parkin pathway, the detailed molecular mechanism of how TBK1 is activated during mitophagy remains unknown.
Recently, we revealed that the autophagy machinery and OPTN provide a unique platform for TBK1 activation. The interaction axes between OPTN-ubiquitin and the OPTN-autophagy machinery facilitate the assembly of the OPTN-TBK1 complex at a contact site between damaged mitochondria and the autophagosome formation site. This assembly point serves as a positive feedback loop for TBK1 activation by accelerating hetero-autophosphorylation of the protein. Engineered multimeric OPTN-ubiquitin condensates circumvented mitochondrial damage for TBK1 activation. Taken together the findings reveal that a positive reciprocal relationship between OPTN and TBK1 at a contact site between damaged mitochondria and the autophagosome formation site initiates autophagosome biogenesis on damaged mitochondria.
At the symposium, I will present on the molecular mechanisms how PINK1/Parkin-mediated ubiquitylation activates TBK1 and suppresses the onset of hereditary PD through mitochondrial quality control.

### 【Curriculum Vitae】

2001, Ph.D. (Biological Sciences), University of Tokyo.
2001 - 2002, Special Postdoctoral Researcher, Molecular Membrane Biology Laboratory, RIKEN (Advisor: Dr. Akihiko Nakano).
2002 - 2006, Post-doctoral Fellow, Department of Molecular Oncology, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science TMIMS (Advisor: Dr. Keiji Tanaka).
2006 - 2007, Japan Society for the Promotion of Science (JSPS) Postdoctoral Research Fellow.
2007 - 2008, Senior Scientist, Systems and Structural Biology Center of RIKEN (Advisor: Dr. Shigeyuki Yokoyama).
2008 - 2022, Senior Researcher (2008-2011, Advisor: Dr. Keiji Tanaka), Chief Researcher (2011-2013), Associate Director-Researcher (2013 - 2014), and Project Leader (2014 - 2022) of Protein Metabolism Project, TMIMS.
2023- Present, Professor, Department of Biomolecular Pathogenesis, Medical Research Institute, Tokyo Medical and Dental University.

## NFS-02-4 Autophagy as a guardian against ageing and age-related neurodegeneration

○ Viktor I. Korolchuk

Newcastle University, Biosciences Institute, Ageing Research, UK

The talk will summarise several ongoing research projects in the lab, focussing on the molecular mechanisms and cellular functions of selective autophagy. We demonstrate that the role of autophagy in the elimination of damaged mitochondria is essential for multiple aspects of cellular physiology. Mechanisms allowing autophagy machinery to detect damaged mitochondria producing elevated levels of reactive oxygen species will be discussed. Likewise, the talk will illustrate some mechanistic links between autophagy decline and the loss of cellular function leading to cell death or senescence. Based on our data, we propose that autophagy, and specifically mitophagy, are promising targets for interventions aiming to prevent age-related dysfunction and neurodegenerative diseases associated with ageing.

【Curriculum Vitae】

Scientific background:
- Associate Professor, Biosciences Institute, Faculty of Medical Sciences, Newcastle University, UK, since 2017
- Lecturer, Institute for Cell and Molecular Biosciences, Newcastle University, UK, 2011- 2017
- Postdoctoral Fellow, University of Cambridge, UK, 2003-2011
- PhD in Biochemistry, Institute of Biochemistry, Kyiv, National Academy of Sciences, Ukraine, 2000
- Research interests: autophagy and its regulation by mTOR signalling in the context of cellular and organismal ageing; role of autophagy in the maintenance of protein, DNA and organelle homeostasis; autophagy as a mechanism of oxidative stress response.

Recent Publications:
Kelly G et al. Basal Mitophagy is Suppressed in Cellular Senescence and Mediates Senescence Phenotypes. Sneak Peek (preprint), doi:10.2139/ssrn.4137695.
Victorelli S et al. Sub-lethal apoptotic stress enables mtDNA release during senescence and drives the SASP. Nature. 2023.
Sun C et al. NAD Depletion mediates cytotoxicity in human neurons with autophagy deficiency. Cell Rep. 2023 Apr 20;42 (5):112372.
Kataura T et al. NDP52 acts as a redox sensor in PINK1/Parkin-mediated mitophagy. EMBO J. 2022 Dec 14:e111372.
Kataura T et al. Autophagy promotes cell survival by maintaining NAD levels. Dev Cell. 2022 Nov 22, 57:21.

# Co-evolution of imaging and fluid biomarkers toward stratification of neurological disorders

Chairs：Takashi Hanakawa
Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan
Makoto Higuchi
National Institutes for Quantum Science and Technology, Japan

≪Objective≫
Development of fluid or imaging markers is important for the stratification of neurodegenerative disorders. Traditionally, fluid and imaging markers are developed independently in reference to clinical phenotypes. A recent trend however is to combine fluid and imaging markers to increase the fidelity of the inference from markers. Moreover, such co-evolution of fluid or imaging markers has started to cast new light on not only the stratification but also the re-redefinition of neurodegenerative disorders. Here we organize a symposium to understand the trend in the co-evolution of fluid or imaging markers is important for neurodegenerative disorders including Alzheimer's disease, Parkinson's disease, tauopathies and their prodromal stages. The audience will gain cutting-edge knowledge about fluid and imaging markers and their combination, which will have strong impact on their research and practice.

## NFS-03-1 Biomarkers for Neurodegenerative Diseases

○ Ruben Smith
Lund University, Sweden

There has been a rapid development of biomarkers for diagnosing and staging of Neurodegenerative Diseases over the past decade. This applies both to imaging biomarkers, such as positron emission tomography (PET) tracers detecting for example tau, as well as fluid biomarkers detecting phosphorylated subspecies of tau and the recently developed methods for detecting alpha synuclein using seed amplification assays.
In my talk I will give an overview of recent developments in imaging and fluid biomarkers for Alzheimer's Disease and fluid and imaging biomarkers for alpha-synuclein in relation to Parkinson's Disease and Multiple System Atrophy. The presentation will be based on recent findings and experiences from the Swedish BioFINDER cohort as well as data from other cohorts and the literature. The research within the BioFINDER cohorts is aimed at providing diagnostic and prognostic data that can help in the clinical evaluation of patients with Neurodegenerative diseases or seeking medical attention due to memory complaints. Further our research aim at providing data that can assist in determining which patients should be selected for future treatment studies for treating the underlying causes of the neurodegenerative disorders.

**【Curriculum Vitae】**
Ruben Smith is associate Professor of Neurology and senior consultant at the Memory Clinic, Skåne University Hospital, Malmö, Sweden. He defended his thesis on preclinical models of Huntington's Disease in 2007 and has since 2012 been working with clinical positron emission tomography (PET) imaging in Neurodegenerative Disease, focusing primarily on tau and beta-amyloid imaging in Alzheimer's Disease and dopamine and alpha-synuclein imaging in Parkinson's Disease. In addition to PET-related work Dr Smith has focused on evaluation and assessment of fluid and other imaging biomarkers as well as cognitive testing for diagnostic and prognostic purposes in Neurodegenerative Disorders.
Dr Smith is heading the PET imaging pipeline of the Swedish BioFINDER Studies. The Swedish BioFINDER Studies encompass in total ~ 4000 deeply phenotyped individuals with Alzheimer's Disease, Dementia with Lewy bodies, Frontotemporal dementia, Parkinson's Disease, Multiple System atrophy, as well as controls.

## NFS-03-2 Parkinson's and Alzheimer's disease Dimensional Neuroimaging Initiative (PADNI)

○ Takashi Hanakawa
Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan

Parkinson's disease (PD) and Alzheimer's disease (AD) are conventionally independent neurodegenerative disorders that show distinct symptoms and pathology. However, since the recognition of dementia with Lewy body (DLB) that has AD-like symptoms and PD-like pathology, the border between PD and AD has become blurry. Accumulating evidence suggests overlap of symptomatic (e.g., anosmia), molecular (e.g., higher A $\beta$ accumulation in PD with cognitive disturbance), and functional neuroimaging (e.g., abnormality in default mode network) between AD and PD. To gain comprehensive understanding of clinical, molecular and neuroimaging profiles in mild cognitive impairment (MCI)/AD, PD and DLB, we (Kyoto University, National Center of Neurology and Psychiatry, Kyoto Prefectural University of Medicine, and Fukushima Medical University) thus launched a cohort study called Parkinson's and Alzheimer's disease Dimensional Neuroimaging Initiative (PADNI). Here I would like to introduce initial findings from PADNI, emphasizing the importance of collecting molecular and neuroimaging markers from both AD/MCI and PD/DLB, considering them as a continum.

【Curriculum Vitae】

1991：Graduated from Faculty of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan
1999：Graduated from Graduate School of Medicine, Kyoto University
2000－2002：Clinical Fellow, Human Motor Control Section, National Institute of Neurological Disorders and Stroke, National Institutes of Health, USA
2002－2005：Assistant Professor, Human Brain Research Center, Kyoto University Graduate School of Medicine
2005－2011：Chief of the 1st Section, Department of Functional Brain Research, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry (NCNP), Kyoto, Japan
2011－2021：Department Director, Integrative Brain Imaging Center, NCNP
2019－present：Professor, Department of Integrated Neuroanatomy and Neuroimaging, Kyoto University Graduate School of Medicine

## NFS-03-3 Development of a Novel Plasma p-Tau181 Assay Reflecting Tau Tangle Pathology in Alzheimer's Disease

○ Kenji Tagai, Harutsugu Tatebe, Makoto Higuchi, Takahiko Tokuda
National Institutes for Quantum and Radiological Science and Technology, Department of Functional Brain Imaging, Japan

The introduction of disease-modifying therapies (DMTs) has highlighted the growing importance of Alzheimer's Disease (AD) core biomarkers. The use of amyloid positron emission tomography (PET) not only facilitates the implementation of DMTs but also presents the potential of tau PET in predicting treatment resistance to amyloid-targeted DMTs. However, PET scans are impractical as a screening tool due to their cost and radiation exposure, underscoring the urgent need for non-invasive blood biomarkers.

Plasma phosphorylated tau (p-tau) assays are emerging as promising blood biomarkers for AD with high diagnostic performance. However, conventional plasma p-tau assays are affected by brain amyloid deposits, which could limit the accuracy of correlation with tau burden. To address this limitation, we developed an innovative immunoassay for quantifying N- and C-terminally truncated p-tau fragments in plasma, specifically p-tau181 (mid-p-tau181). This was motivated by the concept of tangle maturation in AD, where the formation of neurofibrillary tangles involves progressive tau truncation.

Our assay was evaluated in a study with 164 participants undergoing extensive amyloid and tau PET scans. The mid-p-tau181 assay demonstrated excellent correlations with tau PET accumulation, especially within the AD continuum, effectively distinguishing between tau PET-positive and -negative cases. Furthermore, it exhibited limited correlation with amyloid PET, confirming its specificity for tau pathology rather than amyloid deposition. Additionally, the mid-p-tau181 assay's trajectory paralleled tau PET in relation to cognitive decline. These results highlight the mid-p-tau181 assay's utility in AD clinical evaluation, particularly for assessing the extent of brain tau burden. This advance in AD biomarker development, particularly with the mid-p-tau181 assay's ability to detect tau, a potential indicator of DMT resistance, enhances early detection and treatment strategies for AD.

【Curriculum Vitae】

Dr. Tagai obtained his M.D. from The Jikei University of Medicine in 2009 and trained in Psychiatry at The Jikei University Hospital. He conducted several neuroimaging studies on neuropsychiatric symptoms of dementia.
In 2016, he entered the Ph.D. program and enrolled in the development of novel tau PET ligand, 18F-PM-PBB3, as an internship student at QST.
In 2021, the FIH of 18F-PM-PBB3 were published in "Neuron," and he received a Ph.D. degree. This publication led to his receiving the Alzheimer's Association International de Leon Prize in Neuroimaging.
In 2023, he presented his research on a novel blood biomarker reflecting tau PET at the AAIC's oral session. For this work, he received the International Conference Presentation Award from the Japanese Society of Psychiatry and Neurology. In the same year, he released this research as a preprint on medRxiv.
Now, he is a researcher at QST conducting the Co-evolution of imaging and fluid biomarkers.

## NFS-03-4 Progress in fluid biomarkers in neurodegenerative disorders

○ Takahiko Tokuda

National Institutes for Quantum Science and Technology, Japan

Neurodegenerative disorders represent a major burden for society. According to estimates, in 2020, Alzheimer's disease (AD) and related dementias alone affected 59 million worldwide. Pathophysiological processes in the whole neurodegenerative disorders start many years before the onset of clinical symptoms. The only possible therapeutic window seems thus to lie between the asymptomatic and mildly symptomatic phases, where purely clinical diagnosis fails to reach enough accuracy. Therefore, there is a substantial unmet need for less invasive and lower-cost molecular biomarkers, namely blood-based biomarkers, for the diagnosis and stratification of patients with AD and other neurodegenerative dementia disorders. 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). After our study, the usefulness of plasma p-tau217 has been reported by many laboratories, and the list of blood-based biomarker candidates for brain AD pathologies is growing rapidly. Now, we are developing other blood-based biomarkers for AD and other dementias, such as a "proper T biomarker" in the ATN framework corresponding to the AD-type tau accumulation in tau PET scans as well as non-ATN biomarkers including TDP-43. Furthermore, for the validation and future use of those biomarkers in clinical settings, we have just launched the Multicenter Alliance for Brain Biomarkers (MABB) in August 2020 and have started to enroll patients with cognitive impairment and controls to collect both PET imaging data and blood samples.

In my talk, I will present our results and introduce progress in the research field of blood-based biomarkers for neurodegenerative dementia disorders. Furthermore, I will propose the "ProVEN" system which is a novel framework of biomarkers, which is more comprehensive than the current "ATN" system, for dementing disorders including various brain diseases.

### 【Curriculum Vitae】

EDUCATION:
MD, Shinshu University, 1984
PhD, Shinshu University, 1992

RESEARCH AND PROFESSIONAL ACTIVITIES:
1984.6: Dept. of Neurology, Shinshu University
1993-1995: Visiting scholar, Dept. of Molecular Biology, Tokyo Institute of Psychiatry
1997-1999: Postdoctoral fellow, Dept. of Pathology (Prof. B. Frangione), NY Univ., USA.
2005-2011: Assistant professor, Dept. of Neurology, Kyoto Prefectural University of Medicine
2011-2013: Associate professor, Dept. of Molecular Pathobiology of Brain Diseases, KPUM
2014-2020.3: Professor, Dept. of Molecular Pathobiology of Brain Diseases, KPUM
2020.4-: Medical Director, Department of Functional Brain Imaging, Institute for Quantum Medical Science, National Institutes for Quantum Science and Technology (QST)

PROFESSIONAL AND SOCIETY MEMBERSHIPS:
Board Member
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

## NFS-03-5 Progress in imaging biomarkers in neurodegenerative disorders

○ Hirohisa Watanabe

Department of Neurology, Fujita Health University, School of Medicine, Japan

Sporadic neurodegenerative diseases, such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and frontotemporal lobar degeneration, share the following pathological characteristics: 1) Neuronal loss, reduced cortical thickness and gray and white matter atrophy in specific areas; 2) Accumulation of pathological proteins; 3) Localized neuroinflammation and microglial activation; 4) Specific patterns of progression; 5) Mitochondrial dysfunction. Brain imaging techniques, mainly MRI and PET, are widely used as diagnostic and progression markers and biomarkers in drug discovery and development. In MRI, techniques such as cortical thickness measurement, gray matter volume analysis, diffusion MRI, functional MRI, and $^{1}$H-MR spectroscopy are extensively utilized. In PET, FDG, amyloid-$\beta$, and tau imaging are employed. More recently, MRI studies also provide the visualization of the AQP4-dependent glymphatic system in astrocytes, which plays a role in cerebrospinal and interstitial fluid dynamics. PET studies have challenged the visualization of $\alpha$-synuclein, inflammation, microglia, mitochondria, and synapses. Multimodal analysis combined with these imaging techniques can estimate pathological states earlier. In addition, mathematical models and AI development have opened up a new era of understanding the brain based on networks and multiple layers. For example, creating more precise connectome mappings has been vigorously pursued. Advances in mathematical model-based progression prediction algorithms, noise reduction through Deep Learning Reconstruction, and Computer Aided Detection/Diagnosis techniques are also remarkable. Research results on the brain's reserve capacity and compensatory mechanisms are also emerging and are expected to lead to the development of preventive methods for degenerative diseases. During the presentation, I will discuss the role of brain imaging, focusing on the relationship between aging and neurodegenerative diseases, including our research findings.

### 【Curriculum Vitae】

Hirohisa Watanabe received his Ph.D. from Nagoya University. Now, he is a Professor at the Institute of the Department of Neurology, Fujita Health University. He worked as a Designated professor at the Brain and Mind Research Center Division, Nagoya University (2013-2019). His Research Keywords and expertise include Aging, Neuroradiology, Biomarkers, Parkinson's disease and related disorders, Dementia, Brain networks, and Brain energy.

## NFS-03-6 Fluid biomarkers in prodromal Parkinson's disease

○ Takeshi Ikeuchi
Brain Research Institute, Niigata University, Japan

Pathological processes and neurodegeneration in patients with Parkinson disease (PD) begin before the cardinal motor symptoms develop. The establishment of fulid biomarkers to predict a progression of PD from a prodromal stage is critical for early diagnosis and the development of effective therapeutics. Although α-synuclein accumulation is a pathological hallmark of PD, there is varying concomitant pathological changes of Alzheimer's disease at autopsy in many patients with PD. Previous studies have reported that the level of α-synuclein in CSF is reduced in patients with PD. More recently, seed amplification assay (SAA) of α-synuclein was reported to show an excellent performance in discriminating PD from control subjects of other neurological disorders. Japanese Parkinson's Progression Markers Initiatives (J-PPMI) is a prodromal PD cohort consisting of more than 100 patients with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder (iRBD). Longitudinal clinical and imaging data as well as biomarker findings have been collected in J-PPMI. We analyzed CSF biomarkers including amyloid-β(Aβ) 38, 40, and 42, total and phosphorylated tau, α-synuclein, and neurofilament light chain. The results of CSF biomarkers in relation to clinical and imaging findings in J-PPMI participants have provided evidence for the potential value of fluid biomarkers for the early diagnosis and assessment of heterogeneous disease progression in prodromal PD.

【Curriculum Vitae】

2020-present: Director (concurrent post), Medical Genetics Center, Medical and Dental Hospital, Niigata University
2013-present: Professor, Brain Research Institute, Niigata University
2011-2013: Associate Professor, Center for Transdisciplinary Research, Niigata University
2005-2010: Assistant Professor, Brain Research Institute, Niigata University
2004-2005: Assistant Professor, Neurology, Niigata University Hospital
2000-2003: Postdoctral fellow, The University of Chicago
1993-1995: Resident, Neurology, Niigata University Hospital
1991-1992: Resident, Internal medicine, National International Medical Center

# A new era of cell and gene therapy for neurological diseases

Chairs：Hideyuki Okano
Keio University, Japan
Haruhisa Inoue
Center for iPS Cell Research and Application (CiRA), Kyoto University, Japan

≪Objective≫
In the early 21st century, biopharmaceuticals that included antibodies emerged along with low-molecular-weight compounds. Now, with the advent of iPS cells, the era of cell medicine, in which cells themselves are used as pharmaceuticals, has arrived. Transplantation therapy using iPS cell- or ES cell-derived cells for spinal cord injury, Parkinson's disease, ALS, and other neurological diseases is starting to emerge as a real regenerative medicine and cell therapy. Furthermore, research on gene therapy using various technologies, including genome editing technology, is also progressing.
In this symposium, world-class speakers will talk about and discuss the research and development of cell and gene therapy for neurological diseases.

## NFS-04-1 iPSCs-based Regenerative Therapy for Spinal Cord Injury

○ Hideyuki Okano
Keio University, Japan

Since the advent of human iPSC technology in 2007, applications in regenerative medicine have grown, with clinical applications now in advanced stages. Our 20-year research into spinal cord injury (SCI) cell therapy has led to a promising allogeneic iPSC-derived neural stem/progenitor cell (NS/PC) transplantation approach for patients with complete SCI in the subacute phase. Preclinical studies demonstrate that NS/PCs facilitate long-term functional recovery without tumor development. Utilizing DREADD, we've shown that neuron activity from grafts and synapse formation between host and graft neurons are crucial for recovery.
In December 2021, our group at Keio University performed the first cell transplantation of human iPSCs-NS/PCs for the participants with complete SCI in the subacute phase in the first-in-human (FIH) clinical research of "Regenerative Medicine using iPSCs-derived Neural Progenitor Cells for Subacute Spinal Cord Injury", which is based on the Safety of Regenerative Medicine Act. The transplanted NS/PCs were prepared in a Good Manufacturing Practice cell processing facility using a clinical-grade integration-free hiPSCs line established by the CiRA. We performed quality control of the cell products, including genome analysis and safety analysis. The tumorigenicity of the cells was evaluated using immunodeficient mouse models. In the clinical setting, after obtaining patient consent, the cryopreserved cells were thawed and processed through a multi-step process. Approximately 2 million iPSCs-NS/PCs were transplanted into the epicenter of the injury. The surgical procedure was successfully completed, and the patients are in good condition. We have now completed the recruitment of patients for this FIH clinical study.
We're advancing clinical trials for chronic SCI, enhancing iPSC-NS/PC therapeutic potential, optimizing the spinal microenvironment, and integrating rehabilitation strategies.

### 【Curriculum Vitae】

Hideyuki Okano received his M.D. degree in physiology from Keio University in 1983. After receiving the Ph.D. degree in 1988, he held a postdoctoral position in the laboratory at Johns Hopkins University. He was appointed as a full professor at Tsukuba University School of Medicine in 1994, Osaka University School of Medicine in 1997, and returned to Keio University Medical School in 2001 as a full professor of physiology (until the end of FY 2023). He is currently continuing his research as a distinguished professor at Keio University and as a visiting professor at Fujita Health University. He has conducted basic research in the field of regenerative medicine, including neural stem cells and iPS cells, spinal cord injury, developmental genetics, and RNA binding proteins. He has received a number of awards and honors, including the Purple Ribbon Medal in 2009 and the first prize of the 51st Erwin von Bälz Prize in 2014. Currently, he is the Vice President of the ISSCR.

## NFS-04-2 Cellular transplantation therapy for toward ALS

○ Clive Svendsen
Board of Governors Regenerative Medicine Institute, USA

Dr. Clive Svendsen received his PhD from the University of Cambridge in England. He moved to the University of Wisconsin in 2000 as Professor of Neurology and Anatomy. In 2010, he moved to Los Angeles where founded and is the director of the Cedars-Sinai Board of Governors Regenerative Medicine Institute (RMI), with a focus to both model and treat human diseases using induced pluripotent stem cells (iPSCs). Dr. Svendsen's lab focuses on using patient-derived iPSCs to model various neurodegenerative diseases, including spinal muscular atrophy, amyotrophic lateral sclerosis (ALS), and Parkinson's disease. Additionally, using "organ-on-chip" technology that combines stem cells and engineering, in order to create multicellular human systems for research and drug development. The other focus of Dr. Svendsen's lab involves cutting-edge clinical trials using stem cells and growth factors. He is the Sponsor for a new clinical trial using stem cells to treat the incurable eye disease Retinitis Pigmentosa. He is also the Sponsor of the first-ever clinical trial delivering a combined stem cell and GDNF treatment to the spinal cord of ALS patients that was recently completed at Cedars-Sinai and he is the Sponsor on a ongoing trial delivering this treatment to the brain of ALS patients.

### 【Curriculum Vitae】

Dr. Clive Svendsen received his PhD from the University of Cambridge in England. He moved to the University of Wisconsin in 2000 as Professor of Neurology and Anatomy. In 2010, he moved to Los Angeles where founded and is the director of the Cedars-Sinai Board of Governors Regenerative Medicine Institute (RMI), with a focus to both model and treat human diseases using induced pluripotent stem cells (iPSCs). Dr. Svendsen's lab focuses on using patient-derived iPSCs to model various neurodegenerative diseases, including spinal muscular atrophy, amyotrophic lateral sclerosis (ALS), and Parkinson's disease. Additionally, using "organ-on-chip" technology that combines stem cells and engineering, in order to create multicellular human systems for research and drug development. The other focus of Dr. Svendsen's lab involves cutting-edge clinical trials using stem cells and growth factors. He is the Sponsor for a new clinical trial using stem cells to treat the incurable eye disease Retinitis Pigmentosa. He is also the Sponsor of the first-ever clinical trial delivering a combined stem cell and GDNF treatment to the spinal cord of ALS patients that was recently completed at Cedars-Sinai and he is the Sponsor on a ongoing trial delivering this treatment to the brain of ALS patients.

## NFS-04-3 Mesenchymal stem cell therapy for Spinocerebellar degeneration

○ Chikafumi Yokoyama
REPROCELL Inc., Japan

Spinocerebellar degeneration (spinocerebellar ataxia, SCA), a group of rare neurological diseases that have a significant impact on quality of life, is caused by the degeneration of neurons in the central nervous system, resulting in progressive incoordination of gait and dysphagia. Most people who develop SCA are between the ages of 20 and 60, and it is estimated that there are over 30,000 people living with SCA in Japan alone. Unfortunately, no effective treatment for SCA has been established.

Stemchymal is the first regenerative therapeutic with the potential to inhibit the progression of SCA. Stemchymal is an allogeneic mesenchymal stem cell (MSC) product that is isolated from the adipose of healthy donors and administered to patients by intravenous (IV) infusion.

A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multi-center study was conducted in Japan to evaluate the safety and efficacy of Stemchymal in patients with SCA3 and SCA6 spinocerebellar degeneration confirmed by genetic testing. As a result, the external safety evaluation committee confirmed that there were no safety issues. An analysis of covariance was then performed on the change in SARA score from baseline (visit 2, pre-treatment) to week 52 (visit 8) from the first administration, which was the primary endpoint of the study, and the results showed a statistically significant improvement in the Stemchymal group compared to the placebo control group at baseline of 11 or greater (P value = 0.042). Also, a Phase II clinical trial in Taiwan showed a similar trend to the Japanese clinical trial.

Based on the above, Stemchymal is considered safe and is expected to have some efficacy in spinocerebellar degeneration.

### 【Curriculum Vitae】

Dr. Yokoyama joined REPROCELL Inc. in 2004 as a general manager of business development, a year after the formation of the company. Since 2005 he has been the Chief Executive Officer during which time he raised investment funds, arranged the initial public offering, and managed several global corporate acquisitions. Prior to REPROCELL, Dr. Yokoyama worked as a Project Leader for a new business development in 3M Japan. And earlier, he was employed in McKinsey and Company Inc. as a management consultant. Dr. Yokoyama received his Ph.D. in chemistry from Tokyo University in 1996.

## NFS-04-4 Gene therapy in the field of experimental medicine of neurodegenerative diseases

○ Haruhisa Inoue
Center for iPS Cell Research and Application (CiRA), Kyoto University, Japan

After the first report of CRISPR-Cas9 gene editing in human cells in 2013, CRISPR technology has provided exciting experimental treatments for numerous human diseases. The researchers who developed the CRISPR technology received the Nobel Prize in Chemistry in 2020. In 2023, CRISPR therapy received official approval, a historic milestone in the advancement of medicine. The treatment involves ex vivo gene editing of hematopoietic stem cells (HPSCs) isolated from the patient's bone marrow, and the edited HPSCs are transfused to patients with sickle cell disease and beta thalassemia.

In 2022, a trial was begun to edit and treat cholesterol-enhancing genes using base-editing technology, a more precise version of CRISPR technology. One of the challenges of base-editing therapy is the delivery of the components of CRISPR to the central nervous system.

In neurodegenerative diseases as, for example, in familial amyotrophic lateral sclerosis (ALS), pathological mutations have been identified, such as those in optineurin (OPTN) and TANK-binding kinase 1 (TBK1), which are primarily loss-of-functions (LOFs) mechanisms. However, even genetic mutations that are predominantly gain-of-function (GOF) mechanisms, including superoxide dismutase 1 (SOD1) and chromosome 9 open reading frame 72 (C9ORF72), exhibit LOF characteristics. Although several therapies currently under development aim to reduce toxicity by lowering mutant protein levels by knockout or knockdown of mutant ALS gene expression, it is also important to consider the normal function of these genes and the potential consequences of losing or lowering their levels (Kim et al., Neuron, 2020). Therefore, both GOF and LOF mechanisms should be considered in gene therapy, i.e., base-editing therapy would be necessary.

At this symposium, I would like to present and discuss our base-editing therapy experiments for a neurodegenerative disease.

【Curriculum Vitae】

Professor
Center for iPS Cell Research and Application (CiRA), Kyoto University
53 Kawahara-cho, Shogoin, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507, Japan
Email: haruhisa@cira.kyoto-u.ac.jp
Website: www.cira.kyoto-u.ac.jp/j/research/inoue_summary.html

## NFS-04-5 iPS cell-based therapy for Parkinson's disease

○ Jun Takahashi
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). Toward the clinical application of iPSCs, we have developed a method for 1) scalable DA neuron induction on human laminin fragments and 2) sorting DA progenitor cells using a floor plate marker, CORIN. The grafted CORIN+ cells survived well, functioned as midbrain DA neurons in the 6-OHDA-lesioned rats, and showed a 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. Moreover, we found that MRI and PET imaging helped monitor the survival, expansion, and function of the grafted cells and the immune response by the host brain.
Based on these results, we started a clinical trial to treat PD patients at Kyoto University Hospital in Kyoto, Japan, in 2018. The trial evaluates the safety and efficacy of transplanting human iPS cell-derived DA progenitors into PD patients' putamen. Using a stereotaxic surgical technique, we implant approximately 5 or 10 million cells into the bilateral putamen of the patients. The target is seven patients, and we will observe each for two years. The trial is now ongoing without any severe adverse events. I will summarize these processes and discuss future perspectives.

【Curriculum Vitae】

Jun Takahashi is a director and professor 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 started his career as a neurosurgeon at Kyoto University Hospital. After earning 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 on neural stem cells. After returning to Kyoto University Hospital, he conducted functional neurosurgery, including deep brain stimulation and research on stem cell therapy for Parkinson's disease. In 2012, he became a full professor at CiRA, pursuing iPS cell-based therapies. 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 Parkinson's disease using iPS cells in 2018.

# Beyond prionoid propagation -the toxicity mechanisms from inside and outside of cells-

Chairs：Hitoshi Okazawa
Department of Neuropathology, Medical Research Institute, Tokyo Medical and Dental University, Japan
Takafumi Hasegawa
Division of Neurology, Department of Neuroscience and Sensory Organs, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Miyagi, Japan

≪Objective≫
Recent research works in neurodegenerative diseases are largely influenced by the prionoid propagation hypothesis of disease proteins, and the mechanisms of synapse to synapse propagation have been intensively analyzed. Meanwhile, advanced techniques of biology together with mathematical analysis begin to reveal new pathomechanisms from inside of cells and new mechanisms mediating disease protein toxicity from outside of cells. This symposium will focus on how such new mechanisms could be integrated to the current views in polyQ diseases, ALS and PD, and will draw attention of the audience to the critical relationship of the toxicity mechanisms from inside and outside of cells.

## NFS-05-1 How does alpha-synuclein transfer from cell-to-cell?- The role of endosomal trafficking

○ Takafumi Hasegawa
Division of Neurology, Department of Neuroscience and Sensory Organs, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Miyagi, Japan

Advances in pathology, genetics, and cell biology have accumulated much knowledge about the molecular pathogenesis of Parkinson's disease (PD) and related disorders, and multiple pathological cascades have been identified. Among these, emphasis has been focused on degenerative pathways, particularly structural changes and pathological metabolism of alpha-synuclein (aS), a major component of Lewy bodies. Furthermore, after the advent of the αS prionoid hypothesis, many studies inspired by this concept have been published and new therapies have been developed to slow down the progression of PD by modulating the intercellular transmission and clearance of aS as disease-modifying therapies. The exact molecular mechanisms leading to intracellular uptake, secretion, degradation of aS, and Lewy body formation are not yet fully understood, but much emphasis is being placed on the involvement of the endosomal transport pathway. The intracellular mechanisms responsible for aS spreading may differ depending on the biochemical properties of protein aggregates and the cell autonomous/non-autonomous status, further complicating the story. In this symposium, I would like to present current knowledge on the molecular and cellular mechanisms of aS propagation and open up future perspectives for disease-modifying therapies.

【Curriculum Vitae】
Dr. Hasegawa received his M.D. in 1995 and Ph.D. in 2000 from Tohoku University School of Medicine, and from 2006 to 2008 he studied as an Alexander von Humboldt Fellow at the Hertie Institute in Tübingen, Germany (Prof. Philip Kahle). 2017 he was appointed Associate Professor at Tohoku University Graduate School of Medicine, Department of Neurology and PI of the Parkinson's Disease (PD) Group. His research focuses on elucidating the molecular pathogenesis of Parkinson's disease and related disorders, leading to the development of disease-modifying therapies. In particular, he has made numerous discoveries on the cell biological mechanisms of prion-like spreading of alpha-synuclein and the involvement of vesicular trafficking mechanisms in sporadic and familial PD.

## NFS-05-2 Mechanisms of the initiation of alpha synuclein aggregation and the propagation

○ Kensuke Ikenaka, Keita Kakuda, Aguirre Cesar, Chi-jing Choong, Hideki Mochizuki

Osaka University Graduate School of Medicine, Japan

The neuron-to-neuron propagation of misfolded α-synuclein (αSyn) aggregates is thought to be key to the pathogenesis of synucleinopathies. Recent studies have shown that extracellular αSyn aggregates taken up by the endosomal-lysosomal system can rupture the lysosomal vesicular membrane; however, it remains unclear whether lysosomal rupture leads to the transmission of αSyn aggregation. Here, we applied cell-basedαSyn propagation models to show that ruptured lysosomes are the pathway through which exogenous αSyn aggregates transmit aggregation, and furthermore, this process was prevented by lysophagy, i.e., selective autophagy of damaged lysosomes. αSyn aggregates accumulated predominantly in lysosomes, causing their rupture, and seeded the aggregation of endogenous αSyn, initially around damaged lysosomes. Exogenous αSyn aggregates induced the accumulation of LC3 on lysosomes. This LC3 accumulation was not observed in cells in which a key regulator of autophagy, RB1CC1/FIP200, was knocked out and was confirmed as lysophagy by transmission electron microscopy. Importantly, RB1CC1/FIP200-deficient cells treated with αSyn aggregates had increased numbers of ruptured lysosomes and enhanced propagation of αSyn aggregation. Furthermore, various types of lysosomal damage induced using lysosomotropic reagents, depletion of lysosomal enzymes, or more toxic species of αSyn fibrils also exacerbated the propagation of αSyn aggregation, and impaired lysophagy and lysosomal membrane damage synergistically enhanced propagation. These results indicate that lysophagy prevents exogenous αSyn aggregates from escaping the endosomal-lysosomal system and transmitting aggregation to endogenous cytosolic α Syn via ruptured lysosomal vesicles. Our findings suggest that the progression and severity of synucleinopathies are associated with damage to lysosomal membranes and impaired lysophagy.

【Curriculum Vitae】

2001-2007; Osaka University Medical School Medical School
2009-2013; Nagoya University Graduate School of Medicine Doctoral Course
2007-2009; Junior resident in Anjo-Kosei Hospital
2013-2015; Research fellow at Nagoya Univ. Dept of Neurol.
2015-2016; Specially Appointed Researcher at Osaka Univ. Dept of Neurol.
2016-current; Assistant Professor in Osaka University Graduate School of Medicine Department of Neurology

## NFS-05-3 New mechanisms of toxicity from inside and outside of cells

○ Hitoshi Okazawa

Tokyo Medical and Dental University, Department of Neuropathology, Japan

The prionoid propagation hypothesis of disease proteins has a large impact on recent researches of multiple neurodegenerative diseases. Meanwhile, application of advanced biological techniques including new types of microscopy, various proteomics and single cell/nucleus RNA-seq begins to clarify pre-aggregation pathologies, in addition to aggregation pathology, at the molecular levels. At the present moment, however, it remains unclear how the intracellular and extracellular pathologies are connected. In this talk, I will introduce our new findings on PQBP1-cGAS-Sting pathway that mediates tau-induced brain inflammation, which might be applied to other neurodegenerative disease proteins. Next I will present our recent findings on a new pathway rapidly propagating the monomer state of alpha-synuclein via brain lymphatic system, which might be also applied to other neurodegenerative disease proteins. These two findings cast a new light on the mechanisms connecting intracellular and extracellular pathologies.

【Curriculum Vitae】

Dr. Hitoshi Okazawa graduated from The University of Tokyo and received M.D. in 1984. After clinical training of Neurology at The University of Tokyo, he became a staff member of 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 and iPS cell, in 1991. He became a staff in Department of Neurobiochemistry of Max-Planck Institute of Psychiatry at Munich in Germany, where he discovered a receptor for brain-derived neurotrophic factor. He became an assistant professor of The University of Tokyo in 1993, then Department Chair of Tokyo Metropolitan Institute for Neuroscience in 2001. He has been Professor and Chair of Neuropathology from 2003, and Director of Center for Brain Integration Research at TMDU from 2012-2022, and directing researches of neurodegeneration and related fields based on molecular biology.

## NFS-05-4 Pathways of neuron demise in cerebellar ataxia and motor neuron demise: Leveraging insights from transcription dysregulation into novel therapy targets

○ Albert La Spada
University of California, Irvine, USA

Both rare inherited neurodegenerative disorders and common sporadic neurodegenerative diseases are caused by misfolded proteins that accumulate in neurons and glia of affected patients. Understanding how the normal function of a disease protein intersects with the pathogenesis of a neurodegenerative disorder can provide novel insights into the pathways and processes underlying neuron demise.
The CAG - polyglutamine (PolyQ) repeat diseases are one category of inherited neurodegenerative disorders that are caused by the expansion of a CAG triplet repeat, resulting in a protein with an abnormally extended polyglutamine (polyQ) tract. Spinocerebellar ataxia type 7 (SCA7) is a genetic neurodegenerative disorder caused by a CAG-polyglutamine repeat expansion. Purkinje cells (PCs) are central to the pathology of ataxias, but it is difficult to study their transcriptomes because they are a rare cell type. To address this issue, we developed a PC enrichment protocol and sequenced the transcriptomes of individual nuclei from SCA7 mice and human patients. Based on transcriptional signals in SCA7 cerebellum, we observe: cell identity loss impacting glia and PCs, an accumulation of inhibitory synapses, and reduced PC spiking. Zebrin-II subtype dysregulation is the predominant signal in SCA7 PCs, leading to the loss of zebrin-II striping at motor symptom onset. We demonstrate that zebrin-II striping degradation is a shared characteristic across polyglutamine ataxia mouse models, and observed decreased zebrin-II expression in SCA7 patient cerebellum. Our results suggest that a breakdown of zebrin-II subtype specification is a unifying pathological feature of polyglutamine ataxias.
Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a neurodegenerative disease characterized by the rapid and progressive loss of motor neurons in the brain and spinal cord, with sparing of sensory neurons. We have been studying the role of alternative polyadenylation (APA) in conferring disease risk for ALS, and recently identified a highly significant genetic variant in the 3'UTR of the ataxin-3 gene as a risk factor for sporadic ALS. Nuclear clearance and cytoplasmic aggregation of the RNA-binding protein TDP-43 are observed in many neurodegenerative disorders, including amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and fronto-temporal dementia (FTD). We have also discovered that changes in polyadenylation site selection are a previously unrecognized feature of TDP-43-driven disease pathology in ALS/FTD, and have identified genes and pathways subject to APA upon TDP-43 loss-of-function. These parallel lines of investigation are thus yielding novel therapy targets which may pave the way toward future treatments for these devastating disorders.

### 【Curriculum Vitae】

Education
1982-1986 University of Pennsylvania, Philadelphia, PA
B.A. in Biology, Summa Cum Laude, 5/86
Honors Distinction in Biology, 5/86
1986-1993 University of Pennsylvania School of Medicine, M.D., 5/93
1986-1993 University of Pennsylvania School of Biomedical Graduate Studies, Ph.D. in Molecular Biology, 5/93
Post-Graduate Training
1993-1996 Resident, Department of Laboratory Medicine, University of Washington Medical Center, Seattle, WA
1995-1998 Clinical Fellow, Division of Medical Genetics, Department of Medicine University of Washington Medical Center, Seattle, WA
1997-1998 Neurogenetics Fellow, Division of Medical Genetics, Depts. of Medicine & Neurology University of Washington Medical Center, Seattle, WA
1995-1998 Postdoctoral Fellow, Department of Pharmacology, University of Washington Medical Center, Seattle, WA
Appointments & Faculty Positions
1998-2000 Acting Assistant Professor, Department of Laboratory Medicine, University of Washington Medical Center, Seattle, WA
2000-2004 Assistant Professor, Department of Laboratory Medicine, University of Washington Medical Center, Seattle, WA
2001-2004 Adjunct Assistant Professor, Division of Medical Genetics, Dept. of Medicine & Division of Neurogenetics, Dept. of Neurology, University of Washington Medical Center, Seattle, WA

# ホットトピックス

# バイオインフォマティクスで切り開くMS、NMOSDの病態解明

座長：奥野　龍禎　大阪大学大学院医学研究科神経内科学
磯部　紀子　九州大学大学院医学研究院神経内科学

≪ねらい≫
近年、バイオインフォマティクスを多用したゲノミクスや、マルチオミクス解析がさかんに行われるようになった。バイオインフォマティクスとは何なのか、バイオインフォマティクスを学ぶことで何が達成できるのか、この分野のエキスパートの先生方をお招きし、講演頂く。これから研究分野を決めようと思っている後期研修医や若手医師にとっても、現在研究に取り組んでいる大学院生にとっても、バイオインフォマティクスを学ぶことで、研究の幅が広がり、研究が発展し、キャリアアップにも繋がる契機となりうることが期待される。

## HT-01-1 多層性オミクス解析による免疫疾患・感染症の病態解明

○岡田　随象[1,2,3]
[1]東京大学医学系研究科 遺伝情報学、
[2]大阪大学医学系研究科 遺伝統計学、[3]理化学研究所生命医科学研究センター システム遺伝学チーム

遺伝統計学は、遺伝情報と形質情報の因果関係を統計学の観点から研究する学問分野である。ゲノム解析技術の著しい発達により、膨大なデータが得られる時代が到来した一方、大容量の多層的オミクスデータを横断的に解釈し、社会還元するための学問へのニーズが高まっている。遺伝統計学は多彩な学問分野におけるビッグデータの分野横断的な統合に適した学問であり、その重要性が認識されている。我々は、大規模ヒト疾患ゲノム解析により同定された数多くの疾患感受性遺伝子の情報を、多彩な生物学・医学データベースと統合することにより、新たな疾患病態の解明や、疾患バイオマーカーの同定、疾患疫学の謎の解明、ドラッグ・リポジショニングを通じた新規ゲノム創薬、ゲノム個別化医療の推進に貢献できることが明らかにしてきた。免疫関連疾患や感染症においては、個人の遺伝的背景が疾患発症に関与することが知られており、大規模疾患ゲノム研究や多層的オミクス解析を通じた遺伝的背景や疾患病態の解明研究が進められてきた。疾患感受性遺伝子情報に基づき直接的に創薬標的を探索するゲノム創薬手法や、ヒトゲノム全領域に分布する遺伝子変異に基づき個人のリスクを推定するpolygenic risk score（PRS）の活用が、新たな方向性として注目されている。近年はゲノム以外の多層的なオミクス情報の活用の重要性も指摘されている。特に、シングルセル解析技術により一細胞レベルでの遺伝子動態が観測可能となり、軌道推定や細胞間相互作用、一細胞eQTL解析などのデータ解析技術が急速な発展を見せている。構築された多層的オミクス情報をバイオバンク由来の大規模ヒト疾患ゲノム情報とどのように紐づけて、ゲノム個別化医療を実践していくかが、今後の鍵と考えられる。本講演では、「遺伝統計学・夏の学校」など若手人材育成も含めた、私達の最近の取り組みをご紹介させて頂きたい。

**【略歴】**
2005年　東京大学医学部医学科卒業
2005年　東京大学医学部附属病院 初期研修プログラム
2010年　日本学術振興会　特別研究員
2011年　東京大学大学院医学系研究科内科学専攻博士課程修了，博士（医学）取得
2012年　Research Fellow, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School and Postdoctoral Fellow, Broad Institute
2012年　日本学術振興会　海外特別研究員
2013年　東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科　テニュアトラック講師
2016年　大阪大学大学院医学系研究科　教授
2020年　大阪大学栄誉教授（称号付与）
2021年　理化学研究所　生命医科学研究センター　チームリーダー
2022年　東京大学大学院医学系研究科　教授

## HT-01-2 遺伝関連解析から見る多発性硬化症と視神経脊髄炎スペクトラム障害

○松下　拓也
高知大学医学部脳神経内科学

多発性硬化症（multiple sclerosis: MS）は世界的な有病率が比較的高く、また疾患の機序が不明であるため、遺伝的な原因探索が精力的に行われてきた。MSについては双子研究により遺伝性が存在することは以前から知られているが、高い効果量をもつ単一遺伝子によって伝達される疾患ではなく、多くの効果量の低い遺伝子と環境要因により表現型がもたらされる多因子疾患と考えられている。実際、巨大な集団を対象とした全ゲノム関連解析（GWAS）によりすでに233もの多型がMSの発症と関連していることが報告されているが、MHC領域外の多型についてはいずれもその効果量は低く、相対的に強い関連を示す多型はMHC領域に存在する。また頻度が5%未満のまれな多型についてもいくつか関連が同定されているが、その効果量は高いものではない。現時点までに確認されている関連多型では遺伝率の全てを説明できず、低頻度多型の中にはいまだ関連が同定されていないものが多数存在していると考えられる。低頻度多型の関連を同定するためには膨大なサンプル数が必要となり探索の障壁は高いが、これまで遺伝関連解析が行われてきた、ヨーロッパ系人種とは異なる集団でのGWASにより、新たな関連多型が見つけられる可能性がある。一方でこれまでに明らかにされた発症リスク多型を生体機能の変化に関連づける試みが続いており、MS発症に関連する多型はT細胞を始めとする免疫細胞での遺伝子発現との関連が高く、中枢神経細胞との関連が乏しいことが示されている。また遺伝関連因子に基づき、観察研究により報告されている環境要因の因果効果の推定も行われている。臨床像との関連では障害度進行に関連する遺伝因子が少数同定され、発症因子とは異なり中枢神経系の関与が示唆されている。視神経脊髄炎スペクトラム障害（neuromyelitis optica spectrum disorder: NMOSD）もMSと同様に多因子疾患であると考えられている。GWASではMHC領域の多型が発症と関連し、発症リスクとなるclass II HLA多型はMSとは異なる。Copy number variation（CNV）の関連解析ではMHC領域内の*C4*遺伝子におけるCNVとNMOSD発症の関連が報告されており、補体系の関与が示唆されている。障害度については*KCNMA1*遺伝子領域の多型と有意な関連があり、リスク因子保有者では横断性脊髄炎の頻度が上昇している。脊髄病理所見上はKCNMA1の発現は脱髄に対して保護的な作用が認められた。

**【略歴】**

現職
高知大学医学部脳神経内科学　教授

略歴
2001年　九州大学医学部　卒業
2001年-2003年　九州大学病院医員（研修医）
2003年3月-5月　済生会福岡総合病院神経内科医師
2003年5月-2004年5月　九州厚生年金病院（現JCHO九州病院）神経内科医師
2004年5月-2005年3月　麻生飯塚病院神経内科医師
2005年4月-2009年1月　九州大学大学院医学系学府機能制御医学専攻博士後期課程
2009年1月-9月　九州大学大学院医学研究院神経内科学助教
2009年10月-2012年9月　九州大学大学院医学研究院寄附講座臨床神経免疫学准教授
2012年10月-2014年6月　九州大学大学院医学研究院神経内科学学術研究員
2014年7月-2015年6月　九州大学大学院医学研究院寄附講座神経治療学准教授
2015年7月-2016年6月　九州大学病院神経内科講師
2016年7月-2022年11月　九州大学病院脳神経内科診療准教授
2022年12月-　現職

## HT-01-3 炎症性中枢神経疾患研究におけるバイオインフォマティクス技術の利用法

木下　　允、○奥野　龍禎
大阪大学大学院医学系研究科 医学専攻情報統合医学講座神経内科学

近年の次世代シーケンスの普及に伴い、RNA-seq解析による生命現象の網羅的把握は飛躍的に進んでいる。既存の技術では繋がりの見えなかった膨大なデータは、バイオインフォマティクス技術を適材適所で活用することにより、従来の研究手法では見出すことが困難であった様々な病態側面を表出する。例えば分子間ネットワーク解析による各分子の相互関係は、軸となる生命反応の全容を把握するきっかけを与え、変動遺伝子の網羅的解析は病態に大きく寄与する候補分子の同定の手助けとなる。さらに１細胞解析による網羅的解析は、従来の解析方法では同定されなかった新規細胞集団の検出を可能とし、公共データベースを活用することで、解析可能なデータ対象を飛躍的に広げることが可能である。本シンポジウムでは、我々がこれまで炎症性中枢神経疾患研究に応用したバイオインフォマティクス技術利用法を具体的に紹介することで、その有用性及び活用方法を参加者と共有することを主眼とする。

**【略歴】**

平成14年　3月　大阪大学医学部医学科卒業
平成14年　4月　大阪大学医学部附属病院医員（研修医）
平成15年　5月　関西労災病院神経内科医師
平成18年　4月　大阪大学医学部医員（神経内科学講座）
平成22年　3月　大阪大学大学院内科系臨床医学博士課程修了
平成23年　4月　大阪大学医学部CREST特任研究員（免疫制御学講座）
平成24年10月　大阪大学医学部助教（免疫制御学講座）
平成26年　4月　大阪急性期総合医療センター神経内科診療主任
平成27年　4月　大阪急性期総合医療センター神経内科医長
平成30年　4月　大阪大学医学部特任助教（神経内科学講座）
令和　2年11月　大阪大学医学部特任講師（神経内科学講座）
<受賞歴>
平成21年　3月　日本神経学会Poster award
平成21年　5月　日本神経免疫学会Young Neuroimmunologist award
平成23年　2月　日本免疫学会Tadamitsu Kishimoto Travel award
<所属学会（委員）>
日本神経免疫学会（評議員）、日本多発性硬化症ネットワーク（評議員）
日本神経学会（多発性硬化症・視神経脊髄炎ガイドラインSR委員）

## HT-01-4 リンパ球のsingle cell sequencingによるMS、NMOSDの病態解明

○千原　典夫
神戸大学大学院医学研究科 脳神経内科学

ここ半世紀、衛生面、栄養状態、ワクチンの改善による感染症の制御に伴い、人の寿命は延長したが、感染症減少の一方で自己免疫疾患が増加している。中枢神経における自己免疫疾患の代表である多発性硬化症（multiple sclerosis: MS）や視神経脊髄炎（(neuromyelitis optica spectrum disorder: NMOSD）も近年増加し、日本における患者数は半世紀前の1000人程度に比して現在では25000人程度に上るとされる。MSは中枢神経内に多発性の炎症性病変を生じる疾患で、若年の女性に発症する傾向が強い。NMOSDはMSと比して重度の視神経炎と脊髄炎を特徴とする中枢神経系の炎症性疾患である。

MSやNMOSDの病態の鍵として、中枢神経系に対するT細胞やB細胞を中心とした自己免疫と免疫寛容のバランスの破綻が考えられている。近年、これら全身をめぐる免疫細胞を標的とした数種類の疾患修飾薬の効果が確認されてきたが、病勢や治療効果は個人差があり、一部の薬剤は非常に高額であることから医療経済的な観点を含めて個別化医療の必要性が叫ばれている。

そのためにはこれらの疾患で病態と治療反応性が異なることの理解が重要である。例えばMSの治療薬であるインターフェロン$\beta$（IFN$\beta$）はNMOSDに無効であるだけでなく、中には病勢を悪化させるものがあることが知られている。IFN$\beta$治療を経験したNMOSD患者は再発が頻繁で重篤であるという報告もある。このように、MSとNMOSDはいずれも中枢神経系の免疫性神経疾患でありながら、その免疫病態は対照的な特性を持つスペクトラムを展開していると考えられる。

Single cell RNA sequence（scRNA-seq）技術を用いた患者検体の解析によって、その病態を反映した生物学的指標を網羅的に解析し、統合的に用いることで、免疫介在性の難治性神経疾患における多様な自己免疫病態の理解に繋がる可能性がある。また､既存の研究成果の有用性を検証することで､病態や治療反応性に関わるバイオマーカーパネルを作成できれば、画期的な個別化医療が実現する。本講演ではscRNA-seqを用いたMS、NMOSDの病態解明研究について、その実際と展望について議論する。

**【略歴】**

2004年神戸大学医学部卒業後、虎の門病院や国立精神・神経センター病院神経内科でレジデントとして臨床研修に従事し、2009年から神戸大学大学院医学研究科脳神経内科学分野博士課程に進学。同時に国立精神・神経センター神経研究所　免疫研究部　研究員として神経免疫疾患患者検体を用いた免疫学的研究を行なった。2012年大学院卒業し、神戸大学医学部附属病院で勤務した後、2013年からハーバード医科大学　リサーチフェローおよびブリガム婦人病院　ホストドクトラルリサーチフェローとして留学し、T細胞の基礎研究に従事。2016年に帰国して神戸大学医学部附属病院で勤務している。
現在神戸大学医学部附属病院　脳神経内科　特命講師。
専門分野は脳神経内科一般の臨床と神経免疫研究（脳と末梢臓器連関）

# Disease modifying treatment and promissing biomarkers in primary tauopathies

Chairs：Hidefumi Ito
Department of Neurology, Wakayama Medical University, Japan
Ikuko Aiba
Department of Neurology, National Hospital Organization Higashinagoya National Hospital, Japan

≪Objective≫
PSP and CBD are primary tauopathies with predominant accumulation of 4R-tau. In both disorders, several treatments targeting tau are ongoing in pre-clinical and clinical studies. In PSP, two humanized IgG4 monoclonal antibodies directed against the N-terminal tau, tilavonemab (ABBV-8E12) and gosuranemab (BIIB092) have been tested, and neither showed efficacy. For the success of treatment, specific biomarkers are essential. In 2022, it was reported that CSF tau microtubule-binding region identifies pathological changes in primary tauopathies. We should learn from the results from clinical trials and discuss what we need to do for the disease modifying treatment in primary tauopathies.

## HT-02-1 Overview of disease modifying treatment of progressive supranuclear palsy

○ Shinsuke Fujioka
Department of Neurology, Fukuoka University Faculty of Medicine, Japan

Progressive supranuclear palsy (PSP) is an atypical parkinsonian syndrome, and its clinical phenotype is diverse. PSP with Richardson's syndrome (PSP-RS) and the PSP parkinsonism predominant (PSP-P) variant remain the two most common manifestations, but others include PSP with predominant frontal presentation (PSP-F), PSP with predominant cerebellar ataxia (PSP-C), PSP-corticobasal syndrome (PSP-CBS), non-fluent variant Primary Progressive Aphasia (nfvPPA), behavioral variant Frontotemporal Dementia (bvFTD), PSP-SL, PSP with predominant speech/language disorder (PSP-SL), PSP with progressive gait freezing (PSP-PGF). PSP is neuropathologically and genetically linked to tau protein abnormalities, and increasing interests have focused on pursuing clinical trials of new tau-directed therapies. Various tau-centered disease modifying therapies have been currently on preclinical and clinical development. The potential therapeutic agents which target different underlying mechanisms, include kinase inhibitors to prevent tau to bind microtubule, acetylation inhibitors to prevent formation of tau aggregation, tau antibodies to block propagation of tau pathology, and microtubule stabilizers to stabilize the normal microtubule. However, no disease modifying therapies have been successfully available for patients with PSP, so far. Diversity of clinical presentation and absence of widely accepted sensitive and specific diagnostic biomarkers potentially lead to recruitment of patients with other neurological diseases. In addition, many patients are clinically diagnosed too late to optimally benefit from a disease modifying therapy. The current clinical diagnostic criteria help to improve the issue, more collaborative efforts are definitely necessary to develop reliable biomarkers for early and accurate differential diagnosis to enable clinical trials at early stages of disease especially when effective treatments are created.

【Curriculum Vitae】
Dr. Fujioka obtained his medical degree in 2003, and he completed his residency at Fukuoka University in Fukuoka, Japan in 2005. He then pursued a fellowship in clinical research on movement disorders and dementia at the Mayo Clinic in Florida between 2010 and 2014. Since 2014, he has worked as an Assistant Professor (2014-2019) and an Associate Professor (2019-) at Department of Neurology, Fukuoka University Faculty of Medicine. He has published more than 150 peer-reviewed articles in international journals and is also the author of some book chapters. His research interests focus on clinical aspects of neurodegenerative parkinsonian disorders including Parkinson's disease progressive supranuclear palsy, multiple system atrophy, and corticobasal degeneration, as well as involuntary movement disorders. He is also active in educational activities and serves as a Councilor in International Association of Parkinsonism and Related Disorders.

## HT-02-2 Development of tau-directed therapies for progressive supranuclear palsy

○ Yasuo Toda

Japan Clinical Development and Pharmacology, Biogen Japan Ltd., Japan

Gosuranemab (GOS) is a monoclonal antibody that binds to N-terminal tau in the extracellular space. The therapeutic hypothesis is that anti-tau antibodies bind to extracellular tau and block uptake and propagation of abnormal tau. Treatment with GOS demonstrated reduction of unbound N-terminal tau in the cerebrospinal fluid (CSF) and interstitial fluid in animal studies. A multiple ascending dose study in progressive supranuclear palsy (PSP) participants revealed that GOS treatment for 12 weeks reduced CSF unbound N-terminal tau by an average of 90% at all doses studied (150, 700, 2100 mg), indicating target engagement. PASSPORT was a randomized, double-blind, placebo (PBO)-controlled study. Primary efficacy endpoint was change from baseline to Week 52 in PSP Rating Scale (PSPRS). There was no significant difference in the primary efficacy endpoint for GOS vs PBO (10.4 vs 10.6, p>0.05). No efficacy was seen on key clinical secondary endpoints. Incidence of AEs and death was comparable for GOS vs PBO. A Phase 2 TANGO study of GOS in early Alzheimer's disease (AD) showed no efficacy as well. Based on these results, GOS development was discontinued.

Biogen is developing other tau-directed therapies including BIIB080 and BIIB113 being evaluated in AD. BIIB080 is an antisense oligonucleotide which promotes degradation of MAPT pre-mRNA and prevents translation of all forms of tau. A Phase 1b trial in mild AD showed dose-dependent reductions in CSF t-tau and p-tau181, reduction of tau PET SUVR across all measured brain regions, and favorable performance on cognitive and functional scales. A Phase 2 study in early AD is ongoing. BIIB113 is a small molecule inhibitor of OGA, an enzyme believed to catalyze the removal of O-GlcNAc post-translation modification of proteins, including tau. Our hypothesis is that by increasing the O-GlcNAcylation of tau to potentially inhibit its aggregation will slow clinical decline. A Phase 1 study in healthy volunteers has been conducted.

### 【Curriculum Vitae】

1998: Graduated from Keio University School of Medicine
2004: Completed neurosurgical residency at Keio University and its affiliate hospitals
2005: Staff Neurosurgeon, Hiratsuka City Hospital (2006 - Neurosurgeon-in Chief)
2008: Senior Staff Neurosurgeon, Saiseikai Utsunomiya Hospital
2009: Clinical Research Center, Eisai Co., Ltd.
2010: Clinical Research Physician, Bristol-Myers K.K.
2014: CNS Senior Medical Advisor, Medical Affairs, MSD K.K.
2017: Associate Medical Director, Biogen Japan Ltd.
2021: Head of Japan Clinical Development and Pharmacology, Biogen Japan Ltd.

## HT-02-3 ARISE study: A Global Phase 2 trial of Tilavonemab in progressive supranuclear palsy

○ Nahome T. Fisseha

Japan Development, AbbVie GK, Japan

**Objective** To present results from a phase 2 study investigating efficacy and safety of a humanized anti tau monoclonal antibody, tilavonemab or ABBV 8E12, for treatment of progressive supranuclear palsy, PSP.

**Background** PSP is a progressive, ultimately fatal movement disorder associated with tau protein abnormalities. There are no approved PSP treatments. Therapeutic strategies focus on symptom management. In transgenic mice, anti tau antibody treatment resulted in reduced brain volume loss, reduced tau pathology progression, and increased cognitive performance.

**Design and Methods** This phase 2, multiple dose, multicenter, randomized, doubleblind, placebo controlled study NCT02985879 consisted of an 8 week screening period, 52 week treatment period, and 20 week followup. Patients were randomized 1, 1, 1 to receive 4000 mg tilavonemab, 2000 mg tilavonemab, or placebo via 3 to 4 hour intravenous infusion on days 1, 15, 29, and for every 28 days thereafter. Eligible patients were aged at least 40 years, had PSP symptoms less than 5 years, had a reliable study partner, and could walk 5 steps with minimal assistance. The primary efficacy outcome was change from baseline to week 52 in the PSP rating scale, PSPRS. Treatment emergent adverse events, TEAEs, were monitored throughout the study.

**Results** Of 378 randomized patients, 151 could complete treatment. Placebo n 51, 2000 mg n 52 and 4000 mg n 48, as the study was terminated prematurely. At week 52, disease burden worsened in all groups. Least squares mean, standard error, increase from baseline in PSPRS total score was 10.4, 1.0, 10.5, 1.0, and 11.4, 1.0 points for placebo, 2000 mg, and 4000 mg, respectively. There were no significant differences between treatment groups, *P* greater than .05. The most common TEAEs were falls 38.5, skin lacerations 15.4, and contusions 15.1 percent, consistent with underlying disease.

**Conclusion** Although tilavonemab was generally well tolerated, it failed to show efficacy for PSP treatment.

### 【Curriculum Vitae】

Nahome Fisseha is Japan Asset Strategy Leader & Chief of Staff at AbbVie. He leads multidisciplinary teams that develop and commercialize pharmaceutical products across neuroscience, immunology, and virology therapeutic areas. Previously, Nahome served as global Scientific Director of Neuroscience Clinical Development at AbbVie working on early-to-late stage clinical programs including, in Alzheimer's disease. Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy. He also served as precision medicine lead for neurodegenerative disorders, overseeing teams accountable for development of translational strategy and the delivery of biofluid, imaging and digital biomarkers. Nahome attended the University of Illinois at Chicago where he received his Doctor of Pharmacy degree and Drake University where he received his bachelor's degree in Biochemistry, Cell and Molecular Biology.

## HT-02-4 Fluid biomarkers in primary tauopathies -Current status and future direction-

○ Kensaku Kasuga
Brain Research Institute, Niigata University, Japan

There are still no disease-modifying therapies (DMTs) for primary tauopathies, including progressive supranuclear palsy (PSP) and corticobasal degeneration (CBD). On the other hand, DMTs have emerged for Alzheimer's disease (AD), another neurodegenerative disease. The success of the development of DMTs in AD was due in part to the use of biomarkers in the diagnosis of AD, which enabled the identification of a population with uniform pathological changes, regardless of clinical symptoms. The cerebrospinal fluid (CSF) $\beta$-amyloid (A$\beta$) 42/A$\beta$40 ratio is decreased and phosphorylated tau (pTau) is increased, reflecting the pathological changes of AD. In clinically diagnosed AD, CSF biomarkers show a non-AD pattern in 20-40% of patients. Therefore, biomarker-based diagnosis is important in the use of DMT. Similarly, biomarkers that enable *in vivo* detection of PSP or CBD pathology are essential to facilitate the development of DMTs for primary tauopathies.

To evaluate the utility of AD-related CSF biomarkers in the diagnosis of primary tauopathies, we analyzed AD-related CSF biomarkers in clinically diagnosed PSP, corticobasal syndrome (CBS), and AD. In clinically diagnosed PSP cases, CSF A$\beta$42 was reduced to a level comparable to AD. However, due to the reduction of A$\beta$ 40 and A$\beta$38 as well, differentiation from AD was possible through A$\beta$ ratios. In PSP cases, pTau, total Tau, and $\alpha$ -synuclein were reduced, while neurofilament light chain was elevated. Mismatch of neurodegenerative markers may be a hallmark of PSP. Approximately 30% of CBS cases showed an AD pattern, and based on their frequency in previously reported autopsy studies, these cases were considered CBS due to AD. In this talk, I will discuss the current status of AD-related fluid biomarkers and their application and prospects for primary tauopathies.

【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-02-5 CSF tau biomarkers in primary tauopathies

○ Chihiro Sato
Washington University School of Medicine, St. Louis, USA

Alzheimer disease (AD) and subtypes of primary tauopathies have distinct structures of tau aggregates in the brain. Recent studies suggest that the cerebrospinal fluid (CSF) and plasma tau, phosphorylated tau (p-tau) and truncated tau from microtubule binding region (MTBR-tau) reflect AD pathologies. However, it was unknown if specific tau protein signature reflects brain pathologies in primary tauopathies. Using immunoprecipitation and mass spectrometry methods, we showed that 4 repeat (4R) splicing isoform specific tau species (MTBR-tau275 and MTBR-tau282) increase in the brains of 4R tauopathies such as corticobasal degeneration (CBD), Progressive supranuclear palsy (PSP), frontotemporal lobar degeneration (FTLD)-MAPT and 3R/4R mix tauopathy such as AD. These MTBR-tau inversely decreased in the CSF of CBD, FTLD-MAPT and AD compared to control and other FTLD-tau (i.e. Pick's disease). CSF MTBR-tau can distinguish CBD from control (area under the curve of 0.889) and other FTLD-tau such as PSP (area under the curve of 0.886). CSF MTBR-tau275 and MTBR-tau282 may serve as affirmative biomarkers to assist with the diagnosis of primary tauopathies and facilitate clinical trial designs.

【Curriculum Vitae】
Dr. Chihiro Sato is an Assistant Professor of Neurology at Washington University School of Medicine. She obtained her PhD at the University of Tokyo (Supervisor: Dr. Takeshi Iwatsubo) and after postdoctoral training, joined the laboratory of Dr. Randall Bateman and the faculty in the Department of Neurology at Washington University. Dr. Sato's research goal is to understand the pathophysiology of tauopathies through tau metabolism in humans and in cellular models. She recently identified tau cerebrospinal fluid (CSF) biomarkers that can identify primary tauopathies. Her publication (Horie et al., 2022) earned PIA Publication of the Year Award 2023 (ISTAART / Alzheimer's Association).

HT-02-6
一般演題から採用

## miR-6088 act as a potential diagnostic biomarker for Progressive Supranuclear Palsy

○ Hiroshi Takigawa[1], Ryoishi Sakata[1], Mayuko Sakuwa[1], Tadashi Adachi[2], Ritsuko Hanajima[1]

[1] Division of Neurology, Department Brain and Neurosciences, Tottori University, Japan, [2] Division of Neuropathology, Department Brain and Neurosciences, Tottori University, Japan

[Objective] Progressive Supranuclear Palsy (PSP) has variable clinical features, and there are cases in which clinical diagnosis is difficult in the early stages of the disease. This study aimed to identify a serum miRNA signature that can be used as a diagnostic biomaker for PSP. [Methods] As the discovery study, we identified 8 candidate serum microRNAs using serum miRNAs from 5 PSP cases (2 pathological confirmed cases) and 5 disease controls (CTL) by miRNA array. We validated the candidate miRNAs in the validation study using serum samples from 30 PSP cases and 30 CTL by RT-qPCR. Subsequently, in situ hybridization (ISH) of a differencially expressed miRNA in the validation study, and immunohistochemical staining (IHC) using phosphorylated tau antibody (AT8) were performed with double staining methods on PSP autopsy brain tissue. [Results] In the validation study, miR-6088 was significantly upregurated in the serum of PSP cases compared with that of CTL. The ISH/IHC double staining in brain tissue showed that miR-6088 was diffusely localized and in some areas colocalized with phosphorylated tau protein. [Discussion] Through miRDB analysis, cyclin-dependent kinase 5 regulatory subunit 1 (CDK5R1) was identified as one of the target genes of miR-6088. CDK5R1 is a neuron-specific activator of cyclin-dependent kinase 5 (CDK5) that has been reported to be involved in the phosphorylation of tau protein in tauopathies. [Conlusions] Our results suggested that miR-6088 might be a useful biomarker for primary diagnosis of PSP.

【Curriculum Vitae】
2019: Lecturer, Division of Neurology, Department of Brain and Neurosciences, Faculty of Medicine, Tottori University
2009: Assistant Professor, Division of Neurology, Department of Brain and Neurosciences, Faculty of Medicine, Tottori University
2002: Ph.D., Tottori University, Graduate School of Medicine
1997: M.D., Tottori University, School of Medicine

# Disseminating New Knowledge from Asia & Oceania

Chairs：Masashi Aoki
Department of Neurology, Tohoku University School of Medicine, Japan
Osamu Kano
Department of Neurology, Toho University Faculty of Medicine, Japan

≪Objective≫
Asia & Oceania account for 60% of the world's population. However, the region lags behind US and Europe in epidemiological studies, patient registry systems and clnical trials. The reasons are not only the large population and economic disparities, but the diversity of languages, cultures, and religions.
In this session, we asked leaders representing the Asia Oceania consortium for stroke (APSO), multiple sclerosis (PACTRIMS), Parkinson's disease (MDS-AOS) and amyotrophic lateral sclerosis (PACTALS) to present their experiences and achievements to date and their vision in the future. We hope that this will be an exchange information for the future development of each consortium.

## HT-03-1 Stroke Consortium: Asia Pacific Stroke Organization (APSO)

○ Teruyuki Hirano
Department of Stroke and Cerebrovascular Medicine, Kyorin University, Japan

The Asia Pacific Stroke Organization (APSO) was established in 2009 through the merger of the Asia Pacific Stroke Association and the Asian Stroke Forum. It is an international non-profit organization of National Stroke Societies, Affiliate Stroke Associations and individuals with the main objective to improve stroke care in the Asia Pacific region by encouraging, promoting and organizing international scientific activities and then communicating the results. The Asia-Pacific region is defined as extending from Saudi Arabia (west), Mongolia (north), Japan (east), and Australia, New Zealand, and the island nations of the South Pacific (south). The primary objectives of APSO are: 1) to promote and encourage the advancement of scientific knowledge, research and practice in all aspects of stroke, 2) to promote, encourage and organize post-graduate education and participate in the continuing education process of other members of health professional organizations in the field of stroke, and 3) to influence policy for stroke practice and improve health care. These activities are carried out through publications, special meetings and seminars, and participation in and organization of major regional conferences. The flagship conference is the annual Asia Pacific Stroke Conferences (APSCs), which started in 2011 in Sri Lanka. APSO also conducts interactive workshops and continuing medical education (CME). Since May 2021, a total of 10 webinars have been held, focusing on extended time window revascularization, secondary stroke prevention, intracerebral hemorrhage, brain imaging, DOAC for stroke, or cancer-related stroke.

【Curriculum Vitae】
Teruyuki Hirano is a stroke neurologist and director of the Stroke Center and deputy director general of Kyorin University Hospital (Mitaka, Tokyo). He is also Professor of Stroke and Cerebrovascular Medicine and Professor of Neurology at Kyorin University School of Medicine. After graduating from Kumamoto University in 1988, he completed a 3-year residency at the National Cardiovascular Center (Suita, Osaka), followed by a research fellowship at the National Stroke Research Institute of the University of Melbourne (Australia). He serves as a director of the Japan Stroke Society, the Japanese Society of Neurotherapeutics, and the Cardiovascular Stroke Society of Japan. He is a board member of the World Stroke Organization and an ExCO of the Asia Pacific Stroke Organization. His main research interests are acute stroke therapy and acute stroke imaging in the context of thrombolysis and thrombectomy.

## HT-03-2 Survey Findings on Parkinsons disease in Asia

○ Norlinah Mohamed Ibrahim[1], Movement Disorders in Asia Study Group[2]

[1] Faculty of Medicine, Universiti Kebangsaan Malaysia, Malaysia, [2] International Movement Disorders and Parkinson's Disease Society, USA

Asia comprises of the worlds largest population, with more than 50 percent of the world population. Many countries in Asia fall within the low to middle-income categories (WHO). Many populations within Asia have reached ageing population status. As such, age-related neurodegenerative diseases such as Parkinsons disease are on the rise. The Movement Disorders in Asia Study Group was initiated as part of the MDS vision to ensure that the unmet needs in Asian countries are recognized and addressed through initiatives aligned towards ensuring that the accessibility and affordability for the care of movement disorders, focusing on Parkinsons disease. The group focused primarily on the care of Parkinsons disease across Asia, through an online survey to representatives of countries within Asia. The survey attemped to address some of the issues and challenges highlighted by WHO Technical Brief on the challenges in the care of Parkinsons disease globally, namely the lack of quality epidemiological data, lack of awareness, lack of risk reduction and prevention strategies, lack of access to diagnosis, treatment and care, lack of caregiver support and the lack of research coordination and investment. At present, data has been compiled from a total twenty-nine countries from Asia. The findings from the survey will be presented.

### 【Curriculum Vitae】

Professor Dr Norlinah Mohamed Ibrahim is a senior consultant Neurologist and Professor of Neurology, specializing in movement disorders at the Faculty of Medicine, Universiti Kebangsaan Malaysia. She is currently the Deputy Dean for Postgraduate Studies at her faculty. Dr Norlinah was the First Chair of the Movement Disorder Council of Malaysia (2010-2014).

She completed a Fellowship training in Movement Disorders at the Institute of Neurology, Queen Square, London and currently serves as the Chair and Steering Committee member for the Movement Disorders in Asia Study Group and a committee member of Infection Related Movement Disorders Study group. She is also a Steering Committee member for Lancet -WHO for Stroke in Low to Middle Income Countries and and Asia Oceanic Task Force. She is an active researcher with numerous publications Parkinson's disease, Ataxia, and Dystonia and Stroke in international journals.

She has received many competitive grants from the university and recently from the Ministry of Science and Technology, Malaysia for a study on the Development of Gait Monitoring App in Cerebellar Ataxia. She is also involved in international collaborations with other centers including the East Asia Parkinson's Disease Genetic Consortium and Global Parkinson's Project under Michael J Fox Foundation.

## HT-03-3 PACTRIMS addresses challenges of multiple sclerosis and related disorders in Asia

○ Kazuo Fujihara[1,2]

[1] Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica Center, Southern TOHOKU Research Institute for Neuroscience, Japan, [2] Department of Multiple Sclerosis Therapeutics, Fukushima Medical University School of Medicine, Japan

The idea of having an Asia-Pacific-centered group for multiple sclerosis (MS) was conceived in 2007. Then, a group of MS experts decided that a regional committee would be useful to share best practices in MS and to serve the MS community in the region. The group decided on the name - **Pan-Asian Committee on Treatment and Research in Multiple Sclerosis (PACTRIMS)**, and the inaugural PACTRIMS congress was launched in Kuala Lumpur in 2008. In 2023, the 13th congress was held in Perth, Australia. PACTRIMS has aimed at promoting treatment and research in MS and related disorders including neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) and MOG antibody-associated disease (MOGAD). We have challenges in the Asia-Pacific region, such as shortage of physicians with expertise in the diseases, fewer approved disease-modifying drugs of MS and NMOSD compared with Western countries, and how to increase awareness about the diseases. PACTRIMS has continued to address them through annual congresses, webinar series, etc, We have collaborated with other global and regional MS organizations, and one remarkable result of such concerted efforts is that three medicines that can delay or slow its progression - cladribine, glatiramer acetate and rituximab - were added to the WHO's List of Essential Medicines in 2023.
In this presentation, an overview of the activities of PACTRIMS will be provided and the issues to be resolved will be discussed.

### 【Curriculum Vitae】

1984: graduated from Kyushu University Faculty of Medicine
1991~1994:
Neuroimmunology Fellow, Roswell Park Cancer Institute and State University of New York at Buffalo
2013~present:
Board member, European Charcot Foundation
2013-present:
Executive Committee member, International Medical and Scientific Board of The Multiple Sclerosis International Federation
2015~present:
Professor, Department of Multiple Sclerosis Therapeutics, Fukushima Medical University and Director, Mutiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica Center, Southern TOHOKU Research Institute for Neuroscience
2019~present:
President, Pan-Asian Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (PACTRIMS)
2019~2022:
President, Japanese Society of Neuroimmunology
2021~present:
Board member (ex officio), American Society of Experimental Neurotherapeutics
2022~present:
member, International Advisory Committee on Clinical Trials in MS
member of International Panels on Diagnosis of MS 2010 and 2017, NMOSD 2015 and 2025, MOGAD 2023

## HT-03-4 Updates of ALS research in PACTALS (Pan-Asian Consortium for the Treatment and Research in ALS)

○ Seung Hyun Kim[1], PACTALS group[2]
[1] Hanyang University Seoul Hospital, Korea, [2] PACTALS

With Asia hosting more than half of the global population and consequently harboring the largest cohort of ALS patients, the scope of clinical trials and comprehensive studies addressing critical differences within and between Asian populations remains limited. In 2014, our Asia-Pacific working group of clinicians and researchers responded to this challenge by establishing PACTALS (Pan-Asian Consortium for the Treatment and Research in ALS). Since the inaugural stand-alone meeting in Seoul (2018), PACTALS has convened biennially, with subsequent gatherings in Nagoya (2021), Kuala Lumpur (2023), and the upcoming meeting scheduled for Perth in 2025.
The success of consecutive PACTALS meetings has catalyzed a surge in research and clinical trials on ALS centered around the Asia-Oceanian region. This accomplishment positions PACTALS, our Asia-Pacific working group, alongside esteemed European and American ALS societies such as ENCALS and NEALS.

In line with the aforementioned, considering the racial and genetic diversity in the Asian region, the multifactorial pathogenic mechanisms of ALS, and its manifestation as a multistep disease, taking into account factors such as the heterogeneity in clinical presentation, clinical trials targeting the Asian population should be designed with a focus on stratified or precision medicine, acknowledging the unique characteristics of the Asian population. Recently completed or ongoing clinical trials will be briefly overviewed, specifically focusing on Asian trials, including the Edaravone oral trial, Methylcobalamin trial (JETALS), Mesenchymal stem cell therapy (ALSummit), and Ropinirole trial. Additionally, the genetic characteristics of Asian ALS patients will be compared with European population.

【Curriculum Vitae】

Dr. Seung H Kim is a neurology professor, director of the ALS clinic, and Korean NIH-sponsored Stem Cell Therapy Center at Hanyang Univ. Hospital, Seoul, Korea. He is the President of the Korean Neurological Association.
A therapeutic strategy using autologous Bone Marrow that originated Mesenchymal Stem Cell Therapy for ALS was approved as an orphan drug in the Korean NIH research project. He put autologous stem cell therapy into clinical practice to treat ALS. He is now conducting translational research in neurodegenerative diseases to develop stratified and precision medicine based on the unique genetic background of the Korean and Asian populations. With these works, Prof. Kim received the 2016 Secret of Life Award from the Catholic Foundation and Awards from the Ministry of Science, ICT, and Future Planning. He is now conducting a project to develop immune-inflammatory biomarkers in neurodegenerative diseases.

President, Korean Neurological Association
President, Korean Society of ALS
Member of the National Academy of Medicine of Korea
Member of the National Dementia Council, Korea.
Member of Science Advisory Council, Sean M. Healey Center for ALS at Mass General
Editorial board member of Molecular Neurodegeneration

# Emerging new treatments for epilepsy 2024

Chairs：Riki Matsumoto
Division of Neurology, Kobe University Graduate School of Medicine, Japan
Yuichiro Shirota
Department of Clinical Laboratory, the University of Tokyo Hospital, Japan

≪Objective≫
We, neurologists, are in the forefront of the care of patients with epilepsy, which is one of the most common neurological diseases. We treat patients with anti-seizure medicine in our clinics, diagnose and treat patients with status-epilepticus at ER/ICU, and refer patients with medically refractory patients to epilepsy centers for surgery. Experts will provide the state-of-the art of new emerging treatments in each field, ranging from new emerging medicine (precision medicine, cannabinoids, drug trials), diagnosis and treatment of non-convulsive status epilepticus, and novel device therapies such as open-loop (anterior thalamic DBS) and close-loop stimulation (VNS, responsive neurostimulation).

## HT-04-1 New and emerging medical therapies for epilepsy

○ Hiroshi Shigeto[1,2]
[1] Division of Medical Technology, Department of Health Sciences, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Japan, [2] Department of Neurology, Kyushu University Hospital, Japan

Under the supervision of the Japanese Society of Neurology, “Guidelines for the therapy of epilepsy 2010”, “Guidelines for the medical treatment of epilepsy 2018” and “Guidelines for the medical treatment of epilepsy 2018; supplementary edition 2022” have been developed. During this period, new anti-seizure medications in adult, lacosamide; a voltage-dependent sodium channel inhibitor, and perampanel; an AMPA receptor antagonist, have been commercially available in Japan since 2016. These new drugs have changed the priorities and context of use of anti-seizure medications. The framework of epilepsy treatment has also changed under the influence of a new seizure and epilepsy classification, proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) in 2017, and a new ILAE epilepsy syndrome classification in 2022. In other words, the treatment of epilepsy requires more attention to the etiology of epilepsy, to the presence of comorbidities, and to the examination whether the disease corresponds to a syndrome of epilepsy. Many new anti-seizure medications have become available over the past decade, primarily in the pediatrics. New anti-seizure medications for adults are also expected to become available in the next few years. New onset epilepsy in older people, which continues to increase in Japan, and new electrical stimulation devices are also hot topics. Update the guidelines for the medical treatment of epilepsy is underway currently. New developments in epilepsy treatment will be discussed in this session.

【Curriculum Vitae】
I am a neurologist and epileptologist, currently being Professor of Division of Medical Technology, Department of Health Sciences, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University. I graduated from School of Medicine, Kyushu University in 1989 and had been worked as neurologist in general hospitals and National Center of Neurology and Psychiatry. I studied at Epilepsy and Sleep Center of Cleveland Clinic Foundation from September 2001 to September 2003. After that I worked at Kyushu University Hospital until I was transferred in 2012 as the director of Epilepsy and Sleep Center of Fukuoka Sanno Hospital. I returned to Kyushu University in April 2019 and am currently working.
Membership: Japanese Society of Neurology (Councilor), Japan Epilepsy Society (Director), Japanese Society of Sleep Research, Japan Society of Dementia Research, Japanese Society of Clinical Neurophysiology, Neuropsychology association of Japan, Japan Biomagnetism and Bioelectromagnetics Society

## HT-04-2 The state-of-the-art diagnosis and treatment of non-convulsive status epilepticus

○ Lawrence J. Hirsch
Comprehensive Epilepsy Center, Department of Neurology, Yale University, USA

Nonconvulsive seizures and nonconvulsive status epilepticus (NCSE) are common in critically ill patients with depressed level of consciousness. The majority of seizures in these patients are nonconvulsive and require EEG for diagnosis. A "routine" 30-60 minute EEG will detect 1/3 to 1/2 of these patients, but longer monitoring is often needed, especially if they are comatose, have had prior clinical seizures, or if they have epileptiform findings on the initial hour of EEG. NCSE and related EEG findings are independently associated with adverse acute physiologic effects and worse outcome, both short-term and long-term, and including cognition and later epilepsy. Seizure burden is associated with outcome in a dose-dependent manner in children and adults, and in multiple different patient populations. Periodic discharges can be associated with neuronal injury as well, especially if 2 Hz or faster. There are many equivocal EEG patterns, and a carefully performed diagnostic intravenous anti-seizure medication trial is often helpful in these cases. Treating NCSE requires balancing risks and benefits of aggressive medications versus the potential harms of ongoing seizures. Pyridoxine deficiency appears to be very common in patients with status epilepticus. Treating postanoxic generalized periodic discharges aggressively is usually not helpful, but treating postanoxic electrographic status epilepticus does appear to be helpful if there are no other indicators of very poor prognosis. Emerging methods for obtaining EEGs rapidly via simple devices and without trained technologists is helping to improve accurate early diagnosis and treatment of NCSE and nonconvulsive seizures.

### 【Curriculum Vitae】

Lawrence J. Hirsch, M.D. is Professor of Neurology, Chief of the Division of Epilepsy and EEG, and Director of the Comprehensive Epilepsy Center, all at Yale University in New Haven, Connecticut, USA. He has held leadership positions in the American Clinical Neurophysiology Society (ACNS), American Epilepsy Society, American Academy of Neurology, and the Epilepsy Foundation, and is lead author of the 2012 and 2021 ACNS guidelines on critical care EEG terminology. He is founder and former chair of the Critical Care EEG Monitoring Research Consortium and co-chair of the medical advisory board of the NORSE Institute. He has published more than 250 peer-reviewed manuscripts and more than 100 reviews, editorials or book chapters on topics including status epilepticus, all aspects of EEG including intracranial recordings and brain monitoring in the critically ill, brain stimulation, epilepsy surgery, seizure clusters, rescue medications, and anti-seizure medication use. He has won multiple teaching awards and is co-author of the first-ever atlas on EEG in critical care, now with multiple editions.

## HT-04-3 New and emerging device therapies for epilepsy

○ Katsuya Kobayashi
Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan

The primary treatment for epilepsy involves pharmacotherapy through the use of anti-seizure medications (ASMs). While there are more than 20 kinds of ASMs available, 30-40% of epilepsy patients remain drug-resistant. Such patients, experiencing uncontrolled epileptic seizures, may be considered candidates for surgical treatment.

Epilepsy surgery can be categorized into curative treatment, such as focal resection targeting focal epilepsy, and palliative treatment aimed at reducing seizure frequency and severity. Advances in anatomical and functional neuroimaging (brain MRI and FDG-PET) and magnetoencephalography have improved the accuracy of identifying the epileptic focus for focal resection. However, cases with hippocampal sclerosis, traditionally the primary target for resection surgery, have decreased, and the number of non-lesional epilepsy patients without abnormalities on brain MRI is increasing. In the presurgical evaluation of epilepsy surgery, stereoelectroencephalography (SEEG) has recently been introduced in Japan. SEEG enables the consideration of resection surgery in cases of non-lesional epilepsy or when epileptic focus is suspected in deep brain regions, which were previously deemed unsuitable for resection surgery. Palliative treatment has witnessed the development and clinical application of neuromodulation therapies, particularly in the United States. In Japan, vagus nerve stimulation (VNS) was approved in 2010 and has been used in various types of epilepsy patients. Recently, deep brain stimulation (DBS) targeting the anterior nucleus of thalamus has been introduced for focal epilepsy, and there are expectations for the future introduction of responsive neurostimulation (RNS) therapy.

This presentation provides an overview of the latest trends in device therapies for epilepsy in Japan and overseas, encompassing SEEG for presurgical evaluation, DBS, RNS, and other minimally invasive treatments.

### 【Curriculum Vitae】

Education, Postgraduate Training, and Employment
1999-2005 Kyoto University
2005 Kyoto City Hospital, Junior Resident
2006 Kyoto University Hospital, Junior Resident
2007 Kyoto University Hospital, Senior Resident
2008 Japanese Red Cross Otsu Hospital, Senior Resident
2010 Kyoto University Graduate School of Medicine, Graduate Student
2014 Kyoto University Hospital, Medical Staff
2016 Kyoto University Graduate School of Medicine, Assistant Professor
2018 Cleveland Clinic (USA), Epilepsy Center, Research fellow
2020 (to date) Kyoto University Graduate School of Medicine, Assistant Professor

Memberships
The Japanese Society of Internal Medicine (board-certified)
Japanese Society of Neurology (board-certified)
Japanese Epilepsy Society (board-certified, councilor 2017-)
Japanese Society of Clinical Neurophysiology (board-certified, councilor 2021-)
The Japan Neuroscience Society
Epilepsy Surgery Society of Japan
The Japan Stroke Society
American Epilepsy Society

## 神経内科医に知ってほしい、チック・トウレット症治療最前線

座長：星野　恭子　昌仁醫修会　瀬川記念小児神経学クリニック
橘　　吉寿　神戸大学大学院医学研究科 生理学分野

≪ねらい≫
トウレット症は、ドパミン神経系障害または皮質-線条体-視床ループの異常と推測されるが原因や治療法は確立されていない。神経内科医にもトウレット症の理解を深めていただく目的で本企画をした。精神科/神経内科の両者にかかわる難治トウレット症に果敢に挑むエキスパートに治療最前線を聞く。小児神経より幼小児期に発症し思春期にかけての症状の変化を発達の視点から、精神科の立場より成人トウレット症の症状と薬物/非薬物療法についてover viewを述べる。薬物療法に限界もあることから、非薬物療法が試みられている。最先端の知見として神経内科医より末梢神経刺激の有効性と脳波応答と症状変化を、大脳基底核研究者より歯科スプリント治療とからみえるチックの大脳基底核内メカニズムを考察する。最重症例は脳深部刺激の選択をせざるを得ず、脳神経外科医師立場からDBS治療の有効性と問題点を述べる。

### HT-05-1 小児期発症のチック・トウレット症の発達性変化

○星野　恭子
昌仁醫修会　瀬川記念小児神経学クリニック

チックは大脳基底核ドパミン（DA）神経を中心としたネットワーク（視床-皮質-線条体回路）障害が示唆されるが病態は未だ解明されていない。年齢に従い症状は複雑化し合併症も併発することから早期介入が望まれる。歴史的には抗ドパ製剤の有効性が示唆されるが、当院では瀬川昌也先生の臨床研究を継ぎ小児期に極少量レボドパ療法（0.5㎎ /kg /日）（ドパミン受容体過感受性の存在に対して）や、神経生理検査として衝動性眼球運動、Gating SEPを行い、その異常を報告している。近年、チックの病態に「ムズムズする」「チックをやりたくなる」等の「前駆衝動」が注目される。「前駆衝動」は小児期から認識され、成人では「衝動を払拭するためにチックを行う」と明確に訴える患者が多い。チックをすることにより一瞬でもすっきりする負の報酬ネットワークの強化が推測されており、近年補足運動野や島皮質のGABAの関与が報告されている。その「衝動」を制御する治療が包括的行動的介入（comprehensive behavioral intervention for tics, CBIT）や呼吸法であり当院でも専門家によるCBITを導入している。全年齢通じて、睡眠衛生指導、鉄投与、「前駆衝動」の制御を学ぶことで、本人と保護者が理解することである。幼小児期：顔や首の単純運動、咳払い等の単純音声チックが中心で間欠的で経過観察が多い。小学校低学年：チックは持続し注意欠如・多動性障害、強迫性障害、睡眠障害、むずむず脚症候群の合併も認める。「前駆衝動」が認識可能でCBITを導入する。薬物は少量アリピプラゾール、ADHDにグアンファシン、8歳以上強迫性障害にフルボキサミン、入眠困難にはメラトニン製剤を使用する。高学年-中学生：四肢に広がる複雑チック、汚言症、不安障害も出現、二次性徴、反抗期、起立性調節障害など思春期特有の変化も影響し、激しい音声運動チックを呈することもあるが、CBITが有効でもありあきらめずに治療を継続する。高校生以上：チックは徐々に固定することが多い。成人のチックは、強く勢いがある不自然な動きで、痛みを感じるまで屈伸、叩く、自傷等を呈し、日常生活に支障をきたす難治例も多い。時に精神合併症も認める。当院では重症例は脳深部刺激を行っている。我々小児期の治療の目標は、CBIT、呼吸法、薬物療法を併用しながら多軸的な治療を行い、できるだけ早期に「衝動」を制御しチックの神経回路の改善することと考える。

**【略歴】**
1990年　東邦大学医学部卒業 大森病院小児科学第一講座
1995年　東邦大学大森病院 小児科学第一講座
2000年　瀬川小児神経学クリニック
2003年　早稲田大学理工学部 薬理学
2005年　埼玉医科大学総合医療センター小児科
2010年　国立病院機構南和歌山医療センター小児科
2014年　小児神経学クリニック
2017年　医療法人社団 昌仁醫修会 瀬川記念小児神経学クリニック（理事長）
【主な役職】
日本小児神経学会評議員、日本睡眠学会評議員
日本パーキンソン病・運動障害疾患学会評議員
MDS Task Force and Pediatric member.
日本小児神経学会社会保険・薬事委員会委員
日本小児神経学会チック診療ガイドライン策定WG委員
【受賞歴】
優れた「早寝早起き朝ごはん」運動の推進にかかる文部科学大臣授賞（2013年）
第28回 日本外来小児科学会 優秀演題賞受賞（2018年）
日本医師会赤ひげ大賞　赤ひげ功労賞受賞（2021年）
【その他】
極少量Lドパ研究会　（2014年）、社会とともに子どもの睡眠を守る会（2023年）
【著書】
星野恭子チック・トゥレット症の子どもたち: 内的感覚の理解と治療意欲を支える（子どものこころの発達を知るシリーズ 11）合同出版

## HT-05-2 成人トゥレット症の臨床特徴・治療・問題点

○金生由紀子[1,2]
[1]東京大学大学院医学系研究科こころの発達医学分野、[2]東京大学医学部附属病院こころの発達診療部

トゥレット症は、多彩な運動チック及び1つ以上の音声チックを有する慢性チック症である。

トゥレット症のある人の大多数は、成人期にチックが軽快に向かう。しかし、一部では重症なチックが持続したりチックが再増悪したりする。また、チックに先立って起こる違和感（前駆衝動）を感じる場合が成人期にいっそう高率になる。それに伴って前駆衝動が苦痛であるとする人が少なからずいるが、前駆衝動と苦痛や生活の質(QOL)との関連は一律ではない。

トゥレット症成人患者のQOLには、チックの重症度が影響せず、うつの重症度が直接的に低下させると共に、不安及び強迫症状の重症度がうつを媒介として間接的に低下させるとの報告があり、併存症の影響が大きいと思われる。併存症としては睡眠障害も重要であり、機能障害、強迫症状及び感情・行動制御障害と相関しており、チックが重症であると夜型であったとの報告もある。

成人期にチックが重症であることは、女性及び小児期のチックが重症であることで予測され、長期的な転帰の改善に向けた早期介入のターゲットとしては、家族機能、前駆衝動の重症度、チックの重症度が重要と示唆されている。

治療の大枠は、成人期も小児期と同じで、本人及び周囲の人々が適切に理解して対応できるようにすることが基本であるが、本人の治療への参加の比重が増す。上記のようにチックよりも併存症が問題になることがあり、治療の優先順位付けが小児期よりいっそう重要になる。

チックのための包括的行動的介入（CBIT）が有効なトゥレット症患者は成人期には40%未満であり、衝動不耐性に着目して認知行動療法の改善が目指されている。また、成人後もチックによる身体損傷や生活の支障が持続して難病とみなしてよいような場合には脳深部刺激治療(DBS)が検討される。

成人期の生活やQOLを考えるにあたって、就労は大きな問題であり、日本トゥレット協会の会員アンケートでも約3/4が困難を感じていた。職場や社会の理解を促すという環境側への働きかけは欠かせないが、同時に、チックや併存症がありつつも自分らしく社会参加するという意識を持てるようにすることが重要である。とはいえ、チックが軽快するはずの成人期になっても改善が見られない患者の苦痛は著しく、新たな治療を求める活動を続けていくことも忘れてはならない。

**【略歴】**
1984年に東北大学医学部医学科を卒業し、東京大学医学部附属病院精神神経科に入局。
1991年に東京大学医学部附属病院精神神経科・助手となり、1999年～2001年に Yale Child Study Center・客員研究員としてチック症や強迫症の研究に従事。
2001年に帰国し、東京都立北療育医療センター神経科・医員を経て、2002年～2005年に北里大学大学院医療系研究科医療人間科学群発達精神医学・助教授として勤務。
2006年に東京大学医学部附属病院こころの発達診療部・特任助教授（2007年に特任准教授と名称変更）となり、2010年に東京大学大学院医学系研究科こころの発達医学分野・准教授となる。2012年に東京大学医学部附属病院こころの発達診療部・部長を兼任し、さらに、2022年に東京大学医学部附属病院子ども・AYA世代と家族こころのケアセンター・センター長を兼任して、現在に至る。

## HT-05-3 トゥレット症候群における末梢神経刺激に対する脳波応答および症状変化の検討

○海永　光洋[1,2]、小玉　　聡[2]、代田悠一郎[2]、
金生由紀子[3]、濱田　　雅[2]、戸田　達史[2]
[1]杏林大学大学院　医学研究科　脳神経内科学、[2]東京大学大学院　医学系研究科　神経内科学、[3]東京大学大学院　医学系研究科　こころの発達医学

**【目的】**近年，トゥレット症候群（Tourette syndrome: TS）において，正中神経刺激（median nerve stimulation: MNS）でチックを改善する試みがあるが，その周波数特異性や機序は明らかでない．本研究では，種々のMNSに対する脳波応答から，神経振動同調の周波数特異性を包括的に検討した．さらに長時間MNSと脳波応答・臨床症状の関連を検討した．
**【方法】**TS患者8名と健常者9名が参加した．左手首正中神経上に，電気パルスを運動閾値の約1.2倍の強度で与えた．
〔**実験A**〕11 Hzの律動的な10パルス列，非律動的な10パルス列，7 Hzの律動的な7パルス列，15 Hzの律動的な13パルス列の4条件を，各条件150試行（合計600試行），疑似ランダムに与えた．C4電極上の脳波から，各条件における刺激と同等の周波数（標的周波数）でevent-related spectral perturbation（ERSP），inter-trial coherence（ITC）の時間変化をプロットした上で，刺激序盤（0～125 ms）・終盤（550～800 ms）での時間平均値を求め，条件間・群間で比較した．
〔**実験B**〕10 Hzの律動的な600パルス列，無刺激，非律動的な600パルス列の3条件（いずれも時間窓1分）を，各条件6試行（合計18試行），疑似ランダムに与えた．C4電極上の脳波から，10 HzでERSPの時間平均値を求め，刺激条件間で比較した．TSではチックの回数・強度を各条件間で比較した．
**【結果】**
〔**実験A**〕刺激序盤では，両群いずれも，刺激条件による標的周波数のERSP・ITCに有意差はなかった．終盤では，健常群は，非律動・$\beta$律動・$\theta$律動刺激と比較して$\alpha$律動刺激で標的周波数帯のERSP・ITCが増大していたが，TS群では条件間に有意差はなかった．
〔**実験B**〕両群いずれも，長時間10 Hz律動刺激により，無刺激・非律動刺激と比較し脳波上10 HzのERSPが増大した．一方，TSにおけるチックは，無刺激条件と比較し，律動・非律動刺激両条件で有意に強度が減弱し，律動・非律動刺激条件間の有意差はなかった．
**【考察】**MNSによる感覚運動皮質の神経振動同調は，健常者では$\alpha$帯域に特異的であったが，TSではこの周波数特異性が欠如した．ただし長時間刺激では，TS群も$\alpha$同調を認めた．$\alpha$律動の被同調性低下，同調に至るまでの過程や所要時間が，TSの病態と関連する可能性がある．一方，TSにおけるチックは，脳波上の同調と無関係に，MNSにより低減した．神経振動と臨床症状・治療可能性の直接的な関連についてはさらなる検討が必要である．

**【略歴】**
2014年　東京大学医学部卒業
2023年　東京大学大学院医学系研究科　脳神経医学専攻　博士課程修了

2014年　佐久総合病院/佐久医療センター　初期臨床研修医
2016年　東京大学医学部附属病院　神経内科
2017年　国立国際医療研究センター病院/国府台病院　神経内科
2018年　横浜労災病院　神経内科
2019年　東京大学医学部附属病院　脳神経内科
2023年　杏林大学医学部付属病院　脳神経内科

## HT-05-4 マウスピースによるチック症改善とその作用機序

○橘　吉寿
神戸大学大学院医学研究科 生理学分野

チック症には、顔や手足に筋収縮が生じる運動チックや、奇声や汚言を発する音声チックがある。また､運動･音声チックが長期間にわたり生じ、強迫性障害、注意欠陥性多動障害を併発するようなケースは、トゥレット症候群と呼ばれる。近年、我々は主に顎関節症の治療で用いる歯科用マウスピースがトゥレット症候群患者の運動・音声チック症状を改善することを報告した。その作用機序に関してであるが、マウスピースを装着することで、咀嚼筋の中に存在する筋紡錘が進展されると考えられる。また、咀嚼筋筋紡錘感覚の中枢伝導路に関しては、口腔の一般的な触覚・痛覚が第一次体性感覚野に伝達されるのに対し、咀嚼筋感覚は島皮質に伝達されることを明らかにした。トウレット症候群患者の機能画像研究で島皮質の異常が報告されていることから、マウスピースの装着により何らかの機序で島皮質の異常神経活動が正常化されているのではないかと推察する。

他方、チック症の病態生理に関しては、従来、心理的ストレスに起因するものとされていたが、近年、大脳基底核の線条体の神経伝達異常によるものではないかという説が提唱されている。この仮説を実証するため、線条体の神経活動を人工的に操作し、チック症状が再現できるか検討を行った。マウス線条体を過興奮する目的でGABAA受容体拮抗薬を局所注入したところ、線条体の体部位局在に一致したチック様症状が発現した。c-Fos免疫組織染色を用いて、チック様症状発現時の活性化脳部位を調べたところ、帯状皮質、島皮質、梨状皮質、扁桃体といった、これまで情動領域と考えられている脳部位において活性化がみとめられた。次に、これらの領域が線条体と線維連絡があるかどうかを調べるため、線条体に順行性ウイルスを、c-Fos高発現領域に逆行性ウイルスを注入した。その結果、c-Fos高発現領域は線条体から直接投射を受けておらず、内側中心核を介して線条体由来の投射を受けることが明らかとなった。以上の結果より、チック症発現には運動と情動を繋ぐ神経回路が深く関わることが示唆された。今後はこれらの経路の人工神経活動操作を行うことで新規治療法の開発を目指したいと考える。

**【略歴】**

1999年03月　大阪大学歯学部 卒業
2003年03月　大阪大学大学院歯学研究科 博士課程 修了
2003年04月　生理学研究所 博士研究員
2003年11月　生理学研究所 助教
2008年06月　米国NIH Visiting Fellow
2014年05月　大阪大学大学院歯学研究科 特任研究員
2016年07月　神戸大学大学院医学研究科 講師
2019年04月　神戸大学大学院医学研究科 准教授

## HT-05-5 難治性トゥレット症の脳深部刺激療法の実際

○森下　登史、安部　洋
福岡大学 脳神経外科

本邦では現在、トゥレット症は本邦で外科手術が行われている唯一の精神神経疾患である。強迫症やうつ病等と大きく異なり、チックという明確な不随意運動を伴うことから、精神症状ではなく運動症症を緩和させる目的から治療が行われている。チックは不随意運動であるが、筋トーヌスの異常を伴わない点がパーキンソン病等の一般的な運動障害と異なり、premonitory urge と呼ばれる衝動が症状に先立つことも精神神経疾患の一症状たる所以である。

福岡大学では、2018年3月から2023年12月までの期間に重症トゥレット症(チック症)の患者18症例を対象としての脳深部刺激療法（Deep Brain Stimulation: DBS）を行った。全症例でチック症状に改善が認められ、概ね良好な成績を残しているものの、本神疾患特有の問題点も経験される。同一疾患でもチック症状の表現型は多彩であり、各症例における脳刺激ターゲット選択や合併症対策も重要である。比較的若年者が多く、客観的に改善が得られていても患者自身の治療満足度が上がらないこともある。また、疾患の特性上、機能性運動障害を合併することも少なくないため、精神科や脳神経内科等との協力体制の下でDBSが行われることが望ましい。

本演題では文献的考察を踏まえ、自験例からトゥレット症に対するDBS治療の実際について議論する。

**【略歴】**

職歴
2004年 日本医科大学卒業
2004年 日本医科大学付属病院・臨床研修医
2006年 日本大学脳神経外科入局
2008年 フロリダ大学神経内科・リサーチフェロー
2011年 フロリダ大学脳神経外科・リサーチフェロー
2012年 フロリダ大学脳神経外科・クリニカルフェロー, 日本学術振興会海外特別研究員
2014年 福岡大学病院 脳神経外科 講師
2020年 福岡大学病院 脳神経外科 診療准教授
2023年 福岡大学病院 脳神経外科 診療教授

資格
2006年 ECFMG Certificate
2010年 日本脳神経外科学会認定 専門医・指導医
2011年 日本定位・機能神経外科学会機能的定位脳手術 技術認定医
2019年 日本脳卒中学会認定専門医・指導医
2023年 日本てんかん学会認定専門医

学会役職
2016年 日本ニューロモデュレーション学会 評議員
2019年 国際定位・機能神経外科学会　理事
2021年 日本定位・機能神経外科学会　評議員
2021年 日本脳神経外科コングレス　運営委員・理事

国際誌
2020年11月 Applied Bionics and Biomechanics, Academic Editor
2020年12月 World Neurosurgery, Section Editor
2022年2月　Frontiers in Human Neuroscience, Associate Editor
2023年6月　Neurologia Medico-Chirurgica Review Board
その他

# Understanding and intervening cerebellar ataxias

Chairs：Kinya Ishikawa
Department of Personalized Genomic Medicine for Health, Tokyo Medical and Dental University, Japan
Yuji Takahashi
Department of Neurology, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry, Japan

≪Objective≫
Disease-modifying therapies for cerebellar ataxias are expected to be brought into our routine practice in near future. At the same time, we are asked how accurately we can assess the changes in patients' conditions, such as worsening of ataxias or other systemic symptoms. We here present very recent accomplishments made in Asia and Europe, and learn how we can now accurately assess patients' conditions not only through clinical assessments but also by testing biomarkers, neuroradiological or neurophysiological studies.

**後援：日本小脳学会／日本神経科学会／日本神経病理学会**



## HT-06-1 J-CAT: a nation-wide registry to establish basis for ataxia research

○ Yuji Takahashi, Hidehiro Mizusawa
Department of Neurology, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry, Japan

Japan consortium of Ataxias (J-CAT) is a web-based national registry for all kinds of ataxias in Japan. The aims of J-CAT are to collect clinical information, conduct accurate molecular diagnosis, identify novel causative genes and establish disease-specific prospective natural histories. Clinical information consists of 127 items including modified Rankin Scale, SARA and UMSARS. Blood samples are obtained from all the registrants and DNA and plasma samples are extracted for repository. Genetic analysis for major subtypes of hereditary ataxias in Japan including SCA1, 2, MJD/SCA3, 6, 7, 8, 12, 17, 31 and DRPLA are conducted for all the registrants, and screening for SCA27B and CANVAS are added under appropriate criteria. Whole genome sequencing (WGS) is further conducted for those whose initial screening was negative. A prospective natural history study is conducted with structured telephone interview based on a validated Japanese version of FARS-ADL scale. In addition, an industry-government-academia multi-institutional collaborative study, J-CAT PRIME, has been launched in 2022 to establish prospective natural history of SCA6 and SCA31. On Jan. 2024, 2939 registrants are enrolled and 2456 genome samples, 1025 plasma samples and 334 B cell lines are reposited. Initial genetic screening has been completed in 2391 registrants and genetic diagnosis has been established in 1083 registrants (45.3%). WGS has been conducted in 1058 mutation-negative registrants and genetic diagnosis has been established in 74 registrants (7.0%). Structured telephone interview using FARS-ADL has been conducted in 144 registrants and one-year survey has been completed in 100. Thirty-one registrants have been enrolled in J-CAT PRIME. J-CAT achieved nationwide comprehensive patient registration for ataxia, contributing to improved diagnostic accuracy, elucidation of molecular epidemiology, and establishment of a basis for prospective disease-specific natural history studies.

【Curriculum Vitae】

Education
2003 Ph.D (Doctorate of Neuroscience), Graduate School of Medicine, The University of Tokyo
1994 M.D. Faculty of Medicine, The University of Tokyo

Professional Training and Employment
2015~Present Director in the Department of Neurology, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry
2013~2015 Head physician in the Department of Neurology, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry
2004~2013 Physician in the Department of Neurology, The University of Tokyo
1998~1999 Chief resident in Neurology, The University of Tokyo
1997~1998 Senior resident in Neurology, Tokyo Teishin Hospital
1996~1997 Senior resident in Neurology, Japanese Red Cross Medical Center
1995~1996 Resident in Internal Medicine, Mitsui Memorial Hospital
1994~1995 Resident in Internal Medicine, The University of Tokyo Hospital

## HT-06-2 European research for disease-modifying trials in SCA3

○ Thomas Klockgether[1,2]

[1] Department of Neurology, University of Bonn, Germany, [2] German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE), Bonn, Germany

SCA3 is the most common dominant ataxia disease worldwide. It is caused by unstable expansions of polyglutamine encoding CAG repeats, resulting in the formation of the abnormally elongated disease protein ATXN3. Targeted therapies for SCA3 are being developed, and our center is participating in safety trials of antisense oligonucleotides. Future, preventive trials including SCA3 mutation carriers before ataxia onset are a realistic option. For the design of such trials, a thorough understanding of the dynamics of biomarkers that reflect the cascade of pathological events associated with SCA3 is a crucial prerequisite. In 2016, we established the longitudinal ESMI cohort. To define disease stages, we analyzed cross-sectional data of 292 SCA3 mutation carriers. Blood concentrations of mutant ATXN3 were high before and after ataxia onset, whereas neurofilament light deviated from normal 13.3 years before onset. Pons and cerebellar white matter volumes decreased and deviated from normal 2.2 years and 0.6 years before ataxia onset. Based on the temporal sequence of biomarker changes, we defined the following disease stages. First, the carrier stage includes mutation carriers before ataxia onset without significant biomarker abnormalities other than the presence of mutant ATXN3. Second, the biomarker stage includes mutation carriers before ataxia onset with significant biomarker changes, but normal SARA score. Third, the ataxia stage includes ataxic mutation carriers, defined by an abnormal SARA score. The present data allowed for the first time to draft a data-driven model of disease stages for SCA3 that will strongly facilitate the design of interventional trials. The present data allowed for the first time to draft a data-driven model of disease stages for SCA3 that will strongly facilitate the design of interventional trials.

### 【Curriculum Vitae】

Education, Training, and Appointments
1974 - 1980 University of Göttingen, Medical School
1981 - 1983 Internship (Internal Medicine, Anesthesiology) Oldenburg
1983 - 1987 Post-Doc, Max-Planck-Institute, Göttingen
1987 - 1991 Resident, Dept. of Neurology, University of Tübingen
1991 - 1998 Senior Physician and Lecturer, Dept. of Neurology, University of Tübingen
1998 - 2024 Professor of Neurology and Clinical Director, University of Bonn
2008 - 2011 Dean of the Medical Faculty, University of Bonn
2011 - 2025 Director of Clinical Research, DZNE

Academic and Professional Duties
1999 - 2002 Head of the German Parkinson's disease Gene Bank (BMBF)
2001 - 2007 Coordinator of the Collaborative Research Group "Molecular Pathogenesis of SCA3" (DFG)
2004 - 2009 Coordinator of the EUROSCA Clinical Project (EU FP6)
2004 - 2008 Section Editor Experimental Neurology
2007 - 2014 Speaker of the Clinical Research Group "Innate Immunity in Neurodegeneration" (DFG)
2008 Coordinator of the European RISCA Study (E-Rare)
2011 - 2019 Speaker of the Centre for Rare Diseases Bonn (ZSEB)
2015 Coordinator of the European SCA3/MJD Inititative (ESMI, JPND)
2015 - 2023 Head of Bonn International Graduate School Clinical and Population Science
2018 Speaker of the Ataxia Global Steering Committee (AGI)

## HT-06-3 Double-blind L-arginine trial against SCA6

○ Tomohiko Ishihara[1,2], Kensuke Ikenaka[3], Yuji Takahashi[4], Takanori Yokota[5], Kinya Ishikawa[5], Makito Hirano[6], Yoshitaka Nagai[6], Osamu Onodera[1]

[1] Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University, Japan, [2] Advanced Treatment of Neurological Diseases Branch, Endowed Research Branch, Brain Research Institute, Niigata University, Japan, [3] Department of Neurology, Osaka University Graduate School of Medicine, Japan, [4] Department of Neurology, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry, Japan, [5] Department of Neurology and Neurological Science, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University, Japan, [6] Department of Neurology, Kindai University Faculty of Medicine, Japan

Objective: The molecular pathogenesis of polyglutamine diseases, including SCA6, involves mutant proteins with expanded polyglutamine tracts, which undergo conformational changes. Recently, our group found that the chemical chaperone L-arginine inhibits the conformational change of polyglutamine proteins and improved the symptoms of the polyglutamine mouse model (Minakawa EN, Brain, 2020). To evaluate the safety and tolerability of L-arginine and its therapeutic effect in polyglutamine disease, we conducted a Phase II study.
Methods: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial (AJA030) enrolled 40 patients with SCA6, diagnosed by genetic testing. Their SARA "walking" score was at least 1 point and SARA "total" score was at least 10 points. The study drug was administered orally at a dose of 0.50 g/kg/day (0.38 g/kg/day for L-arginine in the L-arginine group and 0.0 g/kg/day in the placebo group) for 48 weeks. The primary efficacy endpoint was the change in SARA total score from baseline to 48 weeks. Tolerability and safety were evaluated after 48 and 52 weeks, respectively.
Results: 40 patients received the study drug and 37 completed the study (18 in the L-arginine group and 19 in the placebo group). In the primary endpoint of "change in SARA total score after 48 weeks of treatment", the difference between L-arginine and placebo group was -1.52 (95% CI: -3.10 to 0.06, $P$=0.0582) (ANCOVA). The two serious adverse reactions in the L-arginine group included one case of pneumonia (death) and one case of abnormal liver function (recovery).
Conclusions: The primary endpoint showed a trend difference between the two groups. However, serious adverse drug reactions occurred in the L-arginine group; therefore, safety precautions should be taken. We considered that a phase III study of L-arginine for SCA6 could be planned with a similar protocol of this trial.

### 【Curriculum Vitae】

2002 Graduated from the Faculty of Medicine, Niigata University
2004 Joined the Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University
2011 Assistant Professor, Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University
2013 Assistant Professor, Center for Bioresources, Brain Research Institute, Niigata University
2019 Lecturer, Department of Neurology, Niigata University Medical and Dental Hospital
2023 Specially Appointed Associate Professor, Advanced Treatment of Neurological Diseases Branch, Endowed Research Branch, Brain Research Institute, Niigata University

## HT-06-4 Toward establishing disease-modifying therapy against SCA31

○ Kinya Ishikawa[1,2]

[1] Department of Personalized Genomic Medicine for Health, Graduate School, Tokyo Medical and Dental University, Japan, [2] Department of Neurology and Neurological Sciences, Graduate School, Tokyo Medical and Dental University, Japan

Spinocerebellar ataxia type 31 (SCA31) is one of the most common form of autosomal-dominant cerebellar ataxias in Japan. Clinically, the majority of affected individuals notice their onsets with cerebellar gait at around their late 50s or early 60s, usually accompanied in a few years by cerebellar speech. The disease progression is relatively slow, and a previous study showed that the average change in the SARA score was 0.8 points/year (Nakamura K. et al. Cerebellum, 2017).

SCA31 is caused by a penta-nucleotide repeat containing TGGAA/TTCCA repeat in an intron shared by two genes, brain-expressed associated with NEDD4 (***BEAN1***) and thymidine kinase 2 (***TK2***), that are transcribed in mutually opposite directions. Thus, an RNA UGGAA repeat is expressed through ***BEAN1*** and another RNA UUCCA repeat is expressed through ***TK2***. We previously showed that transcript containing the UGGAA repeat undergoes abnormal RNA conformation and forms RNA foci in cultured cells, *Drosophila* and patients' Purkinje cells (Niimi Y. et al. Neuropathology, 2013; Ishiguro T. et al. Neuron, 2017). The UGGAA repeat yields propensity to bind some RNA-binding proteins such as TDP-43, FUS and hnRNP A2/B1, and renders cell toxicity in cultured cells and *Drosophila*. Importantly, these RNA-binding proteins ameliorated toxicity induced by the UGGAA repeat. Furthermore, a small molecule naphthyridine carbamate dimer (NCD) that binds to UGGAA repeat also ameliorated UGGAA repeat toxicity. These features suggest that SCA31 pathogenesis is associated with the RNA repeat itself, but not with the function of BEAN1 nor TK2.

Toward our goal to establish disease-modifying therapy against SCA31, we initiated a prospective clinical study to discover reliable clinical indices. So far, 15 patients were recruited. Clinical ratings with SARA & ICARS, 6 minutes-walking distance, as well as fluid sampling were performed. I will touch on some results from the ongoing clinical study in this symposium.

### 【Curriculum Vitae】

Kinya Ishikawa is currently a Professor and Chair of Department of Personalized Genomic Medicine for Health, Graduate School, Tokyo Medical and Dental University (TMDU) in Tokyo. He is also appointed as a Professor in the Department of Neurology and Neurological Sciences, TMDU. He graduated from Tsukuba University, School of Medicine in 1989, and the Graduate School of Tsukuba in 1996. In graduate school, he studied under Professor Hidehiro Mizusawa and began research on spinocerebellar degeneration, which he continued after he moved to TMDU with Professor Mizusawa in 1997. He was then appointed as Assistant Professor in Neurology of TMDU in 1999, Junior Associate Professor in 2003. He was then promoted as the founding professor of the Center for Personalized Medicine for Healthy Aging, TMDU in 2015, then to the current position in 2023. He currently focuses on developing disease modifying therapy against SCA6 and SCA31.

# Delineating migraine as a multi-faceted neurological disorder

Chairs：Hisanori Kowa
National Hospital Organization Matsue Medical Center, Japan
Mamoru Shibata
Department of Neurology, Tokyo Dental College Ichikawa General Hospital, Japan

≪Objective≫
Migraine is a chronic neurovascular disorder characterized by recurrent headache attacks of moderate to severe intensity. There is a positive correlation between monthly headache days and disability. However, migraine is not just a headache disorder. During attacks, migraine sufferers are afflicted with symptoms accompanying headache, such as nausea/vomiting and photophobia/phonophobia/osmophobia. Moreover, people living with migraine frequently complain of some neurological symptoms and mood swing during the interictal period. In particular, sleep disorder is commonly complicated with migraine, and these two entities exacerbate each other, thus forming a vicious cycle. Collectively, migraine is considered as a multi-faceted disorder. Recent advances in neuroimaging have revealed that migraine affects multiple neuronal systems in a dynamic fashion. In this session, we focus on the impact of non-headache symptoms and the utility of functional neuroimaging to delineate brain abnormalities in migraine.

## HT-07-1 Correlation between headache days and migraine disability

○ Ryotaro Ishii
Department of Neurology, Graduate School of Medical Science, Kyoto Prefectural University of Medicine, Japan

According to the International Classification of Headache (ICHD-3), one of the definitions of chronic migraine (CM) is 15 or more headache days per month (MHD) for at least 3 months. This threshold of ≥ 15 days (≥ 15 MHD) was chosen by expert consensus through committee discussion in 2005. Since then, many papers have been published showing that CM patients have a lower quality of life, higher disability, and more frequent psychiatric comorbidities compared to patients with episodic migraine (EM). In our previous study, we reported that the burden of migraine patients with 8-14 MHD is comparable to patients with 15-23 MHD and recommended that CM headache days be ≥ 8 MHD. There is ongoing debate on this point. In this issue, I would like to discuss the definition of headache days of CM and the fluctuation in the number of headache days per month among migraine patients.

【Curriculum Vitae】

Work Experience:

| | |
|---|---|
| 2022- | Associate Professor, Department of Neurology, Kyoto Prefectural University of Medicine |
| 2021-2022 | Medical Director, Department of Neurology, Kyoto Okamoto Memorial Hospital |
| 2019-2021 | Visiting Scientist, Department of Neurology, Mayo Clinic Arizona |
| 2017-2019 | Assistant professor, Department of Neurology, Kyoto Prefectural University of Medicine North Center |
| 2015-2017 | Assistant professor, Department of Neurology, Kyoto Prefectural University of Medicine |
| 2011-2015 | Graduated from Graduate School of Medical Science, Kyoto Prefectural University of Medicine |
| 2010-2011 | Senior Resident, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto |
| 2008-2010 | Senior Resident, Department of Neurology, Kyoto Second Red Cross Hospital, Kyoto |
| 2005-2008 | Junior/Senior Resident, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto |

Awards:
Harold G Wolff Lecture Award (American Headache Society, 2021)
International Delegate (ANZHS, 2018)
Top Cited Article 2021-2022 (WILEY, 2023)

## HT-07-2 Disability resulting from migraine-associated non-headache symptoms

○ Noboru Imai

Department of Neurology & Headache Center, Japanese Red Cross Shizuoka Hospital, Japan

Migraine is a neurological disorder that affects millions of people worldwide. In addition to severe headache, non-headache symptoms associated with migraine attacks and comorbid conditions often increase the disability of migraineurs. The aim of this study is to investigate the disability caused by migraine-associated non-headache symptoms. Migraine-associated non-headache symptoms include nausea, vomiting, photophobia, phonophobia, osmophobia and allodynia. Nausea, photophobia, phonophobia, osmophobia and allodynia are important as the most bothersome symptom, which was recently recommended as a co-primary endpoint in clinical trials for acute treatment of migraine. Other non-headache symptoms associated with migraine include visual disturbances, vestibular symptoms and psychiatric disorders. The purpose of this presentation is to summarize the information on the disability of migraine-associated non-headache symptoms for better management of migraine.

### 【Curriculum Vitae】

Education:
University of Occupational and Environmental Health, MD (Graduated in 1988)
Kitasato University, PhD (Graduated in1998)

Major Professional experience:
2022-Present: Director of Headache Center, Japanese Red Cross Shizuoka Hospital
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
1988-1995: Residency & Fellowship: Kitasato University, Neurology

Major membership in academic societies
- The President of the 49th Annual 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

## HT-07-3 Migraine burden in the interictal period

○ Min Kyung Chu

Severance Hospital, Yonsei University, Seoul, Korea

Migraine is a highly prevalent neurological disease of varying attack frequency. Although migraine has been traditionally regarded as a paroxysmal disorder characterized by headache attacks separated by normal intervals, patients are often affected during interictal period. Individuals with migraine experience may experience allodynia, hypersensitivity, photophobia, phonophobia, osmophobia, visual/vestibular disturbances and motion sickness during interictal period. In addition, a significant proportion of individuals with migraine worry about their next headache attack and feel that family and friends do not understand their sufferings. Symptoms and worries during the interictal period affect the quality of life of individuals with migraine and impose an interictal burden. A recent study in Japan revealed that 41.5% of individuals with migraine experienced interictal burden. A survey of 10 European countries found that interictal burden was reported in 10-26% of episodic migraine patients and 29-41% of medication-overuse headache patients. The study also found that interracial burden increased with increasing headache frequency and intensity, and avoidance behavior. Anti-calcitonin-gene related peptide monoclonal antibody treatment was reported to reduce not only the ictal burden but also the interictal burden. Herein, we discuss the recent advances in the recognition, description, and assessment of the interictal burden of migraine.

### 【Curriculum Vitae】

ACADEMIC EDUCATION:
1992 B.S. Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea
2005 Ph.D. Neurology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

APPOINTMENTS AND PROFESSIONAL ACTIVITIES:
2003- Assistant professor, associate professor and professor at Department of Neurology, College of Medicine, Hallym University, Korea
2009-2010 Visiting scientist, Montefiore Headache Center & Department of Neurology, Albert Einstein College of Medicine of Yeshiva University, The Bronx, New York.
2012 Myungin Academic Awards
2023- present President of the Korean Headache Society
2012- present Associate editor, Journal of Clinical Neurology, (SCI-E 3.1)
2015- present Fellow of American Headache society
2018- present Professor of Neurology, Yonsei Univ. College of Medicine, Korea
2018- present Associate editor, Yonsei Medical Journal
2018 Member of Scientific committee, European Headache Congress
2019- present Advisory board, Neurological Sciences (SCI-E 3.3)
2019-2021 Member of scientific committee, International Headache Congress 2021
2021-2023 Member of scientific committee, International Headache Congress 2023
2021-2023 Member of board of trustees, International Headache Society, co-opted
2022 Journal of Clinical Neurology Researcher Award

## HT-07-4 Sleep disorders in migraine

○ Keisuke Suzuki
Department of Neurology, Dokkyo Medical University, Japan

Poor sleep or insufficient sleep triggers migraine attacks, and good sleep terminates migraine attacks, suggesting a bidirectional relationship between sleep disturbances and migraine. Sleep disturbances are commonly seen in patients with migraine and include insomnia, excessive daytime sleepiness, restless legs syndrome (RLS), as well as parasomnias, narcolepsy, and obstructive sleep apnea. Comorbid sleep disorders such as insomnia, RLS, and daytime sleepiness have been shown to negatively impact the quality of life of patients with migraine. In this symposium, I will discuss the relationship between migraine and sleep disorders, including the results of our clinical research.

【Curriculum Vitae】

Dr. Keisuke Suzuki graduated from Dokkyo Medical University School of Medicine in 2001 and completed his PhD in Neurology at Dokkyo Medical University Graduate School of Medicine in 2007. He received his certification in the Japanese Society of Neurology in 2007 and in the Japanese Society of Sleep Medicine in 2012. He was a research fellow at Section of Investigative Medicine, Imperial College London, U.K. from 2008 to 2010. He was an assistant professor from 2012 to 2017 and an associate professor in the Department of Neurology at the Dokkyo Medical University from 2017 to 2020. In 2020, Dr. Suzuki was appointed as a professor and chairman of the Department of Neurology at the Dokkyo Medical University. He is currently working on clinical research on sleep disorders and neurological disorders including Parkinson's disease and migraine.

## HT-07-5 Functional Imaging Insights into the Pathophysiology of the Migraine Attack

○ Todd Schwedt
Mayo Clinic Arizona, USA

The objective of this lecture is to discuss pathophysiology of the migraine attack, focusing on insights gained from brain functional imaging studies.

Migraine can consist of multiple phases including the prodrome, aura, headache, postdrome, and interictal phases. This lecture focuses on three phases for which functional imaging of the brain has yielded important pathophysiologic information: the prodrome, aura, and headache phases. The most common symptoms during these phases and how those symptoms might localize to specific brain regions and functional networks will be presented. The lecture will conclude with discussion of functional imaging data that help explain how alterations in brain processing of pain and brain functional connectivity associate with transition from the interictal phase to a migraine attack.

【Curriculum Vitae】

Todd Schwedt, MD, MSCI, is a Professor of Neurology at the Mayo Clinic Arizona. He is Vice Chair for Research in the Department of Neurology, Headache Division Chair, principal investigator of the migraine and headache research team, and Director of the Clinicians Engaged in Research Faculty Development Program. Dr. Schwedt is President-Elect, Chair of the Research Committee, and Chair of the Education Committee for the American Headache Society. He is a member of the International Classification of Headache Disorders (ICHD) committee and is leading an international multistakeholder process to develop research priorities for the headache field. His research has received continuous funding for many years via grants and contracts from the United States Department of Defense, National Institutes of Health, Patient Centered Outcomes Research Institute, academic institutions, foundations, and industry partners. He has received honors for his research, including winning the Mayo Clinic Arizona Investigator of the Year award and being the recipient of the Harold G. Wolff Award from the American Headache Society. Dr. Schwedt is a frequent lecturer at national and international meetings and has authored approximately 190 peer-reviewed journal articles.

# New insights into ALS: genes, proteins, and pathways

Chairs：Osmau Onodera
BRI, Niigata University, Japan
Koji Yamanaka
Nagoya University, RIEM, Japan

≪Objective≫
This symposium focused on recent developments in basic ALS research. Accumulating evidence suggests that a multifactorial mechanism is involved in the pathogenesis of ALS. Therefore, we need to pursue and share the diverse mechanism in ALS, focusing on the genes, proteins, and pathways. This symposium highlights the latest ALS researches by domestic and young ALS experts.

## HT-08-1 Mislocalization or Aggregation ? Dissecting the structural roles of ALS-linked misfolded proteins

○ Makoto Urushitani
Department of Neurology, Shiga University of Medical Science, Japan

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a lethal disorder characterized by muscle wasting and weakness.Recent research has highlighted common pathways in ALS pathogenesis, especially impaired protein quality control and RNA homeostasis. Protein misfolding, particularly involving TAR DNA-binding protein 43kDa (TDP-43), is central to these mechanisms. TDP-43, an RNA-binding nuclear protein, is pathologically hallmarked by cytosolic mislocalization and aggregate formation in sporadic ALS, frontotemporal lobar degeneration (FTLD), and some familial ALS types. Factors like oxidative stress, prion-like domain mutations, and loss of RNA binding ability influence TDP-43 solubility and aggregation. The impact of these aggregates on ALS pathology is not fully understood.
Using high-pressure NMR microstructure analysis of TDP-43's RRM1 domain, we found that it forms reversible aggregates in response to physical stimuli, regulated by disulfide bonds and cysteine dehydration. Disabling these bonds increases TDP-43 aggregation, phosphorylation, ubiquitination, and impairs RNA splicing, suggesting TDP-43 as a model for ALS proteinopathy. We generated transgenic mice expressing NLS mutant (Cyto-TDP) or NLS mutant + RRM1 cysteine mutant (Cyto-agg TDP) in neurons to study TDP-43 cytoplasmic aggregates in ALS/FTLD pathology. Cyto-agg TDP mice showed more phosphorylated TDP-43 accumulation and behavioral changes, with increased astrocytes and microglia, but no significant neuronal death. Pathological analysis of 22 ALS patients and 15 controls linked TDP-43 staining, phosphorylation, ubiquitination to disease stage and survival. Neurons with both nuclear and cytoplasmic TDP-43 had shorter survival and specific inclusions, while those with only cytoplasmic TDP-43 showed different pathological features. Our findings suggest early TDP-43 neurodegeneration in ALS, with aggregates playing a significant role in pathology. This research is vital for targeting TDP-43 in ALS molecular therapy.

### 【Curriculum Vitae】

【Current Position】Professor and Chair of the Department of Neurology, Shiga University of Medical Science (SUMS)
【Employment History】1991-1992; Kyoto University Hospital (resident): 1992-1996; Sumitomo Hospital (Neurology staff), 2000-2003: RIKEN Brain Science Institute (Staff Scientist); 2003-2006: Laval University, CHUL research center, CANADA (Postdoc): 2006-2013; SUMS, Molecular Neuroscience Research Center (Assistant-Associate Professor): 2013-2016; Kyoto University Graduate School of Medicine, Department of Neurology (Associate Professor): 2016-present; SUMS, Department of Neurology (Professor and Chair).
【Education】1991; graduated from Kyoto University, Faculty of Medicine. 2000; Ph.D. Kyoto University Graduate School of Medicine.
【Awards】Selected in Faculty 1000 (2006, by Prof Flint Beal), Brain Star Award (2006); Canadian Institute of Health Science, Best Doctors in Japan 2022-2023

## HT-08-2 The role of RGMa in ALS progression through actin barrier collapse

○ Tatsusada Okuno

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

Repulsive guidance molecule A (RGMa) was originally identified as a repulsive axon guidance molecule. Previous reports have demonstrated the multifunctional roles of RGMa mediated by neogenin1 (NEO1) in various neurological diseases such as spinal cord injury, multiple sclerosis, NMO and Parkinson disease.
However, the pathogenic involvement of RGMa in ALS remains unclear. Here, we demonstrated the RGMa concentration to be elevated in the cerebrospinal fluid (CSF) of both the patients with ALS and transgenic mice overexpressing the G93A mutant human SOD1 gene (mSOD1 mice). Elevation of RGMa in CSF was a specific phenomenon observed only in ALS patients, and it was correlated with the respiratory function of ALS patients. Therapeutic intervention with humanised anti-RGMa monoclonal antibody ameliorated motor function and body weight loss in the mSOD1 mice, leading to the prolonged survival. Histochemical analysis revealed that the anti-RGMa antibody significantly decreased the accumulation of mutant SOD1 protein in the motor neurons of mSOD1 mice via inhibition of actin depolymerisation. The in vitro analysis revealed that the anti-RGMa antibody inhibited the cellular uptake of the mutant SOD1 protein, presumably by reinforcing the neuronal actin barrier. Collectively, these data suggest that RGMa collapses the neural actin barrier and promotes aberrant protein deposition, resulting in the exacerbation of the ALS pathology.

【Curriculum Vitae】

| | |
|---|---|
| 1996-1997 | Residency at Department of Neurology, Osaka University Hospital |
| 2007- | Postdoctoral Fellow at Department of Immunopathology, Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University |
| 2010-2011 | Assistant Professor at Department of Immunopathology, Research Institute for Microbial Diseases |
| 2010-2020 | Assistant Professor at Department of Neurology, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka University<br>Assistant Professor at Department of Immunopathology, Osaka University Immunology Frontier Research Center |
| 2020- | Associate Professor at Department of Neurology, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka University<br>Associate Professor at Department of Immunopathology, Osaka University Immunology Frontier Research Center |

## HT-08-3 Deciphering the pathophysiology of ALS focusing on the physiological multimerization of TDP-43

○ Kotaro Oiwa[1,2], Koji Yamanaka[1]

[1] Department of Neuroscience and Pathobiology, Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya University, Japan, [2] Department of Neurology, Nagoya University, Japan

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) manifests common pathological features characterized by cytoplasmic mislocalization and hyperphosphorylated TDP-43 aggregation, constituting the pathological hallmark of ALS. While multiple mechanisms have been proposed for TDP-43-mediated neurodegeneration, the precise molecular mechanisms remain elusive. Recent investigations reveal that TDP-43 exists in a monomer-multimer equilibrium under physiological conditions, and the N-terminal domain (NTD) is crucial for the physiological multimerization of TDP-43, essential for its splicing activity.

This study aims to elucidate the mechanistic link between TDP-43 multimerization and ALS pathogenesis. Our investigations demonstrate disrupted TDP-43 multimerization in ALS-affected lesions, substantiated by two independent assays: a disuccinimidyl glutarate (DSG) crosslinking assay and immunohistochemistry using the E2G6G antibody, which recognizes the dimer interface of the NTD. Expression of monomeric TDP-43 mutants in Neuro2a cells and iPSC-derived motor neurons recapitulated TDP-43 pathology, including cytoplasmic mislocalization and aggregate formation.

We developed a proximity labeling assay to uncover specific interactors influencing TDP-43 monomerization/multimerization. Our results reveal an enrichment of Cajal body proteins in proximity to multimeric TDP-43. Moreover, various cellular stresses diminished TDP-43 multimerization, likely through Cajal body disruption.

In conclusion, this study provides evidence that TDP-43 monomerization significantly contributes to the induction of TDP-43 pathology in ALS.

【Curriculum Vitae】

| | |
|---|---|
| March 2011: | Graduated from the School of Medicine, Nagoya University |
| April 2011: | Junior resident at Nagoya Daini Red Cross Hospital |
| April 2013: | Department of Neurology, Nagoya Daini Red Cross Hospital |
| April 2017: | PhD student in the Department of Neurology, Nagoya University |
| April 2018: | Collaborator in the Department of Neuroscience and Pathobiology, Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya University |
| April 2021: | Guest Researcher in the Department of Neurology, Nagoya University |
| September 2023: | Designated Assistant Professor in the Department of Neuroscience and Pathobiology, Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya University |

## HT-08-4 TDP-43 regulates cryptic splicing of UNC13A, a key risk gene for ALS/FTD

○ Yuka Koike

Department of Molecular Neuroscience, BRI, Niigata University, Japan

In more than 97% of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) cases and 5 0% of frontotemporal dementia (FTD) cases (FTLD-TDP), nuclear depletion and cytoplasmic aggregation of TAR DNA-binding protein-43 (TDP-43) is a critical pathological feature. An essential function of TDP-43 in the nucleus is repressing "cryptic exon" inclusion during RNA splicing. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) in *UNC13A* are among the most potent hits associated with FTD and ALS in human genome-wide association studies. A risk haplotype within the cryptic exon itself heightens the accumulation of cryptic *UNC13A* in the disease. Our previous study demonstrates a connection between genetic risk and TDP-43 function and suggests *UNC13A* as a candidate for therapeutic targets. Given the relevance of *UNC13A* in ALS/FTD pathogenesis, we decided to clarify the role of TDP-43 in *UNC13A* splicing regulation and explore the contribution of other hnRNPs. Here, we provide novel mechanistic insights into *UNC13A* splicing. First, we showed that hnRNP L, hnRNP A1, and hnRNP A2B1 bind *UNC13A* RNA, and their binding is reduced in the presence of the *UNC13A* CE SNP. Then, in FTLD-TDP cases, higher levels of hnRNP L are correlated with lower levels of *UNC13A* cryptic RNA accumulation. Finally, when TDP-43 protein levels are depleted in human neuronal cells, hnRNP L can reduce *UNC13A* cryptic exon inclusions. In summary, other hnRNPs, particularly hnRNP L, can regulate *UNC13A* splicing under the TDP-43 depletion, potentially acting as a disease modifier.

### 【Curriculum Vitae】

I earned an MD degree from Niigata University, followed by intensive neurology training, during which I served at various hospitals in Niigata Prefecture, including Niigata University Medical and Dental Hospital. Concurrently, I embarked on my PhD research journey, focusing on unraveling the molecular pathogenesis of neurodegenerative diseases. After earning my PhD, I continued my academic pursuits at Mayo Clinic Florida. I am presently involved in neurodegenerative disease research within the Department of Molecular Neuroscience while also practicing as a neurologist. My research contributions focused on RNA metabolism and DNA methylation in amyotrophic lateral sclerosis/frontotemporal dementia (ALS/FTD). We have focused on the autoregulatory mechanism of TDP-43 in ALS/FTD pathogenesis and clarified its epigenetic modifiers.

## HT-08-5 Targeting FUS Phase Separation in ALS: Therapeutic Approaches Using Oligonucleotides

○ Shinsuke Ishigaki

Molecular Neuroscience Research Center, Shiga University of Medical Science, Japan

FUS (fused in sarcoma) has been identified as a causative gene for amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and a pathological molecule involved in ALS and frontotemporal lobar degeneration (FTLD). FUS is an RNA-binding protein that mainly localizes to the nucleus and participates in various aspects of RNA metabolism such as transcription, alternative splicing, and RNA transport. FUS undergoes liquid-liquid phase separation (LLPS), a phase transition phenomenon associated with membraneless organelle formation. Abnormal LLPS can result in irreversible aggregation of FUS and be involved in disease pathogenesis.

We have developed oligonucleotides that regulate the LLPS behaviors of FUS. Candidate oligonucleotides were designed based on FUS-CLIP clusters. They were first screened in vitro using turbidity assays of recombinant FUS protein followed by the secondary screening in which subcellular localization and aggregation formation of mutant FUS using neuronal lines. Through screening, we identified oligonucleotide #3 as a potential candidate that can ameliorate droplet formation, subcellular mislocalization, and stress granule formation of mutant FUS. The FALS iPSC model successfully recapitulated key ALS characteristics including cytoplasmic mislocalization of FUS, which was normalized by oligonucleotide #3.

Our findings conclusively demonstrate the ability of oligonucleotides to target LLPS dynamics, thereby underscoring their therapeutic potential in ALS/FTLD.

### 【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 (Dr. Keiji Tanaka's lab)

2004-2005
Medical staff, Nagoya University Hospital

2005-2010
Postdoctoral fellow, University of Massachusetts Medical School (Dr. Fumihiko Urano's lab)

2010-2018
Assistant professor, Nagoya University Graduate School of Medicine

2018-2022.04
Designated Associate professor, Nagoya University Graduate School of Medicine
2022.05 - present
Professor, Molecular Neuroscience Research Center, Shiga University of Medical Science

## HT-08-6 The new causative gene for ALS and myopathy

○ Hideshi Kawakami[1], Kodai Kume[1], Takashi Kurashige[2], Keiko Muguruma[3]

[1] Department of Molecular Epidemiology RIRBM Hiroshima University, Japan, [2] Department of Neurology, National Hospital Organization Kure Medical Center and Chugoku Cancer Center, Japan, [3] Department of iPS Cell Applied Medicine, Graduate School of Medicine, Kansai Medical University, Japan

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a neurodegenerative disorder characterized by the degeneration of motor neurons. Although repeat expansion in C9orf72 is its most common cause, the pathogenesis of ALS isn't fully clear. We show that repeat expansion in LRP12, a causative variant of oculopharyngodistal myopathy type 1 (OPDM1), is a cause of ALS. We identify CGG repeat expansion in LRP12 in five families and two simplex individuals. These ALS individuals (LRP12-ALS) have 61-100 repeats, which contrasts with most OPDM individuals with repeat expansion in LRP12 (LRP12-OPDM), who have 100-200 repeats. Phosphorylated TDP-43 is present in the cytoplasm of iPS cell-derived motor neurons (iPSMNs) in LRP12-ALS, a finding that reproduces the pathological hallmark of ALS. RNA foci are more prominent in muscle and iPSMNs in LRP12-ALS than in LRP12-OPDM. Muscleblind-like 1 aggregates are observed only in OPDM muscle. In conclusion, CGG repeat expansions in LRP12 cause ALS and OPDM, depending on the repeat length. Our findings provide insight into the repeat length-dependent switching of phenotypes.

【Curriculum Vitae】

1984 Hiroshima University School of Medicine
1988 Kyoto University Graduate School of Medicine
1989 Utano National Hospital
1993 Assistant Professor Hiroshima University School of Medicine
2005 Professor Hiroshima University Research Insititute for Radiation Biology & Medicine

# パーキンソン病研究の最前線 - prodromal stage -

座長：前田　哲也　岩手医科大学医学部内科学講座脳神経内科・老年科分野
冨山　誠彦　弘前大学大学院医学研究科脳神経内科学講座

≪ねらい≫
パーキンソン病における先制治療はすでに臨床試験の段階に進んでおり、より早期の診断的マーカーの開発がいよいよ喫緊である。Prodromal stageにある健常者の把握は極めて重要となっているが、2023年日本から血清αシヌクレイン測定に関する研究成果が報告され、パーキンソン病の超早期診断が現実味を帯びている。脳脊髄液αシヌクレイン測定はシステマティック・レビューも報告されており、ウェット・マーカーは順調に開発が進んでいる。発症リスクに関する検討では、遺伝リスクに加えて栄養環境や腸内環境など環境リスクの解明が進められている。一方、核医学を用いた神経画像もまた着実にエビデンスは蓄積されている。本シンポジウムでは日本におけるパーキンソン病prodromal stageの研究進捗を総括する。

## HT-09-1 Prodromal PDと前向きコホート研究

○前田　哲也
岩手医科大学　脳神経内科・老年科

Parkinson病のprodromal stageに世界中の関心が集まっている。代表的な神経変性疾患である本症は、すでにαシヌクレインの異常凝集と細胞間伝播により進行性に中枢神経系あるいは自律神経系が障害されることが明らかにされている。神経細胞の変性脱落後に臨床症候が顕在化するため、患者が受診した際にはすでに本症の病態は完成し、進行機転にある。その程度も運動症状出現時にはすでに6割以上の黒質線条体系ドパミンニューロンが消失していることが病理学的あるいは核医学的に示されている。したがって、有効な疾患修飾療法を実現するためには、治療方法の確立はもとより、Parkinson病発症リスクが高くてなおかつ運動症状出現以前の病期、すなわちprodromal stageにあるヒトをある程度の集団として検出することが極めて重要となる。私たちは神経疾患発症に関わる研究のため一般高齢住民を対象とした前向きコホートを年余に運営している。Parkinson病発症については、MDSが策定したprodromal Parkinson's diseaseリサーチクライテリアを参照して、独自に自己回答式質問票を作成した。MDSと同様に年齢や性別などと一緒にprodromeの尤度を用いてBayes法によりprobabilityを算出した上で一定の数値を上回る者をprodromal stageと定義して、ベースラインでは横断的に有症率を、また前向きに追跡調査を行って現在も発症登録を継続中である。今後、開発されるであろうParkinson病の疾患修飾療法の有効性の検証や臨床実装に向けて、ある程度の特異度および感度を有する診断方法の確立は神経学の急務である。自己回答式質問票はこうした条件を備え、簡便で対価はなく、なおかつ実践的でもある。その先にあって盛んに開発が進んでいるバイオマーカーと組み合わせることにより、より特異度および感度の向上が期待される。Prodromal stageの入り口に立つヒトをおおまかに誘導する役割を担える可能性があると考えている。講演では本研究結果を示し今後の展望を紹介する。

**【略歴】**
1993年　弘前大学医学部第三内科　医員
2001年　滋賀医科大学解剖学第一講座
2002年　弘前大学医学部第三内科　助手
2003年　秋田県立脳血管研究センター神経内科　研究員
2006年　同　主任研究員、科長
2009年　同　部長
2016年　岩手医科大学医学部内科学講座脳神経内科・老年科分野　特任准教授
2019年　同　教授、診療部長
現在に至る

## HT-09-2　αシヌクレインの髄液バイオマーカー

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

α―シヌクレイン蛋白（αSyn）は従来、細胞内蛋白としてのみ存在すると考えられており、αSyn蛋白はモノマーからオリゴマー、そしてαSyn蛋白フイブリル線維といった多量体に凝集していくが、近年、早期中間体であるオリゴマーが毒性がより強いとされている。さらに最近では異常化及び凝集化した細胞外αSyn蛋白の生理的機能や凝集動態に関与する シヌクレノパチーにおける病態との関係が注目されている。
放影研徳田はパーキンソン病患者における脳脊髄液中のαSyn蛋白が低下する旨の報告をし、その後の研究でαSyn蛋白オリゴマー濃度が上昇していることを報告した。
その後多くの海外研究機関で大規模のアルツハイマー病患者群、パーキンソン病患者群、レビー小体型認知症群での研究にて同様の結果を示している。
我々は2011年プリオン病で開発した極めて微量な異常プリオン蛋白を試験管内増幅する法”Real-time qucking-induced conversion（RT-QUIC）法”を開発した。このRT-QUIC法をαSyn蛋白に応用し、パーキンソン病でαSyn蛋白オリゴマー濃度が上昇していることを証明した。さらに大阪大学池中らはプリオン病で開発した極めて微量な異常プリオン蛋白を試験管内増幅する法を応用した方法である”HANABI法”を用い、パーキンソン病でαSyn蛋白オリゴマー濃度が上昇していることを証明し、さらにパーキンソン病の進行と共にαSyn蛋白オリゴマー濃度が上昇する事を証明した。2023年順天堂大学のグループは血漿中αSyn蛋白で成功している。本シンポジウムでは、シヌクレイノパチーの髄液バイオマーカーについては過去の報告に基づきレビューし、これらのバイオマーカーの重要性と、そのバイオマーカーと発症早期の相関関係について報告する。

**【略歴】**

平成7年　長崎大学医学部卒業
平成10-14年　東北大学大学院講座病態神経講座　大学院
平成20年　長崎大学医学部　第一内科 神経グループ助教
平成21-26年　長崎大学医歯薬学研究科　感染分子　講師/准教授
平成27-30年　長崎大学医歯薬学研究科
　運動障害リハビリテーション学講座・教授
令和元年-現在　長崎大学医歯薬学研究科　医療科学専攻保健科学分野・教授・現職
　長崎大学医歯薬学研究科 脳科学ユニット　ユニット長・統括責任者
所属学会
日本内科学会、日本神経学会　評議員、日本神経治療学会、日本神経感染症学会　評議員、日本認知症学会、日本早期認知症学会、評議員
プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査班研究・班員、プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班・班員

## HT-09-3　αシヌクレインを可視化する

○樋口　真人[1,2]
[1]量子科学技術研究開発機構 脳機能イメージング研究部、[2]大阪公立大学大学院医学研究科 病因診断科学

パーキンソン病とレビー小体型認知症からなるレビー小体病や多系統萎縮症の中核病理は、脳内におけるαシヌクレイン凝集体の沈着である。生体脳内のαシヌクレイン病変を画像化することにより、病態に基づく疾患の診断や鑑別が可能となり、疾患修飾薬の評価にも役立つと期待される。量子科学技術研究開発機構（QST）の研究グループは、αシヌクレイン凝集体に高い親和性を有する化合物C05-05を開発した。C05-05は生体蛍光イメージングとポジトロン断層撮影（PET）の両社に利用可能なバイモーダルプローブである。この特性を利用して、C05-05をαシヌクレイン線維接種モデルマウスに投与し、病変形成の伝播を生体二光子顕微鏡とPETで捉えることを可能にした。同様に、線維接種モデルマーモセットにおいても、経時的な病変部位の拡大をPETイメージングにより追跡しえた。次いで産学連携体制である量子イメージング創薬アライアンス（現在のトータルステージ脳疾患創薬アライアンス）において、小野薬品工業、エーザイ、武田薬品工業の3社とQSTの同時連携により、C05-05よりも早い脳内動態を示すプローブSPAL-T-06を作出した。このプローブを用いたPETにより、C05-05よりも低い背景シグナルでモデル動物のαシヌクレイン病変を検出できることが示された。SPAL-T-06の臨床評価では、多系統萎縮症患者の大脳基底核、中脳、橋、小脳脚、小脳深部白質におけるαシヌクレイン病変が高いコントラストで画像化され、臨床病型と病変部位に関連性があることも示唆された。さらにQSTグループによってC05-05の臨床評価が実施され、レビー小体病患者中脳のαシヌクレイン病変を検出可能であることが示された。中脳におけるプローブ結合は、疾患の重症度と相関することも明らかになった。SPAL-T-06は、多系統萎縮症で脳の各部位におけるαシヌクレイン病変を低い背景シグナルで検出できることから、複数の製薬企業が多系統萎縮症の疾患修飾薬の治験に活用する計画を立てている。一方、レビー小体病では脳内で長時間高い濃度が保持されるC05-05により、中脳病変を検出できると考えられる。現在、トータルステージ脳疾患創薬アライアンスでは、これらのプローブをより詳細に評価するとともに、より高い親和性や選択性を持つ新しい化合物の開発にも取り組んでいる。

**【略歴】**

1993年　東北大学 医学部卒業
1997年　東北大学大学院 医学研究科修了（医学博士）
1999年　東北大学 医学部附属病院老年・呼吸器内科 助手
　米国ペンシルバニア大学 医学部神経変性疾患研究センター 博士研究員
2003年　理化学研究所 脳科学総合研究センター 研究員
2005年　放射線医学総合研究所　チームリーダー
2016年　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 チームリーダー
2018年　同研究部　次長
2019年　同研究部　部長
2021年　量子科学技術研究開発機構 量子生命・医学部門　量子医科学研究所
　脳機能イメージング研究部　部長（現職）
2023年　大阪公立大学　医学研究科　健康長寿医科学講座　病院診断科学　教授（現職）

2017年　東北大学大学院医学系研究科　量子生命・分子イメージング講座　客員教授

研究内容：精神神経疾患を中心とした生体分子イメージング研究に従事。

## HT-09-4 αシヌクレインと prodromal PD

○波田野　琢、奥住　文美、
服部　信孝
順天堂大学医学部付属順天堂医院 脳神経内科

α-シヌクレイン（AS）の凝集により神経変性が引き起こされる疾患群はシヌクレイノパチーと呼ばれ、パーキンソン病（PD）、レヴィ小体型認知症、多系統萎縮症などが含まれる。これらの疾患は運動機能障害が前景となるが、症状が顕在化するのは一朝一夕ではなく前駆期が存在する。その症状として、レム睡眠行動異常症（RBD）、便秘、不安などの精神症状などが知られているが、「いつから」、「どのように」進展をするのか詳細はわかっていない。その理由として、臨床症状以外に前駆期の状態を見極める有用なバイオマーカー（BM）が乏しいことが挙げられる。しかし最近になり、微量に存在する凝集の核となるAS（シード）を増幅することで可視化する技術が開発された。これは凝集を引き起こすβシート構造を持つ異常型は正常型を巻き込み異常構造へ変換する性質を利用し、振動刺激を与えることで凝集の連鎖を引き起こし、線維化したASをチオフラビンTで可視化する方法でseed amplification assay（SAA）と呼ばれる。PD患者におけるASの凝集は中枢神経のみならず、末梢自律神経にも広く存在し、その中で髄液、皮膚、顎下腺などを採取し、SAAを行うことで、診断BMとして有用であることが報告されている。さらに、RBD症例においても、これらの検体を用いたSAAによりASシードが検出されやすいことが示されているが、検体採取は煩雑で侵襲性があるため、スクリーニング検査の社会実装としてはハードルが高い。一方、我々は血清サンプルをAS抗体（MJFR1）で免疫沈降し濃縮することで血液からASシードを同定することに成功した。この方法はシヌクレイノパチーの診断に有用であり、前駆期のスクリーニングにも役立つ可能性がある。実際、RBDの約半数でASシードが陽性であり、シード陽性症例は陰性症例と比較してDAT-SPECTで黒質ドパミン神経細胞の機能障害を示すSBR値が有意差を持って低下することを見出している。本シンポジウムでは、前駆期シヌクレイノパチー診断技術についてSAAに焦点を当てて議論したい。

**【略歴】**

1999年3月　順天堂大学医学部　卒業
1999年4月　順天堂大学脳神経内科　入局
2007年3月　順天堂大学医学部大学院　卒業
2007年4月　順天堂大学脳神経内科　助教
2011年4月　順天堂大学脳神経内科　准教授
2023年4月　順天堂大学脳神経内科　先任准教授

おもな受賞歴
2010年 第14回国際パーキンソン病・運動障害学会MDS Video Olympic銀賞
2020年 藤井節郎記念大阪基礎医学研究奨励会　助成金受賞
2020年 順天堂大学医学部同窓会学術奨励賞
2021年 第一三共　TaNeDS　助成金受賞
2023年 上原記念生命科学財団　2023年度　研究助成金受賞
その他
日本神経学会代議員、神経治療学会評議員、MDSJ理事（実行委員）
2021年- The Movement Disorders Congress Scientific Program Committee（CSPC）
2023年- Movement Disorders society Asia Oceania Section Officer, Treasurer-elect

# シンポジウム

# 前頭側頭葉変性症update 2024

座長：渡辺　宏久　藤田医科大学医学部脳神経内科学
古和　久朋　神戸大学大学院保健学研究科リハビリテーション科学領域

≪ねらい≫
前頭側頭葉変性症（FTLD）は、若年性認知症の代表的な基礎疾患であるが、高齢発症も多く認めることが判明している。人格変化、行動障害、失語症を呈する頻度が高く、精神科的な知識も必要で、しばしば早期診断が困難であるが、適切な分子標的治療の使用と開発には、背景病理の適切な推定と、アルツハイマー病（AD）との鑑別がきわめて重要である。さらに、筋萎縮性側索硬化症、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症との連続性を理解することは、これらの疾患の適切な管理において必須となる。本シンポジウムでは、1）ADとの臨床的鑑別を含めたFTLDの診察手法、2）病理所見、3）神経画像、4）血液・髄液バイオマーカーについて、最新の知見をトップランナーから学び、十分なディスカッションも行うことで指定難病でもある本疾患の理解を深める機会とすることを目指す。

## S-01-1 前頭側頭葉変性症の診断：最新の知見も含めて

○池田　学
大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室

前頭側頭葉変性症（frontotemporal lobar degeneration; FTLD）は、著明な人格変化や行動障害、言語障害を主徴とし、大脳の前方部すなわち前頭葉、前部側頭葉に病変の主座を有する、古典的ピック病をプロトタイプとした変性性認知症の総称である。また、その多くは65歳までに発症し、若年性認知症の代表的な疾患でもある。FTLDという用語は、1996年にマンチェスターのグループが提唱した当初から包括的な臨床・病理学的概念として用いられていたが、現在は神経病理学的ないし分子生物学的分類で用いられることが多い。本邦では指定難病としてFTLDが採用されている。
FTLDは最初に侵される脳領域に応じて、前頭前野の萎縮を主体とし、人格変化や行動障害が前景に立つ行動異常型前頭側頭型認知症（behavioral variant frontotemporal dementia; bvFTD）、左側優位でSylvius裂周囲の限局性萎縮を呈し、失語症状が中心の進行性非流暢性失語（progressive non-fluent aphasia；PNFA）、左側優位で側頭極ならびに中・下側頭回を主体する限局性萎縮を呈し、語義失語と行動障害が目立つ意味性認知症（semantic dementia；SD）の3つの臨床亜型に分類されているが、必ずしもこれら３亜型に分類できない症例も蓄積されつつある。例えば、右側頭葉優位萎縮例は、相貌認知障害や行動異常が早期から目立つ右優位型SDと考える立場や、意味記憶障害は問わず萎縮部位に忠実に右側頭葉優位型前頭側頭型認知症（right temporal variant of FTD：rtvFTD）とする立場、さらにはsemantic behavioral variant FTD（sbvFTD）の診断基準（2022）が提唱されているが、コンセンサスは得られていない。また、C9orf72遺伝子変異例を中心に、幻覚・妄想が早期に出現することも稀でないことが明らかになりつつあるが、現行の臨床診断基準には含まれておらず、今後の診断基準作成時の主要な検討項目の一つになると思われる。
いずれにせよ、FTLDにおいても疾患修飾薬の開発に伴って、症候学と各種バイオマーカーを組み合わせて、精緻に神経病理学的背景を推定できるProdromal期も含めた臨床診断が求められることになる。

**【略歴】**
1984年　東京大学理学部卒業
1988年　大阪大学医学部卒業
1994年　兵庫県立高齢者脳機能研究センター研究員兼医長
1996年　愛媛大学医学部精神科神経科助手
2000年　ケンブリッジ大学神経科へ留学
2007年　熊本大学大学院生命科学研究部 神経精神医学分野教授
2016年　大阪大学大学院医学系研究科　精神医学教室教授

## S-01-2 臨床病理から考える前頭側頭葉変性症の病態

○陸　雄一[1,2]
[1]愛知医科大学加齢医科学研究所、
[2]名古屋大学神経内科

前頭側頭葉変性症（frontotemporal lobar degeneration; FTLD）は前頭側頭型認知症に対応する病理学的な疾患単位である。21世紀に差し掛かる頃からFTLDの病態関連因子としてタウやTDP-43といったタンパク質の異常凝集が同定された。またこれらのタンパク質に対応する遺伝子の変異がFTLDを引き起こすことも明らかとなった。タンパク質凝集体は患者由来の病理標本でも観察でき、今日では病理診断のための重要なツールとなっている。しかし、なぜ特定の個体にタンパク質凝集がおこるのか、タンパク質凝集が細胞にどのような影響を与えるのかはほとんどわかっていない。モデルを用いた基礎実験は凝集体形成タンパク質の細胞毒性、本来の生理機能の喪失などを明らかにしてきた。一方、実際の患者の脳で何が起きているかという検討は十分に行われていない。本演題では、FTLDの一般的な臨床病理学的事項を俯瞰するとともに、基礎実験で集積されたエビデンスを患者剖検脳のバイオリソースで検討する取り組みについて紹介する。

**【略歴】**

2006年：宮崎大学医学部卒業
2014年：名古屋大学大学院医学系研究科　神経内科学　医学博士
2017年～2019年：フランス　Pitié-Salpêtrière病院神経病理が鵜研究所　留学
現職：愛知医科大学加齢医科学研究所　講師、名古屋大学神経内科学　研究員
所属学会：日本内科学会、日本神経学会、日本神経科学会、日本神経病理学会、フランス神経病理学会

## S-01-3 前頭側頭葉変性症の画像診断

○小林　良太[1]、川勝　忍[2]
[1]山形大学医学部精神医学講座、[2]福島県立医科大学会津医療センター神経精神医学講座

前頭側頭葉変性症（FTLD）は、行動障害や人格変化、言語障害を特徴とする前頭葉や側頭葉前方部に病変の主座を有する臨床症候群である。FTLDは、行動障害型前頭側頭型認知症（bvFTD）、進行性非流暢性失語（PNFA）、意味性認知症（SD）の3つの臨床類型があるが、初発症状はbvFTDの臨床型をとりながらも、同時に、或いはその後の経過で進行性核上性麻痺（PSP）や大脳皮質基底核変性症（CBD）、運動ニューロン徴候（FTD-MND）が顕在化してくるなど、経過で臨床型が変化する例もあることに注意が必要である。

FTLDは病理学的に、主に、Pick病やPSP、CBDなどのFTLD-tauと、TDP-43の蓄積からなるFTLD-TDPの大きく2つに分けられる。さらに、FTLD-TDPは、大脳皮質におけるTDP-43陽性構造物の出現パターンにより、主にtype Aからtype Dにさらに細分化されている。FTLDのうち、SDだけは、FTLD-TDP type Cであることが多く、その他のサブタイプよりも均一性を持っている。そして、この病理学的診断と臨床類型とが1対1対応でないことがFTLDの臨床診断の難しいところでもある。

FTLDの画像診断は、大きく分けて分子イメージングと形態画像に分けられる。分子イメージングのうち、タウPETである$^{18}$F-PM-PBB3は、FTLD-tauであるPick病や、PSP、CBDを検出することが可能であるが、FTLD-TDPを検出しうるPETトレーサーはこれまでない。機能画像であるDAT-SPECTは、黒質や線条体の変性を反映して、PSP、CBD、FTLD-TDP type Bでは早期から異常所見を呈する。形態画像では、PSP、CBD、FTLD-TDP type Bでは、Pick病などと比較し前頭葉の萎縮が軽いことが特徴である。しかし、軽度の萎縮を呈する場合、精神疾患などを背景とするフェノコピーには注意が必要である。意味性認知症では、しばしばアルツハイマー病との鑑別が問題になるが、アミロイドPETや脳血流SPECTの分子イメージングと形態画像が診断に役立つ。

本シンポジウムでは、多彩な病理学的背景を持つFTLDの画像診断について、病理学的背景をどの程度画像診断で予測しうるかにも触れながら、自剖検例を提示しながら議論したい。

**【略歴】**

【経歴】
2002年　山形大学医学部卒業、山形大学医学部精神医学講座入局し関連病院勤務
2012年　山形大学医学部精神医学講座　助教
2021年　同　講師
2023年　同　准教授
【委員等歴】
日本老年精神医学会　評議員
日本認知症学会　代議員
日本神経心理学会　評議員
日本神経精神学会　評議員、事務局長など
【所属学会等】
日本老年精神医学会　専門医、指導医
日本認知症学会　専門医、指導医
日本精神神経学会　専門医、指導医
日本神経学会、日本神経心理学会、日本神経病理学会など
【賞罰】
2013年　国際老年精神学会学術集会ベストポスター賞
2017年、2018年、2019年　日本神経精神学会奨励賞
2019年　日本精神神経学会学術総会 優秀発表賞
2022年　日本神経心理学会優秀論文賞

## S-01-4 前頭側頭葉変性症のバイオマーカー

○笠井　高士
京都府立医科大学 脳神経内科

前頭側頭葉変性症（FTLD）の診断における髄液および血液における体液バイオマーカーの開発状況について概説する。FTLDは臨床表現型においても神経病理学的にも多彩かつ不均一な疾患単位である。そのため、一定の病理学特徴によって診断されるアルツハイマー病（AD）などの他の認知症性疾患に比べて、本疾患の診断は複雑であり特に病理診断特異的な体液バイオマーカーの開発は十分とは言い難い。

現時点で、日常診療において問題となりやすいFTLDとADの鑑別においては、ADの髄液マーカー、すなわち181位リン酸化タウ（Ptau181）およびAß1-42/1-40比を利用することが最も現実的と言える。早期AD病理を検出しうる髄液リン酸化タウ分子種であるPtau181およびPtau217など所謂、early p-tauと総称されるマーカー分子は4R tauopathyにおける上昇がほとんどなくADに対する診断特異性が高い。またAß1-42/1-40比低下もPETによるアミロイド病理検出とほぼ同等の診断的価値を有する。以上からFTLDと区別することが臨床上難しいAD症例を髄液ADバイオマーカーによって除外診断することは、ある程度可能といってよい。

疾患非特異的ではあるがFTLDにおいて診断的価値を有するバイオマーカー分子としては、軸索障害指標とされる神経線維軽鎖（NfL）の上昇が最も有名である。また神経炎症指標とされるGFAPおよびYKL-40もFTLDにおける上昇が報告されている。これらの分子群は上述の髄液ADバイオマーカーと組み合わせることによってより良い診断精度をもたらす可能性がある。しかしながら多系統萎縮症などの他の神経変性疾患においても上昇するため結果の解釈を行う際には臨床症状を考慮した慎重な判断が求められる。

神経病理特異的、すなわちFTLD-tauおよびFTLD-TDP43に特異的な診断マーカーは開発途上にある。FTLD-tauの診断においてはtauの微小管結合部位に代表される中間部分配列に注目した測定の有用性が注目されている。またTDP43病理に対する診断マーカーとしては従来から髄液および血漿中のTDP43の上昇が報告されていたが、最近ではよりTDP43 proteinopathyの分子病態に即したマーカー分子として核内TDP43機能欠損によって誘導される異常スプライシングに由来するペプチド分子の定量値が注目されている。今後、これらの病理診断特異的バイオマーカーの診断的価値の確立には安定した測定系の開発と複数コホートにおける再現性検証が求められるだろう。

**【略歴】**

現勤務先：京都府立医科大学　大学院医学研究科　脳神経内科学　准教授
平成10年　京都府立医科大学　卒業
平成21年　京都府立医科大学　神経内科学　助教
平成22年　英国Lancaster University, Division of Biomedical and Life Science, Visiting Research Associate
平成24年　京都府立医科大学　神経内科学　学内講師
平成28年　京都府立医科大学　神経内科学　講師
令和 4年　京都府立医科大学　脳神経内科学　准教授
専　門：神経変性疾患の診断バイオマーカー開発
所属学会：
日本内科学会、日本神経学会、日本認知症学会、日本パーキンソン病・運動障害疾患学会、日本脳卒中学会、日本脳神経超音波学会、日本ダウン症学会

# Elucidation of the role of macrophage/microglia in neuroneurodegenerative disorders

Chairs：Hideyuki Takeuchi
International University of Health and Welfare, Japan
Ryo Yamasaki
Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Japan

≪Objective≫
Both macrophages and microglia are phagocytic cells and are known to be activated in the lesions of degenerative central nervous system diseases, but their involvement in pathology is unclear. In this symposium, we will discuss macrophages and microglia, which are involved in the pathogenesis of various neurodegenerative diseases, their involvement in diseases, and their potential as therapeutic targets.

## S-02-1 Origins and functions of diverse brain macrophages

○ Takahiro Masuda
Division of Molecular Neuroimmunology, Medical Institute of Bioregulation, Kyushu University, Japan

The central nervous system (CNS) host a variety of immune cells, which carry out various functions during not only neural development and homeostasis, but in disease conditions. Macrophages in the CNS comprise two anatomically distinct populations: microglia are located in the parenchyma, and CNS border-associated macrophages (CAMs) are found in CNS interfaces including the meninges, perivascular space, and choroid plexus. Recent emergence of novel technologies, such as multi-omics analyses and fate mapping, has enabled the profiling of microglia and CAMs, and revealing previously-unknown features of both populations. In this symposium, I will show recent findings with regard to the ontogeny, kinetics, transcriptomic profiles and functions of microglia and CAMs, and discuss how those macrophages regulate the CNS environment.

【Curriculum Vitae】
2011年 Postdoc - Department of Molecular and System Pharmacology, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University
2012年 Research Assistant Professor - Department of Molecular and System Pharmacology, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University
2015年 Assistant Professor - Department of Lifeinnovation, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University
2015年 Visiting Scientist (Postdoctral Fellowship for Research Abroad, JSPS), University of Freiburg
2017年 Postdoc - University Hospital Freiburg
2020年 Assistant Professor - Department of Molecular and System Pharmacology, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University
2021年 Associate Professor - Department of Molecular and System Pharmacology, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University
2023年 Professor - Medical Institute of Bioregulation, Kyushu University

## S-02-2 Microglia in various neurological disorders

○ Hideyuki Takeuchi[1,2,3]

[1] Department of Neurology, Graduate School of Medicine, International University of Health and Welfare, Japan, [2] Center for Intractable Neurological Diseases and Dementia, International University of Health and Welfare Atami Hospital, Japan, [3] Department of Neurology and Stroke Medicine, Yokohama City University Graduate School of Medicine, Japan

The ratio of glia/neuron explosively increases as revolution. It contributes to the complexity of the nervous system in human, in other words, it may lead to the complexity of neurological disorders in human. The nervous system has long been considered as an immunological privileged site where the surveillance of the immune system does not reach out. However, recent evidence shows that the pathological condition induces dysfunction of neuronal/glial cells and infiltration of inflammatory cells, resulting in disruption of homeostasis in the nervous system. Especially, harmful activation of glia (especially, microglia) fuels a vicious spiral of chronic neuroinflammation and neurodegeneration in various neurological disorders. Here we summarize the roles of microglia in neurological disorders and introduce microglia -targeting therapy to halt chronic neuroinflammation and neurodegeneration.

### 【Curriculum Vitae】

Dr. Hideyuki Takeuchi earned his M.D. in 1995 and his Ph.D. in 2002, both from Nagoya University, Japan. Then, he was engaged as Assistant Professor, Department of Neuroimmunology, Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya University, Japan (2003–2009, 2011–2016), Visiting Assistant Professor, Center for Neurodegenerative Disease Research, The Hospital of the University of Pennsylvania, USA (2009–2011), Associate Professor, Department of Neurology and Stroke Medicine, Yokohama City University Graduate School of Medicine, Japan (2016–2023). From 2023, he has been engaged as Professor, Department of Neurology, Graduate School of Medicine, International University of Health and Welfare, Japan; Director, Center for Intractable Neurological Diseases and Dementia, International University of Health and Welfare Atami Hospital, Japan; Deputy Hospital Director, International University of Health and Welfare Atami Hospital, Japan.

## S-02-3 Microglia heterogeneity in neurodegenerative diseases

○ Koji Yamanaka

RIEM, Nagoya University, Japan

Recent single-cell analyses have revealed the complexity of microglial heterogeneity in brain development, aging, and neurodegenerative diseases such as amyotrophic lateral sclerosis (ALS). Disease-associated microglia (DAMs) have been identified in ALS mice model, but their role in ALS pathology remains unclear. The effect of genetic background variations on microglial heterogeneity and functions remains unknown. We established and analyzed two mice models of ALS with distinct genetic backgrounds of C57BL/6 and BALB/c. The change in genetic background from C57BL/6 to BALB/c affected microglial heterogeneity and ALS pathology and its progression, likely due to the defective induction of neurotrophic factor-secreting DAMs and impaired microglial survival. Single-cell analyses of ALS mice revealed new markers for each microglial subtype and a possible association between microglial heterogeneity and systemic immune environments. These data highlighted the role of microglia in ALS pathology and importance of genetic background variations in modulating microglial functions.

### 【Curriculum Vitae】

Education
1992, MD　Kyoto University
2000, Ph.D.　Graduate School of Medicine, Kyoto University

Positions and Employment
1992-1996　Medical Residency (Kyoto University Hospital and others)
2001-2006　Postdoctoral Fellow, University of California, San Diego
2006-2009　Unit Leader, RIKEN Brain Science Institute,
2009-2013　Laboratory Head, RIKEN Brain Science Institute, Japan
2013-current　Professor, Research Institute of Environmental Medicine (RiEM), Nagoya University
2016-2020　Director, RiEM, Nagoya University
2024-　Vice President, Nagoya University

Professional Memberships
President, The Japan Neuroscience Society
Director, Japanese Society of Neuroimmunology
Councilor, Japanese Society of Neurology, Japanese Society of Neurochemistry, The Japanese Biochemical Society, Japan Society for Dementia Research

Honors
2004　Carrier Developmental Award, Muscular Dystrophy Association, USA
2013　Year 2013 Award, Japanese Society of Neurology

## S-02-4 The microglial neural repair for brain function recovery

○ Takashi Shichita

Department of Neuroinflammation and Repair, Medical Research Institute, Tokyo Medical and Dental University, Japan

Stroke is a major cause of death and disability worldwide. Approximately 80% of strokes are caused by ischemic necrosis of brain tissue due to severe stenosis or occlusion of an artery supplying blood flow to brain tissue. Since the current therapeutic method for ischemic stroke is only reperfusion therapy during the acute phase after stroke onset, we need to identify the therapeutic targets (cells or molecules) to develop therapeutics that improve the functional prognosis of stroke patients.
Microglial cells are rapidly activated by ischemic insults and are the first pivotal cells bearing neural repair after brain injuries. Recent reports demonstrated that various neurotrophic factors are produced from reparative microglial cells for brain recovery, although the molecular mechanisms underlying microglial reparative functions have not been clarified. We will introduce the epigenetic regulation of reparative microglial function and suggest methods to prolong these reparative roles of microglia, which will develop therapeutics to sustain brain recovery after injuries.

### 【Curriculum Vitae】

Professor, Department of Neuroinflammation and Repair, Tokyo Medical and Dental University

CAREER HISTORY:
Education:

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

Appointment:

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

## S-02-5 Macrophages scavenge misfolded proteins in the peripheral nerve of ALS

○ Ryo Yamasaki

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

Macrophages expressing C-C chemokine receptor type 2 (CCR2) infiltrate the central and peripheral neural tissues of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) patients. To identify the functional role of $CCR2^{+}$ macrophages in the pathomechanisms of ALS, we used an ALS animal model, *mutant Cu/Zn superoxide dismutase* $1^{G93A}$ (*mSOD1*) -transgenic (Tg) mice. To clarify the CCR2 function in the model, we generated $SOD1^{G93A}/CCR2^{Red\ fluorescence\ protein\ (RFP)/Wild\ type\ (WT)}/CX3CR1^{Green\ fluorescence\ protein\ (GFP)/WT}$-Tg mice, which heterozygously express *CCR2-RFP* and *CX3CR1-GFP*, and $SOD1^{G93A}/CCR2^{RFP/RFP}$-Tg mice, which lack CCR2 protein expression and present with a CCR2-deficient phenotype. In *mSOD1*-Tg mice, mSOD1 accumulated in the sciatic nerve earlier than in the spinal cord. Furthermore, spinal cords of $SOD1^{G93A}/CCR2^{RFP/WT}/CX3CR1^{GFP/WT}$ mice showed peripheral macrophage infiltration that emerged at the end-stage, whereas in peripheral nerves, macrophage infiltration started from the pre-symptomatic stage. Before disease onset, $CCR2^{+}$ macrophages harboring mSOD1 infiltrated sciatic nerves earlier than the lumbar cord. CCR2-deficient *mSOD1*-Tg mice showed an earlier onset and axonal derangement in the sciatic nerve than CCR2-positive *mSOD1*-Tg mice. CCR2-deficient *mSOD1*-Tg mice showed an increase in deposited mSOD1 in the sciatic nerve compared with CCR2-positive mice. These findings suggest that $CCR2^{+}$ and $CX3CR1^{+}$ macrophages exert neuroprotective functions in mSOD1 ALS via mSOD1 clearance from the peripheral nerves.

### 【Curriculum Vitae】

Academic degrees:
2000 M.D. Kyushu University School of Medicine
2007 Ph.D. Kyushu University Postgraduate School of Medicine

Professional Experience:
- Internal medicine resident at Kyushu University Hospital from April 2000 to March 2002
- Regular neurological stuff at Matsuyama Red-Cross Hospital from April 2002 to March 2004
- Graduate school at the Kyushu University Graduate School of Medicine from April 2004 to December 2007
- Assistant professor at the Department of Neurology, Kyushu University from December 2007 to December 2009.
- Research fellow at Lerner Research Institute, Cleveland Clinic from January 2010 to March 2012
- Assistant professor at the Department of Neurology, Kyushu University from April 2012 to September 2012.
- Assistant professor at the Department of Neurological Therapeutics, Kyushu University from October 2012 to June 2015.
- Lecturer at the at the Department of Neurology, Kyushu University from July 2015 to June 2016.
- Associate professor at the Department of Neurology, Kyushu University from July 2016 to present.

# 脳神経内科で遭遇するコモンな睡眠関連疾患の対応

座長：立花　直子　関西電力病院 睡眠関連疾患センター/関西電力医学研究所 睡眠医学研究部
鈴木　圭輔　獨協医科大学 脳神経内科

≪ねらい≫
神経疾患には様々な睡眠関連疾患が併存する．そのため，睡眠覚醒調節，代表的な睡眠関連疾患に関する知識は不可欠である．本シンポジウムで脳神経内科の臨床で遭遇する睡眠関連疾患の診断や対応について理解を深めることを目的とする．

## S-03-1　脳神経内科医の外来臨床で役立つ「睡眠の知識に基づく診療の進め方」

○堀　有行[1,2,3]
[1] 金沢医科大学 医学教育学／脳神経内科学、[2] 金沢医科大学病院 睡眠医学センター・脳神経内科、[3] 脳とこころと眠りのサポートクリニック富山

1　「眠れない」の訴えには、寝つき、中途覚醒、早朝覚醒他の詳細を確認する。「眠れない=メンタルな問題」とせず、本人の解釈モデルを確認するため「眠れないことに関しては○○さんはどのようにお考えですか」と尋ねることをお勧めする。ストレスがあって眠りに影響していると判断していればそのことを語ってくれる。「それがなぜだかわからないんです。でも眠る前くらいから脚がイライラして。。。」であれば、次の診療ステップに進みやすくなる。
2　「眠い」には24時間以上の生活情報が必要である。睡眠時間が短いことだけを確認して「睡眠時間が短いですね。眠くなっても仕方ないですね。」は避けたい。就寝時刻、起床時刻、勤務状況（交代勤務の有無を含めて）・就学状況（塾も含めて）、平日と週末の生活パターンの違いなどの情報は、患者さん・家族へのeducational planにつながる。その場で聴取が困難であれば、「睡眠・覚醒と行動の記録票（Sleep-wake log）（睡眠日誌）」（日本臨床睡眠医学会の「睡眠医学セルフスタディー用教材参照」）の使い方を説明し、「次の受診まで記録していただければ睡眠と睡眠に影響している要因を見つけ出せるかもしれません」と伝えるとよい。
3　夢の訴えも科学的根拠で説明できる。「夢ばかり見て眠れない」は、レム睡眠だから寝ているという解釈もできるがあまり受け入れられる説明ではない。平均睡眠時間は長い方が夢を憶えていないことが多い、との報告（野村信威、2017）がある。一晩の間に８０-100分前後のノンレムとレム睡眠のリズムが繰り返されるが、大まかには睡眠の前半3時間程度は深いノンレム睡眠が多く後半はレム睡眠が多い。したがって、睡眠時間が長いと後半のレム睡眠が長くなり夢見のチャンスが増えるので、夢を記憶するチャンスも多くなるであろう。PTSDに伴うような夢でなければ、通常夢の内容は起床後すぐ忘れてしまう。休日に午前中の遅い時間まで眠ると、浅いノンレム睡眠とレム睡眠と短い覚醒が混在し、夢は通常よりも記憶に留まりやすくなる。
4　「睡眠中に変な行動をする」には注意が必要である。意識減損を伴う焦点発作（従来の複雑部分発作）、レム睡眠行動異常症、夢中遊行症を鑑別する必要がある。その行動を本人が覚えているのか、夢の内容と合致しているのか、などの確認と脳波は必須である。終夜睡眠ポリグラフを行う場合、T1、T2を含め十分な脳波電極の配置が望ましい。

**【略歴】**

1982年　3月　金沢医科大学医学部医学科卒業
1986年　3月　富山医科薬科大学大学院医学研究科修了
1986年　9月　富山医科薬科大学神経精神医学助手
1987年　4月　千葉大学医学部大学院医学研究科「神経内科学」研究員
1988年　1月　金沢医科大学医学部神経内科学助手
1992年　1月　金沢医科大学医学部神経内科学講師
1995年　9月　米国・ハーバード大学医学部小児病院「神経科」研究員
2005年　4月　金沢医科大学医学部医学教育学助教授
2005年　7月　金沢医科大学病院医療情報部部長（2017年３月まで）
2011年　1月　金沢医科大学医学部医学教育学特任教授
2013年　4月　金沢医科大学医学部医学教育学教授（講座主任）
2013年　4月　金沢医科大学医学教育センター長
2013年　4月　金沢医科大学病院病院長補佐（平成２９年３月まで）
2015年　5月　金沢医科大学病院睡眠医学センター長
2021年　5月　金沢医科大学医学部神経内科学教授（併任）
2022年　9月　金沢医科大学　副学長

## S-03-2 睡眠関連疾患の診断に必要な検査

○紀戸　恵介
京都大学大学院医学研究科　脳病態生理学講座（精神医学）

睡眠関連疾患の診断で中核になる検査法は常時監視下での終夜睡眠ポリグラフ検査（full attended nocturnal polysomnography, PSG）である。PSGは、1950年代にプロトタイプが開発されAserinskyとKleitmanによるレム睡眠の発見につながった。1960年代は脳波、眼電図、おとがい筋表面筋電図のチャンネルで睡眠覚醒の評価を行い、その後同年代に心電図、呼吸関連のセンサーが追加され、1970年代にパルスオキシメータが、1980年代に前脛骨筋表面筋電図が追加された。PSGは睡眠中の脳および身体に起こる生体現象や睡眠関連疾患に伴うそれらの変化および患者の行動を刻々と記録する。また記録だけではなく必要に応じて医療者は患者へ介入を行うため医療安全面からも常時監視下での実施が重要だが、本邦では常時監視下で行われている施設は少ない。
神経疾患では日中の過眠症状や不眠などの睡眠と覚醒に関する問題や睡眠時無呼吸などの睡眠関連呼吸障害、レム睡眠行動異常症などのパラソムニアを併発することが良くあるため必要に応じたPSG実施が診断と治療などにつながる。本講演では上記のほか自記式の睡眠日誌（sleep-wake log, SWL）および活動量計（actigraph）を用いた睡眠覚醒リズム評価法についても紹介する。

**【略歴】**

<学歴・職歴>
2010年 3月　大阪大学医学部　卒業
2012年 3月　大阪大学大学院医学系研究科　修士課程　修了
2012年 4月　松下記念病院
2014年 4月　関西電力病院
2015年10月　関西電力医学研究所　睡眠医学研究部　特別研究員(兼任)
2021年 9月　大阪大学大学院　医学系研究科　博士課程　修了
2022年 4月　関西電力医学研究所　睡眠医学研究部　上級特別研究員(兼任)
2022年 7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)　特定研究員
2023年 4月　大阪大学大学院　医学系研究科　生体情報科学講座　招聘研究員(兼任)
2024年 4月　大阪大学大学院　医学系研究科　生体情報科学講座　招聘教員(兼任)
<所属学会>
日本神経学会、日本臨床睡眠医学会、日本臨床神経生理学会、日本睡眠学会

## S-03-3 脳神経内科医による閉塞性睡眠時無呼吸症候群の診断治療

○河合　　真
スタンフォード大学精神科睡眠医学部門

脳神経内科医が睡眠医学に参入すべきかどうかということには、賛同してもらえると思うし、我々睡眠医学セクションはそのために活動している。ただし、実際に睡眠診療に関わらないと具体的にどのように診療が変化するかを想像することは難しい。睡眠医学はさまざまな診療科の専門性を持ち寄って発展していく特性があるのだが、各々の診療科によって睡眠医学に参入する際の障壁がある。脳神経内科にとっては、障壁になるのが閉塞性睡眠時無呼吸症候群（ＯＳＡＳ）の診断治療なるだろう。もちろん脳神経内科の研修にはＯＳＡＳの診断治療は入っていないし、なんとか避けて通れないか？もしくは分業できないか？と考えるのも理解できる。しかし、結論から言うとＯＳＡＳを避けて睡眠医学に参入することは難しいし、意味がない。なぜならＯＳＡＳの罹患率が高く、非侵襲的な治療法が確立されてきているからだ。
元々脳神経内科医、神経生理専門医だった私が米国で睡眠医学のトレーニングを受けた時に費やした時間の大部分はＯＳＡＳの診断治療だった。集中してトレーニングできるフェローシップの1年をかければ、自立して診療できるレベルに達することができた。それは脳神経内科のサブスペシャリティーの中でも短い方だ。しかし、だからと言って簡単に独学でなんとかなるものでもない。この講演では脳神経内科医がＯＳＡＳの診療に関わる動機付けとなるＯＳＡＳと脳神経疾患との関係や治療効果を論じた上で、本邦において実際にどのような要素を学ぶ必要があるか、どのように学ぶかを論じたい。

**【略歴】**

2020年　スタンフォード大学アソシエイトプロフェッサー
2018年　スタンフォード大学アシスタントプロフェッサー
2017年　スタンフォード大学インストラクター
2015年　スタンフォード大学クリニカルインストラクター
2014年　スタンフォード大学　リサーチフェロー
2013年　スタンフォード大学　睡眠医学クリニカルフェロー
2009年　米国テキサス州ヒューストン市メソジスト病院神経内科神経生理部門指導医・コーネル大学アシスタントプロフェッサー
Weill Cornell Medical College, Assistant Professor
2006年　トヨタ記念病院統合診療科医長
2005年　米国テキサス州ヒューストン市ベイラー医科大学神経生理学科クリニカルフェロー
2002年　米国テキサス州ヒューストン市ベイラー医科大学神経内科レジデント(2004年7月―2005年6月までチーフレジデント兼任)
2000年　米国ニューヨーク州ニューヨーク市セントルークス―ルーズベルト病院内科レジデント
1998年　住友病院神経内科研修医
1997年　京都大学医学部卒業　京都大学医学部付属病院　神経内科及び内科研修医

## S-03-4 レム睡眠行動異常症の診断と治療

○小栗　卓也
公立陶生病院 脳神経内科

レム睡眠行動異常症（REM sleep behavior disorder, RBD）は，レム睡眠中の「夢内容に一致した異常行動（dream-enacting behavior, DEB）」を主徴候とする睡眠関連疾患である．RBDの診断では，ビデオ同時記録下終夜睡眠ポリグラフィ（video-PSG）で「筋活動の低下を伴わないレム睡眠（REM sleep without atonia, RWA）」を証明することが必須である．RBDが疑われる症例では，閉塞性睡眠時無呼吸や睡眠時周期性四肢運動，ノンレムパラソムニアなど，DEBまたは類似の現象を呈する病態の鑑別を意識して，詳細に問診する．

RBDは臨床的に背景疾患のない孤発性RBDと，既存の神経変性疾患や免疫介在性疾患，脳幹の器質的病変などを背景とする二次性RBDに分類される．孤発性RBDは神経変性疾患，とりわけαシヌクレイノパチーの発症前駆病態となりうることがわかっており，国際的な多施設共同研究における初診時を起点とした神経変性疾患への推定移行率は，3年で18%，5年で31%，10年で60％と報告されている．このことから，孤発性RBDは将来的なαシヌクレイノパチーの発症抑止を目的とした神経保護療法のターゲットとしても注目されている．

孤発性RBDと診断がついた患者では，現在のDEBへの治療とともに，将来の神経変性疾患への移行リスクを踏まえた対応も必要となる．DEBに対しては，薬物治療とともに夜間睡眠環境における安全確保を考える．2023年に米国睡眠医学会（AASM）からGRADEシステムに基づいた臨床ガイドラインが公表され，クロナゼパムなどが条件付き推奨で記載されている．また同じく米国からは，予後カウンセリングをとおして神経変性疾患リスクの情報を受け取ることについて，孤発性RBD患者の大多数が今後の人生を考えるうえで重要と回答したと報告されている．本邦ではこうした視点からの議論がまだ十分ではなく，今後臨床現場で意識していくべき課題と考える．

**【略歴】**

平成12年　名古屋市立大学卒業
平成12～17年　公立陶生病院 臨床研修医・神経内科医員
平成17～26年　名古屋市立大学病院 神経内科
平成18～20年　京都大学脳機能総合研究センター　および
関西電力病院睡眠関連疾患センター
平成26年～　公立陶生病院 脳神経内科 部長

【資格／認定】
World Sleep Society睡眠専門医
RPSGT（米国睡眠検査技師協会認定技師）
RST（米国睡眠認定委員会認定技師）
日本神経学会　神経内科専門医・指導医
日本認知症学会　認知症専門医・指導医
日本内科学会　総合内科専門医・指導医
日本睡眠学会専門医

【役職】
日本神経学会　睡眠医学セクションコアメンバー
日本臨床睡眠医学会（ISMSJ）理事

## S-03-5 Restless Legs Syndrome（RLS）の診断と治療

○宮本　雅之[1,2,3,4]
[1] 獨協医科大学看護学部看護医科学（病態治療）、
[2] 獨協医科大学大学院看護学研究科、
[3] 獨協医科大学病院睡眠医療センター、
[4] 獨協医科大学病院脳神経内科

Restless Legs Syndrome（RLS）は、同疾患特有の脚の異常感覚により不眠をきたす感覚運動障害であり、睡眠障害の国際分類第3版（ICSD-3）においては睡眠関連運動障害（sleep related movement disorder）のカテゴリーに分類されている。RLSの特徴は、強く抵抗し難い下肢の異常感覚が生じ、この異常感覚は、運動により軽減するが、安静時に悪化し、また夕方から夜にかけて悪化がみられる概日リズムがあり、これが不眠をもたらす。また、本症では周期性下肢運動（periodic leg movements：PLM）を高率に合併する。近年、RLSの発現には、遺伝的要因、環境要因、および従来の二次性とされた併存疾患が複雑に関与する連続体であると考えられており、これらの関与のもと、脳内の鉄の欠乏とその動態の破綻を基盤に、皮質-線条体-視床-皮質回路におけるドパミンを含むアデノシン、グルタミン酸、GABAなどの神経系の障害が重要な役割を果たすとされている。本症の診断には主にICSD-3が用いられ、1）RLSに特徴的な脚の異常感覚を捉えることと、2）RLS擬似病態との鑑別が重要である。RLSの治療の目標は、RLS症状とこれに伴う不眠の改善とともに日中の活動や生活の質を改善することである。治療の原則は、原因となる薬物・嗜好品の中止とともに薬物療法を行う。薬物療法は、我が国で保険診療の適応のあるのは、ドパミンアゴニスト（プラミペキソールとロチゴチン貼付剤）とα2δリガンド（ガバペンチン エナカルビル）があり、患者背景によりいずれかを第一選択薬として使い分ける。また貯蔵鉄（フェリチン）の欠乏があるときには鉄剤を投与する。本講演では、RLSの診断と治療について最新の知見を含めて概説する。

**【略歴】**

1988年 獨協医科大学医学部医学科 卒業
1994年 獨協医科大学大学院医学研究科 内科学（神経）修了 博士号（医学）取得
1994年 獨協医科大学医学部 内科学（神経）助手
1996年 同　講師
2006年 同　助教授（2007 年～准教授）
2014年 獨協医科大学看護学部 看護医科学 教授
2015年 獨協医科大学看護学部 看護医科学（病態治療）教授、
同大学院看護学研究科 教授
獨協医科大学病院睡眠医療センター、同病院脳神経内科を兼務
現在に至る

【主な所属学会】
日本神経学会（神経内科専門医、指導医、関東甲信越地区代議員、睡眠医学セクションコアメンバー）
日本内科学会（総合内科専門医、認定内科医、指導医）
日本睡眠学会（総合専門医、指導医、評議員）
日本臨床神経生理学会（脳波分野専門医、指導医）
日本頭痛学会（頭痛専門医、指導医）
日本脳卒中学会（脳卒中専門医）日本認知症学会（認知症専門医、指導医）
日本神経治療学会（評議員）日本自律神経学会（評議員）日本時間生物学会（評議員）
日本てんかん学会（評議員）日本パーキンソン病・運動障害疾患学会（評議員）
American Academy of Sleep Medicine（AASM）（会員）
World Sleep Society（会員）

# Neuromuscular junction diseases —from molecular mechanisms to biologics—

Chairs：Kinji Ohno
Neurogenetics, Nagoya University Graduate School of Medicine, Japan
Hiroyuki Murai
International University of Health and Welfare, Japan

≪Objective≫
Recent advances in understanding neuromuscular junction (NMJ) diseases are remarkable. NMJ diseases include congenial myasthenic syndromes (CMS), myasthenia gravis (MG) and Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS). Japanese guidelines for MG/LEMS were published in 2022 and German guidelines for MG in 2023. Recently many biologics have become available worldwide and several new components are still under development. In this symposium, molecular mechanisms of CMS, pathomechanisms and treatment of LEMS, diagnosis of MG/LEMS, new biologics for MG treatment, and comparison of Japanese and German guidelines for MG are discussed.

## S-04-1 Molecular mechanisms of congenital myasthenic syndromes

○ Kinji Ohno
Neurogenetics, Nagoya University Graduate School of Medicine, Japan

Congenital myasthenic syndromes (CMS) are a heterogeneous group of disorders characterized by impaired neuromuscular signal transmission due to germline pathogenic variants in genes expressed at the neuromuscular junction (NMJ). A total of 37 genes have been reported in CMS. The 37 genes can be classified into 14 groups according to the pathomechanical, clinical, and therapeutic features of CMS patients. Recently identified groups of CMS are characterized by identification of unexpected involvement of defective NMJ signal transmission in other diseases especially in developmental disorders and skeletal disorders. Mild to moderate myasthenic features were likely to be missed by the presence of severer phenotypes in the central nervous system or the skeletal systems. Measurement of compound muscle action potentials (CMAPs) elicited by repetitive nerve stimulation (RNS) is required to diagnose CMS. In some groups of CMS, abnormal CMAPs are observed only in high frequency RNS but not in low frequency RNS. A recently identified form of CMS is caused by defective release of synaptic vesicles at the NMJ and mimics Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS). In the LEMS-like CMS, incremental CMAPs are observed in high frequency RNS, as in LEMS. As clinical and electrophysiological features are not sufficient to identify a defective molecule, and genetic studies are required for accurate diagnosis. From a pharmacological point of view, cholinesterase inhibitors are effective in most groups of CMS, but are contraindicated in some groups of CMS including *COLQ*-CMS and slow channel CMS. Similarly, ephedrine, salbutamol (albuterol), amifampridine are effective in most but not all groups of CMS. The speaker will also address the pathomechanisms of variants in *AGRN*, *DOK7*, *CHRNG*, and *GFPT1* that we recently analyzed.

【Curriculum Vitae】

1977 - 1983 MD, Nagoya University School of Medicine, Japan
1983 - 1988 Residency & Neurology, Nagoya National Hospital, Japan
1983 - 1992 PhD, Neurology, Nagoya University School of Medicine, Japan
1992 - 1993 Postdoctoral fellow, Biochemistry, Nagoya University School of Medicine, Japan
1993 - 1995 Research Fellow, Neurology, Mayo Clinic, USA
1996 - 1998 Research Associate, Neurology, Mayo Clinic, USA
1998 - 2004 Assistant Professor, Mayo Medical School, USA
2004 - present Professor, Neurogenetics, Nagoya University Graduate School of Medicine, Japan
2009 - 2020 Vice Dean, Nagoya University Graduate School of Medicine, Japan
2020 - 2022 Vice President, Nagoya University, Japan

## S-04-2 Pathomechanisms, diagnostic criteria, and treatment of Lambert-Eaton myasthenic syndrome

○ Masakatsu Motomura

Medical Engineering Course, Department of Engineering, The Faculty of Engineering, Nagasaki Institute of Applied Science, Japan

In May 2022, Japan's first guideline for Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) was published as "Clinical Practice Guidelines for Myasthenia Gravis (MG)/LEMS 2022. This presentation describes its etiology, diagnostic criteria, and treatment. LEMS is a tumor-associated neurological syndrome that is associated with small cell lung cancer (SCLC) in approximately 50% of patients. It is an autoantibody disease, with 85-90% positive for pathogenic autoantibodies, P/Q-type calcium channel antibodies. The main symptoms are weakness of proximal limb muscles, decreased tendon reflexes, and autonomic symptoms, with cerebellar ataxia present in about 10% of patients. Diagnostic criteria 2022 require abnormal repetitive stimulation testing in addition to weakness of proximal limb muscles. Clinical guidelines provide a treatment algorithm for LEMS. First, the principle of the treatment algorithm is early detection of malignant tumors such as SCLC and their curative treatment; 3,4-diaminopyridine oral therapy should be considered first as symptomatic treatment, with or without cancer complications. At present, oral 3,4-diaminopyridine is not covered by insurance, but it is undergoing clinical trials and is expected to be applied clinically in the near future. Immunotherapy is administered according to MG, with steroids and immunosuppressive drugs being the mainstay in mild cases, and plasma exchange and intravenous immunoblobulin therapy being useful in more severe cases.According to the latest statistics in Japan, LEMS did not cause death, but 40% of LEMS patients with cancer died of cancer-related causes. The modified Ranking Scale (mRS), a measure of activities of daily living, was also worse in LEMS patients with cancer. A one-center study (n=7) reported that the long-term prognosis of Japanese LEMS patients is generally good, and that successful treatment of cancer in LEMS patients with SCLC may lead to sustained improvement in neurological symptoms.

### 【Curriculum Vitae】

Academic background
1982 Graduated from Nagasaki University Faculty of Medicine,
1991 Nagasaki University, Doctor of Medicine
1993 Studied at Oxford University, UK, for 2 years.
2000 Research Assistant, First Department of Internal Medicine, Nagasaki University Hospital
2003 Lecturer, Nagasaki Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Nagasaki University Hospital
2013 Professor, Course of Medical Engineering, Faculty of Engineering, Nagasaki University of Science and Technology
To the present.
Academic Society Activities
Japanese Society of Internal Medicine (member, certified internist)
Japanese Society of Neurology (Member)
Japanese Society for Neuroimmunology (Member)
British Neurological Association (ABN) (Member)
Current research interests
My aim is "to discover new target antigens from the neuromuscular junction and to develop innovative therapies" while studying pathogenic autoantibodies in myasthenia gravis (MG) and Lambert-Eaton myasthenia syndrome (LEMS).

## S-04-3 Diagnosis of myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome

○ Tomihiro Imai

Department of Neurology, National Hospital Organization Hakone Hospital, Japan

The Japanese diagnostic criteria for myasthenia gravis (MG) and Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) provided specific instructions for how to diagnose MG and LEMS, and were developed to minimize "false negatives". The MG criteria include 3 sections of MG symptoms (A), pathogenic autoantibodies (B) and neuromuscular junction disorders (C). "Definite" diagnosis of MG is determined using the combination of items in these sections (A, B, C). LRP4 antibody was not included as a pathogenic autoantibody in B. As for the C criteria for neuromuscular junction disorder, we used the five criteria: positive eyelid easy fatigability test, positive ice pack test, positive edrophonium (Tensilon) test, positive repetitive nerve stimulation test, and increased jitter on single fiber electromyography. Also, the efficacy of plasmapheresis was added as a supportive diagnostic finding for D to reduce "false negatives", "probable" diagnosis was added as a decision section. If MG is strongly suspected from clinical symptoms and other diseases can be adequately differentiated, the patient can be judged to be "probable" by looking at the response to plasmapheresis. The new diagnostic criteria for LEMS include 3 sections of clinical features (A), repetitive nerve stimulation abnormalities (B) and autoantibodies (C). The clinical features (A) included three symptoms that are highly prevalent in LEMS based on past domestic and international clinical statistics: proximal muscle weakness, reduced tendon reflexes, and autonomic symptoms. The three abnormal findings were listed in the repetitive nerve stimulation abnormalities (B), and P/Q-type VGCC antibodies were included as a pathogenic autoantibody for C. However, unlike the diagnostic criteria for MG, the pathogenic autoantiboby was limited to diagnostic items that complemented abnormalities in the repetitive nerve stimulation abnormalities (B).

### 【Curriculum Vitae】

Education:
1986 Sapporo Medical University School of Medicine

Appointments:
1986 Internships, Sapporo Medical University Hospital
1988 Staff fellow, National Sanatorium Yakumo Hospital
1990 Lecturer, Department of Physiology, Sapporo Medical University School of Medicine
1992 Lecturer, Department of Neurology, Sapporo Medical University School of Medicine
1998 Assistant Professor, Department of Neurology, Sapporo Medical University School of Medicine
2013 Professor, Sapporo Medical University School of Health Sciences
2022 President, National Hospital Organization Hakone Hospital

## S-04-4 New treatments for MG: molecular targeted drugs

○ Akiyuki Uzawa
Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Japan

Myasthenia gravis (MG) is an autoimmune disease primarily mediated by autoantibodies against protein at the neuromuscular junction, such as the acetylcholine receptor (AChR), muscle-specific tyrosine kinase (MuSK), or other components. These autoantibodies are of major importance in the immune-pathogenesis of MG. Although steroids, immunosuppressive agents, thymectomy, plasmapheresis, intravenous immunoglobulin (IVIg), intravenous high-dose methylprednisolone (IVMP), and cholinesterase inhibitors are used as conventional MG therapies, alternative therapeutic options are desired because these conventional treatments cannot always achieve the treatment goal in MG. Recently, treatment for MG has changed drastically with the emergence of molecular targeted drugs.

Novel treatments, such as complement inhibitors, neonatal Fc receptor (FcRn) inhibitors, anti-B cell drugs, and IL-6 receptor inhibitors, have attracted attention in MG. Some of these treatments are approved in Japan. For the treatment of MG, it is important to make a strategy that is aimed toward minimal manifestations (MM) or better status. In this symposium, I would like to discuss about the molecular targeted drugs, the latest treatment method for MG. In the future, developing biomarkers and accumulating data of therapeutic response are required to provide the most appropriate molecular targeted drug for each patient with MG.

### 【Curriculum Vitae】

Department of 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- Department of Neurology, Chiba University Hospital

SPECIALITY
Neuroimmunology (myasthenia gravis; multiple sclerosis; neuromyelitis optica)
Editorial committee member of Japanese clinical guidelines 2022 for myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome

AWARDS
2022 Japanese Society for Neuroimmunology, Research and Creation Award
2022 Japanese Society of Neurological Therapeutics, Therapeutic Academic Award
2022 Best Oral Presentation Award, Japanese Society of Neurological Therapeutics
2018 Best Oral Presentation Award, Japanese Society of Neurology
2012 Asian Oceanian Congress of Neurology, Young Investigator Encouragement

## S-04-5 Essence of Japanese clinical guidelines 2022 for MG/LEMS

○ Hiroyuki Murai
International University of Health and Welfare, Japan

The revised Japanese clinical guidelines for myasthenia gravis (MG) and Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) were published in 2022. The notable points in these guidelines (GLs) are as follows. 1) These are the first Japanese GLs to include a description of LEMS. 2) Diagnostic criteria of MG are revised to lessen the incidence of false-negative patients. 3) MG is divided into six clinical subtypes. 4) A high-dose oral steroid regimen with escalation and de-escalation schedule is not recommended by the GLs. 5) The GLs promote the early fast-acting treatment strategy initially proposed in the previous GLs. 6) Refractory MG is defined. 7) The use of molecular-targeted drugs is included. 8) Diagnostic criteria of LEMS are proposed. 9) Treatment algorithms for both MG and LEMS are presented.

### 【Curriculum Vitae】

Prof. Hiroyuki Murai is a professor of Department of Neurology, International University of Health and Welfare, Japan. He graduated from Kyushu University in 1988 and has been qualified as a board neurologist since 1992. He specializes in clinical areas of myasthenia gravis (MG) with expertise in treatment. He is a chair of Committee of Japanese Clinical Guidelines for MG since 2018. He is a co-chair of Japan MG Registry Study Group since 2011 and had published quite a few papers through the study. Internationally, he has been a panel member of MGFA Task Force on MG Treatment Guidance since 2013.

## S-04-6 The new German clinical guidelines for MG

○ Heinz Wiendl
University of Münster, Germany

The guidelines for myasthenic syndromes were officially presented in January 2023 in an updated and revised form. This presentation will provide information on the main changes: The therapeutic goal is the best possible disease control while restoring the patient's quality of life. Disease control can be divided into four levels:

(1) full disease control without disease activity, no residual symptoms, freedom from disease activity;
(2) full disease control with no detectable disease activity, but minimal residual symptoms with stability (incomplete remission);
(3) incomplete disease control with disease activity: instability, deterioration, fluctuation with residual symptoms and continuous new or developing symptoms, ±fluctuations, ± crises;
(4) no disease control with high disease activity [including 'refractory' myasthenia gravis (MG)]: continuous symptoms with or without crises or crisis-like deteriorations, resistance to therapy.

For therapy and treatment decisions, the assessment of disease activity and progression is becoming increasingly important. In addition to the Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) classification, this assessment is based on the (current) disease severity, which differentiates between a mild/moderate versus a (highly) active disease. The latter also includes the term 'refractory generalized MG (gMG)'. Disease activity is determined by the severity of clinical symptoms, their duration, and tendency to regress, as well as clinical residuals and the presence or number of crisis-like exacerbations/crises. In addition to disease activity, therapy of MG is increasingly based on antibody (Ab) status with subtyping into acetylcholine receptor (AChR)-, muscle-specific receptor tyrosine kinase (MuSK), or lipoprotein-related protein 4 (LRP4)-positive and seronegative MG. While AChR-Ab belongs to the complement-binding immunoglobulin (Ig) G1 subclass and thus causes the complement-dependent destruction of the neuromuscular endplate, MuSK-Ab belongs to the non-complement-binding IgG4 subclass so that complement inhibitors are ineffective against this form. The phase III MGTX trial provided grade 1 evidence of long-term clinical improvement and steroid-sparing effect of thymectomy in patients aged 18–65 years with AChR-Ab-positive gMG of up to 5 years after first confirmatory diagnosis. With the humanized monoclonal IgG-Ab eculizumab, the first C5 complement inhibitor was introduced as a therapy for MG in 2017. Results from the phase III REGAIN trial provided class I evidence leading to treatment approval in AChR-Ab-positive refractory gMG.

Ravulizumab is another C5 complement inhibitor and was approved by the European Medicines Agency (EMA) in September 2022 for the indication of AChR-Ab-positive gMG in adults as an add-on to standard therapy based on positive results from the phase III CHAMPION trial. Neonatal Fc receptors (FcRns) have been established as a further novel therapeutic target for the treatment of gMG. The Ab fragment efgartigimod has demonstrated safety and efficacy in the treatment of gMG in phase III ADAPT trial, with the primary end point of clinically meaningful improvement for Myasthenia Gravis Activities of Daily Living (MG-ADL) in AChR-Ab-positive MG. 6 Following a positive vote of the EMA, the EU approved efgartigimod alfa in August 2022 as an add-on to standard therapy in the treatment of adult patients with gMG who are AChR-Ab-positive.

Other complement inhibitors, such as zilu coplan, and other modulators of FcRn, such as rozanolixizumab, have been tested in phase III trials, for which positive results are now available. These compounds differ primarily in the mode and frequency of administration. They are part of a therapeutic development that will significantly change the treatment of MG in the coming years. An important, although rare, differential diagnosis of autoimmune myasthenic syndromes – not only in children but also in adults – is the congenital myasthenic syndromes (CMS). The specifics of CMS and its diagnosis and therapeutic options are presented separately from the autoimmune myasthenic syndromes.

### 【Curriculum Vitae】

Professor Wiendl studied medicine in Germany, Switzerland, and the USA, graduating in 1996. After working as a research fellow at the Institute of Neuroanatomy, Nuremberg, and the Max Planck Institute for Neurobiology and the Department of Neurology, Tuebingen, he became head of the clinical research group for multiple sclerosis (MS) in Wuerzburg in 2005 and acted as a vice-chair of the Department of Neurology. In 2010, he was recruited to Muenster University Hospital as director of the Department of Neurology - Inflammatory Disorders of the Nervous System and Neurooncology. Since 2013, he serves as head of the Department of Neurology, Muenster – to which the Institute of Translational Neurology has been associated since 2018. His research focusses on inflammatory neurodegeneration and immune regulation and protection as well as monitoring MS and its therapy. His achievements have been recognized by both Sobek awards of the German Society for MS (DMSG) (2004; 2015). In 2017, Heinz Wiendl was appointed Honorary Professor at Sydney Medical School. Masshad University awarded him the title of Honorary Doctor and Honorary Professor in 2021.

Professor Wiendl is a member of numerous scientific and academic advisory boards and expert panels, including editorial boards of international scientific journals in the fields of neurology, neurosciences, and immunology, as well as for societies, foundations, and project promoters. Currently, he is the speaker of the Collaborative Research Center 128 "Multiple Sclerosis", and speaker of the competence network Multiple Sclerosis (KKNMS). Furthermore, he was appointed fellow of the American and the European Academy of Neurology in 2019. Until 2016, Heinz Wiendl was Vice Dean for Research of the Medical Faculty in Muenster. He is founder and principal investigator of the "Body and Brain Institute" Muenster, a prestigious research building funded by the German Federal Ministry.

Professor Wiendl served as a PI for or coordinated through membership of steering committees ≥40 phase I-IV clinical trials. Since 1998, he has authored more than 650 peer-reviewed publications in high-impact journals such as *Nature Medicine, Journal of Experimental Medicine, Blood, Annals of Neurology, BRAIN, Neurology, Nature Neuroscience, Immunity* (H index = 77, approx. 1,500 citations/year), 4 books (editor), several book chapters.

## ここまで治せる不随意運動

座長：長谷川一子　国立病院機構相模原病院
濱田　雅　東京大学大学院医学系研究科 神経内科学教室

≪ねらい≫
神経疾患では様々な不随意運動が観察されるが，治療に難渋することが少なくない．不随運動は未踏の山のような存在と思われがちであるが，治療法の革新や名人技により一部の不随意運動のコントロールは可能である．また，それぞれの先生の職人芸が個人の技に留まることなく，広く脳神経内科の先生に伝授していただければと祈念する．本シンポジウムでは全身状態の改善や的確な薬物治療によりコントロール可能となるコレア，職人芸が生きる痙性斜頸へのボツリヌス注射，機序はまだ未解明だが患者さんの苦痛が強くなんとかしてあげたい不随意運動に対する職人技のDBS，振戦．ジストニアに対するDBS以外の治療法としての視床破壊術，FUSなどについて触れていただく．脳神経内科の治療への立場はあきらめない，前進を続ける挑戦者であるべきで有る．明日に備える不随意運動の最新の，また，名人技が生きる治療法について本シンポジウムで学んでいただきたい．

### S-05-1　治せる舞踏運動

○濱田　雅
東京大学大学院医学系研究科 神経内科学教室

舞踏運動は不随意運動の中の不随意運動であり、大変印象深いものであるといわれる．遺伝性と非遺伝性舞踏病に分類される．遺伝性舞踏病の代表的疾患はハンチントン舞踏病や歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症であり慢性進行性の経過で緩徐に発症することが多い．一方非遺伝性舞踏病には様々なものが含まれるが、多くは急性から亜急性の経過である．血管障害、糖尿病性舞踏病をはじめとする内分泌代謝異常、感染症、薬剤性、SLEをはじめとした膠原病に伴うものから、近年発見されてきた様々な自己抗体による舞踏病等がある．これらの一部は適切な治療により治すことが可能であり、正確な診断が重要となる．本講演ではこれら舞踏運動を呈する疾患についての鑑別方法と、主に治療可能な舞踏病における治療方法を中心に概説する．

**【略歴】**
2001年　東北大学医学部卒業.
2003年　東京大学神経内科入局.
2009年　東京大学大学院医学系研究科博士課程修了.
2010年　University College London（John Rothwell教授）留学/日本学術振興会海外特別研究員.
2013年　東京大学医学部附属病院神経内科助教.
2018年　同医局長.
2020年　同講師・外来診療担当副科長.
2020年　東京大学医学部附属病院脊椎脊髄センター副センター長(兼任).
2022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.
2014年より日本神経学会パーキンソン病診療ガイドライン委員会(服部信孝委員長)研究協力者.
2018年よりInternational Federation of Clinical Neurophysiology (IFCN)スペシャルインタレストグループ(SIG)メンバー.
2020年よりInternational Parkinson and Movement Disorder Society (MDS)タスクフォースメンバー.

## S-05-2 職人芸で治す瘂性斜頸

○目崎　高広
榊原白鳳病院 脳神経内科

攣縮性斜頸（瘂性斜頸）に対するボツリヌス毒素療法は2001年に効能・効果として承認された。すでに20年を超える歴史を持つが、これを適切に実施している医療機関は現在も少数に留まり、患者はしばしば遠距離の通院を強いられている。これには複数の要因が考えられるが、それらの結果として平均的な治療技術が向上していないために、日本の今の惨状がある。

治療に先立つ説明では、内服薬を用いる治療は補助療法としての位置づけであること（つまり初診患者に対し、内服薬での治療開始は希望されない限り行わない。またすべての内服薬が適応外使用となる）、第一選択はボツリヌス毒素療法であること、効果不十分な症例には手術療法を考慮することを説明する。ボツリヌス毒素療法の効果は治療者の技術が最高度であっても70-80%に留まること、効果発現は治療から数日後であること、最大効果を得るには複数回の治療を通常要すること、用量や治療間隔に規制があること、抗毒素抗体誘導の可能性、などを説明し、作用機序や有害事象などについても説明文書を用いて理解を得た後、書面での同意書を取得する。将来、無期限に治療を継続する可能性もあるが、一部では寛解に至ると伝えておくことが望ましい。一方、前屈姿勢の治療は困難であるため、ボツリヌス毒素療法を断ることもある。

治療にあたっては添付文書に準じ、安全を考慮して少量から開始する。初期の留意点は、まず(痛みを含めた)現在の愁訴のうち生活をもっとも障害している症状が何であるかを明らかにし、可能な限りこれへの対処を優先することである。治療の成否を決める最大のポイントは、どの筋を治療するか、各筋へ如何に用量配分を行うか、の判断である。治療者が注射対象にできる筋の種類が多いほど治療の可能性は広がる。これには超音波検査の援用が役立つ。一般に頸部筋では筋腹全体に注射を行うが、分配できる用量が少ない場合、筋に分布する運動神経の走行を考慮して少量の毒素を最大活用することも考える。筋の位置・深度の知識は正確な注射に必須であるが、通常、針は深部筋で27ゲージ38mm、表在筋で30ゲージ19mmが手元にあれば十分である。画一的な注射法はなく、患者により、また注射機会により毎回新たに配分を検討する。これらの作業は短時間では不可能であり、丁寧に治療を行うなら一日に治療できる患者数は限られる。現行の低い診療報酬では、今後の健全な普及は見込めない。

**【略歴】**

学歴
昭和54年 3月　大阪府立天王寺高等学校卒業
昭和60年 3月　京都大学医学部医学科卒業
平成 8年 5月　京都大学医学博士

職歴
昭和60年 6月　京都大学医学部附属病院 神経内科医員(研修医)
平成 8年 4月　榊原白鳳病院 院長
平成11年10月　同 名誉院長
平成13年 1月　京都大学大学院医学研究科脳統御医科学系脳病態生理学講座臨床神経学(神経内科)助手
平成16年 1月　榊原白鳳病院 診療顧問
現在に至る

学会役員
日本神経学会指導医・専門医・代議員
日本臨床神経生理学会専門医・代議員
日本神経治療学会代議員
日本パーキンソン病・運動障害疾患学会（MDSJ）評議員
日本ボツリヌス治療学会顧問

## S-05-3 ここまで治せるDBS：ジストニア・不随意運動症に対する脳深部刺激療法の効果と適応

○木村　活生[1]、岸田　日帯[1]、上田　直久[1]、田中　章景[2]
[1]横浜市立大学附属市民総合医療センター 脳神経内科、[2]横浜市立大学大学院医学研究科 神経内科学・脳卒中医学

ジストニアは持続性の筋収縮による異常運動（ジストニア運動）や異常姿勢（ジストニア姿勢）をきたし，大脳基底核の障害・異常により生じる．その原因により，遺伝性を含む一次性・二次性ジストニアに大別される．また症状分布から全身性・局所性ジストニアなどに分類される．治療として薬物治療のほか，ボツリヌス毒素の局所注射が選択されるが，効果が不十分な場合も多い．外科治療は1990年代から一次性全身性ジストニアに対する GPi の凝固術（GPi pallidotomy）がひろく行われるようになったほか，脳深部刺激療法（DBS）は1987年振戦に対する有用性の報告の以降，特に2000年頃から調節性に優れ，両側同時手術が可能であることから全身性ジストニアの治療の主流となっている．そのほか書痙をはじめとする動作特異性局所性ジストニアに対しては視床Vo核を標的とした凝固術・DBSが著効する場合がある．ひとことでジストニアといっても症状分布やその出現様式により効果が得られやすい手術の解剖学的標的部位は異なることから，正確な症状評価が重要である．薬物治療抵抗性の振戦に対する外科治療は凝固術，DBSのほか，近年集束超音波（MRgFUS）も行われ，視床VIM核が主な標的部位である．また舞踏運動・バリズム・ミオクローヌスといった不随意運動に対してもDBSをはじめとした外科治療の効果が報告されており，治療選択肢として重要な位置を占めている．

不随意運動性はしばしば治療抵抗性であり，患者のADL・QOLを大きく障害する．遺伝性ジストニアには小児期に発症し，症状の重症度によっては正常な発達・成育が障害される場合もあり，動作特異性局所性ジストニアやそのほかの不随意運動症であっても，その症状のために社会的に困窮する例も多い．本シンポジウムでは一次性・二次性，全身性・局所性ジストニアをはじめ，薬物治療抵抗性の振戦・舞踏運動・バリズム・ミオクローヌスなど日常診療で遭遇する可能性のある不随意運動症全般に対するDBSの治療効果を示し，どの程度の効果が予測できるのか，どういった症状への効果がより期待できるのかについて議論し，適応のタイミングについても考察したい．

**【略歴】**

2003年　横浜市立大学医学部卒業
2003/4-2005/3　横浜市立大学臨床研修医
2005年　横浜市立大学附属市民総合医療センター　神経内科　医員
2006年　横浜市立大学医学部神経内科学　助手
2008年　東京都立神経病院脳神経内科　医員
2009年　国家公務員共済組合連合会　横浜南共済病院　神経内科　医長
2010年　東京都立神経病院脳神経内科　医員
2011/4-2014/3　京都大学霊長類研究所統合脳システム分野
2014年-　横浜市立大学附属市民総合医療センター　神経内科
2017/4-　横浜市立大学附属市民総合医療センター　神経内科　助教
2018/4-　横浜市立大学附属市民総合医療センター　脳神経内科　助教(診療科名変更)
2023/4-　横浜市立大学附属市民総合医療センター　脳神経内科　診療講師

所属学会
日本神経学会　神経内科専門医・指導医
日本内科学会　認定内科医
日本パーキンソン病・運動障害性疾患コングレス　評議員・広報委員
日本定位機能神経外科学会　技術認定医・広報委員
International Parkinson & Movement Disorder Society

専門分野
パーキンソン病，ジストニア，難治性振戦などの運動異常症
脳深部刺激療法

## S-05-4 DBSなしで振戦，ジストニアはここまで治る

○平　　孝臣[1]、堀澤　士朗[2]
[1] 三愛病院　機能神経外科、
[2] 東京女子医科大学　脳神経外科

不随意運動の脳神経外科治療はこの20年あまり脳深部刺激（DBS）が中心であった。しかし、この間に手術方法として、各種MRI画像、手術計画用コンピュータ、AI mappingなどの技術革新があり、定位脳手術自体の精度や安全性が飛躍的に進歩し、DBSを用いない高周波熱凝固法、経頭蓋集束超音波治療が積極的に検討される状況となっている。手術時間も短縮され大半が1時間以内の局所麻酔で可能となっている。さらに新たな治療部位として淡蒼球視床路（pallidothalamic tract, PTT）が導入され、治療対象が拡大している。また、従来は副作用の観点から両側の凝固術は禁忌とされてきたが、精度の高い手術法により決して両側手術が危険ではないことも示されている。本講演では年間約200例の手術経験に基づき、これらの手法による各種の振戦、動作特異性局所ジストニア、頚部ジストニア、全身性/分節性ジストニアなどに対する最新の治療効果を具体的に示すとともに、今後の課題についても討議したい。

**【略歴】**

1982　神戸大学医学部　卒業
1982　東京女子医科大学　脳神経外科　医療練士・研修医
1988　東京女子医科大学　脳神経外科　助手
1988　英国バーミンガム大学　脳神経外科　登録医師（Registrar）
1991　オランダ、アムステルダム大学　脳神経外科研究員
2000　東京女子医科大学　脳神経外科　講師
2009　東京女子医科大学　脳神経外科　准教授
2012　鹿児島大学　医学部　非常勤講師　併任
2012　東京女子医科大学　脳神経外科　臨床教授
2021　東京女子医科大学　機能性脳外科学部門　部門長
2022　東京女子医科大学　定年退職
2022　兵庫医科大学特別招聘教授
　　熊谷総合病院　顧問
　　三愛病院　機能神経外科
　　Adjunctive Professor, Airlangga University, Surabaya, Indonesia
　　現在に至る

日本脳神経外科学会　日本専門医機構専門医・指導医
日本定位・機能神経外科学会　理事長
日本医学英語教育学会　評議員
国際定位機能神経外科学会　会長
医薬品医療機器総合機構　PMDA 専門委員
NEDO 評価委員、AMED 科学技術調査員など　歴任

# 動的・分子・疫学神経病理の脳神経学会への貢献

座長：吉田　眞理　愛知医科大学 加齢医科学研究所
齊藤　祐子　東京都健康長寿医療センター　神経病理

≪ねらい≫
臨床脳神経内科学への神経病理学の貢献について、考える。すなわち動的神経病理（神経学的所見、画像等のバイオマーカーの推移という縦断的側面と主に剖検病理となる横断的所見の対応から学ぶこと）、分子神経病理（遺伝学、生体試料等とヒト脳の生化学所見との関連）、疫学神経病理の各側面からアプローチする。若手脳神経内科医に、神経病理の重要性について考える機会を設けたい。

## S-06-1　本シンポジウムのねらい

○齊藤　祐子
東京都健康長寿医療センター　神経病理

臨床脳神経内科学の臨床および基礎研究への神経病理学の貢献について、考える。すなわち動的神経病理（神経学的所見、画像等のバイオマーカーの推移という縦断的側面と主に剖検病理となる横断的所見の対応から学ぶこと）、分子神経病理（遺伝学、生体試料等とヒト脳の生化学所見との関連）、疫学神経病理の各側面からアプローチする。若手脳神経内科医に、神経病理の重要性について考える機会を設けたい。そこでそれらの方面で神経病理を土台に先進的な研究を行っている演者に登壇して頂き、その実情につき、話をして頂く。

**【略歴】**

学歴：
1992年　東北大学医学部卒業、
2001年3　東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻修了

職歴:
1992年　国立水戸病院内科、研修医
1994年　東京大学医学部附属病院神経内科、医員
1999年　東京都老人総合研究所神経病理部門、非常勤研究員
2000年　Visiting Scholar, Department of Pathology, University of North Carolina at Chapel Hill, (NC, USA)
2001年　東京都老人総合研究所神経病理部門　研究員
2005年　東京都老人医療センター　高齢者ブレインバンク
2009年　国立精神・神経センター病院　病理生化学検査室医長
2020年　現職

## S-06-2 動的神経病理における神経画像診断の役割

○櫻井　圭太
国立長寿医療研究センター 放射線診療科

多様な神経疾患の最終診断を担う神経病理診断から数多の知見が得られていることは論を俟たない．動的神経病理において，最終時点の観察を主体とした神経病理診断に対し，神経画像診断はそこに至るまでの過程(動的変化)の検出を担うことになる．現在，神経画像診断を取り巻く環境は変遷しており，古典的な「CT，MRIなどによる形態変化の視覚的評価」のみならず「画像統計解析など各種解析法を用いた形態，機能の客観的評価」,「機能的,構造的MRIによる脳内ネットワークの検出」,「機械学習による病変進展パターンの予測」,「各種化合物で標識されたトレーサーによる蛋白蓄積の検出」など多彩な役割を果たすようになっている．本シンポジウムでは神経病理診断された症例群から学んだ経験に加え，発展している画像解析やPET検査から得られた知見を交えて動的神経病理における神経画像検査・診断の役割を解説する．

**【略歴】**

○出身大学：
名古屋市立大学医学部
○所属学会：
日本医学放射線学会，日本神経放射線学会，日本核医学学会，日本神経学会，日本認知症学会，日本磁気共鳴医学会，日本脳神経CI学会
○資格：
医学博士，日本放射線科学会認定放射線診断専門医，日本核医学会核医学専門医・PET核医学認定医
○専門分野：
神経放射線領域：特に変性性認知症・神経変性疾患，脳動脈解離のMRI診断．
○業績，活動：
・受賞歴：学会奨励賞，第42回日本認知症学会学術集会
日本放射線科専門医会・医会フェロー
最優秀教育展示賞，第45回神経放射線学会
捜査協力に対する感謝状，警視庁
・その他：Journal of Alzheimer's Disease誌のassociate editor，日本神経学会学会誌「臨床神経学」第12期編集委員，日本神経病理学会関東地方会及び名古屋神経病理アカデミーの神経画像コンサルタント，東海神経放射線勉強会の代表世話人に加え，各種学会・講演会での講演，検察・警察(警視庁，愛知県警，岐阜県警など)・弁護士からの依頼による画像鑑定などの活動も行っています．

## S-06-3 副腎白質ジストロフィーの病態解明と造血幹細胞移植

○松川　敬志
東京大学大学院医学系研究科 神経内科学

副腎白質ジストロフィー（Adrenoleukodystrophy, ALD）は、*ABCD1*を原因遺伝子とするX連鎖性の代謝性疾患で、同一家系内でも多彩な臨床病型を示すことが特徴である。その中で小児/思春期/成人大脳型は大脳白質の炎症性脱髄が急速に進み予後不良である。*ABCD1*発現産物はペルオキシソームにおいてトランスポーターとして極長鎖脂肪酸アシルCoAの輸送を担っており、*ABCD1*の変異により体内の極長鎖脂肪酸の上昇をきたす。病理学的に大脳型においては大脳白質のびまん性脱髄、ミクログリアの活性化、ミエリン崩壊産物や脂質を含有するマクロファージやT細胞の血管周囲への集簇が認められるが、極長鎖脂肪酸の上昇がどのように、炎症性脱髄を引き起こすかは未解明である。我々は、CRISPR-Cas9の技術を用いて*Abcd1*遺伝子変異導入マウスを作成したが、大脳型で認めるような大脳の炎症性脱髄は認めなかった。この事実は、大脳の炎症性脱髄をきたすには*ABCD1*の遺伝子変異に加え、何らかの修飾因子が必要であることが示唆される。我々は、極長鎖脂肪酸の代謝に関わる遺伝子群のvariantsに注目し、ALD症例、コントロールでのexome解析データを用いて解析を行っている。
また、小児大脳型ALDにおいては、発症早期に造血幹細胞移植を行うことで、施行1年以内に症状の進行停止、白質病変の拡大が停止することが知られていたが、成人大脳型においては、造血幹細胞移植の経験が少なく、効果は不明確であった。我々は、発症早期の成人大脳型/小脳脳幹型ALDに対して、造血幹細胞移植を行うことで、小児大脳型ALDと同様に、施行後症状の進行停止、一部改善、白質病変についても拡大停止、一部改善、造影効果の消失が認められることを報告した（Matsukawa, Brain Commun. 2020）。治療効果の機序については未解明の部分が多いが、単核球由来の細胞が中枢神経系に移行し、極長鎖脂肪酸の代謝を助けることで、極長鎖脂肪酸のオリゴデンドロサイトに対する毒性作用を軽減するのではないかと推定されている。良い治療効果を実現するために、慎重に経過観察し、大脳病変の出現を早期に診断すること、さらに、大脳・小脳などの病変を将来発症する可能性のある患者、ご家族に積極的に情報提供を行い、慎重な経過観察を行うことが大切であると考える。

**【略歴】**

2006年　東京大学医学部卒業
2006年　茨城県立中央病院初期研修
2007年　東京大学医学部附属病院初期研修
2008年　東京大学医学部附属病院、NTT東日本病院神経内科後期研修
2010年　東京大学大学院医学系研究科 神経内科学 博士課程
2013年　日本学術振興会特別研究員(DC2)
2014年　医学博士
2014年　日本学術振興会特別研究員(PD)
2015～2017年　東京大学学院医学系研究科 神経内科学 学術支援専門職員
2017年4月～2021年6月　東京大学大学院医学系研究科 分子神経学 特任助教
2021年7月～現在　東京大学大学院医学系研究科 脳神経内科学 助教

臨床・研究概要：臨床では、神経遺伝性疾患、代謝性疾患を専門とする。研究では、神経変性疾患における遺伝子解析を中心に研究を行っている。多彩な臨床病型を呈することが特徴で、同一家系内でも臨床病型が異なることがある副腎白質ジストロフィーの表現型修飾因子の探索研究、成人発症の副腎白質ジストロフィーに対する造血幹細胞移植、多系統萎縮症の遺伝因子の解明、臨床治験等を行っている。

## S-06-4 アルツハイマー病及び他の神経変性疾患における脳脊髄液リン酸化tau・アミロイドβ 42 異常の病理学的背景

○栗原　正典[1,2]、松原　知康[2]、森本　悟[1,2]、荒川　晶[2]、金丸　和富[1]、岩田　淳[1]、村山　繁雄[1,2]、齊藤　祐子[2]

[1]東京都健康長寿医療センター 脳神経内科、[2]東京都健康長寿医療センター 神経病理学（高齢者ブレインバンク）

アルツハイマー病（AD）では脳脊髄液中のリン酸化tau（p-tau）濃度が増加・アミロイドβ42（Aβ42）濃度が低下し診断に有用である．2018年それぞれがtau，アミロイド病理を直接反映すると仮定する基準が提唱されたが，その後の研究でp-tauはアミロイド病理のみで増加するとの意見が主流となった．またCSF Aβ42はレビー小体病や進行性核上性麻痺（PSP）・大脳皮質基底核変性症（CBD）等でも低下する可能性が報告されている．しかしこれらの点は病理学的には証明されておらず検討した．
【方法】1995年から2023年に当院でELISA法で脳脊髄液ADバイオマーカーを測定した4832例のうち，当院で剖検を行った127例全例を対象とした．p-tauは保険診療でも測定できるp-tau181を測定した．ThalのAβフェーズ，Braak 神経原線維変化（NFT）ステージ，Aβ病理の中でもneuritic plaque密度を評価するCERAD分類を含む系統的病理学的評価を行った．生前バイオマーカー値を病理ステージ毎に群間比較した．
【結果】脳脊髄液検査時の平均年齢は76.3歳，主たる病理診断がADであったのは22例．その他はレビー小体病 26例，原発性タウオパチー 30例，TDP-43プロテイノパチー 16例，その他 33例で様々な程度のtau，Aβ42病理の合併を認めた．高齢者中心であり既報告の通りBraak NFT I-Ⅱはアミロイド病理なく高頻度に認めたが，Braak NFT Ⅳ以上はアミロイド病理のある患者でのみ認めた．アミロイド・tau病理は独立でなく交絡の影響を考慮して解析を行った．全体解析ではp-tauはいずれのAD病理も高度なほど有意に高かった．tau病理の影響を揃えBraak NFT 0-Ⅱの45例に限定して解析を行っても，p-tauはTahl，CERADいずれも病理が強いほど軽度だが有意に高かった．しかしアミロイド病理の影響を揃えCERAD moderateまたはfrequentの37例に限定した解析では，Braak NFT I-Ⅱと比べⅢ以上でp-tauは有意に高値だった．Aβ42はアミロイド病理が強いほど有意に低値であったが，アミロイド病理の乏しい低値例も認めた．特にPSP/CBDでは21例中14例でAβ42低値だったが，うち10例はアミロイド病理に乏しかった．レビー小体病におけるAβ低下は既報告の通りアミロイド病理の重症度と関連した．
【考察】p-tauは近年提唱されるようにアミロイド病理のみでも上昇する一方でtau病理も加わるとさらに上昇することが示唆された．Aβ42は他の神経変性疾患でも低下することがあり注意を要する．

**【略歴】**

【経歴】
平成24年　東京大学医学部医学科卒業
平成24年　国立国際医療研究センター病院 初期研修
平成26年　東京大学神経内科 入局
平成29~令和3年　東京大学大学院医学系研究科 博士課程
令和1~3年　日本学術振興会 特別研究員（DC2）
令和3年　東京都健康長寿医療センター 脳神経内科 医員
同 研究所 協力研究員（兼）
【資格】
医師・医学博士
日本内科学会　総合内科専門医・指導医
日本神経学会　神経内科専門医
日本認知症学会　認知症専門医・指導医
【専門分野】
認知症，脳脊髄液バイオマーカー，アルツハイマー病，タウオパチー，PET
【受賞歴】
第17回アジア・オセアニア神経学会議（AOCN2021）Gold Award等

## S-06-5 動的神経病理 - $^{123}$I-MIBG心交感神経シンチグラフィの診断能研究

○松原　知康[1,2]、亀山　征史[3]、和泉　唯信[2]、村山　繁雄[1,4]、齊藤　祐子[1]

[1]東京都健康長寿医療センター研究所 神経病理学（高齢者ブレインバンク）、[2]徳島大学病院 脳神経内科、[3]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 AI 画像解析、[4]大阪大学大学院連合小児発達学研究科附属子どもの心の分子制御機構研究センター ブレインバンク・バイオリソース部門

Parkinson病やLewy小体型認知症などLewy小体病は、αシヌクレインを主成分とするLewy小体が、脳を含む全身臓器に蓄積する疾患であり、運動障害や認知症におけるcommon diseaseである。しかしながら、臨床症状のみでは他疾患との鑑別が十分にできるとは言いがたく、診断バイオマーカーの確立が喫緊の課題とされてきた。全身病であるLewy小体病は、その過程で心臓交感神経の脱落を伴う。これを可視化することができる$^{123}$I-MIBG心交感神経シンチグラフィ（MIBGシンチ）は、Lewy小体病の存在予測に有用であると本邦より発信され用いられてきたが、その診断能はこれまで明らかにされていなかった。演者らは、高齢者ブレインバンク剖検コホートを用いてMIBGシンチの診断能を検証した。その結果、MIBGシンチの心縦隔比値は、心臓における残存交感神経面積/神経束面積と強い相関を示し、標準カットオフ値での心縦隔比の値は、早期相で感度70.0%、特異度96.2%、後期相で感度80.0%、特異度92.3%の精度でLewy小体病理の存在を予測できることが示された。ただし、MIBGシンチの陽性/陰性の判定だけでParkinson病やLewy小体型認知症である/でないと判断することは危険をはらんでいる。本研究に先立って当センターから報告したように、高齢者の最大1/3には併存病理としてLewy小体病理を持ちうることや、MIBGシンチが示しているのは心臓でのLewy病理の存在予測であるため、Lewy小体病の進展様式への理解を踏まえて解釈を要するといった注意点がある。捉え方によれば、各症例の病理学的背景を想像しながら検査解釈をすることで本検査の有用性をより一層高めることができるとも言える。病理学的検討を通じて見えてきた本検査の強みと課題について提示する。

**【略歴】**

学歴
2011年3月 広島大学 医学部 医学科 卒業
2022年3月 広島大学大学院 医歯薬保健学研究科 博士課程修了
職歴
初期臨床研修を経て、広島大学 脳神経内科に入局
2017年4月より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
2023年4月より徳島大学病院 脳神経内科 特任助教
主な資格
日本神経学会神経内科専門医
日本神経病理学会認定医・指導医

## S-06-6 神経病理の貢献と今後の展望

○吉田　眞理
愛知医科大学 加齢医科学研究所

神経疾患は時間的、空間的な広がりをもって伸展する。代表的な疾患であるアルツハイマー病、レビー小体病、筋萎縮性側索硬化症では時間軸と解剖学的領域への疾患特異的蛋白や封入体の形成過程が段階的にすすむことが多数の剖検例の解析から明らかにされてきた。剖検病理像は最終段階の像を見ているが、ブレインバンクによる症例の集積は、時間的横断像を多数解析することにより非連続的所見から連続的、経時的軌跡を描くことを可能にしている。国際的病理診断指標であるアルツハイマー病、レビー小体病、筋萎縮性側索硬化症などの病理像の階層化がその結果である。アルツハイマー病では臨床的に認知症が顕在化する10～20年前から脳内に変化がおこり、次第に老人斑や、神経原線維変化が形成蓄積され、やがて臨床的に認知症となることが明らかにされた。レビー小体病では神経組織のみならず、全身臓器においてもレビー小体が早期から形成され、全身疾患として発症、伸展することが報告されている。画像診断、ゲノム解析、バイオマーカーなどの最新の解析方法を駆使し、病理像と対比するにより実際の病理像、病態に近づくことが可能となっている。疾患修飾薬が開発され、実臨床に応用される時代となっている現在、より感度、特異度の高い実像に近づく診断が求められている。神経病理学は、様々な解析手法やその結果と手を携え、臨床神経学の目指す病態解明や疾患修飾薬の開発に寄与しうると期待している。

**【略歴】**

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、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、同名誉教授
所属学会
日本神経病理学会会員、指導医、名誉会員
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)
日本内科学会会員、認定内科医
日本病理学会会員
日本神経感染症学会会員
日本学術会議連携会員
滋賀大学客員教授
専門領域　神経病理学、神経内科学

# Dementia practice and research in DMT era

Chairs：Etsuro Matsubara
Department of Neurology, Oita University Faculty of Medicine, Japan
Atsushi Iwata
Tokyo Metropolitan Institute for Geriatrics and Gerontology, Japan

≪Objective≫
With the advent of disease-modifying drugs, dementia medicine has entered a new phase. However, it is no exaggeration to say that the problems have not been solved; rather, new problems are emerging one after another. We would like to discuss what should happen to dementia research and medical treatment in the era of disease-modifying drugs.

## S-07-1 Implementing Disease Modifying Treatments for Alzheimer's Disease in clinical practice

○ Christopher Chen
Department of Pharmacology, Yong Loo Lin School of Medicine, National University of Singapore, Singapore

Advances in Alzheimer's disease (AD) research over the past few decades have led to a paradigm shift in therapeutic approaches from management of clinical symptoms to disease-modifying treatments (DMTs) that target the underlying pathophysiology of AD. Anti-amyloid therapies, in early AD, have the potential to slow down clinical progression of AD. As these therapies obtain regulatory approval and become available, we need to transition to clinical care pathways that enable identification of patients early in the course of AD and deliver DMTs efficiently and safely. Apart from infrastructure-related requirements, such as diagnostic assessments including biomarkers for AD, infusion centres for delivering the currently available DMTs and protocols for monitoring response and potential side effects, rigorous and all-encompassing education at all levels (specialists, primary care, ancillary healthcare staff, patients, caregivers) will be the cornerstone to achieving optimal outcomes with these DMTs. In this talk, we will examine some of the essential changes that are needed in our healthcare systems as we transition from symptomatic treatment of AD to DMTs.

【Curriculum Vitae】

Dr Chen is a Senior Clinician-Scientist and Senior Consultant Neurologist at the Yong Loo Lin School of Medicine, National University of Singapore, supported by a Singapore Translational Research Investigator Award from the National Medical Research Council of Singapore.

He trained at Cambridge, Oxford and the Institute of Neurology, London. His major research and clinical interests are in blood biomarkers, neuroimaging and treatment of stroke and dementia. He has published over 500 peer-reviewed papers, leads studies on the treatment and prevention of stroke and dementia, and is a member of trial steering and safety committees.

As Director of the Memory Aging and Cognition Centre he has supervised over 40 post-graduate students, and as co-chair of the World Stroke Organisation's Future Leaders Program hopes to enhance mentorship of young academics and clinicians.

Through his role as President of the Asian Society Against Dementia and Secretary-Treasurer of the Asian Oceanian Association of Neurology, he aims to build more regional collaborations.

## S-07-2 ALLFTD Study: Multicenter North American Study on Frontotemporal Lobar Degeneration

○ Toji Miyagawa
Mayo Clinic, USA

The ALLFTD (ARTFL-LEFFTDS Longitudinal Frontotemporal Lobar Degeneration) Study aims to characterize sporadic (s-) and familial (f-) frontotemporal lobar degeneration (FTLD) spectrum disorders (behavioral variant frontotemporal dementia (bvFTD), non-fluent primary progressive aphasia, semantic variant primary progressive aphasia, bvFTD with motor neuron disease, corticobasal syndrome, and progressive supranuclear palsy) and preclinical and prodromal stages of f-FTLD to prepare for clinical trials in FTLD. ALLFTD Study is the merger and continuation of the two predecessor studies: Advancing Research and Treatment of Frontotemporal Lobar Degeneration (ARTFL) and Longitudinal Evaluation of Familial Frontotemporal Dementia Subjects (LEFFTDS). Twenty-six ALLFTD sites in North America have recruited more than 1200 participants (more than 2400 including ARTFL/LEFFTDS), either with symptomatic FTLD spectrum disorders, or in asymptomatic or prodromal stage with known FTLD-associated genetic variants within the family or strong family histories of FTLD. All participants are genotyped for FTLD-associated mutations including C9orf72, MAPT, or GRN. Each participant goes through clinical and neuropsychological evaluations, MRI, blood draws, and optional CSF collection, and is asked to return annually for longitudinal evaluation. ALLFTD Consortium developed new clinical trial outcome measures including the Multidomain Impairment Rating (MIR) Scale created on the basis of the CDR® plus NACC FTLD. ALLFTD Study has been seeking to identify biomarkers predicting symptomatic onset in f-FTLD and modifying disease progression in s-FTLD and f-FTLD, and to identify the optimal cohorts for clinical trials.

【Curriculum Vitae】

Toji Miyagawa, MD, PhD is an Associate Consultant in Department of Neurology at Mayo Clinic and an Assistant Professor of Neurology at Mayo Clinic College of Medicine and Science. He completed his Doctor of Medicine training at The University of Tokyo, and accomplished medical internship, neurology residency and fellowship training at The University of Tokyo Hospital. He earned Doctor of Philosophy degree in Neuroscience from the University of Tokyo. He served as an Assistant Professor in the Department of Neurology at The University of Tokyo from 2014 to 2018. He joined Mayo Clinic in 2018 and has been committed to clinical research in Frontotemporal Lobar Degeneration (FTLD), Lewy Body Disease (LBD), and REM Sleep Behavior Disorder (RBD). His contributions in FTLD research have been integral to the ARTFL LEFFTDS Longitudinal Frontotemporal Lobar Degeneration (ALLFTD) Consortium.

## S-07-3 Japanese preclinical AD cohort

○ Yoshiki Niimi[1,2], Kenichiro Sato[2], Takeshi Iwatsubo[1,2]
[1] Unit for early and exploratory clinical development,The University of Tokyo Hospital, Japan, [2] Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Japan

Alzheimer's disease (AD) is the most prevalent neurodegenerative disorder which is the leading cause of dementia worldwide. Currently, the drug development target for AD has shifted to earlier stages, such as prodromal and preclinical periods. However, recruiting enough subjects for clinical trials is a significant obstacle. Clinical research and clinical trials might cause a conflict of interest due to recruiting the same targetparticipants. Therefore, the trial-ready cohort for preclinical/prodromal AD is an ongoing challenge. Also, more study is necessary to elucidate unsolved issues about preclinical AD. Our unit aims to promote clinical studies and trials at early and exploratory phases toward developing innovative therapies for AD and related disorders. In this session, we hope to introduce the research program "Japanese Trial-Ready Cohort (J-TRC)," "Elucidation of the mechanism of progression of preclinical Alzheimer's disease by a longitudinal imaging and biomarker cohort study (PAD-TRACK)" and to share the recent results from these studies.

【Curriculum Vitae】

EDUCATION: MD. NAGOYA UNIVERSITY, School of Medicine,1998, Ph.D. Graduate school of Medicine, Fujita Health University,2019
PRESENT POSITION OR ACADEMIC RANK: 1:Specially Appointed Associate Professor, Department of Healthcare economics and Health policy, Graduate School of Medicine. 2: Deputy Director, Unit for early and exploratory clinical development
The University of Tokyo
MAIN PREVIOUS PROFESSIONAL POSITIONS AND APPOINTMENTS:
Nov 2023 - present
Sep 2020 - Specially appointed lecturer, Unit for early and exploratory clinical development, The University of Tokyo
Apr 2016 - Department of Neurology, Fujita Health University Hospital
Apr 2013 - Health and Welfare Bureau for the Elderly, Ministry of Health, Labour and Welfare
Nov 2011 - Department of Neurology, Fujita Health University Hospital
Sep 2008 - Department of Neurology, Nagoya University
Jun 2000 - Kasugai Municipal Hospital

## S-07-4 Machine Learning aided brain/retinal imaging for the diagnosis of Alzheimer's disease

○ Vincent C.T. Mok
Chinese University of Hong Kong, Hong Kong SAR

Amyloid/tau positron emission tomography and CSF analysis of amyloid/tau are the conventional diagnostics for Alzheimer's disease (AD). However, these diagnostics are either costly or invasive, with limited accessibility and are therefore not practical to be used for the detection of people having early AD, who may benefit from anti-amyloid or other putative disease modifying therapies. Developing simpler diagnostics that may help to screen for early AD are of paramount importance. In this lecture, I plan to discuss the application of machine learning technology upon MRI- and fundus photograph-based images in the diagnosis of early AD.

【Curriculum Vitae】

Professor Mok is a world renowned academic neurologist sub-specializing in dementia, which is a highly prevalent and devastating disease among the rapidly aging societies. He is the first to report the association between cerebral small vessel disease (SVD) and cognitive impairment in Asia and investigated the contribution of amyloid burden in poststroke dementia using in-vivo amyloid PET. He also developed world's first stand-alone artificial intelligence (AI) -aided analysis of retinal fundus photographs for the diagnosis and screening of Alzheimer's disease.

He was awarded the "Higher Education Outstanding Scientific Research Output Award in Natural Sciences (1st Class)" by the Ministry of Education, People's Republic of China, as well as the "Excellent Research Award" and the prestigious "10th Health and Medical Research Fund Anniversary Award - Public Health, Clinical and Health Services" by the Food and Health Bureau of the Hong Kong Special Administrative Region (HKSAR). He was the Chief of Division of Neurology of the Chinese University of Hong Kong (CUHK) from 2016-2022.

He received 7 times Teacher of the Year Award and the Master Teacher Award. The Faculty and University awarded him the most prestigious Faculty Education Award and University Education Award, respectively in 2023.

# Oculopharyngodistal myopathy in Asian and Oceanian region

Chairs：Umapathi N. Thirugnanam
Department of Neurology, at the National Neuroscience Institute, Singapore
Ichizo Nishino
Department of Neuromuscular Research, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry, Japan

≪Objective≫
Oculopharyngodistal myopathy（OPDM）was originally described by Prof. Satoyoshi in 1977, and most cases have been reported in Asia, specifically in Japan, China, Thailand, and Turkey. In 2019, after the identification of causative CGG repeat expansions in the 5' UTR of the LRP12 gene, essentially the same CGG repeat expansions have been found in three other genes. Another subtype of OPDM, known as oculopharyngeal myopathy with leukoencephalopathy（OPML）, is also caused by similar CGG repeat expansions. This symposium aims to summarize the features of each OPDM subtype and discuss the possible mechanisms of the disease.

## S-08-1 Genetics of oculopharyngodistal myopathy

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

Oculopharyngodistal myopathy（OPDM）is an autosomal dominant or sporadic muscular disease characterized by ocular, facial, pharyngeal, and distal predominant weakness. The presence of rimmed vacuoles, in addition to myopathic changes, are the characteristics of the disease. The disease was first described in 1977, and the cause was unknown for a long time. In 2019, an expanded CGG repeats in the 5' UTR of *LRP12* was reported from Japan. Subsequently, expanded CGG or CCG repeats in *GIPC1*, *NOTCH2NLC*, *RILPL1*, and *LOC642361/NUTM2B-AS1* were also found to cause the disease. In addition, some patients with OPDM showing repeat expansions in *NOTCH2NLC* and *LOC642361/NUTM2B-AS1* can show leukoencephalopathy and thus have clinical overlap with neuronal intranuclear inclusion disease（NIID）or fragile X-associated tremor/ataxia syndrome（FXTAS）, which mainly presents with leukoencephalopathy and peripheral neuropathy. The fact suggests that the CGG/CCG repeat expansions form a novel clinical spectrum encompassing leukoencephalopathy to oculopharyngeal-type myopathy. We postulated to refer to the novel clinical spectrum as the FNOP-spectrum disorder after FXTAS, NIID, and OPDM.

【Curriculum Vitae】
Dr. Hiroyuki Ishiura graduated from Faculty of Medicine at the University of Tokyo in 2002. After engaging in clinical training of internal medicine and neurology, he graduated from Graduate School of Medicine, Division of Neuroscience, the University of Tokyo and obtained a Ph.D. degree in 2011 with a thesis paper on genetic analysis of hereditary spastic paraplegia. After he worked as a post-doc with a Research Fellowship on Young Scientists, he became an assistant professor of Department of Neurology at the University of Tokyo Hospital from 2012. He took up a professorship at Department of Neurology, Okayama University in 2022. His research interest is neurogenetics.

## S-08-2 OPDM in Japan and its possible molecular mechanism

○ Nobuyuki Eura[1,2], Ai Yamanaka[1,2], Ayami Ozaki[2], Shinichiro Hayashi[2], Satoru Noguchi[2], Kazuma Sugie[1], Ichizo Nishino[2]

[1] Department of Neurology, Nara Medical University, Japan, [2] Department of Neuromuscular Research, National Center of Neurology and Psychiatry, Japan

Oculopharyngodistal myopathy (OPDM) is an autosomal dominant myopathy characterized clinically by progressive ptosis, ophthalmoplegia, dysphagia and predominantly distal muscle weakness, and pathologically by the presence of rimmed vacuoles and small angular fibers. In Japan, *LRP12* is the most frequent causative gene, followed by *NOTCH2NLC*, *GIPC1* and *LOC642361/NUTM2B-AS1*. To date, the mechanism by which CGG repeat expansion induces OPDM remains unknown. In our effort to elucidate the pathomechanism, we conducted individual single nuclear RNA sequencing (snRNAseq) analyses. We used isolated nuclei from the muscles of six patients with OPDM and two healthy controls. Upon unsupervised clustering, 68,124 nuclei (OPDM 50,790, control 17,334) were identified, containing 11 cell types based on marker genes. Myonuclei were classified into four clusters: slow-fibers, fast-fibers, and two additional clusters with disease-specific transcriptomes. Trajectory analysis revealed that these two clusters originated from different subclusters with fast myofibers via distinct trajectories from each other. To characterize these novel myofibers in muscle pathology, we identified marker genes specifically expressed in each of the two clusters, stained the gene products, and found that these markers are exclusively expressed in extremely atrophic fibers and atrophic fibers sometimes with rimmed vacuoles, respectively. Furthermore, we performed differential gene expression analysis at the midpoint of both trajectories and determined the distinct molecular events that occurred in the two trajectories. Through these analyses, we successfully identified an early pathological marker of the disease expressed in myofibers without any morphological changes. In conclusion, our study characterized the gene expression profiles of OPDM-related myofibers, identifying two distinct molecular events, thus providing novel insights into understanding the molecular pathology of OPDM.

**【Curriculum Vitae】**

Nobuyuki Eura is a clinical neurologist in the Department of Neurology at Nara Medical University. He graduated from Nara Medical University School of Medicine in 2008. After completing his neurology residency at Nara Medical University Hospital, he studied muscle pathology and neuroembryology. He completed a Ph.D. in 2020, establishing a new method of brainstem organoid generation. As a postdoctoral fellowship, he joined Dr. Ichizo Nishino's lab at the National Center of Neurology and Psychiatry (Apr 2021-Mar 2023), where he is working on the diagnosis and molecular pathomechanism of oculopharyngodistal myopathy.

## S-08-3 Oculopharyngodistal myopathy in China and its possible mechanism

○ Zhaoxia Wang

Department of Neurology, Peking University First Hospital, China

Oculopharyngodistal myopathy (OPDM) is a rare adult-onset neuromuscular disease characterized by ocular, facial, pharyngeal, and distal limb muscle weakness. The rimmed vacuoles and intranuclear inclusions in myofibers constitute the pathological hallmark of OPDM. By now, five gene mutations, CGG repeat expansions in the 5' untranslated region (5' UTR) of *LRP12*, *GIPC1*, *NOTCH2NLC*, *RILPL1* and *LOC642361/NUTM2B-AS1*, has been identified as the disease-causing genes in Chinese OPDM patients, and the proportion of each subtype was 3.03%, 42.42%, 14.14%, 14.14% and 2.02% respectively. The genetic cause of the remaining 24.24% of patients are still unclear. Clinically, the five subgroups of OPDM patients showed typical phenotypes with no significant differences in age of onset, disease duration or serum creatine kinase levels. The only differences were that OPDM3 patients showed more frequent high T2 signals in the white matter on brain MRI, and 90% of OPDM4 patients developed distal limb weakness 10-20 years after disease onset. For the pathogenic mechanisms, limited studies have suggested that CGG repeat expansion within the pathogenic range may play a key role in the pathogenesis of OPDM with the gain-of-function mechanism through toxic polyGlycine protein, toxic RNA, or both, while repeat expansion over a threshold limit may cause hypermethylation, leading to the transcriptional silencing of the CGG repeats in the expanded allele, which results in the existence of mild phenotype or asymptomatic carriers.

**【Curriculum Vitae】**

Zhaoxia Wang is a clinical neurologist in the Department of Neurology, Peking University First Hospital. She studied Medicine at Beijing Medical University. Her major research interest is the molecular genetics of and neuromuscular disorders and mitochondrial disorder. she uses different technologies to define disease causing gene. By using the long-read sequencing combined with other genetic test, her team identified the CGG repeat expansions in GIPC1, NOTCH2NLC and RILPL1 as the genetic causes of oculopharyngodistal myopathy. She is also very interested in the development of invasive diagnostic biomarkers of Parkinsonism.

## S-08-4 CGG/CCG repeat expansions in LOC642361/NUTM2B-AS1 in Thai oculopharygodistal myopathy patients

○ Sunsanee Pongpakdee[1], Metha Apiwattanakul[2], Thanes Termglinchan[2], Rawiphan Witoonpanich[3], Ai Yamanaka[4], Shunsuke Funaguma[4], Aritoshi Iida[4], Ichizo Nishino[4]

[1] Neurology, Department of Medicine, Bhumibol Adulyadej Hospital, Thailand, [2] Department of Neurology, Neurological institute of Thailand, Thailand, [3] Neurology, Department of Medicine, Ramathibodi Hospital, Thailand, [4] National Center of Neurology and Psychiatry, Japan

This study characterizes oculopharyngeal myopathy in four Thai patients from three families with CGG/CCG repeat expansion in LOC642361/NUTM2B-AS1.
Methods: Repeat-primed PCR analyzed CGG/CCG repeat size in LOC642361/NUTM2B-AS1 in four Thai patients suspected of oculopharyngodistal myopathy (OPDM). Clinical records were reviewed for clinicopathological features.
Results: All patients exhibited CGG/CCG repeat expansion, primarily manifesting as oculopharyngeal weakness. Patient 1 had mild finger extensor and intrinsic hand muscle weakness and although patient 2 lacked limb weakness, both siblings showed electrophysiological evidence of distal myopathy, indicative of OPDM.
Patient 3, the daughter of an OPDM sibling reported in 2004, lacked limb weakness or leukoencephalopathy on brain MRI. Patient 4, initially misdiagnosed with refractory myasthenia gravis, had generalized muscle weakness.
Discussion: While initially characterized as oculopharyngeal myopathy with leukoencephalopathy (OPML) in a Japanese family, our study suggests a stronger association between CGG/CCG expansion in LOC642361/NUTM2B-AS1 and oculopharyngodistal myopathy (OPDM) rather than OPML. This perspective is reinforced by a recent report of two Chinese OPDM patients with CGG/CCG expansion in LOC642361/NUTM2B-AS1. The variable presence or absence of leukoencephalopathy further supports OPDM as the predominant clinical manifestation linked to CGG/CCG expansion in LOC642361/NUTM2B-AS1.

### 【Curriculum Vitae】

- Medical degree from Chulalongkorn University, later studied Internal medicine board and Neurology board in Thailand.
- Research fellow in Neurogenetic at Department of Molecular Neurosciences, Institute of Neurology, London, UK
- Current position : Head of neurology at Bhumibol Adulyadej hospital, Bangkok, Thailand

## S-08-5 OPDM in Turkey

○ Hacer Durmus

Department of Neurology, Istanbul University, Turkey

**OPDM in Turkey**

Oculopharyngodistal myopathy (OPDM) has been reported as a rare, adult-onset hereditary muscle disease with putative autosomal dominant and autosomal recessive inheritance. Patients with OPDM present with progressive ocular, pharyngeal, and distal limb muscle involvement. We published previously the clinical and genetic findings of 47 patients diagnosed with OPDM from Turkey (Durmus et al, 2009, Neurology). The mean age at onset was around 22 years. Both autosomal dominant and autosomal recessive traits were observed, without any clear difference in clinical phenotype or severity. The most common initial symptom was ptosis, followed by oropharyngeal symptoms and distal weakness, which started after the fifth disease year. Intrafamilial variability of disease phenotype and severity was notable in the largest autosomal dominant family. Atypical presentations, such as absence of limb weakness in long-term follow-up in 9, proximal predominant weakness in 4, and asymmetric ptosis in 3 patients, were observed. Swallowing difficulty was due to oropharyngeal dysphagia with myopathic origin. Serum creatine kinase levels were slightly increased and EMG revealed myopathic pattern with occasional myotonic discharges. Myopathologic findings included rimmed and autophagic vacuoles and chronic myopathic changes. Importantly, a considerable proportion of patients developed respiratory muscle weakness while still ambulant.The patients without weakness had normal thigh muscle imaging, but facial muscle MRI from one of them revealed mild involvement. Zygomatic and nasal muscles were the most severely and earliest involved muscles in face. Earliest and most sever changes were found in semimembranosus, biceps femoris and medial head of gastrocnemius, soleus. Linkage to the genetic loci for all known muscular dystrophies, and for distal and myofibrillar myopathies, was excluded in the largest autosomal dominant and autosomal recessive OPDM families.

### 【Curriculum Vitae】

Neuromuscular Disorders Unit, Department of Neurology, Istanbul Faculty of Medicine, Istanbul, Turkey
Hacer Durmus graduated from the Faculty of Medicine, Hacettepe University, Turkey in 2006. She was a resident in the Department of Neurology between 2006 and 2011. Dr Durmus was a research fellow at Institute of Human Genetics, Newcastle University in 2009.
In 2012, she returned to the Department of Neurology, Istanbul Faculty of Medicine, where she is currently based. Dr Durmus became an Associate Professor in 2015 and a Professor in 2019 at the Istanbul Faculty of Medicine. She is a fellow of the European Board of the Neurology (EAN) and national delegate of EAN since 2023. Dr. Durmus has been moderating the Turkish Neurological Society Neurogenetics Committee since 2021. Dr. Durmus was elected as a Board Member of the Turkish Neurological Society in 2023. Dr. Durmus's interest in neurology focuses on neuromuscular diseases, especially rare genetic disorders. She has worked as a principal investigator in many national and international clinical trials. Dr. Durmus is the author of 98 scientific articles (76 of which are peer-reviewed in PubMed). H-index 19 (Web of science), number of citations (WOS): 1071.

## S-08-6 A CCG expansion in ABCD3 causes oculopharyngodistal myopathy

○ Gina Ravenscroft[1,2], Sarah J. Beecroft[1,2], Stefano G. Facchini[3], Riccardo J. Curro[3], Macarena Cabrera-serrano[2,9], Igor Stevanovski[4], Sanjog Chintalaphani[4], Hasindu Gamaarachchi[4], Ben Weisburd[5], Chiara Folland[1,2], Catriona Mclean[6], Nigel G. Laing[1,2], Tanya Stojkovic[7], Henry Houlden[3], Michael Hanna[3], Ira Deveson[4], Paul Lockhart[10], Phillipa Lamont[9], Michael Fahey[8], Enrico Bugiardini[3], Andrea Cortese[3]

[1] University of Western Australia, Australia, [2] Harry Perkins Institute of Medical Research, Australia, [3] University College London, MRC Centre for Neuromuscular Diseases, UK, [4] Garvan Institute of Medical Research, Australia, [5] Broad Institute of MIT and Harvard, USA, [6] Department of Anatomical Pathology, Alfred Hospital, Australia, [7] Institut de Myologie, France, [8] Monash Children's Hospital, Australia, [9] Royal Perth Hospital, Australia, [10] Murdoch Children's Research Institute, Australia

Oculopharyngodistal myopathy (OPDM) is an inherited myopathy manifesting with a particular combination of ptosis, dysphagia and distal weakness. Pathologically it is characterised by rimmed vacuoles and intranuclear inclusions on muscle biopsy. In recent years GCC・CCG repeat expansion in four different genes have been identified in individuals affected by OPDM in Asian populations. None of these have been identified in affected individuals of non-Asian ancestry.

In this study we describe the identification of CCG expansions in *ABCD3* in affected individuals across eight unrelated OPDM families of European ancestry. In two large Australian OPDM families, using a combination of linkage studies, short-read WGS and targeted ONT sequencing, we identified CCG expansions in the 5'UTR of *ABCD3*. Independently, the *ABCD3* CCG expansion was identified through the 100,000 Genomics England Genome Project in three individuals from two unrelated UK families diagnosed with OPDM. Targeted ONT sequencing confirmed the presence of mono-allelic CCG repeat expansions ranging from 118 to 694 repeats in all tested cases ($n$=19). The expansions were on average 1.9 times longer in affected females than affected males, and children of affected males were ~2.3 times more likely to have the disease than those of affected females, suggesting inheritance of an expanded allele from an affected mother may have reduced penetrance. *ABCD3* transcripts appeared upregulated in skeletal muscle and cells derived from affected OPDM individuals, suggesting a potential role of over-expression of CCG repeat containing *ABCD3* transcript in progressive skeletal muscle degeneration. The study provides further evidence of the role of non-coding repeat expansions in unsolved neuromuscular diseases and strengthens the association between the GCC・CCG repeat motif and a specific pattern of muscle weakness with prominent cranial involvement across different populations.

### 【Curriculum Vitae】

Associate Professor Ravenscroft is the Group Leader of the Rare Disease Genetics and Functional Genomics Group at the Harry Perkins Institute of Medical Research and a Principal Research Fellow at UWA. She is one of Australia's foremost emerging medical research leaders and is the recipient of three consecutive NHMRC Fellowships. She currently holds a prestigious NHMRC Emerging Leadership 2 Fellowship. Her research focuses on the genetics of rare diseases. One particular focus has been neuromuscular diseases ranging from onset in utero to old age.

She has led or contributed to the discovery of >20 novel human disease genes. Discovery and characterisation of myoglobinopathy (Nat Comms) was highlighted as one of the Top 10 Neuromuscular Disease discoveries of 2019 (Margeta, 2020, Free Neuropath). Her research has immediate clinical translation. It provides much needed answers to families affected by devastating early onset genetic diseases. Many of her discoveries have resulted in prenatal or preimplantation genetic diagnosis for subsequent pregnancies helping couples avoid having further affected children.

# 着床前～周産期医療と脳神経内科：如何に我々はあるべきか？

座長：丸山　博文　広島大学大学院医系科学研究科
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≫
遺伝性神経筋疾患や神経変性疾患に対する治療薬の目覚ましい開発が進んで来ており、早期診断・治療に関心が集まっております．この流れの中で一部の疾患は新生児スクリーニングに組み入れられ、発症前診断と治療が開始されました。一方で、生殖医療の技術革新も進み、中でも着床前診断PGT-Mはその適応基準が2022年に緩和されました。遺伝性疾患を抱える家族にPGT-Mなど様々な選択肢を提示することが可能となった昨今、優生思想と誤解されることなく、PGT-Mや生殖医療をどのように考え、適切に活用するかは、脳神経内科医に課せられた重要な使命となっています。本シンポジウムでは脳神経内科、産婦人科（生殖医療）、小児科学、生命倫理、遺伝カウンセリングの専門家に、それぞれの視点から現状と展望について語っていただきます。遺伝性疾患の診断や治療などに関するELSI（倫理的・法的・社会的な課題）についてみんなで考えるきっかけとなることを期待しています。

**後援：小児神経学会**

## S-09-1　脳神経内科医の立場から

○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

重篤な遺伝性疾患を対象とした着床前遺伝学的検査（PGT-M）の適応となる”重篤性”の定義は、2022年1月に日本産科婦人科学会により改定されたPGT-Mに関する見解/細則において、「原則、成人に達する以前に日常生活を強く損なう症状が出現したり、生存が危ぶまれる状況になり、現時点でそれを回避するために有効な治療法がないか、あるいは高度かつ侵襲度の高い治療を行う必要がある状態」と改定された。この改定により”原則”という言葉が追加されたことで、従来の重篤性の基準に該当しない可能性がある症例の申請があった場合には、当該症例の専門学会に対し、医学的判断とPGT-Mを希望する夫婦の立場・背景を含めた判断に基づいたPGT-Mの適応判断に関する意見書Aの作成が求められることとなった。作成された意見書Aは、日本産科婦人科学会に組織されたPGT-Mに関する審査小委員会審議の際に、委員相当の意見として取り扱われる。本学会では、以前は脳神経疾患の着床前診断のあり方に関する検討WGが、現在は遺伝医療に関する課題対策委員会が意見書Aの作成を担当し、理事会審議を経て日本産科婦人科学会に提出される。
2023年12月末時点で計４症例の意見書Aを作成した。作成過程で、医学的判断では、個別の疾患を厳格に判断するためにいくつかの評価項目をまとめ、判断の参考情報とした。また、表現促進現象がおこり得るリピート病の場合、次世代で重症化する可能性の評価をどのように行うべきか議論された。PGT-Mを希望する夫婦の状況を考慮した上での判断では、現在の申請書の書式では個別的な状況を読み取るには情報量に限界があり、承認の是非が判断できない場合があることが危惧された。
今後もPGT-Mを希望する症例の申請は続くことになるが、本学会としては、申請者に寄り添い、その意向を汲むことを最大限尊重するとともに、該当疾患患者および家族の不利益にならないように配慮すべきと考える。本講演では意見書Aの作成過程について紹介し、意見書Aの作成依頼があった4症例の概要の一部を紹介する。意見書Aの作成作業をしながら、このようなPGT-Mに関する議論がなされていたことを、難治性疾患に根治療法が開発された未来の脳神経内科医が笑い話にするような時代を一刻も早く迎えることができるように、われわれは努力をしていかなければならないといつも強く思っている。

**【略歴】**
1991年 3月 北海道大学医学部医学科卒業
2002年 3月 北海道大学大学院修了
2003年10月 北海道大学大学院医学研究科脳科学専攻神経病態学講座神経内科学分野・助手
2005年10月 北海道大学大学院医学研究科脳科学専攻神経病態学講座神経内科学分野・講師
2006年11月 北海道大学大学院医学研究科脳科学専攻神経病態学講座神経内科学分野・助教授
2007年 4月 北海道大学大学院医学研究科脳科学専攻神経病態学講座神経内科学分野・准教授
2008年 4月 北海道大学大学院医学研究科神経病態学講座神経内科学分野・准教授
2011年 7月 北海道大学病院神経内科・診療教授（兼任）
2012年 4月 北海道大学病院臨床遺伝子診療部・部長（兼任）～2022年10月まで
2017年 1月 Houston Methodist Research Institute（Houston, TX USA）Visiting Scientist/Professor
2017年 4月 北海道大学大学院医学研究院神経病態学分野神経内科学教室・准教授
2020年12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・教授
2023年10月 北海道大学病院軽度認知障害センター・部長（兼任）

## S-09-2 生殖・周産期医療の立場から

○佐々木愛子
国立成育医療センター　周産期・母性診療センター産科／遺伝診療センター

脳神経内科領域の疾患に対する着床前/出生前遺伝学的検査を考える場合，多くは胎児の単一遺伝子疾患が対象となるであろう．また，その家系において児のみに新たに(de novo)に発症する疾患を事前に見つけることは困難であるため，通常，家系内に既に発端者がいる症例に考慮されることとなる．
出生前遺伝学的検査には絨毛/羊水検査があり，これらの手技は産婦人科医でなければ実施が困難であることから，昭和63年より日本産科婦人科学会(日産婦)が主体となって「出生前に行われる遺伝学的検査に関する見解(令和5年6月改定)」を発表してきた．また，遺伝医学の関連学会から発表された「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン（令和4年3月改定)」においても，"実施する場合は日本産科婦人科学会の見解等を遵守し"と記載されている．よって，現在まで上記の見解やガイドラインに沿って慎重に協議され限定的に実施されてきた．
しかしながら，昨今の国内外の社会における多様な価値観の受け入れに伴い，女性のセクシュアル・リプロダクティブ・ヘルス/ライツの考え方も広まり，単一遺伝子疾患の病的バリアントを保持する患者カップルが自ら情報を得て着床前/出生前遺伝学的検査を選択する症例も増えてくるようになった．このような時代・社会の変化を受け，出生前遺伝学的検査においては 2021年に厚労省より"出生前検査に関する情報提供を行うべきである"という通達が出されることとなった．
着床前遺伝学的検査においても，1998年の「着床前診断に関する見解」発表後の20年間，"20歳までに死亡に至るか，または寝たきりになるような状態"が対象とされてきたが，2018年の遺伝性腫瘍の病的バリアント保持家系からの症例申請を契機に，今後も従来の判断基準での審査を継続していくのか問われることとなった．その後の審議を経て日産婦より見解改定が行われ，今後は各疾患の治療を主に担当する科の専門医や専門学会の意見も踏まえ，医学的判断のみならず，申請者カップルの生活背景や置かれた立場を考慮した上での判断も加えて総合審議する方針に改定されている．また，このような幅広い領域にかかわる次世代を対象とした遺伝学的検査の適応について，一職能団体である日産婦が担っていることに対する指摘も受け，「生殖倫理について審議・監理・運営する公的プラットフォーム」の設立について国に要望を行っているところである．

**【略歴】**

【学歴】
1999年　岡山大学　医学部医学科卒業
2010年　岡山大学院　医歯薬学総合研究科卒業
【職歴】
1999年　岡山大学産科婦人科学教室入局
2004年　岡山大学病院　産科婦人科　医員/助教
2008年　国立成育医療センター　産科医員
2020年　国立成育医療研究センター　周産期・母性診療センター　産科医長
2022年　国立成育医療研究センター　遺伝診療センター併任
【所属学会】
日本産科婦人科学会，日本周産期・新生児学会，日本生殖医学会，日本生殖免疫学会，日本人類遺伝学会，日本遺伝カウンセリング学会，日本染色体遺伝子検査学会，日本超音波学会，日本産科婦人科遺伝診療学会
【専門医等】
医学博士
産婦人科専門医・指導医(生殖医療に関する遺伝カウンセリング受入れ可能な臨床遺伝専門医)
周産期(母体・胎児)専門医・指導医
臨床遺伝専門医・指導医
超音波学会専門医・指導医
日本産科婦人科学会　臨床倫理監理委員会内　重篤な遺伝性疾患を対象とした着床前遺伝学的検査に関する審査小委員会　副委員長

## S-09-3 着床前～周産期医療：小児神経学の立場から

○齋藤加代子
東京女子医科大学 ゲノム診療科

遺伝性疾患をもつ児を産む可能性のあるカップルには、以下の選択肢がある。1）妊娠して検査を受けず遺伝性疾患をもつ児を受け入れること、2）自然妊娠して出生前診断を受けること、(診断の結果、遺伝性疾患をもつ児を受け入れる場合と中絶する場合がある)、3）妊娠しないこと、4）養子を受け入れること、ここに新たな選択肢として、5）着床前診断（PGT-M）を受けること、が挙げられ、2004年日本初のPGT-MがDuchenne型筋ジストロフィーの児をもつ夫婦においてなされた。以来、日本産科婦人科学会において症例ごとの倫理審査の下に実施され、2022年に改めて体制の整備がなされた。
PGT-Mは特定の遺伝性疾患を有する児の出生を回避することを目的としている。筋ジストロフィー、脊髄性筋萎縮症（SMA）などの診療に携わってきた小児神経科医は重篤な疾患をもつ児の代弁者advocacyの立場にある。一方、遺伝カウンセリングの現場では、遺伝性疾患をもつ児の両親が次の妊娠に関して悩む場面に出あう。産むか、または中絶をするかの葛藤が存在する。親にとっての、この重い悩みと決断を避けることが出来るというPGT-Mのメリットがある反面、出生前診断では、その葛藤のプロセスを経て妊娠を継続し出産を迎え育てる決意に変わることもある。このプロセスはPGT-Mでは生じ得ない。PGT-Mでは「重篤な遺伝性疾患」をもつ、と診断された受精卵は子宮に戻されず、廃棄ないし半永久的に凍結保存される。「重篤な遺伝性疾患」をもつ子ども達との数多くの出会いから、どんな疾患をもって生まれようと、どんなに短命であろうと、精一杯、命を輝かせて生きている子ども達の姿から、彼らの可能性を胚の段階で選別し、廃棄していいのだろうか、そのような権利を我々医療者はもっているのだろうか、という疑問は解けない。
治療により重篤な疾患ではなくなることを目指して、SMAの治療・治験に臨んできた。核酸医薬品、遺伝子治療薬、低分子薬の3種類の治療薬が着実に成果を上げている。遺伝子治療においては生後1か月以内（より早期）の投与により有効性と安全性が高まることが証明されてきた。全国の出生児における公費による新生児マススクリーニング検査が事業としてなされる方向性が決まった。出生前または出生直後に診断し、早期治療により発症を抑える医療が始まりつつある。

**【略歴】**

1976年　東京女子医科大学 卒業
1980年　同 大学院 臨床医学系小児科学修了
1980年　同 小児科 助手
1999年　同 小児科 講師、助教授を経て、教授
2001年　同 大学院先端生命医科学系専攻遺伝子医学分野 教授
2004年　同 遺伝子医療センター 教授・所長
2016年　同 副学長
2017年　同 名誉教授、遺伝子医療センター（現、ゲノム診療科）特任教授
現在に至る

## S-09-4 神経・筋疾患における着床前検査：法哲学の立場から

○齋藤有紀子
北里大学　医学部附属医学教育研究開発センター医学原論研究部門

**背景となる事実**

日本産科婦人科学会はPGT-M（Preimplantation Genetic Test for Monogenic /Single gene defect）規定[*1]を2022年1月に改訂した。「重篤」の定義を「原則、成人に達する以前に日常生活を強く損なう症状が出現したり、生存が危ぶまれる状況になり、現時点でそれを回避するために有効な治療法がないか、あるいは高度かつ侵襲度の高い治療を行う必要がある状態」としたことで、成人発症の神経・筋疾患患者・保因者・家族にとって、家族形成の手段が広がる可能性が生まれてきた。

[*1]「重篤な遺伝性疾患を対象とした着床前遺伝学的検査」に関する見解

**医師の職業規範と着床前診断**

「私は、患者の健康と幸福（well-being）を第一義とする。患者の自律と尊厳を重んじる。患者を差別しない、患者の秘密を守る‥」など、医師の職業規範[*2]は75年以上その基本軸を変えていない。医療者と社会は都度、「患者の幸福とは」「患者の尊厳を重んじるとは」「患者を差別しないとは」等に心を砕いてルールを策定／改定していく必要がある。着床前診断も例外ではない。

[*2]ジュネーブ宣言

**発症前／保因者検査のインフォームドコンセントのための体制整備**

PGT-Mに関心をもつ当事者の中には、すでに遺伝子検査をしている人／していない人、実際に患者と暮らしている人／いない人、病気について家族と共有している人／していない人などさまざま存在するだろう。遺伝子検査の実施はPGT-Mの前提だが、PGT-Mゆえに不本意に検査を受ける事態は回避されなければならない。挙児の期待に乗じて必要な配慮が疎かになることがないよう、専門家と当事者が協働してあるべき体制を整える必要がある。PGT-Mが自らの存在を脅かすと感じる患者・家族の声も十分に反映される必要がある。

**PGT-M利用者がヒト受精胚研究で胚提供を打診される可能性**

PGT-Mの派生問題にも言及したい。日本では2019年から一定の条件[*3]のもとでヒト胚に対するゲノム編集等が認められている。当初は「生殖補助医療の向上に資するもの」に目的が限られていたが、2021年7月の改正で「遺伝性又は先天性疾患の病態の解明及び治療の方法の開発に資するもの」が加わった。PGT-Mの利用者は、自分たちが使う予定のない胚（疾患胚・保因胚等）の研究提供を打診される可能性がある。患者・家族に起こり得る問題として心に留めておく必要がある。

[*3]ヒト受精胚に遺伝情報改変技術等を用いる研究に関する倫理指針

**【略歴】**

明治大学法学部法律学科卒業
明治大学大学院法学研究科公法学専攻修了（法哲学）
北里大学医学部医学原論研究部門　専任講師
2005 年から現職
共著等（本報告関連）
・着床前診断におけるインフォームド・コンセントと人権,厚生省精神・神経疾患研究委託費による研究報告集,1996
・受精卵の着床前遺伝子診断の社会倫理的問題点,助産婦雑誌50 (8),1996
・着床前遺伝子診断の実施根拠をめぐって,厚生省精神・神経疾患研究委託費による研究報告集,1997
・神経筋難病患者の自己決定とQOL,看護管理8 (4),1998
・受精卵の着床前遺伝子診断に関する倫理的・心理社会的問題の検討（2）：専門家と市民の見解の相違について,厚生省精神・神経疾患委託費研究報告書,1999
・女性・胎児・障害者の対立を越えて：出生前検査をめぐる「関係」を読み解く,助産婦雑誌53 (5),1999
・遺伝子検査：子どもの場合（3）日本で策定された遺伝子検査に関するガイドラインおよびコンセントフォームの紹介・検討を通して,年報医事法学15,2000
・母体保護法とわたしたち,明石書店,2002
・出生前・着床前検査と小児内分泌疾患：ヒト受精胚に関する２つの倫理指針改定と併せて、第55回日本小児内分泌学会学術集会,2022.11

## S-09-5 成人期に発症する神経疾患の遺伝カウンセリング —次世代への遺伝を考慮しているクライエントに対して

○張　　香理
東京大学医学部附属病院ゲノム診療部

ゲノム診療部には、遺伝性神経疾患を発症する可能性のあるクライエントが遺伝学的検査（発症前診断）を検討するために来談する。そのなかには将来の妊娠・出産に備え、自身が血縁者と同じ神経疾患の病的遺伝子バリアントを引き継いでいるかを知ったうえで挙児計画をしたいというケースも少なくない。このようなクライエントに対しては、発症前診断の結果が陽性だった場合の次世代への遺伝を回避するための選択肢として出生前診断（胎児の遺伝学的検査）のほか、近年は着床前診断（受精卵の遺伝学的検査）について情報提供をしているが、成人発症の神経疾患に対する検査の実施は、国内の現状では限定的であることを伝えている。

ただし今後、状況の変化とともに着床前診断の対象となる遺伝性神経疾患が広がれば、このようなクライエントが発症前診断を実施する可能性は高くなることが予想される。またクライエントが発症前診断を実施するためには、発症している血縁者の遺伝子情報が必要になることから、これまで検査を受けなかった発症者が遺伝学的検査（確定診断）について脳神経内科の主治医に相談することも考えられる。

認定遺伝カウンセラーは、臨床遺伝専門医とともに遺伝医療に関わるスタッフの一人として遺伝性神経疾患の発症者やその血縁者、パートナーへの支援を行っている。それぞれの立場の方に対し、必要に応じて正確な遺伝医学的情報を提供したり、遺伝学的検査を含めた選択肢の提示とそれを選択した場合の将来を共に想定したり、話し合ったりすることを通して、より良い人生を送るための自己決定を行えるよう支援している。発症前診断の目的の一つとして着床前診断を検討しているクライエントへの遺伝カウンセリングで留意したいのは、クライエント以外のパートナーや発症者、家族らがその神経疾患をどのように捉えているのかはそれぞれの経験や考え方、価値観によって異なるかもしれないということである。またクライエントや発症者が遺伝学的検査を受ける際は、それが誰かからの圧力ではなく自律的な意思によるものであることを評価する必要がある。そもそも発症前診断を希望する場合は、挙児計画とは別のところでクライエントや家族に影響することはないかということについて検討することも重要である。これらのことを十分に話し合える遺伝カウンセリングの提供体制を国内で充実させていくことも今後の課題だろう。

**【略歴】**

【最終学歴】
2013年　お茶の水女子大学大学院人間文化創成科学研究科ライフサイエンス専攻博士後期課程遺伝カウンセリング講座単位取得退学
【資格】
2008年　認定遺伝カウンセラー
【職歴】
2009年～2019年　広尾レディスクリニック、愛育病院産婦人科、聖路加国際病院遺伝診療部
2012年～2016年　埼玉県立小児医療センター遺伝科
2016年～　東大病院神経内科
2020年～　東大病院ゲノム診療部

## 脳死判定・臓器移植における脳神経内科医の役割

座長：園生　雅弘　帝京大学医療技術学部
永山　正雄　国際医療福祉大学大学院医学研究科脳神経内科学

≪ねらい≫
日本の臓器移植は世界と比較すると絶望的な少なさで、その増加は喫緊の国家的課題である。従来脳神経内科医の脳死判定・臓器移植への関与は限定的であったかもしれないが、脳死判定においてキーとなる脳幹反射などの臨床徴候の評価、脳波検査や誘発電位検査の最大のエキスパートは脳神経内科医である。その積極的な関与は日本の臓器移植数の増加に寄与する可能性がある。厚労省や、日本臓器移植ネットワーク（JOT）では臓器移植を増やすための様々な努力を行ってきた。その試みを関係者から紹介する。また神経学会の神経救急セクションでは、脳死判定への脳神経内科医の関わりについてアンケート調査を実施したので､その結果も報告する（本シンポジウムはJOTとの共催企画です）。

**共催：日本臓器移植ネットワーク**

### S-10-1　国内の移植医療推進のための行政の取り組み

○吉川美喜子
厚生労働省健康・生活衛生局難病対策課
移植医療対策推進室

脳死下臓器提供数は令和４年、５年と増加傾向にあるが、一方で我が国初の脳死下臓器提供が行われた平成10年度以降、脳死下・心停止後臓器提供数はおよそ計100-150件前後にとどまり、眼球を含む国内の臓器移植希望登録者数は17,000名以上にのぼる。このような状況を鑑み、国内の医療提供体制をより一層推進するための取組として、法的脳死判定への補助検査の導入、臓器提供施設連携体制構築時業等の拡充と、当該事業における脳死患者の情報を早期に拠点病院等と共有する仕組みを検討しており、脳神経内科医の活躍が大いに期待される。この取組により、救急・集中治療の終末期医療の一環として家族に臓器提供の情報を確実に提供する体制の構築が期待される。また、施設内、地域内で、脳死患者の把握、終末期医療から、臓器摘出・搬送までを円滑に行う取組が望まれており、この体制の構築には移植施設やコーディネーターの協力が重要である。これら行政の取組を概説し、今後の移植医療の展望について言及する。

**【略歴】**
2007年　滋賀医科大学卒
2007年　洛和会音羽病院　初期研修、後期研修
2012年　神戸大学医学部附属病院　腎・血液浄化センター
2020年　関西メディカル病院　腎臓内科
2021年　京都府立医科大学　移植外科
2022年　厚生労働省　健康局　難病対策課　移植医療対策推進室　室長補佐

## S-10-2 臓器提供・移植の現状とJOTの取り組みについて

○大宮かおり、芦刈淳太郎、蔵満　薫、小笠原邦昭
公益社団法人　日本臓器移植ネットワーク

日本臓器移植ネットワークは(以下、「JOT」とする)、死後に臓器を提供したい方と臓器の移植を希望する方の橋渡し、臓器の移植を希望する方の登録業務、移植医療の普及啓発の３つを主な事業として、1995年日本腎臓移植ネットワークとして発足した後、1997年に日本臓器移植ネットワークへ改組され現在に至っている。1997年に施行された臓器移植法は2010年に改正され、以降本人の意思表示がなくとも家族の総意で脳死下での臓器提供が可能となり、15歳未満の小児からの臓器提供も可能となった。法改正後10年以上経過した2023年には臓器提供者数は149名と過去最多となり、脳死下臓器提供は1000例を超えた。

ドナー家族への説明と承諾手続きおよび臓器配分などを担う移植コーディネーター（以下、「Co」とする）は、厚生労働省通知「臓器移植対策事業実施要綱」に基づき、臓器提供事例発生時における連絡調整活動等のあっせん業務を行う者と定められており、2024年1月現在、95名（JOTCo32名、都道府県Co63名）のCoが日夜、全国の臓器提供者情報に対応している。JOTCoの主な業務は、臓器移植法等関連法令に基づき適正なあっせん手続きを実施する「あっせん業務」と、重症終末期の患者家族に対する臓器提供の情報提供と臓器提供に係る意思決定の支援や提供後に継続して行う家族支援を実施する「支援業務」の2つに集約される。また、臓器提供施設の院内体制整備支援として、院内マニュアルの作成やシミュレーション、臓器移植関連講演会や研修会、院内コーディネーターの設置等に対する助言や現地における実施支援も行っている。

臓器提供という患者や家族の意思を成就するためには、臓器提供施設のスタッフをはじめ、移植実施施設･移植検査施設･臓器搬送に関わる機関･行政等多方面との連携が必須となる。各医療機関を俯瞰的に統括する役割の求められるJOTでは、事例数増加に対応するため若手の教育や既存あっせんシステムの効率化等ソフトとハード面双方からの改革が必要であるが、複数事例に対応しつつ現場改革を進めるという作業は困難を極める。働き方改革とは逆行し患者や家族の熱意に応えるべくこれまで各個人の使命感により支えられてきたJOTにおいて、いかにして持続可能なあっせんシステムに再構築していくか、JOTにおける取り組みについて述べる。

**【略歴】**

1992年4月　自治医科大学看護短期大学　看護学科入学
1995年3月　同看護短期大学　卒業
1995年4月　自治医科大学附属大宮医療センター（現自治医科大学附属さいたま医療センター）就職
　　集中治療部(ICU、CCU、SCU)配属
1999年3月　自治医科大学附属病院　小児科へ異動
2000年1月　社団法人日本臓器移植ネットワーク(1997年に日本臓器移植ネットワークへ改組)入社

現在に至る

## S-10-3 厚生労働省研究班における臓器提供時の課題解決

○横田　裕行
日本体育大学大学院 保健医療学研究科

本邦における脳死下臓器提供数は徐々に増加しているものの、未だ他の先進諸国と比較するとその数は極端に少ない。その理由として、A）脳死とされうる状態になった患者家族に対して、臓器提供に関する情報提供(いわゆる選択肢提示)が十分になされていないこと、B）眼球損傷、頸髄損傷等を有する場合は、脳幹反射が評価できず、またECMO装着下では無呼吸の確認方法が不明であるため、これらの場合は現在の法的脳死判定基準では脳死判定ができないことが一因であると指摘されている。これらを課題を解決するため、厚生労働省研究班は１）家族の意思決定の支援をする新たな職種として入院時重症患者対応メディエーターの育成、２)地域医療施設間における連携体制構築、３)社会への啓発活動、さらにB）の解決のために４）上記のような病態で現在の脳死判定基準では脳死判定ができない場合の対応を検討した。１）に関しては令和５年度末で約900名の講習会受講者に対して修了書を授与し、２）ではモデル地区を設けて、5類型施設間における情報共有や支援体制の構築を行った。さらに、法的脳死判定のための転院搬送を可能とする体制を提案した。３）では学校教育や社会、および医療者への啓発を行った。４）では脳死判定のゴールドスタンダードと言われる脳血流停止を画像診断上確認できれば、脳幹反射が評価できない場合であっても脳死判定が可能であることを示した。さらに、ECMO装着例で現在の無呼吸テストの方法では自発呼吸消失の評価ができない場合でも、無呼吸の評価が可能となる手法を検討し、報告した。これらの検討の結果、４）のような病態であっても、現在の法的脳死判定項目を可能な限り行うことを前提として、脳死の判定が可能であると結論した。脳血流の停止を評価する方法として5類型施設を対象とした調査でCTAが最も適切とされ、次いでCTA＋CTP、MRAであったが、高磁場で行うMRAでは実際の検査は困難であると考えられた。ECMO装着下での無呼吸の確認は、Sweep gas流量を低く調整する ことで自発呼吸の消失の確認が可能であることを示した。これらの研究結果から、厚労省は2024年にガイドラインの一部改正を行い、脳幹反射が評価できない症例やECMO装着下においても法的脳死判定が可能である通知を関係学会や関係組織に発出し、その結果として臓器提供数の増加が期待されている。

**【略歴】**

1980年 3月　日本医科大学医学部卒業
1980年 6月　日本医科大学脳神経外科
1985年 3月　日本医科大学大学院修了(脳神経外科)
1994年 1月　日本医科大学助教授(救急医学)、同千葉北総病院救命救急部部長
2000年 4月　日本医科大学多摩永山病院救命救急センター副センター長
2000年11月　米国ベイラー医科大学脳神経外科　留学
2007年 4月　日本医科大学医学部教授(救急医学)
2008年 4月　日本医科大学主任教授(救急医学)、同附属病院高度救命救急センター長
2017年 2月　一般社団法人日本救急医学会代表理事
2020年 4月　日本体育大学大学院研究科長・教授、日本医科大学名誉教授
2020年 7月　一般財団法人日本救急医療財団理事長
2020年 7月　東京都救急医療対策協議会会長
2021年 3月　東京都循環器病対策推進協議会会長
2021年11月　東京都メディカルコントロール協議会会長

賞罰
2023年10月　日本医師会優功賞
2022年 9月　厚生労働大臣表彰(救急医療功労者)
2000年 3月　消防行政特別功労章受賞
2019年 9月　救急医療関係功労者等知事賞(東京都)追伸　官職
2013年 9月　総務大臣表彰
1993年 3月　東京都医師会医学研究賞受賞

## S-10-4 脳神経内科医の脳死判定・臓器移植に関する意識調査アンケート結果

○園生　雅弘[1,2]、畑中　裕己[2]、薬師寺祐介[3]、日本神経学会神経救急セクション[4]

[1]帝京大学医療技術学部視能矯正学科、
[2]帝京大学医学部脳神経内科学講座、
[3]関西医科大学神経内科学講座、[4]日本神経学会

日本の臓器移植は世界と比較すると絶望的な少なさで、その増加は喫緊の国家的課題となっている。従来脳神経内科医の脳死判定・臓器移植への関与は限定的であったかもしれないが、脳死判定においてキーとなる脳幹反射などの臨床徴候の評価、脳波検査や誘発電位検査の最大のエキスパートは脳神経内科医であり、その積極的な関与は日本の臓器移植数の増加に寄与する可能性がある。このような事情を踏まえ、日本神経学会の神経救急セクションでは、2023年11月に、脳死判定への脳神経内科医の関わりに関するアンケート調査を実施した。日本神経学会の教育施設・准教育施設を対象としてメールにてアンケートを依頼、結果はGoogle formにて回収した。対象の753施設のうち、230施設から回答を得た（回収率34.5%）。以下にその結果を示す。
法的脳死判定の判定医を脳神経内科医が務めたことがある施設が39%、それ以外の形で脳死判定に関わったことのある施設が17%で、脳神経内科医が脳死判定に全く関与したことがない施設が44%あった。法的脳死判定の判定医として関与した部分は、脳波の判定（97%）、臨床徴候の判定（94%）、無呼吸テストの判定（75%）、ABRの判定（67%）などの順に多く、臨床徴候と並んで神経生理検査の判定において脳神経内科医の役割が期待されていることがわかる。脳死判定に関与したことがない理由としては、施設で法的脳死判定自体行われていないという回答が75%と大半を占めていた。脳神経内科医が法的脳死判定に関わるべきかという質問に対しては、現在関わっており関わるべきと思う53%、現在は関わっていないが関わるべきと思う24%、関わるべきと思うがマンパワー的に手が回らない19%と大半は肯定的反応で、関わるべきとは思わないという回答は4%のみで、脳死判定を行うこと自体は脳神経内科医の業務のうちであるとほとんどの脳神経内科医が考えていることが明らかとなった。施設の脳死判定委員会等の責任者の診療科別では最も多いのが脳神経外科（32%）だが、脳神経内科はそれに次ぐ19%であった。以上、脳神経内科医は脳死判定において一定の役割を占めており、主導的立場にある施設も見られる。脳神経内科医が日本の脳死・臓器移植の現状を知りその改善策について理解することは、日本の脳死臓器移植を増やすことに貢献することが期待される。

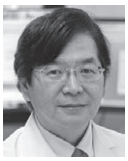
**【略歴】**

1982年　東京大学医学部卒業
1984年　東京大学医学部脳研神経内科入局
1991年　スウェーデンウプサラ大学Erik Stålberg教授の元に留学
1992年　帝京大学医学部神経内科講師
2011年　同主任教授
2015年　神経筋電気診断センター長（兼任）
2016年　帝京大学医学研究科長（兼任）
2023年　帝京大学医療技術学部視能矯正学科教授
2023年　同医学部脳神経内科学講座客員教授（兼任）
2023年　同医学部名誉教授

研究領域：神経症候学（機能性神経障害、MMT、筋節）、神経筋電気診断学（針筋電図、単線維筋電図、神経伝導検査、体性感覚誘発電位、定量表面筋電図）、ALS、頚椎症性筋萎縮症、真の神経性胸郭出口症候群、手根管症候群

学会活動：
日本神経学会　専門医、監事、専門医制度運営委員会委員長、神経内科基本領域化推進対策本部本部長代理、神経救急セクションチーフ
日本臨床神経生理学会　専門医（筋電図・神経伝導分野、脳波分野）、監事、専門制度委員会エグゼクティブアドバイザー
日本末梢神経学会　前理事
日本神経救急学会　理事
日本脊髄機能診断学会　理事
"Muscle and Nerve", "Clinical Neurophysiology Practice", "Clinical Neurophysiology" Editorial Board

## S-10-5 脳死判定における脳波の役割について：国際的趨勢と新しい技術的アプローチ



○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

我が国では、脳死の判定指針及び判定基準が１９８５年に制定され、脳死は「全脳死と規定され、脳幹を含む全脳の不可逆的機能喪失」と定義され、脳死は臓器移植の場合のみ適応される市の定義となった。この時点で、脳死判定の医療行為は、同時に法的行為とみなされ、厳密なガイドラインに則り施行されてきた。
平成１１年の臓器移植法の改定で、「１５歳以下の除外基準」が撤廃され、平成２２年の法的脳死判定マニュアルの改正により、脳死判定時のECI（電気的大脳無活動）記録が、紙媒体記録からデジタル記録媒体が法的に可能となり、デジタル脳波時代の脳波記録に対応できる制度設計となった。
１）脳死判定における脳波の役割の歴史的経緯
米国臨床神経生理学会（ACNS）による、脳死疑いにおける脳波記録のための最低限の技術基準（１９８６）が提唱され、我が国を含め長く汎用されてきた。１９６０年代後半の米国での2650例の検討（深昏睡で、ECIを満たす状態）では、３例のみ脳機能の回復を認め、３例全てが大量の中枢神経作用の薬物中毒であった。1980年にNIHモノグラフとして発表、１９８１年に米国大統領委員会の脳死診断基準とされた。大規模前向き研究でその信頼性は高く、特に重要視なのは、「記録感度を７mV/mmから２mV/mmに変更し、２mV以上の脳波活動を認めない」ことであり、大脳皮質の神経細胞のEPSP（興奮性シナプス後電位）が、適切な技術水準を守った脳波において、脳波計の内部雑音を超える脳由来の電位として記録されないことを担保した。その後、神経学的診察所見、脳幹聴性誘発電位（BAEP）などにより、ECIの脳波検査の施行率は徐々に低下した。
２）脳死判定における脳波の世界的現状と今後
現在ECIの脳波検査が法律的に必須とされている国は日本、韓国、イタリアなど極めて少ない。多くは任意とされ、必要に応じて、施行されている。２０２０年のJAMAにはThe World Brain Death Projectにより、ECIの脳波検査は、必須でないと提唱された。
わが国では文化的歴史的議論の末心臓死だけでなく。全脳死が導入されたが、その受け入れは容易ではなかった。現在デジタル頭皮脳波でHFO（高頻度律動）という臨床で既に確立された新手法を併用し、ECIを確実に診断することが、むしろ疑念を積極的に払拭し日本で臓器移植を促進する一助となることが期待される。

**【略歴】**

「学歴・職歴」
1985年　佐賀医科大学医学部卒業
1985年　佐賀医科大学医学部附属病院研修医（内科）
1988年　佐賀医科大学附属病院医員（内科／神経筋部門）
1989年　米国オハイオ州クリーブランドクリニック財団病院（神経内科／てんかん・臨床神経生理学部門）
1991年　京都大学医学部　脳病態生理学講座　助手
2000年　京都大学医学研究科　臨床神経学　助手に転籍
2001年　同上　講師
2007年　同上　准教授
2013年　京都大学医学研究科　てんかん・運動異常生理学講座　教授
2018年　京都大学医学部附属病院　てんかん診療支援センター長
現在に至る

「学会等」
日本てんかん学会：理事長（2017-2021），副理事長、評議員など、
日本神経学会：代議員、診療向上委員会、生涯教育小委員会、てんかん治療ガイドライン作成委員会、フェローシップワーキンググループ委員、など
日本臨床神経生理学会：理事、評議員、脳波セミナー・アドバンスコース委員会（委員長）
日本神経治療学会：評議員
日本内科学会
国際抗てんかん連盟（ILAE）：Executive committee member（2017-2021），Chair of ILAE-Asia,Oceania（2017-2021）
アメリカ臨床神経生理学会（ACNS）：評議員、プログラム委員会、国際委員会など

## S-10-6 岡山大学病院で臓器提供がなぜ多いのか？

○山下　　徹
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 脳神経内科学

2010年7月17日に改正臓器移植法が施行され、本人の臓器提供の意思が不明な場合であっても家族の承諾があれば臓器提供ができるようになった。その後、次第に脳死下臓器提供数は増加傾向にあるものの、移植希望者数には到底及ばないのが現状である。

一方、岡山大学病院では直近3年間で17例（全国総数 274例）と比較的多くの脳死下臓器提供を行ってきている。そこで今回は当院で臓器提供に関して行ってきた取り組みの再検討を行った。その結果、以下5点の重要性を確認した。①徹底した救命医療の実践 ②病院のバックアップ体制がしっかりしており、脳死判定を担う脳神経内科など各科との連携がスムーズ ③多職種カンファレンスを活用できている ④終末期医療を患者家族に寄り添って行う体制 ⑤集中治療管理で長時間、安定した状態で過ごすことで、家族が考える時間をつくることができている。

本指定発言では、これまでの当院ならびに当科の取り組みをご紹介し、また今後の課題・問題点に関して議論する機会としたい。

**【略歴】**

【学歴】
2001年 3月　岡山大学医学部医学科卒業
2007年 3月　岡山大学大学院医歯薬学総合研究科博士課程卒業
【職歴】
2001年 4月　岡山大学医学部附属病院神経内科
2002年 5月　国立岡山医療センター内科
2003年 4月　慶應義塾大学医学部生理学教室共同研究員
2006年 4月　岡山大学医学部附属病院神経内科医員
2009年 7月　米国コロンビア大学病理細胞生物学部門博士研究員
2012年 9月　岡山大学病院神経内科助教
2013年 9月　岡山大学病院神経内科講師
2015年 4月　岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 脳神経内科学 講師
2020年11月　岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 脳神経内科学 准教授～現在に至る
【受賞歴】
2010年 2月　岡山医学会賞
2010年 4月　第34回日本心臓財団草野賞
2016年 9月　第6回日本認知症予防学会浦上賞

## 脳梗塞へのブレインハートチーム診療最前線

座長：卜部　貴夫　順天堂大学医学部附属浦安病院 脳神経内科
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≫
脳卒中医療と心臓血管疾患医療は、従来から診断・治療の共通点が多く、また心原性脳塞栓症をはじめ心臓血管疾患が脳梗塞の原因となることも多い。近年では心疾患へのデバイス治療による脳梗塞再発予防戦略も進歩してきたが、脳神経内科医への認知度は必ずしも高くない。ここでは、脳梗塞再発予防としてエビデンスが確立した卵円孔開存閉鎖術、心房細動を有する出血ハイリスク患者に有用な左心耳閉鎖術、脳梗塞再発予防への有効性を国内RCTで検討中である心房細動へのカテーテルアブレーションに関する最新の知見を、エキスパートの演者から分かり易く解説していただく。また大動脈解離患者の神経合併症、脳梗塞合併は、疾患が重篤で脳神経内科医と血管外科医の緊密な連携による診療が不可欠であり、併せて本シンポジウムで採り上げる。

### S-11-1　PFOが関連する脳梗塞の臨床的特徴、ブレインハートチームによる卵円孔開存閉鎖術へのガイダンス

○上野　祐司
山梨大学医学部附属病院

卵円孔開存（PFO）は健常人では17-24%の頻度であるが、脳梗塞患者ではより高頻度に検出される。我々が構築した国内多施設共同レジストリー（CHALLENGE ESUS/CS）では、677症例（68.7±12.8歳; 男性455例）の潜因性脳梗塞において、PFOを含む右左シャントは約48%でみられた。PFOが脳梗塞の発症機序か偶発的に合併しているかを見極める事が肝要である。Large shuntや心房中隔瘤を合併するhigh-risk PFOは、DEFENSE-PFO試験で経皮的PFO閉鎖術の有用性が示されている。CHALLENGE ESUS/CSにおいてhigh-risk PFO は14%で認められ、その臨床的特徴として、男性に多く、高血圧の既往や多発脳梗塞の割合が少ない傾向であった。特に、high-risk PFOが陽性の場合は他の塞栓源を合併する頻度が少なく、潜因性脳梗塞の発症機序である可能性が高いことが考えられる。一方、PFO陽性の場合でも脳梗塞発症寄与度を示すRoPEスコアが6点以下の場合は、左房拡大、BNP高値、左心耳流速低下など他の心原性マーカーが関連していることから、脳梗塞の発症機序としては考えにくい。更に、PFOが関連する脳梗塞は、担癌患者における凝固系亢進、抗リン脂質抗体症候群、自己免疫性疾患などを合併していることから、非常に多彩なメカニズムが存在する。
脳梗塞再発予防における種々のデバイス治療の登場と共に、ブレインハートチームの重要性が認識されてきた。経皮的PFO閉鎖術は本邦でも2019年より開始となった。その適応は、脳卒中専門医、循環器専門医で形成するブレインハートチームにより、脳卒中発症機序を十分に検討する必要性が、経皮的PFO閉鎖術の手引き第2版においてより強調されている。我々は山梨大学附属病院での院内カンファレンスや、近隣の脳神経外科単科病院へもネットワークを拡大し、ブレインハートチームを構築、ESUSの病態解明やPFO閉鎖の適応を検討している。PFO閉鎖術後において、抗血栓療法継続の可否は重要な問題である。本邦における市販後調査500例では、退院時に抗血小板療法で治療されている症例は38.5%（DAPT: 31.3%、SAPT: 7.2%）であった。抗凝固療法で加療された症例は60.9%であり、抗凝固療法と抗血小板療法の併用が39.5%、抗凝固療法単独が21.4%であった。
本講演ではPFOが関与する脳梗塞の特徴、山梨県におけるブレインハートチームの取り組み、術後の抗血栓薬について概説する。

**【略歴】**
（学歴）
平成12年3月　順天堂大学医学部卒業
平成16年4月　順天堂大学院医学研究科神経学講座入学
平成20年3月　順天堂大学院医学研究科神経学講座　博士課程修了
平成20年3月　神経学　博士取得
（職歴）
平成12年4月　順天堂大学附属順天堂医院脳神経内科研修医
平成15年4月　順天堂大学脳神経内科助手
平成16年6月　川崎医科大学神経内科脳卒中部門
平成20年4月　順天堂大学附属順天堂医院脳神経内科助教
平成21年4月　米国ミシガン州ヘンリーフォード病院　客員研究員
平成23年4月　順天堂大学医学部附属浦安病院脳神経内科　助教
平成25年4月　順天堂大学医学部附属浦安病院脳神経内科　准教授
平成26年4月　順天堂大学医学部神経学講座　准教授
令和4年7月　山梨大学大学院総合研究部医学域内科学講座神経内科学教室　教授
令和4年7月　順天堂大学医学部神経学講座　客員教授
現在に至る

資格：日本内科学会総合専門医・指導医、日本神経学会認定専門医・指導医、日本脳卒中学会専門医・指導医

受賞歴：
平成23年度　順天堂大学脳神経内科同窓会 水野賞
平成26年度　第39回日本心臓財団 草野賞
令和3年度　順天堂大学医学部同窓会 学術奨励賞

## S-11-2 左心耳閉鎖術

○河野　浩之、平野　照之
杏林大学医学部 脳卒中医学

非弁膜症性心房細動（NVAF）に起因する心原性脳塞栓症を予防において、経口抗凝固療法（OAC）が第一選択とされる。一方で、OACの問題として出血性合併症増加がある。直接作用型OAC（DOAC）はワルファリンに比較して大出血は少ないが、それでも数%生じるので看過できない。血栓塞栓症リスクスコアにはCHADS$_2$スコアやCHA$_2$DS$_2$-VAScスコア、OAC中の出血リスクスコアとしてHAS-BLEDスコアがある。これらのスコアは多くの因子が重複しており、血栓塞栓症リスクが高い患者は出血リスクも高く、OACの開始や長期継続の判断に悩むことは少なくない。
非薬物療法として左心耳閉鎖術がある（left appendage closure: LAAC）。LAACのメリットは出血を増加させることなく血栓塞栓症を防ぐことにあり、特に長期的な抗凝固療法をおこないにくい患者には利益が大きい。LAACには経皮的LAACと外科的LAACがある。経皮的LAACについて、RCTのメタ解析によるとOAC群に比して経皮的LAAC群で脳出血、全死亡、心血管死、手技非関連出血が少なかったが、脳梗塞、全身塞栓症に有意差はなかった。OAC使用中に脳梗塞を発症した場合、OACの種類を変更しても脳梗塞再発リスクは依然として高い。登録研究ではあるが、OAC使用中の脳梗塞既往がある症例でも、経皮的LAACは脳卒中予防効果があったと報告されている。経皮的LAACは、当初、安全性の懸念があったが、その後、デバイスの改良等より安全性は非常に高くなった。現在、経皮的LAACの対照群をDOACや抗血小板薬または抗血栓薬なしとした複数のRCTや、NVAFを有する脳梗塞またはTIA患者を対象としたOCCLUSION-AF試験、NVAFを有し脳内出血や頭蓋内出血既往がある患者を対象としたSTROKE CLOSE試験、CLEARANCE試験が進行中である。外科的LAACは、NVAFを有し何らかの理由で心臓手術が必要な場合に施行される。これによって脳梗塞または全身塞栓症が減少することが報告されている。NVAF患者の血栓塞栓症予防治療には、薬物療法に非薬物療法の選択肢が加わってくる。ブレインハートチームで協議を行い、患者ごとに治療法を選択していく必要がある。

**【略歴】**

2001年3月　熊本大学医学部卒業
2001年4月　熊本大学病院脳神経内科および関連病院
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　済生会熊本病院脳神経内科医員
2013年4月　水俣市立総合医療センター脳神経内科部長
2014年5月　豪州Newcastle大学脳神経内科リサーチフェロー
2016年4月　熊本大学病院脳神経内科特任助教
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
2024年4月　杏林大学医学部脳卒中医学 准教授、現在に至る
(資格)
日本神経学会神経内科専門医・指導医、日本脳卒中学会専門医・指導医、日本内科学会総合内科専門医・指導医
日本脳神経超音波学会認定超音波検査士、日本血栓止血学会認定医
(その他)
2022年度日本神経学会Excellent Teacher賞受賞
脳卒中治療ガイドライン2021 作成委員会委員
潜因性脳梗塞に対する経皮的卵円孔開存閉鎖術の手引き 作成委員会委員
ヘパリン起因性血小板減少症の診断・治療ガイドライン 作成委員会委員
日本脳卒中学会Stroke Oncologyプロジェクトチーム 座長
日本がんサポーティブケア学会Stroke Oncologyワーキンググループ副WG長

## S-11-3 心房細動を伴う脳梗塞再発予防にカテーテルアブレーションは有効か？

○木村　和美
日本医科大学 脳神経内科

心房細動を伴う脳梗塞の再発率は、大規模臨床試験において抗凝固薬を内服しても年間2%である。リアルワールドでは、8.9%との報告もある。ゆえに、心房細動を伴う脳梗塞の再発予防の手が求められている。現在、心房細動を伴う脳梗塞の再発予防には、抗凝固薬、経皮的左心耳閉鎖術（WATCHIMAN）、左心耳切除術があげられる。我が国では、主に抗凝固薬が用いられており、出血リスクの高い患者には、経皮的左心耳閉鎖術（WATCHIMAN）が行われている。カテーテルアブレーションは、心房細動を洞調律にもどし脳梗塞の発症予防が期待される。心房細動患者における脳梗塞予防には、以前からレートコントロールがよいのか、リズムコントロールがよいのか、議論されている。AFIRM研究においては、心血管イベント発症率はレートコントロール群とリズムコントロール群で差はなく、抗凝固薬投与が大切であることが示された。しかし、サブ解析では、洞調律に維持することが脳梗塞発症を予防することが示された。EAST AFNET 4 Trialでは、心房細動を早期からリズムコントロールすることが、心疾患イベントを抑制することが報告されている。サブ解析では、脳梗塞既往例では、早期からリズムコントロールが、よりイベント抑制効果が高いこと示されている。以上より、リズムコントロールの重要性がクローズアップされている。では、脳梗塞の発症予防に、カテーテルアブレーションが効果があるのであろうか？これまで、多くの後ろ向き研究においては、カテーテルアブレーションの脳梗塞発症予防効果が示されている。しかしながら、ＲＣＴ研究であるCABNA研究では、カテーテルアブレーションの有用性を示すことができなかった。その理由は、再発率が低かったこと、クロスオーバーの患者が多かったことがあげられている。我々の興味ある研究は、カテーテルアブレーションで心房細動を伴う脳梗塞再発が予防できるかである。その仮説が正しいかを実証するために、現在STABLED研究が進行中である。目標症例数の２５０例の登録は終わり、２０２４年の３月には観察期間が終わり、来年、秋には、結果が明らかとなる。非常に楽しみである。

**【略歴】**

昭和61年　熊本大学第一内科入局
昭和63年　国立循環器病センター
　内科脳血管部門レジデント（山口武典グループ）
平成 3年　熊本市立熊本市民病院　神経内科医師
平成 6年　同　脳卒中診療科医長
平成 9年　国立循環器病センター　内科脳血管部門（峰松一夫グループ）
平成12年　メルボルン大学　神経内科　（オーストラリア）
平成14年　国立循環器病センター　内科脳血管部門（峰松一夫グループ）
平成16年4月　川崎医科大学　神経内科　脳卒中部門　助教授
平成18年4月　川崎医科大学　脳卒中医学　教授
平成24年3月　院長補佐
平成25年4月　副院長
平成26年7月1日　日本医科大学　神経内科分野　大学院教授

## S-11-4 どうする！ 大動脈解離関連脳梗塞

○井口　保之
東京慈恵会医科大学 内科学講座 脳神経内科

脳・循環器緊急症に対する初期対応は、病態解明と診断・治療の進歩により大きなパラダイム・シフトを迎えている。なかでも急性大動脈解離（AAD）は、病院前救護、救急部、循環器内科、心臓血管外科、そして脳卒中専門医（脳神経内科および脳神経外科）による集学的かつ迅速な対応が必須である。超急性期脳梗塞に対するrt-PA静注療法の受療頻度が上昇するとともに、大動脈解離関連脳梗塞（Stroke with AAD: SAAD）が注目を集めている。脳卒中疑いで搬送され初療時にAAD併発が不明な症例へrt-PA静注療法を実施した場合、重篤な転帰をたどる。SAADはrt-PA静注療法の適否判断が必要な超急性期脳梗塞例の1%に遭遇し、その看過は許されない。AAD緊急手術が24時間365日対応可能な医療機関と一次脳卒中センター（PSC）・PSCコア施設間で情報共有を進め、医療圏内で脳・循環器緊急症を包括的に診療する体制を整備することが急務である。本セッションではSAADの臨床的特徴、課題と対策について概説し広く討論を展開したい。

**【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　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　同上　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　教授
2020年 4月　同上　脳神経内科　教授（所属名変更）
2022年 4月　金沢大学大学院　医薬保健学総合研究科　客員教授
2023年 4月　昭和大学　医学部　客員教授
現在に至る。

# 脊髄症の診断と治療 Up to Date

座長：安藤　哲朗　亀田総合病院脳神経内科
山野　嘉久　聖マリアンナ医科大学　脳神経内科

≪ねらい≫
脊髄関連疾患はその原因は多様で、ひとたび神経が傷害されると難治性かつ進行性であるため患者のQOLを大きく損なう。そのため脊髄関連疾患は早期診断に基づく適切な治療が大切である。近年、医療技術の進歩により脊髄関連疾患においても診断や治療に関する新たな知見が得られており、これらの最近の進歩について学びたい。

## S-12-1　脊髄疾患の鑑別診断

○安藤　哲朗
亀田メディカルセンター 脳神経内科

【はじめに】
脊椎脊髄疾患は中高年齢者では高頻度の疾患である。特に変形性脊椎症はほんとんどの高齢者が持っており、その中の一部は症候性となる。上下肢の運動感覚障害の鑑別診断では脊椎脊髄疾患が常に問題となる。
【脊椎脊髄疾患と他の部位の疾患の鑑別】
脳疾患、神経叢・末梢神経疾患、神経変性疾患、筋疾患のいずれも脊椎脊髄疾患との鑑別診断が問題となる。頭蓋内疾患でも、大脳高次機能や脳神経に異常を認めない場合には、脊椎脊髄疾患の可能性を鑑別する必要がある。神経叢・末梢神経疾患との鑑別には、髄節を意識して神経症候を捉える必要がある。脊椎脊髄疾患の症候は、脊髄症と神経根症に分けられる。神経根症は当該神経根のレベルに運動感覚障害を起こす。脊髄症は髄節症候と索路症候に分けられる。運動麻痺、感覚障害、腱反射を髄節に注意して診察する必要がある。
【脊椎脊髄の高位診断】
神経症候から障害高位を推定して、その部位のMRI画像を撮影する必要がある。下肢の症状に対して、それは腰椎レベルの病変なのか、もっと上の胸椎レベル病変なのかの判断が重要である。また、本当は別の高位の病変であるのに、無症候性の頸椎症を責任病変と誤認することに注意しなくてはならない。症候とMRI画像とを対比して責任病変高位を判断する必要がある。
【脊椎脊髄疾患の質的診断】
脊椎脊髄疾患では、まず手術適応となり得る緊急性のある圧迫性疾患から鑑別する必要がある。ついで、発症経過から質的診断を考える。突然発症ならば脊髄梗塞や脊髄出血などの血管障害の可能性を考える。急性発症ならば脊髄炎などの可能性を、慢性進行性ならば変性疾患、代謝異常、硬膜動静脈瘻などを考える。可能性を考えられた疾患の診断を示唆あるいは除外するための補助検査を選択する。
【参考文献】
安藤哲朗：炎症性および非炎症性性脊髄症の鑑別診断．臨床神経63：806－812，2023

**【略歴】**

1983年3月　名古屋大学医学1983
1983年4月　名古屋第二赤十字病院にて臨床研修
1989年4月　名古屋大学医学部附属病院神経内科
1998年4月　名古屋第二赤十字病院神経内科部長
2004年4月　愛知県厚生連安城更生病院神経内科部長
2016年4月　愛知県厚生連安城更生病院副院長
2022年4月　亀田総合病院脳神経内科部長

## S-12-2 脊髄関連疾患のゲノム解析

○三橋　里美
聖マリアンナ医科大学　脳神経内科

メンデル遺伝性を示す単一遺伝子疾患にとって、遺伝子の配列解析による疾患責任バリアントの同定が分子診断に有用である。そのためには、患者の臨床症状を詳細に検討し、既報告例との比較などを行いから、候補遺伝子を絞り込み、遺伝子診断に至るプロセスが重要である。しかし、同一遺伝子による遺伝的異質性により、一つの原因遺伝子であっても臨床症状が多彩となることがある。また、記述バイアスにより詳細な臨床症状が記載されていない場合や、稀な疾患の場合には疾患の臨床像がよくわからないという場合もある。また、異なる遺伝子による遺伝的異質性により、同じ臨床像でも、複数の原因遺伝子が想定される場合もある。よって、臨床像から少数の原因遺伝子を絞り込むことが困難であるというケースは、臨床現場では非常に多いことが予想される。このような場合には、網羅的に遺伝子解析をすることが有用である。よって、疾患原因遺伝子パネル解析や、主にコーディング領域の全エクソン解析、さらに近年では全ゲノム解析など、網羅的遺伝子解析が行われるようになってきた。この背景にはDNA塩基配列解析技術の進歩や、実験・計算コストの低下が大きい。本シンポジウムのテーマである脊髄関連疾患についても、この例外ではない。たとえば、遺伝性痙性対麻痺は、進行性の痙性麻痺を特徴とするが、100種類近くの候補遺伝子リストから責任バリアントを絞り込む必要がある。さらに新生変異、浸透率が低い疾患、潜性遺伝形式の疾患などにより、家族歴が明らかでない場合もあるため、遺伝性と考えられなかった患者においても、ゲノム解析により単一遺伝子疾患が病因もしくは疾患を修飾していると判明することもありうる。本講演では、脊髄関連疾患に焦点を当て、ゲノム診断の最近の話題を提供する。

**【略歴】**

1977年 奈良県生まれ
2002年 大阪市立大学（現大阪公立大学）医学部卒
2002年 京都大学医学部附属病院研修医
2003年 市立長浜病院内科医
2005年 国立病院機構東埼玉病院神経内科医
2007年 国立精神・神経医療研究センター検査科レジデント
兼 神経研究所疾病研究第一部研究生
2011年 ハーバード大学医学部・ボストン小児病院リサーチフェロー
2013年 獨協医科大学生化学教室助教
2014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一部室長
2016年 東海大学医学部基礎医学系分子生命科学 特定研究員
2017年 横浜市立大学医学部遺伝学教室助教
2020年 東京医科歯科大学難治疾患研究所ゲノム機能多様性分野 准教授
2022年 聖マリアンナ医科大学脳神経内科学　特任教授

専門：神経内科学、分子遺伝学
内科認定医、神経内科専門医
京都大学大学博士課程、医学博士

## S-12-3 脊髄運動ニューロン疾患の診断と治療 Up to Date

○森本　悟
慶應義塾大学医学部生理学教室

これまで治療法の乏しかった筋萎縮性側索硬化症（ALS）、脊髄性筋萎縮症（SMA）、あるいは球脊髄性筋萎縮症（BSMA）を代表とする脊髄運動ニューロン疾患において、輓近の診断や治療に関する進歩は目覚ましいものがある。一つには、血液や髄液といった体液バイオマーカーや機械学習/深層学習を用いたアルゴリズム開発の進歩があり、一つにはSMAに対するヌシネルセンやSOD1-ALSに対するトフェルセンといったアンチセンスオリゴ（ASO）や、SMAに対するオナセムノゲン アベパルボベクなどを用いた遺伝子治療技術の台頭がその要因として挙げられる。最近では孤発性ALSに対して、ALSFRS-Rの低下を緩徐にする疾患修飾薬としてのsodium phenylbutyrate/taurursodiolがカナダや米国で承認され、治療の選択肢が増えたことも記憶に新しい。

また、ヒト人工多能性幹細胞（iPS細胞）モデルを用いた創薬様式も黎明期を迎えている。加えて、創薬の礎となる病態解明についても、ヒトiPS細胞モデルを用いた新たな展開が、希少脊髄運動ニューロン疾患（筋萎縮性側索硬化症/パーキンソン認知症複合（ALS/PDC）や近位筋優位遺伝性運動感覚ニューロパチー（HMSN-P）など）にも広がっている。

本演題では、主としてALSに関する開発段階も含めた昨今の診断・治療法に関するUp to Dateならびに、希少脊髄運動ニューロン疾患に対する治療法開発に資する病態研究の進展について概説する。

**【略歴】**

平成22（2010）年 三重大学医学部医学科卒業
同年（独）東京都健康長寿医療センター 初期臨床研修医
平成24（2012）年 （独）東京都健康長寿医療センター 神経内科 後期研修医
同 高齢者ブレインバンク（村山繁雄部長）研究所協力研究員（現職）
平成25（2013）年 慶應義塾大学医学部生理学教室（岡野栄之教授） 共同研究員
平成27（2015）年 日本学術振興会 特別研究員DC1
平成29（2017）年 日本学術振興会 特別研究員PD
三重大学大学院医学系研究科腫瘍病理学 リサーチアソシエイト（現職）
平成30（2018）年 慶應義塾大学医学部生理学教室（岡野栄之教授） 特任助教
令和 3（2021）年 同　特任講師
令和 5（2023）年 同　助教
令和 5（2023）年 同　専任講師（現職）

## S-12-4 装着型サイボーグHALによる神経・筋疾患と痙性対麻痺に対する機能再生治療

○中島　孝
国立病院機構新潟病院 脳神経内科

運動意図はeffector（効果器）に伝わり随意運動が成り立つ。約100年前、このeffectorは「運動単位（motor unit）」と命名され（Sherrington, 1925）、下位運動ニューロンとその軸索によって接続された複数の筋線維の複合体とされた。（注:unitは測定単位ではなく構成単位を意味する）。脳から脊髄下降路を介して運動単位は制御され、運動現象は自己固有感覚を通して、脳にフィードバックされ、随意運動が成立する。随意運動の障害は運動単位または運動単位制御の病変に基づく。神経筋疾患とは、運動単位病変に基づく疾患として定義され、脊髄性筋萎縮症（SMA）、球脊髄性筋萎縮症（SBMA）、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、シャルコー・マリー・トゥース病（CMT）、遠位型ミオパチー、先天性ミオパチー、封入体筋炎、筋ジストロフィー等が代表的である。また、運動単位制御の障害として、主に胸髄に病変主座をおくHTLV-1関連脊髄症と遺伝性痙性対麻痺を脊髄路病変の典型例と考えた。神経筋疾患における筋力増強訓練では過用症候群が懸念され、今まで、効果と安全性が検証された運動療法はなかった。また、脊髄路障害による歩行障害においても同様だった。中枢神経再生は中枢神経系の傷害実験から否定されてきた（Ramón y Cajal,1928）。一方、人は新生児から動作を学習しながら成長発達し、老化や疾患においても多様な運動学習を一生涯続けられる存在で、条件を整えれば神経可塑性は起こせると考えられ（Hosp et al. 2011）。山海は人と機器を融合する技術であるCybernicsを提唱し、iBF（interactive biofeedback）を起こす装置としてHybrid Assistive Limb（HAL）を発明した。厚労省とAMEDの研究費（2011-2018年）によりHALの臨床試験（医師主導治験治験中島孝）が最初に神経筋疾患に対して、次にHTLV-1関連脊髄症、遺伝性痙性対麻痺に対して実施され安全で有効な運動療法であることを検証し（Nakajima, 2021）、HAL医療用下肢タイプ（Cyberdyne Inc製）は医療保険適用となった。HALの理論的背景、治験結果と関連する臨床情報を紹介する。

**【略歴】**

1983年新潟大学医学部医学科卒業、1991年同大学院（脳研究所）卒業。医学博士。
1987-1989年米国NIMH, NIH Fogarty fellow、1991年～2003年　国立療養所犀潟病院 神経内科・放射線科医長、臨床研究部病態生理研究室長（併任）、2001年～PMDA専門委員，2004年～2017年国立病院機構新潟病院副院長、2017年～同　病院長。2023年～同　神経リハビリテーション研究室長併任。神経内科専門医、認知症専門医、臨床遺伝専門医、内科認定医、日本在宅医療連合学会 特任理事、ヘルスデータサイエンティスト協会　理事、日本脳神経HAL研究会 世話人。主な専門領域：臨床試験デザイン、ヘルスデータサイエンス、臨床評価、難病ケア、緩和ケア、ニューロリハビリテーション。

## S-12-5 免疫性脊髄疾患の診断と治療

○三須　建郎
東北大学病院　脳神経内科

免疫性脊髄疾患において、その病態の多様性からしばしば診断が問題となる。近年、脊髄炎に関連する自己抗体が知られるようになり、診断の一助として有用となった。代表的な脊髄炎としては、多発性硬化症（以下MS）や視神経脊髄炎スペクトラム障害（以下NMOSD）があり、また他の免疫疾患に関連して起こる脊髄炎などがある。特にNMOSDにおいて特徴的な長大な脊髄炎の特徴と、特異的抗体であるアクアポリン4（AQP4）抗体の発見によって、その診断と対処法は飛躍的に進歩した。またMOG抗体関連疾患（MOGAD: Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody associated disorders）は、2023年にようやく国際的診断基準（IPMOGAD基準）が提唱された新しい疾患であり、しばしばMSやNMOSDと臨床症状や画像的特徴が酷似する例も散見され、診断をいかに正しく行う事が出来るかが重要なポイントである。それらの特徴においては、MSであれば卵円状の脳室周囲や皮質直下の多発性病変、NMOSDであれば視床下部や最後野といった特徴的な病変局在等も参考になり、またMOGADであれば半球性ないし皮質限局性の高信号病変や両側視神経炎などの特徴などが参考になり、脊髄炎のみで臨床的特徴を鑑別することはしばしば困難である。近年GFAP抗体関連疾患においても長大な脊髄炎を呈することが知られるなど、もはや自己抗体を調べることなしに診断を確定することは難しい時代となった。
治療においては、急性期はステロイドパルス療法がまず行われ、無効例には血漿交換療法が推奨されるほか、免疫グロブリンによる治療も考慮される。再発予防としては、多発性硬化症では既に8種類の免疫修飾薬が使用可能となり、NMOSDでは従来は副腎皮質ステロイドにアザチオプリンやミコフェノール酸モフェチル、タクロリムスなどの免疫抑制剤を併用する療法が推奨されてきたが、現在は5種類の生物学的製剤が使えるようになり、中でもB細胞標的治療が国際的にも中心的な治療になりつつある。その他の疾患では全般的に副腎皮質ステロイドと免疫抑制剤の併用等が行われていることが多く、エビデンスレベルの高い治療法が待たれる。

**【略歴】**

1997年3月　弘前大学医学部医学科卒業, 1997年4月　東北大学附属病院神経内科研修医
1998年4月　財団法人広南会広南病院神経内科, 1998年9月　山形市立病院済生館神経内科
2003年3月　東北大学大学院医学研究科神経内科学修了
2003年4月　東北大学病院医員、2005年10月 東北大学病院・助手
2007年5月－　東北大学大学院医学系研究科多発性硬化症治療学寄附講座・助教（2010年3月－10月　ウィーン大学　神経免疫学（ラスマン教授）留学）
2017年3月－　東北大学大学院医学系研究科多発性硬化症治療学寄附講座・講師
2019年5月－　東北大学病院脳神経内科・講師

所属学会：日本神経学会、日本内科学会、神経免疫学会、神経病理学会、神経治療学会、神経感染症学会、脳卒中学会

## 孤発性神経疾患のゲノム解明と医療応用

座長：熱田　直樹　愛知医科大学医学部 内科学講座（神経内科）
佐竹　　渉　東京大学大学院医学系研究科 神経内科学教室

≪ねらい≫
ヒトゲノム解読計画から続く一連のゲノム基盤の拡充とゲノム解析手法の進展に伴い，GWAS，全ゲノム解析等のゲノム医科学研究が進展している．本シンポジウムでは，神経疾患のゲノム医科学研究の現状やその成果の臨床応用に関する知見の発表や議論を行いたい．

### S-13-1　多系統萎縮症の治療開発

○三井　　純
東京大学大学院医学系研究科 プレシジョンメディシン神経学講座

【背景】多系統萎縮症（MSA）は，有効な治療法が確立されていない神経変性疾患である．家族内集積性のない孤発性疾患と考えられており，発症に関与する遺伝因子解明は長らく困難であった．私たちは，非常に稀な家族性MSAの発症にCOQ2遺伝子の2アレル変異が関連すること，COQ2遺伝子の1アレル変異が孤発性MSAの発症リスクになること，MSA患者の血中コエンザイムQ10が対照者と比較して低下していることを示した．この結果に基づき，高用量の還元型コエンザイムQ10（ユビキノール）がMSAの進行を抑制するという仮説を立てて開発を行っている．
【方法】高用量ユビキノールの有効性と安全性を探索する第2相試験（UMIN000031771）を13施設共同プラセボ対照二重盲検比較試験として実施した．主要評価項目はUMSARS part 2スコアの0週時点と48週時点の変化量とした．
【結果】MSA患者140人（うちCOQ2遺伝子V393Aキャリアーを21例含む）を組み入れ，139人がランダム化割付（ユビキノール群69人，プラセボ群70人）された．安全性解析集団は131人（ユビキノール投与群63人，プラセボ投与群68人），最大解析対象集団は129人（ユビキノール投与群61人，プラセボ投与群68人）であった．UMSARS part 2スコアの変化量（平均±標準誤差）は，ユビキノール投与群で5.4±0.7，プラセボ投与群で7.1±0.6，両群の平均群間差（95%信頼区間）は-1.7（-3.2～-0.2），p値0.023と，ユビキノール投与群では有意にUMSARS part 2スコアの変化量が小さかった．安全性の評価では，治験薬と関連する可能性がある有害事象の発生者は，ユビキノール群で23.8%，プラセボ群で30.9%．治験薬と関連する可能性がある重篤な有害事象の発生者は，ユビキノール群で3.2%（嘔吐，下痢が1例ずつ），プラセボ群で0.0%であった．死亡はユビキノール群で4例に認めたが，いずれも治験薬との関連はないと判断された．高用量ユビキノールは，MSAの運動症状の進行を一定程度抑制して，安全に服用できる可能性がある．
【考察】孤発性神経疾患に対するゲノム研究の進歩に伴い，発症に関与する遺伝因子が解明され，druggableな標的分子に対する疾患修飾治療の開発が進められている．当初期待されていたほど治療開発は容易ではないかもしれないが，様々な孤発性神経変性疾患で実用化が進んでおり，複数の疾患修飾治療が実用化されれば，臨床的に意義のある進行抑制が達成できると期待している．

**【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
2002年　三井記念病院　内科
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
2006～2010年　東京大学大学院医学系研究科大学院生
2010～2017年　東京大学医学部附属病院　神経内科　特任助教
2017～2022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
2022年　東京大学医学部附属病院　神経内科　特任研究員
2022年～　東京大学大学院医学系研究科　プレシジョンメディシン神経学講座　特任准教授

## S-13-2 ALSの臨床像、ゲノムと治療開発の展望

○熱田　直樹[1]、中村　亮一[1]、
藤内　玄規[2]、道勇　　学[1]、
祖父江　元[3]
[1]愛知医科大学医学部 内科学講座（神経内科）、
[2]愛知医科大学 ALS 治療研究開発部門、[3]愛知医科大学

筋萎縮性側索硬化症（ALS）は代表的な神経難病であるが、近年ALSの病態関連遺伝子が数多く同定され、病態解明と治療法開発の重要な手がかりとなっている。*SOD1*遺伝子変異例に対する核酸医薬の開発が進んでいるように、標的遺伝子を定めることができれば、画期的なdisease-modifying therapyを開発できる可能性が広がっている。

ALS患者の5～10％は単一遺伝子の変異が原因と考えられているが、その他の多くは孤発性であり、多因子疾患であると想定されている。孤発性ALS患者剖検例の大部分ではTDP-43病理が認められ、病態において共通の部分が多くあると考えられているが、臨床像は多彩であり、発症部位、進展様式、予後などは個別の患者で大きく異なる。例えば発症年齢が高くなるほど、球麻痺で発症する患者の割合が高くなり、発症年齢が低くなるほど上肢筋力低下で発症する割合が高くなることが示されており、高齢で発症する患者と若年で発症する患者では、背景病態が一部異なる可能性がある。従って孤発性ALS患者の治療開発にあたり、多様性の克服と疾患モデルの構築が課題となる。

我が国のALS患者大規模レジストリJaCALSにおいては、2400例以上のALS患者登録があり、多様な臨床像の解析を行ってきた。さらにSNPアレイを用いたゲノムワイド関連解析により、孤発性ALSの発症、進行、予後に関わる遺伝子多型を明らかにしてきた。これらの解析により、孤発性ALSの発症のみでなく臨床像に対してもゲノムの影響があることが明らかとなっている。ゲノム背景は個別の患者における病態の多様性と関連していると考えられ、治療薬等への反応とも関連することが想定される。

ALSにおいては我が国の複数の研究機関において、患者iPS細胞から作製した運動ニューロンが正常対照とは異なる表現型を示し、薬剤のスクリーニングに使える可能性が示されている。JaCALSにおいては登録患者の大部分で不死化リンパ球が保存されており、それらからiPS細胞パネルを構築しており、臨床、ゲノム、細胞の組み合わせにより、孤発性ALSの多様性を克服し、創薬につなげる可能性が拓かれている。その展望について論じる。

**【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
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～ 愛知医科大学神経内科　特命准教授
令和 5年 4月～ 愛知医科大学神経内科　准教授

【所属学会】日本神経学会（筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン作成委員）、日本内科学会、日本神経治療学会（評議員）、日本脳卒中学会、日本難病医療ネットワーク学会（評議員）

## S-13-3 パーキンソン病のゲノムとファーマコゲノミクス

○佐竹　　渉、戸田　達史
東京大学大学院医学系研究科 脳神経内科学教室

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。孤発性PDの遺伝素因を見出すべくゲノムワイド関連解析（GWAS）や、複数のGWASを合算し解析したメタGWASが盛んに行われ、複数のリスク遺伝子の発見や、PDの分子病態として、ミトコンドリア機能不全、ライソゾーム、エンドサイトーシス、免疫系に関与する遺伝子群の重要性が認識されている。また、ゲノム情報の臨床応用として我々は、GWASデータと薬剤データベースを用い、細胞モデル、動物モデルでの実験を合わせ、抗メラノーマ薬dabrafenibが孤発性PDの疾患修飾薬になりえることを見出した。また、抗PD薬ゾニサミドの薬効に関するGWASを行い、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、レスポンダー遺伝子型保因者は、非保因者と比較してオフ時間の7分の1の減少を示した。さらに全トランスクリプトーム解析を行い、ゾニサミド薬効有無群に分け比較することにより、ゾニサミドの薬効作用点として、グルタミン酸作動性シナプスやインスリン様成長因子に関連するgene ontologyの重症性を見出すなど、創薬や、薬剤副作用・薬効を予測するといった、ファーマコゲノミクスの開発も重要である。

**【略歴】**

大阪大学医学部を2000 年に卒業後、大阪大学医学部附属病院および関西労災病院にて勤務。パーキンソン病の遺伝背景解明のテーマで、大阪大学大学院医学系研究科博士課程を卒業し、医学博士号を取得。大阪大学および神戸大学研究員をへて、2011 年神戸大学助教、2019年東京大学神経内科講師、2020年より東京大学神経内科准教授となり、現在にいたる。
（資格）神経内科専門医、認知症専門医、臨床遺伝専門医、総合内科専門医
（受賞歴）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-13-4 脳血管障害の大規模ゲノム解析

○鎌谷洋一郎
東京大学大学院新領域創成科学研究科

ゲノムワイド関連解析（GWAS）は世界中の研究グループの共同研究として大規模に行われるようになり、多数の感受性バリアントが発見され、引き続くポストGWAS解析の結果、疾患発症予測や病態推論、創薬などに役立つ可能性が以前よりも高くなってきている。
International Stroke Genetics Consortiumはコモンな脳血管障害のゲノム解析を行うことを目的とする国際コンソーシアムで、脳卒中や脳動脈瘤のゲノム解析に多数のグループが参加している。本講演ではその最近の成果を紹介する。
脳卒中は病因が不均質であることもり当初GWASが結果を出しづらい疾患の一つであったが、病型にこだらわず大規模な統合解析を行うという方法論によって感受性遺伝子の発見は可能であることが示された。これらのGWAS結果を活かしたメンデルランダム化解析などにより、創薬やバイオマーカーのターゲットを見出す解析が続いている。今後はまた当初の懸念に戻り、病型ごとの脳卒中患者についてサンプルサイズを増やした上で、より精密な関連遺伝子の探索が行われていくと思われる。
脳動脈瘤については、もしゲノム解析による脳動脈瘤発症や破裂の予測ができるなら健康増進に大きな貢献が起きると期待される。脳血管障害や冠動脈疾患等の動脈硬化性疾患では、その疾患のGWASに、高血圧や脂質異常症などのリスク因子GWASを統計学的に統合することによるmetaGRSアプローチが有効であることが示されている。しかし現状の脳動脈瘤GWAS結果に基づく遺伝的リスクスコアの予測性能は、未だ臨床的に不十分である。こちらについても部位や大きさなどの情報をより精密に取り扱うゲノム解析が必要となってくるかもしれない。

**【略歴】**

2002年3月　千葉大学医学部医学科卒
2002年5月-　千葉大学医学部附属病院　研修医
2003年4月-　国保旭中央病院　研修医
2005年4月-　松戸市立病院　研修医
2006-2009年　東京大学大学院新領域創成科学研究科博士課程
2009-2013年　フランス・ヒト遺伝子多型研究センター（CEPH）研究員、2012年より上級研究員
2013-2019年　理化学研究所　統合生命医科学研究センター統計解析研究チーム　上級研究員、2015年4月より同チームリーダー
2017-2019年　京都大学大学院医学研究科准教授を兼任
2019年6月-　東京大学大学院新領域創成科学研究科　教授

遺伝統計学とゲノム医学を専門とし、多因子疾患のゲノム解析ならびに国際共同研究に携わってきた。また、2018年3月までバイオバンク・ジャパンの遺伝統計解析責任者、2019年6月からは運営委員。現在は、ポリジェニック・スコア、オミックス統合解析やレアバリアント解析に引き続き興味がある。

# Treatment of Parkinson's disease in the era of 100 years of life

Chairs：Roongroj Bhidayasiri
Chulalongkorn Centre of Excellence for Parkinson's Disease and Related Disorders, Thailand／The Academy of Sciences, The Royal Society of Thailand
Masahiro Nomoto
Saiseikai Imabari Hospital, Neurology & Clinical Research Center, Japan

≪Objective≫
According to national studies, the number of PD patients is highest in 80-84 years. However, it is difficult to diagnose PD in people with age over 80. Elder people have many complications such as CVD or narrow spinal canal causing difficulties on walking. The diagnosis criteria requires to exclude other disorders to causing parkinsonism. There are few data on treatment of PD patients with age over 80. Scintigraphies such as MIBG, DaTSPECT and MRI study are applied to diagnose PD, which let us exclude other disorders. We are in era of 100 years of life. In this symposium we will show how to diagnose PD over 80 years old, how to improve prognosis of elder PD patients and how to keep QOL better upto age of 100 years.

**後援：パーキンソン病・運動障害疾患学会**

## S-14-1 Percentage, Clinical characteristics of Parkinson's disease with the onset of 80 or above

○ Masahiro Nomoto
Saiseikai Imabari Hospital, Neurology & Clinical Research Center, Japan

We have many clinical data on Parkinson's disease, however, previous studies often excluded individuals in the elderly such as aged 80 or above because of complications. Therefore, we studied clinical characteristics of Parkinson's disease with the onset of aged 80 or above. Parkinson's disease cases treated between January 2018 and December 2022 at our hospital were studied. The diagnostic criteria used were based on the Movement Disorder Society's criteria, but additional imaging techniques such as CT, MRI, DATSPECT, and MIBG scintigrams were utilized to account for coexisting vascular disorders and other complications. Results: The number of PD patients were 479 cases. The most common ages of onset were between 75 and 79 years old, followed by 80 to 84 years old. There were 88 cases (18.4%) of onset in individuals aged 80 or above. In this age group, the severity of impairment at the time of diagnosis was classified using the Hoehn and Yahr scale as follows: 9 cases were classified as stage 2, 38 cases as stage 3, 33 cases as stage 4, and 8 cases as stage 5, with an average stage of 3.5. The reasons for seeking medical treatments varied and included tremors, bradykinesia, walking difficulties, and often complicated with spinal stenosis, fractures, cancers or intestinal obstruction. The duration from onset to seeking medical consultation was approximately 1 year for tremor cases but exceeded 3 years for bradykinesia cases. Despite a longer duration for diagnosis due to complications and the severities of symptoms, the response to treatment was evident. The disease progression was faster and the prognosis was influenced by the comorbidities.

【Curriculum Vitae】
1984 British Council Scholar at King's College Hospital
1986 Director of Medicine, National Center for Minamata Disease, Ministry of the Environment
1988 Lecturer at Kagoshima University (3rd Internal Medicine)
1990 Reader at Kagoshima University (Pharmacology)
2001 Professor at Ehime University (Neurology and Clinical Pharmacology)
2018 Director of Medicine & Welfare Center and Neurology, Clinical Research Center at Saiseikai Imabari Hospital
Academic Activities and Roles: Japanese Society of Internal Medicine (Editorial Committee member, Chairman of Shikoku Regional Conference), Japanese Society of Neurology (Representative of Chugoku-Shikoku Branch 2015-2016, Committee for Medical Training Facilities), Movement Disorders Society of Japan (President 2013-2015), Movement Disorders Society (Membership Committee, Liaison Committee), Japanese Society of Clinical Pharmacology (Director of Finance, Conference Chaiman 2014), Japanese Society of Pharmacoepidemiology (Conference Chairman 2014)

## S-14-2 Longevity in Parkinson's disease: An Insight from Parkinson Centenarians

○ Roongroj Bhidayasiri[1,2]

[1] Chulalongkorn Centre of Excellence for Parkinson's Disease and Related Disorders, Thailand, [2] The Academy of Sciences, The Royal Society of Thailand, Thailand

Parkinson's disease (PD) is a debilitating condition that affects millions of people worldwide. It's a chronic neurodegenerative disorder that leads to the loss of dopaminergic neurons in the brain, causing motor and non-motor symptoms. Unfortunately, PD is generally associated with a reduced life expectancy. However, there is a group of individuals with PD who have achieved remarkable longevity - the Parkinson centenarians. These individuals have lived well into their hundreds, and they offer a unique opportunity to study the factors that contribute to successful ageing in PD.

In an upcoming lecture, we will delve into the secrets of Parkinson's centenarians and explore the key factors that contribute to their longevity. We will examine genetic predispositions, lifestyle choices, comorbidities, disease-related complications, and psychosocial aspects. By studying these exceptional individuals, we can gain valuable insights into the factors that promote successful ageing in PD.

Personalised approaches to improve longevity and quality of life in individuals with PD are within reach. By understanding and harnessing the factors that contribute to Parkinson's centenarians' longevity, we can develop personalised interventions that promote healthy ageing and improve the quality of life for all individuals with PD. Further research is necessary to understand the intricate mechanisms that underlie exceptional longevity in PD fully. However, with time, we can revolutionise our understanding and management of this complex neurodegenerative disorder.

【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 the Royal College of Physicians of Ireland in 2010. His research interests are in data science and technology-based objective assessment, with several of the devices he has co-developed with his team adopted for clinical use, such as laser-guided walking stick, nocturnal monitoring device, tremor's gloves, and anti-choking mug. He serves as the Specialty Chief Editor for the section Neurotechnology in Frontiers in Neurology and Associate Editor of the Journal of Parkinson's Disease. He has published four international textbooks; with the most recent Handbook of Digital Technologies in Movement Disorders, published by Academic Press. He has authored over 230 peer-reviewed publications and has filed 17 patent and petty-patent applications on algorithms, wearable sensors and assistive devices.

He served as a chair of the Asian-Oceanian section of the International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS-AOS) between 2019-2021 and is currently an international executive committee member of the MDS.

## S-14-3 Treatment to maintain quality of life of patients in the late-stage Parkinson's disease

○ Tomoko Oeda

Clinical Research Center, Department of Neurology, NHO Utano National Hospital, Japan

Patients in the late-stage Parkinson's disease (PD) cope with multi-faceted problems, such as severe motor impairment, non-motor symptoms, and psychological distress. Although the life prognosis of patients with PD improved considerably with the development of anti-Parkinson medication and nursing care recently, the quality of life (QOL) in the late stage remains extremely low. It is reported that PD incidents have been increasing worldwide. Longevity of individuals is supposed to be a cause for such. Globally, Japan is the eminent longevity country, having easy access to the medical resources for most individuals. Subsequently, the number of the patients in the late-stage PD will continuously increase in Japan. Scientific evidences and strategies to maintain the QOL of patients in the late-stage PD should be determined immediately. Here, I will show the long-term retrospective cohort data of patients with PD in our hospital and discuss about several problems, such as dysphagia and malnutrition, that are directly related to death. Moreover, I will review some hints on maintaining the QOL of patients in the late-stage PD from previous reports.

【Curriculum Vitae】

Dr. Tomoko Oeda was received her MD degree from Osaka City University, Osaka, Japan in 1993. She went on to complete general medical training, specialist neurology training in Kyoto University Hospital, Takeda Hospital and Kurashiki Central Hospital. She obtained Ph.D. in 2003 after laboratory work on amyotrophic lateral sclerosis at Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan. She started her carrier as a clinical neurologist in NHO Utano National Hospital in 2001, and she is currently Director of Clinical Research Center in there since 2016. She has subspeciality clinical and research interests in the field of Parkinson disease and related degenerative disorders.

## S-14-4 Supporting programs to prevent falls and fractures in elderly PD patients

○ Ikuko Aiba
Department of Neurology, NHO Higashinagoya National Hospital, Japan

Parkinson's disease (PD) is known to increase with age, and is expected to increase rapidly in Japan, where the aging rate is highest in the world. Elderly patients with PD include PD with long disease duration with younger onset and those with elderly onset. They are known to have a high frequency of falls. Falls in PD are associated with motor symptoms, non-motor symptoms, and motor complications, as well as a variety of age related diseases. Fall prevention could be a disease-modifying treatment for PD, as serious injuries from falls such as fractures are known to decrease mobility.

To prevent falls in elderly patients with PD, it is necessary to assess the risk of falls in each patient and to intervene in a multifaceted manner. Physicians, nurses, physical therapists, occupational therapists, pharmacists, and dietitians should be involved in fall prevention from their respective standpoints.

In this symposium, I would like to introduce specific intervention methods based on actual cases of falls and injuries.

【Curriculum Vitae】

Dr. Ikuko Aiba obtained her medical degree in 1987 and received her Ph.D. in 1997 from Nagoya University School of Medicine, Nagoya, Japan. After working as an intern and staff physician at Kasugai City Hospital, she transferred to the Department of Neurology, Nagoya University School of Medicine. Since 1994, she has been working at National Hospital Organization Higashinagoya National Hospital.

Her primary research interests include the clinicopathological study of atypical parkinsonism and multidisciplinary care especially in terms of fall prevention in patients with Parkinson's disease and other parkinsonian disorders. She organized a multidisciplinary team for fall prevention in 2002 and continues to disseminate fall prevention tips by mail magazine, booklet, YouTube, etc. In 2011 and 2013, she received the Fall Prevention Award from the Society of Fall Prevention Medicine. In 2015, she received the JSFP Best Paper Award.

# How to become a successful female academic neurologist

Chairs：Lorraine Kalia
University of Tronto, Canada
Ryosuke Takahashi
Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan

≪Objective≫
Although the number of female neurologists are increasing in Japan, relatively few female neurologists have faculty positions in academic institutions. Taking advantage of AOCN2024, I would like to invite mid-career successful female neurologists from abroad and have an excellent opportunity for discsussion with Japanese and foreign female neurologists.

## S-15-1 Perspectives of gender balance in the World Federation of neurology

○ Wolfgang Grisold
President World Federation of Neurology, UK

The WFN promotes and supports gender and diversity and has established a Gender and Diversity Sub-Committee. As a Federation of societies, the nomination and election of delegates for election is open and is reviewed by a Nominations Committee. Based on applications and eligibility, the Nominations Committee makes proposals which are officially endorsed by the WFN. In addition, up to 30 days before the election, any person from a member society supported by 5 countries may also stand for nomination.
The WFN Trustees are elected and have the opportunity to compensate for low regional and gender representation with two co-opted Trustee positions. Currently, the two co-opted Trustees are both female and represent regions that were not elected.
The plenary presentations at World Congress of Neurology 2023 had a gender distribution of lecturers of 7 women and 3 men (regions: USA and Canada 4, Europe 3, Asia 2, Australasia 1, Africa 1). There is the need and willingness to increase the number of women in committees, subcommittees (currently 46/131= 35%) and congress speakers (currently 90/269= 34%). The gender composition of committee members before 2022, has an increase from 10% to 35%.
This retrospective statistic shows that the WFN is aware of gender issues and implementation and has been working on it over the past 2 years. A World Bank publicationstated that the proportion of seats held by women in national parliaments is 31% in high income countries and 24% in low income countries (https://data.worldbank.org/indicator/SG.GEN.PARL.ZS?locations=XD-XP-XM), which makes our present present achievements comparable.
There is a strong tendency for high-income countries to have a clear female dominance in employment (USA 65:35 %) (https://www.zippia.com/neurologist-jobs/demographics/), and there are a number of items that are referred to as the 'gender gap', which has different contents and needs in the regions.
Edited with DeepL (https://www.deepl.com/write#en/)

### 【Curriculum Vitae】

World Federation of Neurology

Professor Wolfgang Grisold is a specialist in neurology and psychiatry. In neurology he has a background in neuropathology and neurophysiology. His special interests are general neurology, neuro-oncology, neuromuscular diseases, education and patient-related issues such as pain, palliative care and advocacy. He is involved in education and was the initiator of the UEMS European Board Examination in Neurology.

He has experience in hospital practice, research and private practice. He has participated in EU projects on paraneoplastic syndromes. His scientific focus is on the effects of cancer on the peripheral nervous system, especially peripheral neurotoxicity and direct effects of cancer.

He works in an interprofessional setting in the diagnosis and treatment of mononeuropathies, including imaging (ultrasound), electrophysiology and plastic and reconstructive surgery. He has authored and edited 30 books and his pubmed count is currently 281.

He has organised international neurological congresses, as the European Neuroncology Association Congress (EANO, 2006), the World Congress of Neurology 2013, in Vienna, and the ICNMD in Vienna in 2018.
He has been a trustee of the WFN since 2009 and served as Secretary General from 2014-2021. He is the president of the WFN since 2022.

## S-15-2 Taking the road less traveled: the career path of a female clinician-scientist in Canada

○ Lorraine V. Kalia
University of Toronto, Canada

Clinician-scientists in neurology are neurologists who care for patients, teach the next generation of neurologists and neuroscientists, and pursue research to better understand, diagnose, and treat neurological diseases. Clinician-scientists and their contributions to research are critical for driving health care innovation. Yet, the proportion of clinician-scientists in North America is declining. The objective of this talk is to provide an overview of the career paths to becoming a clinician-scientist in neurology. The challenges and rewards of a career as an academic neurologist will be discussed from the perspective of a female clinician-scientist in Canada.

【Curriculum Vitae】

Dr. Lorraine Kalia is a clinician-scientist at the University of Toronto in Toronto, Canada. Her clinical practice and research program focus on Parkinson's disease and related neurodegenerative disorders. She received her initial training in the MD/PhD program and the adult neurology residency program at the University of Toronto. She conducted a postdoctoral research fellowship at Massachusetts General Hospital and then a movement disorders fellowship at Toronto Western Hospital. Currently, she is an associate professor in the Division of Neurology at the University of Toronto and a senior scientist in the Krembil Research Institute at University Health Network. She is also a staff neurologist in the Movement Disorders Clinic at Toronto Western Hospital. She holds the Wolfond-Krembil Chair in Parkinson's Disease Research and leads a research program aimed at understanding the key molecular mechanisms responsible for neurodegeneration to identify much needed disease-modifying therapies for Parkinson's disease.

## S-15-3 Career Path of a Female Academic Neurologist in Malaysia

○ Ai Huey Tan
Division of Neurology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, University of Malaya, Malaysia

Serving as an academic neurologist in a busy tertiary university hospital in Malaysia, I have a joyous career pursuing scientific discoveries and teaching excellence, while giving my best in making a difference in patient care, as well as the local and global community. In this talk, I will be sharing my growth journey in training to become an academic neurologist and movement disorder specialist. I will be reflecting on the many lessons I have learned, the people especially the female academic neurologists who have inspired me, and the opportunities I am grateful for in this career.

【Curriculum Vitae】

Dr. Ai Huey Tan is an Associate Professor and Consultant Neurologist at the University of Malaya, with a subspecialisation in Parkinson's disease and Movement Disorders. She was conferred a fellowship from the Royal College of Physicians, Edinburgh in 2019. Besides pursuing a doctoral degree in exploring the role of gut infection and microbiome in Parkinson's disease, her research interests include genetics and biomarker discoveries, characterization of rare movement disorders as well as the geriatric and care perspectives in neurodegenerative diseases.

Dr Tan has served in the Malaysian Movement Disorder Council since 2013 (currently as the Honorary Secretary) and helped co-authored the National Consensus Guidelines for the treatment of Parkinson's disease. In 2018, she was elected as the first female President of the Malaysian Society of Neurosciences, the professional body that represents Malaysian clinicians and scientists in the neurology/neuroscience field. She was also the Past Treasurer of the ASEAN Neurological Association (ASNA). At the International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS), she currently chairs the Communications Oversight Committee, and serves as a member of the Asian-Oceanian Section Executive Committee and the Evidence-Based Medicine Committee. She is the current Section Editor for the Parkinsonism and Related Disorders Journal.

## S-15-4 Developing career path in academia; what I learned in Japan and the US

○ Noriko Isobe
Department of Neurology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Japan

Irrespective of gender, seeking own career is a legitimate light. However, if you have never seen anyone who takes the career path that you dream of, it can happen that you will underestimate the rate to achieve the career. In other words, if there is a role model, it will help you to imagine the desired career stage and the required steps to get there more vividly.
In my talk, I would like to introduce my personal experience as an example that struck me a lot and influenced my career development; about my senior mentors and colleagues who are active in both research and clinics as well as enjoying their lives, and the workshops and lectures for job hunting and negotiation which I took during my postdoc period.
Learning tips for career development could be one of the crucial aims to attend congresses, in addition to building own network with the attendees. Please feel free to join the symposium and increase the useful knowledge and tools to develop your own career as you want!

### 【Curriculum Vitae】

**Education**
04/2010 Ph. D., Kyushu University, Japan (Prof. Dr. Kira, Department of Neurology)
03/2003 M. D., Kyushu University, Japan

**Professional Experience**

| | |
|---|---|
| 04/2022-present | Director,<br>Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University |
| 04/2021-present | Professor and Chairperson,<br>Department of Neurology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University |
| 04/2020-03/2021 | Research Associate Professor,<br>Department of Neurology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University |
| 04/2017-03/2020 | Associate Professor,<br>Department of Neurological Therapeutics, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University |
| 10/2016-03/2017 | Specialist,<br>Multiple Sclerosis Genetics Group, Department of Neurology, University of California, San Francisco, School of Medicine |
| 10/2010-09/2016 | Postdoctoral Fellow<br>Multiple Sclerosis Genetics Group, Department of Neurology, University of California, San Francisco, School of Medicine |
| 05/2010-09/2010 | Postdoctoral Fellow<br>Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University |
| 04/2007-04/2010 | Medical staff/Postgraduate/Teaching assistant<br>Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University |
| 03/2005-03/2007 | Neurological Resident<br>Saiseikai Fukuoka General Hospital |

**Memberships**
The Japanese Society for Neurology (Councilor)
The Japanese Society for Neuroimmunology (Councilor)
Japanese Society of Neurological Therapeutics (Councilor)
The Japan Stroke Society
The Japanese Society of Internal Medicine (Councilor)
Japan Society for Dementia Research
Japan Society of Neurovegetative Research
The Japanese Society of Medical Networking for Intractable Diseases
Japan Society for Intractable Diseases Medical Network (Councilor)
The Japanese Society of Clinical Immunology

## S-15-5 Beyond Gender: Comprehensive Reform in Japanese Medical Research

○ Sonoko Misawa
Department of Neurology, Chiba University Graduate School of Medicine, Japan

In Japanese medical academia, a striking homogeneity among leadership is prevalent. A survey conducted in June 2021 revealed that all deans of medical schools and hospital directors are male, holding doctoral degrees, predominantly in basic experimental medicine.
The deeply ingrained traditional gender roles in Japan have unevenly burdened women with domestic responsibilities, limiting their opportunities for research and advancement in academia. In addition, the lack of diversity in leadership roles further exacerbates the issue, leading to a dearth of mentorship and sponsorship for female researchers and exposing them to unconscious biases.
However, the nature of our challenges has been drastically changing: The challenges extend beyond female empowerment. In October 2023, a correspondence from Keio University published in The Lancet highlighted a concerning decline in research strength within Japanese medical academia. This was followed by subsequent articles in Nature and Science. Key factors identified include reduced budgets due to the national university corporation system and increased clinical hours at university hospitals. In addition, the culture of long working hours in academia, a byproduct of its homogeneity, also seems to play a significant role. Researchers have often undertaken societal contributions with minimal compensation, and the evolving demands in medicine, along with increased compliance procedures, have further diminished available research time.
With the onset of work-style reforms in 2024 and shifting values among the younger generation towards work-life balance and family involvement, research time is anticipated to face further constraints.
To cultivate globally competitive researchers, irrespective of gender, a swift and critical reassessment of the academic environment is essential.

### 【Curriculum Vitae】

**Position:** Associate professor of Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Japan
**Professional Experience:**
April 2006 to November 2008, Postdoctoral Fellow, Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Chiba University
From December 2008, Assistant Professor of Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Chiba University
From July 2014, Lecturer of Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Chiba University
From March 2017, Associate Professor of Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Japan
**Research field:** Clinical neurophysiology, peripheral neuropathy
**Awards:** Brazier Award, ICCN 2006; Young investigator award, ICCN 2010…etc.

# 日本集中治療医学会共同シンポジウム 急性期神経疾患の終末期医療・緩和ケアの進むべき道

座長：黒田　泰弘　香川大学医学部医学系研究科救急災害医学講座
荻野美恵子　国際医療福祉大学市川病院

≪ねらい≫
慢性期疾患では、終末期医療・緩和ケアについての本人の意思を、主治医や家族と時間をかけて共有するAdvance Care Planning（ACP）が行われている。一方で、脳卒中などの急性期神経疾患では、重度意識障害により本人の意思が伺えず、本人の望む終末期医療・緩和ケアの適切に開始されず、患者への不利益となっている場合がある。しかし昨今、集中治療の現場から積極的にACPを開始する「緊急ACP」が急性期医療の一環として取り組まれるようになり、パートナーや家族との綿密な対話により、生命維持治療の中止や臓器移植を含め、本人の意思に沿う終末期医療の提供を目指している。緊急ACPには複数の観点が必要であり、脳神経内科医、脳神経外科医、集中治療医との連携が必要不可欠である。特に臓器移植の場合、脳死判定、生体維持において高度かつ多領域の知識を要する。本発表では、日本集中治療医学会神経集中治療委員会と共同で、急性期神経疾患の終末期医療の在り方について考える。

**共催：日本集中治療医学会**

## S-16-1　脳卒中における終末期医療

○古賀　政利
国立循環器病研究センター 脳血管内科

脳卒中とは脳血管障害による脳急性疾患を示す言葉であるが、単一疾患ではなく虚血性脳血管障害、脳出血、くも膜下出血といった病型により、その病態や経過が異なる。末期がんや慢性疾患とは違い、急性発症後に数時間から数週間で死亡する場合がある一方で、急性期から脱すると死亡する可能性は低下し、生命予後予測は容易ではない。重症脳卒中では意識障害が遷延し、寝たきり状態が長期間にわたって持続することも想定される。終末期とは異なるが、麻痺、嚥下障害、言語障害、高次脳機能障害といった生活の質（QOL）に直結しうる後遺症を抱える場合も多い。以上のような脳卒中の特殊性を考慮したうえで、医療・ケアチームは終末期の対応についての判断・方針決定を支援することが日本脳卒中学会作成の「脳卒中における終末期医療に関するガイドライン」(2018年12月公表)に示されている。脳卒中の終末期は、回復不可能な「全脳機能不全」から遷延性植物状態、脳卒中再発や増悪を繰り返して寝たきりとなり死が間近に迫っている状態まで、幅広い状態を含みうる。脳卒中における終末期のなかで「全脳機能不全」は法的脳死判定マニュアルの「脳死とされうる状態」と同じ状態である。「脳死とされうる状態」と判断する場合は、担当医師は医療・ケアチームの協力を得て、本人の意志または家族らから確認した本人の推定意志を尊重したうえで、本人にとって何が最善であるかをつねに考慮しながら治療方針を決定する。そのなかで、家族らに対して、今後取りうる選択肢のなかで臓器提供の機会があることを示す(いわゆるオプション提示)。臓器提供の説明を希望しない場合は、医療・ケアの変更や中止について家族らの希望の有無を確認する。医療・ケアの変更や中止について希望がある場合には、家族らの同意があれば「全脳機能不全」の確定診断を行うという選択肢があることを説明する。「全脳機能不全」と確定判断された場合には家族らと十分話し合ったうえで、現在行われている医療・ケアの変更や中止を行う。生命維持治療の中止や差し控えについては、各施設の臨床倫理委員会などの審議を経て病院長の承認のもとに行うことが必要である。医療・ケアの変更や中止のいずれも希望しない場合は、担当医師が医療・ケアチームの協力を得て、本人にとって何が最善であるかを考慮して決定した医療・ケアを行う。

**【略歴】**
1994年広島大学医学部卒業。同年九州大学第二内科（現　病態機能内科）入局。1997年国立循環器病センター（現　国立循環器病研究センター）内科脳血管部門レジデント。2002年豪州メルボルンNational Stroke Research Institute臨床研究院。2005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。2007年国立循環器病研究センター脳血管内科医師。2010年同脳卒中集中治療科医長。2018年同脳血管内科部長。2020年関西医科大学脳神経内科学臨床教授併任。専門分野は、脳血管障害学、脳神経画像診断学、脳神経超音波学、脳神経内科学。日本脳卒中学会機関誌「脳卒中」副編集委員長、日本神経学会誌「臨床神経学」編集委員、日本脳神経超音波学会誌「Neurosonology」編集委員、日本動脈硬化学会英文誌「Journal of Athorosclerosis and Thrombosis」編集委員。

## S-16-2 慢性期神経疾患と急性期神経疾患のAdvance care planningの相違点

○荻野美恵子[1,2]
[1]国際医療福祉大学市川病院 脳神経内科、[2]国際医療福祉大学医学部医学教育統括センター・脳神経内科

終末期においては約70%の患者で意思決定が不可能（Silveria, Kim, & Langa, NEJM2010）と報告されているが、日本においてはさらにこの割合は高くなると思われる。日本は世界一速いスピードで高齢化が進んでおり、死亡者数がピークになる2040年には死亡者の83.4％は75歳以上の後期高齢者であることが予測されているからだ。そして死因はがんよりも脳卒中、心疾患、肺炎、老衰などの非がん疾患が多くなることも予測されており、神経内科分野が関わる症例も多くなると思われる。
一方で医療やケアにおいてはますます自律尊重が重要視されており、できるだけ本人の意向にそった判断をするように心がけることが求められている。自分が意思表示できなくなる時に備えて、前もって医療やケアについてどうして欲しいかの心つもりを持った方が良いという考え方から、昨今ではAdvance Care Planning：ACPを行うことが推奨されている。急性期神経疾患と慢性期神経疾患ではこの”Advance”の時期が異なるため、急性期神経疾患ではより、短期間に方針決定をしなければならない状況になる。予測していない事態が生じている場合、たとえ本人自身の意思表明が可能だとしても、前もっての考えを用意できていないなかで意思決定支援を行う難しさがある。慢性期神経疾患においても、認知機能低下など、すでに介入したときにはご本人の意思確認ができない場合や筋萎縮性側索硬化症の気管切開人工呼吸器の選択などのように、どのような人生になるのか、将来像を想像しがたいなかで決定しなければならない難しさもある。
このような難しい状況の時ほど原則に立ち戻って確認することが助けになる。日本には国が出している意思決定に関するガイドラインがいくつかある。その中でも基本となるのが「人生の最終段階における医療・ケアの決定プロセスに関するガイドライン」である。そのほかにも「認知症の人の日常生活・社会生活における意思決定支援ガイドライン」や「身寄りがない人の入院および医療に係る意思決定が困難な人への支援に関するガイドライン」なども参考になる。
ガイドラインの骨子から、本人の意思確認ができないときには、家族等だけに判断を押し付けるのではなく、病前の本人をよく知る家族等と関わる医療・介護者がチームとなり、一緒に本人の推定意思を推定し、最善解を目指す協働意思決定の姿勢が重要である。

**【略歴】**
神経内科専門医＆指導医、内科認定医＆指導医、日本在宅医療連合学会認定専門医、日本プライマリ・ケア学会認定医
1985年　北里大学医学部卒業
1992年～5年　米国コロンビア大学留学
1994年　北里大学医学部大学院修了（医学博士学位取得）
2000年　北里大学医学部神経内科学講師
2005年　東京大学大学院医療倫理人材養成講座（CBEL）修了
2006年～08年3月　東京医科歯科大学大学院医療政策学修士課程卒業（医療政策学修士取得）
2014年12月　北里大学医学部附属新世紀医療開発センター横断的医療領域開発部門包括ケア全人医療学講師
2017年3月　同准教授
2017年4月　国際医療福祉大学医学部医学教育統括センター教授・大学院公衆衛生学教授
2020年8月　同脳神経内科学教授・市川病院神経難病センター長
The international Symposium on ALS/MND Clinical Poster Prize 2013、2020-2021Best doctor
厚労科研「難治性疾患の医療費構造に関する研究」班　主任研究者（平成20年度～平成22年度）
日本神経治療学会、日本在宅医療連合学会、内科系学会社会保険連合、日本エンドオフライフケア学会、日本難病医療ネットワーク学会　理事、日本神経学会、日本神経免疫学会他、評議員、難病情報センター運営委員

## S-16-3 集中治療医からみた急性期神経疾患の終末期医療の特徴

○一二三　亨
聖路加国際病院　救急科

日本集中治療医学会は、2014年に「救急・集中治療における終末期医療に関するガイドライン～3学会からの提言～」を発表した。しかし、DNAR（Do Not Attempt Resuscitation）指示のもとに基本を無視した安易な終末期医療が実践されている、あるいは救命の努力が放棄されているのではないかとの危惧が浮上し、DNARの正しい理解に基づいた実践のため、DNAR指示のあり方についての勧告を2017年に発信した。また日本集中治療医学会臨床倫理委員会が中心となって蘇生不要指示に関する現状・意識の変化と、ガイドラインの使用に関する調査を行い、報告している。調査は2016年と2018年に行われ、2016年の調査に比べて蘇生以外の医療を差し控えると答えた回答者が有意に少なく、特にDNAR勧告を読んだ回答者で、読んでいない回答者に比べて有意に少なかった。一方で，各ガイドラインについての理解は十分でなく、あらためて周知が必要と考えられた。
１つ具体的な例を紹介する。神経領域の集中治療といえるのが心停止蘇生後脳症である。日本における体外循環式心肺蘇生法（ECPR）の後方視的多施設共同研究であるSAVE-J II 試験のデータの二次解析を行った（Naito et al. Critical Care (2023) 27:252）。内科的原因による院外心停止（OHCA）に対してECPRを受けた成人患者を対象として生命維持療法の差し控え/中止（WLST）の決定の詳細を調査した。その結果、1660人のECPR患者を解析し、その30.7％がWLST決定を受けた。WLST決定の数は初日が最も多く、WSLT決定はICU入室から中央値で2日後に行われた。WLST患者は30日生存率が低い（WLST vs. WLSTなし：7.1% vs. 33.8%、p<0.001）のは自明であるが、7%が生存していることは特徴とも言える。これは欧米の治療中止のみの解析と異なる点が大きく、本研究でも治療差し控えが64%を占めている点、また治療差し控えの場合施設間での差が大きいことが挙げられる。
一旦生命維持装置を装着すると治療中止するのがまだまだ困難な現状があると考える。また治療差し控えの場合には一定の基準ではなく施設間で大きく異なることが特徴と言える。

**【略歴】**
学歴：
2002年　徳島大学医学部医学科卒業
2017年　香川大学大学院博士課程卒業

職歴：
2016年　香川大学救急災害医学講座講師
2018年　聖路加国際病院　救急部副医長
2021年　聖路加国際病院　救急部副医長　CCM・HCU室長
2022年　聖路加国際病院　救急部医長　CCM・HCU室長

## S-16-4 急性期神経疾患の終末期医療における神経集中治療医の役割

○野田浩太郎[1,2]
[1] 東京医科歯科大学病院 脳神経内科、
[2] 東京医科歯科大学病院 集中治療科

脳卒中、てんかん重積、脳炎脳症、頭部外傷、心停止後脳症などの急性神経疾患は、急速な重度意識障害を来す中で、本人の終末期医療に対する意思を聴取できない場合があり、患者家族等により代理意思決定がしばしば行われる。しかし、病態・高次脳機能障害の複雑さから、精度の高い予後評価法がなく、しばしば神経学的予後は不透明である。家族らは見通しが立たない中で代理意思決定を強いられ、多大な精神的負担となっている。

近年、集中治療現場における重症病態患者の代理意思決定プロセスが整備され始めてきた。集中治療医が中心となり、Shared decision makingやadvance care planningを介し、家族、多職種間での対話を繰り返すことで、よりよい終末期医療の提供を目指している。一方で急性神経疾患においては、生命予後と神経学的予後が乖離するケースも多く、集中治療医と神経内科医・脳神経外科医との見解が合致せず、代理意思決定プロセスが難渋することも多く経験するところであり、包括的な知識を持ち、診療全体を俯瞰できる存在が求められている。

神経集中治療が盛んな米国では、1980 年代から神経集中治療医が活躍している。Neurology, Neurosurgery, Emergency medicine, Anesthesiology 等の subspecialty と位置付けられ、急性期神経疾患診療の中心的存在である。本邦でも急性神経疾患の終末期医療において神経集中治療医が重要な役割を果たせることは間違いないが、subspecialtyとして十分に認知されておらず、神経集中治療に習熟した医師も少ない。本講演では、神経内科専門医・集中治療専門医の立場から、終末期医療、代理意思決定プロセスにおける神経集中治療医の役割の重要性について議論する。

**【略歴】**

2016年、東京医科歯科大学医学部医学科卒業し、横浜市立みなと赤十字病院にて初期研修を修了した。2018年、東京医科歯科大学脳神経内科入局し、東京医科歯科大学附属病院脳神経内科、都立墨東病院脳神経内科にて神経内科研修した。2020年東京医科歯科大学集中治療科研修を経て、内科専門医、脳神経内科専門医、集中治療専門医を取得した。2021年東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野入学、2021年-2023年、国立循環器病研究センター脳血管内科専門修練医として臨床、研究に従事し、現在も神経集中治療領域の研究を継続している。第64回日本脳循環代謝学会学術集会優秀演題賞、21th Neurocritical Care Society Annual Meeting Travel Grant Award受賞。日本集中治療医学会U35プロジェクト委員会委員長、神経集中治療委員会副委員長を務め、学会活動にも従事している。

## S-16-5 緊急ACPにおける臓器提供：地域ドナーコーディネーターチーム養成コースの開発

○黒田　泰弘
香川大学医学部　救急災害医学講座

日本集中治療医学会は、多職種で患者を支える患者中心の医療、および患者も一緒に疾患・病態に向き合う患者協働の医療の観点から、多くのセミナーを開催している。その中に「救急・集中治療における終末期医療に関するガイドライン」(2014)、「集中治療領域における終末期患者家族のこころのケア指針」(2011) の周知を目的とした終末期患者家族のこころのケア講座、および協働意思決定Shared-Decision-Making (SDM) を学ぶ意思決定支援プロセスセミナー、がある。

ACPでは、医療・ケアチーム等の支援を受け本人が現在の健康状態や今後の生き方、さらに今後受けたい医療・ケアについて考え、将来の心づもりをして家族等と話し合われている。その一環として家族内で臓器提供の話もあると推定される。ただ救命救急～集中治療領域では、ACPをしたことがなく来院時すでに意思疎通できない患者が多く、その時は緊急ACPとして患者の価値観を理解している家族と「明日の意思決定ためのACP」を行う。そして、意識がなくて家族と意思疎通できない状態になった場合に、延命したいのか延命されることは許容出来ないのか、どちらになっているのかは重要となる。

日本集中治療医学会では、臓器提供を見据えた患者管理に加えて患者家族ケアに主眼を置き、

1 終末期医療の選択肢である延命処置の継続、差し控え/不開始、終了、そして臓器提供は、全て中立に提示するものでケアの内容は同じである。

2 方針決定は適切な情報提供と説明を前提に、ACPを尊重しつつ本人にとっての最善を関係者間でよく話し合うSDMが重要となる。

3 医療面談においてBAD NEWS (終末期であること、臓器提供の情報提示)を、家族に伝えるタイミングおよびその情報提供の方法(構造化コミュニケーションモデル) のスキルを磨き、家族の悲嘆感情に配慮しながら面談を行い、患者中心の代理意思決定を支援する。

4 臓器提供の情報提示をした後、家族へ臓器提供の希望の有無を確認するタイミングと方法が重要である。

5 家族の怒り、家族内の意見の相違に対する対応方法をマスターし、結論を急かさず寄り添う忍耐力を養成する。

以上を目的とした地域ドナーコーディネーターチーム養成コースを開発している。このコースが緊急ACPに引き続く臓器提供を踏まえた内容となることが重要と考える。

**【略歴】**

【学歴】
1984年3月　山口大学医学部医学科卒業
1988年3月　山口大学大学院医学研究科博士課程(麻酔学専攻)修了

【職歴】
1988年4月　小倉記念病院医師
1990年6月　グラスゴー大学脳神経外科学教室研究員
1991年7月　山口大学医学部助手(総合治療センター)
1999年8月　徳島大学医学部付属病院集中治療部講師
2000年4月　徳島大学医学部附属病院救急部助教授
2004年3月　香川大学医学部附属病院救命救急センター助教授
2009年1月　香川大学医学部救急災害医学教授

【専門分野・資格】
神経集中治療、
日本集中治療医学会副理事長、専門医、
日本救急医学会理事、指導医、
麻酔科専門医、
日本蘇生協議会　蘇生ガイドライン2025編集委員、
現在、心停止後症候群に対するプラットフォーム試験体制の構築に従事

# 小児－成人移行医療：地域・病院の実情に応じた取り組み

座長：望月　葉子　東京都立北療育医療センター内科・脳神経内科
尾方　克久　国立病院機構東埼玉病院 神経内科

≪ねらい≫
小児疾患の治療向上や社会的支援体制整備により，多くの神経疾患患者が成人を迎えられるようになり，生涯医療を求められる時代を迎えた。2020年7月に発足した日本神経学会小児－成人移行医療対策特別委員会では，小児神経学会からの委員を交えて移行医療推進に取り組んでいる。2022年11月には日本小児科学会から成人移行支援推進の提言が出された。本シンポジウムでは，成人移行支援に関する施策の現状と，拠点病院や地域における取り組みをご紹介いただき，さらなる推進に向けた課題を洞察したい。

**後援：日本小児神経学会**

## S-17-1　小児慢性特定疾病対策における移行期医療支援について

**○中村梨絵子**
厚生労働省健康・生活衛生局 難病対策課

近年、医療の進歩により小児慢性疾患の患者全体の死亡率は減少し､多くの患者の命が救われるようになったことに伴い、治療や合併症への対応が長期化し、思春期、さらには成人期を迎える患者が増加してきた。国及び都道府県等は、小児慢性特定疾病児童等の健全な育成に係る施策の実施に当たり、小児慢性特定疾病児童等が成人後も必要な医療等を切れ目なく受けられるようにするため、成人期の医療機関等の関係機関との情報共有・連携を図るとともに、福祉施設、教育機関等の関係機関と連携した地域における支援の充実により患者の自立を支援することとされている。国は、都道府県における移行期医療支援体制を構築するために、都道府県における小児慢性特定疾病の患者に対する移行期医療支援体制の構築に係るガイドを作成・周知するとともに、都道府県における移行期医療支援センターの設置を支援している。同センターは、都道府県内の医療提供体制を把握し、成人移行に関する相談支援や医療機関間の連絡調整を行うことにより、小児慢性特定疾病患児等が適切な医療を受けられるように支援するとともに、患者自身が疾病についての理解を深め、患者自身の意思で医療を決定するなど､患者の自立を促進することで、移行期医療を総合的に支援することとしている。

**【略歴】**
平成２４年：島根大学医学部卒業
　順天堂大学医学部附属順天堂医院
平成２６年：厚生労働省入省
　厚生労働省大臣官房国際課
平成２７年：厚生労働省医薬局食品安全部基準審査課
平成２９年：厚生労働省老健局老人保健課
平成３０年：環境省環境保健部環境安全課
平成３１年：さいたま市保健衛生局保健部地域医療課
令和　２年：厚生労働省医薬・生活衛生局血液対策課
令和　３年：厚生労働省関東信越厚生局健康福祉部医事課
令和　４年：ハーバード公衆衛生大学院
令和　５年：健康・生活衛生局難病対策課

## S-17-2 成人移行支援の新しい考え方　-私たちはどう取り組んできたか-

○窪田　　満
国立成育医療研究センター 総合診療部

2014年の日本小児科学会の移行期医療に関する提言以降、小児科の各分野で移行期医療の検討が重ねられてきた。その結果、患者への自律・自立支援の重要性が明らかになり、さらに「医療」だけでなく、「健康」「福祉」という広い視点から支援を行う必要性が明確になった。2023年1月、日本小児科学会は、新しい提言「小児期発症慢性疾患を有する患者の成人移行支援を推進するための提言」を公表したところである。

成人移行支援の第一歩は、患者の「ヘルスリテラシーの獲得」である。基本的なヘルスリテラシーは、自分の病気の病名が言えるかというところから始まる。ヘルスリテラシーを身につけることによって、疾患を抱えながら生きていく「大人」になることが何よりも大切である。

一方で、成人診療科への転科の支援も必要である。多臓器にわたる複雑な病態を有している場合、知的障害や自閉症などのために自立が困難な場合、成人診療科に専門となる診療医の受け皿がない場合など、成人診療科への移行が難しいことが多い。小児期発症の神経筋疾患は、先天性であれ後天性であれ、そのすべてに該当することが多い。それでも、患者一人ひとりにとって最も適切な医療は何であるか、どこで誰が診療を担うべきなのか、それらを患者や家族と一緒に真剣に考え、その患者が社会で孤立することなく途切れずに良質な医療を受けられることを目指さなくてはならない。それは小児科の主治医の努力だけで解決できるものではなく、看護師、MSWなどを含む多職種連携が必要であり、何よりも成人医療との連携が重要である。そういった連携を支える仕組みとして、都道府県の移行期医療支援センターは重要な役目を持っている。今後の普及、展開が待たれるところである。また、移行期医療支援センターへのアンケート調査から、成人移行支援への診療報酬の重要性も指摘されている。移行期医療支援センターと診療報酬が両輪となって成人移行支援を支えることが期待されている。

最後に、昨年、日本小児科学会に自律的意思決定が困難な患者の成人移行支援のあり方を検討するワーキンググループが立ち上がり、成人診療科の先生方（特に日本神経学会の先生方）と一緒に検討を始めたところであることを報告する。今後の成果に期待したい。

**【略歴】**

1986年　北海道大学医学部卒業、日本赤十字社医療センター研修医
1988年　北海道大学医学部附属病院および関連病院小児科 医員
1993年　東北大学医学部附属病院病理部 医員
1995年　米国アラバマ大学バーミングハム校免疫生物学センター
1997年　北海道大学医学部附属病院小児科 医員、助手
2006年　手稲渓仁会病院小児科 主任医長
2012年　埼玉県立小児医療センター総合診療科 副部長
2015年　国立成育医療研究センター総合診療部 部長、統括部長
2018年～国立成育医療研究センター総合診療部 統括部長に名称変更。

日本小児科学会理事、日本先天代謝異常学会理事、日本マススクリーニング学会理事

## S-17-3 東京都立北療育医療センターにおける小児期発症神経系疾患患者の成人移行支援の取り組み

○大迫　美穂
東京都立北療育医療センター 脳神経内科

当院利用者の多くに小児期発症疾患があり、院内移行症例の分析では、移行における年齢・体調にあった治療、患者教育、地域医療との協働の重要性が明らかになった。演者は成人診療科の立場だが、実際のところ患者・家族は、成人移行についてどう考えているのか疑問だった。そこで、当院の成人患者に対し移行の経験について調査したところ、大変さはあるが、多くの患者・家族が移行のメリットを感じていた。そして、小児期の将来についての話し合いや疾患教育の経験は少なかったと感じている例が多かった。次に、これらの成人患者における地域医療の役割を明らかにするために、当院利用者の主な居住地域である北・練馬・板橋区医師会・訪問看護ステーション等を対象に調査を行った。この結果、地域の医療従事者は患者の健康管理に関し様々な業務を行っているが、体調悪化時の入院先の確保や、緊急時の方針が決まっていないなどの問題に直面していた。しかし、長期的に患者と関わることができることや、希少疾患の診療経験を積めることなどにやりがいを見出している場合もあった。これらの知見から、当院で2023年4月に多職種の関与する移行外来を開始した。初回診察時には患者本人がどの程度、自分で意思決定可能かどうかを医師が本人や家族と確認し、看護師が成人としての対応方針を説明する。外来では一般的な検査を行い、必要に応じ服薬指導、栄養指導、心理検査等を行う。さらに移行の進捗状況の情報共有目的に、月1回移行外来に関与する職種で移行外来ミーティングを実施している。この情報共有は、成人移行支援に有用となっている。成人移行支援での課題として、成人科医師が小児期発症疾患、特に知的障害や身体障害のある患者の診療に慣れていないことが知られている。当院非常勤医師を対象とした調査では、数回の勤務であっても、障害者施設での勤務経験が医師の障害者医療の認知を向上させることが明らかになった。障害者医療や小児期発症疾患の教育の必要性は海外でも認識され始めている。我々は以前より大学等からの研修を積極的に受け入れており、今後も続けていくつもりである。成人移行支援は、医療・福祉の水準の向上とともに、疾病構造が変化してきたことに対し、医療システムが変化していくことを要求している。さらなる患者教育、医療従事者への障害や小児期発症疾患についての教育の機会の確保、医療の提供方法の変化が必要と考える。

**【略歴】**

【学歴】
2001年3月　京都府立医科大学医学部卒業
2018年3月　東京医科歯科大学　医歯学総合大学院修了　医学博士取得
2021年8月　東京医科歯科大学　Master of Public Health in Global Health Course修了　公衆衛生学修士取得

【職歴】
2001年 5月　京都市立病院　内科系レジデント
2004年 4月　京都府立医科大学　神経内科
2005年 4月　都立神経病院　脳神経内科
2014年 5月　British Columbia大学 Multiple Sclerosis Clinic リサーチアシスタント
2017年10月より現職

【資格】
日本内科学会認定総合内科専門医
日本神経学会専門医・指導医
臨床遺伝専門医

【受賞・助成歴】
2022年　日本神経治療学会論文賞受賞
2023年　笹川保健財団研究助成

## S-17-4 山形県難病診療連携センターによる移行医療支援を含めた難病診療ネットワーク構築の試み

○太田　康之
山形大学医学部内科学 第三講座神経学分野

「難病患者に対する医療等に関する法律」（新難病法）により、各都道府県において難病診療連携拠点病院の設置が求められており、山形県においては、2021年4月に山形大学医学部附属病院が難病診療連携拠点病院に指定された。それに伴い、病院内に「難病診療連携センター」を設置し、山形県内の難病医療および療養の支援体制の構築を進めている。難病診療連携拠点病院の役割は、県内の医療機関および、難病患者の相談窓口である難病相談支援センターからの医療相談を受け、相談内容の解決に向けて、関連する医療機関や難病関連機関、難病患者団体につなげることがある。当院の難病診療連携センターの特徴は、小児科を含む全ての診療科から相談員として一人の担当医が所属していることであり、指定難病から小児慢性特定疾病までの、あらゆる疾病の相談に対応しており、かつ診療科間の連携が取れる体制にしていることである。全国的に小児科から成人科への移行医療がスムーズに行われていないことが問題となっているが、当院の難病診療連携センターには小児科医が所属しており、移行医療に対応できる体制にしている。当院の神経疾患の移行医療は増えてきており、小児神経難病の患者が成人期になって、小児科から脳神経内科の外来に紹介され、移行している。脳神経内科では、患者の病状および療養、社会支援の現状を評価したうえで、成人期医療の方針を定め、当科でのフォローだけではなく、地域の病院へ今後の成人期フォローをお願いすることもある。今後は、複数の臓器の疾病を持つ患者や医療的ケア児に該当する難病患者の移行医療の進め方を検討する必要があり、かかりつけ医と入院可能な総合病院の連携体制構築が課題である。そのうえで、希少疾病である難病は非専門医にはなじみがなく、各難病への理解が不十分であることがあるため、医療者への難病の広報活動が必要である。当院の難病診療連携センターではホームページを立ち上げ、難病に関する情報を簡潔に伝えており、さらに、山形県内の医療者を対象とした難病研修会を年2回開催し、各診療科より様々な難病の診療に関する情報を発信している。今後も、難病の広報活動をつづけながら、移行医療支援を含めた山形県内の難病診療ネットワーク構築を進めていく。

**【略歴】**

2000年3月　岡山大学医学部医学科卒業
2007年3月　岡山大学大学院医歯薬学総合研究科博士課程修了
2010年4月　岡山大学病院神経内科　助教
2010年7月　カナダ　ラバル大学医学部神経科学部門ポスドクフェロー
2015年4月　岡山大学病院神経内科　講師
2020年4月　山形大学大学院医学系研究科内科学第三講座神経学分野　教授
2021年4月　山形大学医学部附属病院難病診療連携センター長　兼務
2023年4月　山形大学医学部副医学部長（教務委員長）　兼務
　　山形大学医学部附属病院　卒後臨床研修センター長　兼務

# Current epidemiology of immune-mediated neuropathies

Chairs：Satoshi Kuwabara
Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Japan
Kenichi Kaida
Dept. of Neurology, Saitama Medical Center, Saitama Medical University, Japan

≪Objective≫
The epidemiology of immune-mediated neuropathies, particularly Guillain-Barre syndrome, has been largely affected by the COVID-19 pandemic, because coronavirus is currently a most major preceding pathogen eliciting Guillain-Barre sundrome. The aim of this symposium is to demonstrate recent topics on epidemiological and pathophysiological features of immune-mediated neuropathies at 2024.

## S-18-1 GBS epidemiology during the COVID-19 pandemic

○ Antonino Uncini
Department of Neurosciences, Imaging and Clinical Sciences, University G. d'Annunzio Chieti-Pescara, Italy

On 5 May 2023 the World Health Organization declared the end of the SARS-CoV-2 public health emergency of international concern started on 30 January 2020. The association between Guillain-Barré syndrome (GBS) and severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) has been highly debated. In this talk I will reappraises, by a meta-analysis approach, the epidemiological data and the features of GBS in SARS-CoV-2 patients showing that in northern Italy the GBS risk was 2.85 increased during the early pandemic with an estimated incidence of 0.13 GBS per 1000 in the SARS-CoV-2 infected population. The recognition of the 'Italian factor' help to reconciles the contrasting results of the epidemiological studies. The slightly reduced GBS risk in other countries and the relatively high frequency of GBS associated with SARS-CoV-2 infection can be explained by the adopted health measures that decreased the circulation of other GBS infective antecedents. Since December 2020 several vaccines against COVID-19, have been approved in many countries rushing an unprecedented planetary vaccination campaign. A meta-analysis till April 19th 2023 showed that adenovirus-vectored vaccines increased by 2.4 times the risk of GBS and that the risk was about seven times higher compared with mRNA-based vaccines. In conclusion the above observations support an association, although weak, between GBS and SARS-CoV-2 infection as well as between GBS and adenovirus vectored vaccines.

【Curriculum Vitae】
Antonino Uncini is full professor of Neurology at the University "G. d'Annunzio" of Chieti-Pescara, Italy. His interest in peripheral neuropathies initiated in the 1980' working in the Peripheral Nerve Laboratory of the Pennsylvania University, directed by Prof. Austin Sumner, and then as assistant professor at the Neurological institute of Columbia University collaborating with prof. Norman Latov. After his return to Italy, prof. Uncini served as Coordinator of the Peripheral Nerve Study Group of the Italian Society of Neurology and as Secretary and President of the Italian Society of Clinical Neurophysiology.
Prof. Uncini has published more than 200 papers, mostly on peripheral neuropathies, and is frequently invited to lecture on this topic worldwide.

## S-18-2 Impact of COVID-19 pandemic on Guillain-Barré syndrome in Japan

○ Tomoki Suichi
Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Japan

Guillain-Barré syndrome (GBS) is an immune-mediated polyradiculoneuropathy that can cause acute flaccid tetraplegia, typically preceded by infectious disease. GBS is generally classified into two subtypes, acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (AIDP) and acute motor axonal neuropathy (AMAN), correspondence with electrophysiological findings. Intravenous immunoglobulin and plasmapheresis are the current standard therapies for GBS; however, the efficacy is insufficient especially in severe cases. Complement inhibitors and immunoglobulin-degrading enzyme are under development and are expected to be established as novel therapies for GBS. Since the worldwide pandemic of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in 2020, the association between GBS and COVID-19 has been debated. Although the causal relationship between GBS and COVID-19 is inconclusive, meta-analysis indicate COVID-19 can cause AIDP. Originally, AIDP is more common in Europe and North America, while AMAN is more common in East Asia. In Japan, *Campylobacter jejuni* is the most common antecedent infectious agent and AMAN is predominant subtype. However, since the pandemic, changes in the antecedent infectious agents and social lifestyle may have affected the epidemiology and clinical features of GBS. To properly manage patients with GBS and promote the development of novel therapies, elucidating the epidemiologic and clinical profiles of GBS in the new era are warranted. A Japanese national survey and a prospective registry study on GBS are being conducted to address those issues.

**【Curriculum Vitae】**

Specially Appointed Assistant professor, Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba, Japan

Education and Professional Experience
2021-Present: Specially Appointed Assistant Professor, Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Chiba University
2020: Postdoctoral Fellow, Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Chiba University
2020: Ph.D. in Graduated School of Medicine, Chiba University
2013: Resident, Department of Neurology, Chiba University
2011: M.D. in School of Medicine, Chiba University

Specialty
Peripheral neuropathy, Neuroimmunology, Neurophysiology

## S-18-3 Clinical and electrophysiological features of CIDP and its variants

○ Norito Kokubun
Department of Neurology, Dokkyo Medical University, Japan

Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) is a heterogeneous syndrome, which includes several clinical variants. Each clinical phenotype is assumed to be associated with individual specific pathophysiology. Typical, Multifocal and distal CIDP are major three subtypes of this condition. Typical CIDP shows equally involved proximal and distal muscle with relatively mild sensory impairment. Such distribution of muscle weakness is similar to that in Guillain-Barre syndrome, which is regarded as an antibody-mediated disease. The pathophysiology of typical CIDP is speculated as a humoral immunity via autoantibodies. Multifocal CIDP shows apparent asymmetric muscle weakness with sensory symptom. Neurophysiological and imaging studies revealed that the characteristics of multifocal CIDP was multifocal demyelinating lesions in the intermediate sites of peripheral nerves. For developing such lesions, the unresolved factors breaking down the blood nerve barrier is assumed. Distal CIDP shows symmetric sensory and motor symptoms in the distal four limbs of length-dependent fashion. There are no reasonable explanations for this symptom that longer nerve fibers are selectively vulnerable for conduction blocks. I would like to discuss the pathophysiology of these phenotypes from the aspects of the clinical, neurophysiological features and response to treatments.

**【Curriculum Vitae】**

Education and Professional Experience
1996 to 1998 Dokkyo Medical University, Resident
1998 to 2012 Dokkyo Medical University, Department of Neurology, Assistant professor
2012 to 2020 Dokkyo Medical University, Department of Neurology, Associate professor
2020 to present Dokkyo Medical University, Department of Neurology, Professor
Qualifications and memberships
The Japanese Society of Neurology - Board-certified Neurologist
The Japanese Society of Clinical Neurophysiology - director
Japanese Peripheral Nerve Society - director
The Japanese Society of Internal Medicine - member
Specialty
Neurophysiology, Peripheral neuropathy, Neuroimmunology

## S-18-4 Association of CIDP and Charcot-Marie-Tooth disease

○ Yu-ichi Noto
Department of Neurology, Graduate School of Medical Science, Kyoto Prefectural University of Medicine, Japan

Demyelinating Charcot-Marie-Tooth disease (CMT) and chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP) have distinct clinical and neurophysiological features. Demyelinating CMT may occur in genetically isolated cases with presentations that phenotypically mimic CIDP. Low sprinting abilities in childhood and unawareness of decreased vibratory sensation in the toes may suggest the diagnosis of CMT. Typically, the course CMT is gradually progressive. Occasionally, CMT patients develop acute or subacute deterioration. In these cases, we need to consider the coexistence of inflammatory neuropathy. Confirmation of a positive response to immune therapy is the only way to recognize superimposed inflammatory neuropathy in CMT.

【Curriculum Vitae】

Professional Training and Employment:
2022-2024 Lecturer, Department of Neurology, Kyoto Prefectural University of Medicine.
2013-2016 2017-2022 Assistant Professor, Department of Neurology, Kyoto Prefectural University of Medicine.
2012-2013 Clinical Lecturer in Neurology, Kyoto Prefectural University of Medicine.
2005-2007 Resident in Neurology, Osaka Railway Hospital and Matsushita Memorial Hospital
2003-2005 Resident in Neurology, Kyoto Prefectural University of Medicine.
Research Experience:
2015-2017 Postdoctoral research fellow, The University of Sydney, Advisor Prof. Matthew Kiernan
2009-2011 Research Fellow, Department of Neurology, Chiba University, Advisor Prof. Satoshi Kuwabara
Education:
2008-2012 Entered Graduate School of Medical Science, Kyoto Prefectural University of Medicine, graduated with Ph.D.

# 病態蛋白に焦点を当てた神経変性疾患の診断・治療へのアプローチ　-Up to Date-

座長：服部　信孝　順天堂大学医学部 神経学講座
小野賢二郎　金沢大学医薬保健研究域医学系 脳神経内科学

≪ねらい≫
アルツハイマー病（Alzheimer's disease：AD）の疾患修飾療法はアミロイドβプロトフィブリルに対する抗体　レカネマブ が本邦で承認され、いよいよ臨床現場目前まで迫ってきたが、近年、タウオパチー、パーキンソン病などのαシヌクレイノパチー、筋萎縮性側索硬化症（ALS）といった神経変性疾患においてもタウ、αシヌクレインやTDP-43といった病態蛋白の産生や凝集の機序、構造と毒性・伝播相関、炎症との関連が明らかになり疾患修飾療法の糸口が見え出している。さらに病態蛋白やその凝集体構造多型に焦点を当てた新たなバイオマーカーも報告されている。本シンポジウムでは、プロテイノパチーの基礎・臨床研究のup-to dateの知見を共有し、プロテイノパチーの疾患修飾療法やバイオマーカー開発に向けての課題と将来の展望について議論したい。

## S-19-1　α-シヌクレイン凝集に焦点を当てたアプローチ

○服部　信孝
順天堂大学医学部 神経学講座

近年、パーキンソン病（PD）の初期段階におけるバイオ流体や組織生検において、ミスフォールディングしたalpha-Synuclein（aSyn）凝集体を検出する新しい方法が開発され、PDの生物学的定義が劇的に変わりつつある。髄液中のaSynシード増幅法は、PDおよびレビー小体型障害の早期診断に高い感度と特異性を示した。また、特発性REM睡眠行動障害やその他のリスクのある集団を対象としたいくつかの研究では、CSF aSyn陽性の高い有病率と、臨床的に顕在化した疾患へのフェノコンバージョンを予測する上でのその潜在的価値が示された。PD患者やリスクのある患者において、嗅粘膜、皮膚、その他の組織にaSyn凝集体が存在することを示す証拠が増えつつある。PDの初期段階における神経細胞、グリア細胞、炎症性の変化を追跡するために、他にも多くのバイオマーカー候補が提唱されている。新たに我々によって見いだされたaSynの血中検出は、神経細胞由来のエクソソーム小胞におけるaSynの定量を通して、PDの生物学的診断に新たなシナリオを開く可能性のある技術的挑戦を提示したと自負している。この分野でのエビデンスが増えているにもかかわらず、aSynの検出法とマーカーの殆どは、臨床の現場で決定的に使用される前に、様々な前駆期疾患のサブタイプやシナリオの正確な評価を通して、現在進行中の縦断的研究で検証される必要がある。本講演では我々のアップデートなデータを交えて生物学的ステージの意義を解説したい。

**【略歴】**
1985年03月　順天堂大学医学部卒業
1990年08月　名古屋大学医学部生化学第2国内留学（生化学第2小澤高将教授）
1994年03月　順天堂大学医学部大学院医学研究科卒業　医学博士の学位授与
2003年05月　順天堂大学老研センター・神経学教室助教授併任
2006年07月　順天堂大学大学院医学研究科神経学主任教授
2019年04月　順天堂大学医学部長・大学院医学研究科長（2024年3月まで）
2020年10月　理化学研究所脳神経科学研究センター神経変性疾患連携研究チーム・チームリーダー（兼務）現在に至る.

受賞歴：
2001年　財団法人長寿科学振興財団理事長奨励賞受賞
2002年　第39回ベルツ賞1等賞（テーマ：神経変性疾患の分子機構）
2003年　日本神経学会賞
2004年　トムソンサイエンティフィック社Research Fronts Award受賞（13部門16人）
2007年　ESIの高被引用回数（1996年~2006年）で、パーキンソン病部門第7位にランク
2012年　文部科学大臣表彰科学技術賞（研究部門）
2016年　Yoshikuni Mizuno Lectureship Award（4th AOPMC）
2017年　楢林賞
2020年　Newsweekで当脳神経内科が世界10位、国内1位にランクされる
2022年　C. David Marsden Lecture Award（MDS）
2023年　The honorary membership award（MDS）

## S-19-2 筋萎縮性側索硬化症の診断と治療のこれから

○和泉　唯信
徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床神経科学分野

筋萎縮性側索硬化症（ALS）は約9割が孤発性でそのほとんどがTDP-43蓄積に関連するものであるため、TDP-43へのアプローチが診断、治療において重要である。診断では、上位運動ニューロン徴候と下位運動ニューロン徴候の両者の検出にこれまで主眼が置かれてきた。しかし実際には上位運動ニューロン徴候を臨床経過で確認できないALS患者も一定数存在するため、新しいGold Coast基準では上位運ニューロン動徴候を認めない場合も診断可能とされた。その際には脊髄性筋萎縮症や末梢神経障害などとの鑑別をより厳密に行う必要がある。それに加えて今後はTDP-43を直接検出するという観点のバイオマーカーの確立も期待される。一例として、2022年Kurashigeらは、筋内神経終末でのTDP-43蓄積がALS患者の比較的早期から認められることを筋生検所見から明らかにした。筋生検をALS疑いの全例に実施することは推奨されないが、下位運動ニューロン徴候のみの場合など診断に苦慮するケースでは試みる価値はある。現在国内外で承認されているリルゾール、エダラボン、Sodium Phenylbutyrate-Tauroursodeoxycholic Acid、承認申請中の高用量メチルコバラミンはいずれもTDP-43に対する直接の効果は想定されていない。TDP-43に対する抗体療法等の疾患修飾薬の開発が望まれる。

家族性ALSは既に多くの原因遺伝子が同定されている。遺伝子異常によって毒性蛋白が蓄積するものは核酸医薬が期待され、SOD1やFUSなどで開発が進められている。SOD1ではトフェルセンが米国で承認され、それ以外の核酸医薬品の治験もいくつか計画されている。FUSも日本を含む国際治験が実施中である。家族性ALSの診断は、基本的には孤発性に準じてALSの診断を行い、引き続いて遺伝学的検査を行い確定する。SOD1については外注検査で実施可能になったがそれ以外の原因遺伝子が多くあり全部を実施するのは簡単ではない。そのことが治験の早期実施において大きな障害になっている。2023年から東北大学の青木正志教授を研究開発代表者として「遺伝子治療時代のALS治験即応型レジストリ整備とサロゲートマーカーの探索（J-FAST）」が立ち上がった。この研究はJaCALSの家族性ALS版と位置付けられ、家族性ALS患者のレジストリを行い、迅速な遺伝子診断、自然歴調査を行うとともに実施される治験の組み入れを促進することを目的にする。本格的な実施は2024年からであり、その成果に期待したい。

**【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　翠清会梶川病院脳神経外科
1996年4月　財団法人住友病院神経内科（亀山正邦院長）
1998年8月　微風会ビハーラ花の里病院神経内科
2001年3月　広島大学大学院医学系研究科修了
2001年4月　徳島大学医学部附属病院神経内科（梶　龍兒教授）
2008年4月　医療法人微風会理事長、社会福祉法人慈照会理事長
2018年4月　徳島大学病院神経内科　特任講師
2020年2月　徳島大学大学院臨床神経科学分野　教授

## S-19-3 アミロイドβに焦点を当てたアプローチ

○小野賢二郎
金沢大学医薬保健研究域医学系 脳神経内科学

認知症の基礎疾患として最も多いアルツハイマー病（Alzheimer's disease：AD）の使用可能な治療薬には現在、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬とNMDA受容体拮抗薬があるが、これら薬剤は症状改善薬でありADの病理変化自体は食い止められず、症状はいずれ進行する。そこで病態自体を食い止める疾患修飾療法の開発が急務となっている。

ADの病理学的特徴としては、アミロイドβ蛋白（Aβ）から成る老人斑、タウ蛋白から成る神経原線維変化、さらに神経細胞死があげられる。病態生理においては、まず、アミロイド前駆体蛋白から切り出されたAβが細胞外で異常凝集することにより、神経原線維変化、そして神経細胞死につながる過程が有力視されている（アミロイド仮説）。また、従来、Aβが凝集していく過程で、オリゴマーやプロトフィブリルなど多様なAβ種が形成され、最終的に脳アミロイドとして蓄積した老人斑に神経毒性があるとされてきたが、近年の研究ではオリゴマーやプロトフィブリルのような早期・中間凝集体の毒性も重要視されている（オリゴマー仮説）。

これらの仮説に基づいて、抗アミロイド薬を中心にADの病態ステージに応じた様々な疾患修飾療法が開発されてきた。残念ながら多くは失敗に終わったが、2021年6月、アメリカ食品医薬品局（FDA）は世界初のAD根本治療薬としてアデュカヌマブを条件付きで承認した。同年末に日本国内での承認は見送られたが、2023年7月にレカネマブがFDAで正式承認され、本邦でも同年9月に同薬剤が承認された。

また、BBBの透過性の改善やアミロイド関連画像異常（ARIA）などの副作用の軽減のために、抗Aβ抗体の改良やAβオリゴマー形成作用を有する低分子化合物の開発も進んできている。

**【略歴】**

1997年　昭和大学医学部卒業
2002年　金沢大学大学院博士課程修了
2007年　カリフォルニア大学ロサンゼルス校（UCLA）博士研究員
2009年　金沢大学附属病院神経内科助教
2011年　金沢大学附属病院神経内科講師（医局長）
2015年　昭和大学医学部内科学講座脳神経内科学部門教授
2021年　金沢大学医薬保健研究域脳神経内科学教授
　　昭和大学医学部内科学講座脳神経内科学部門客員教授
2022年　琉球大学大学院医学研究科顎顔面口腔機能再建学講座 客員教授
2023年　東京慈恵会医科大学脳神経内科学　客員教授
　　慶應義塾大学医学部（内科学教室神経内科学）客員教授
　　金沢医科大学脳神経内科学 客員教授
　　藤田医科大学脳神経内科学 客員教授
　　富山大学学術研究部医学系脳神経内科学 客員教授

## S-19-4 タウから考える神経変性疾患の診断・治療へのアプローチ

○濵野　忠則
福井大学医学部 脳神経内科

タウが蓄積する疾患はタウオパチーと呼ばれ、アルツハイマー病、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症、ピック病、慢性外傷性脳症（CTE）、FTDP-17などが該当する。また、自閉症での神経機能障害の原因にもタウは関与していることが知られている。タウは分子量約50 k Daの蛋白であり、微小管を安定化させるとともに軸索輸送に関与するという重要な生理機能を有する．しかしタウは高度にリン酸化されると微小管との結合能を失い、各々が重合体を形成し、オリゴマー形成、並びに神経原線維変化を形成する。タウのリン酸化酵素としては、GSK3$\beta$、cdk5, p38MAPKなどが知られる。リン酸化以外のタウの翻訳後修飾として、アセチル化、ニトロ化、グリコシル化、ユビキチン化等が知られている。またタウの分解経路として、ユビキチン・プロテアソーム系、ならびにオートファジー・ライソゾーム経路が存在する。タウはプリオンと同様に伝播する性質を有する。

早期診断のための脳脊髄液、および血漿バイオマーカーとしてはptau217、ptau231がptau181よりも早期に上昇することが知られている。またリン酸化タウの上昇はグリアの活性化と相関している。タウPETは病変の広がりの把握、および鑑別診断の上からも重要である．[18F]-MK-6240、[18F]PI-2620、[18F]Florzolotauなどのトレーサーの存在が知られている。

治療に関しては、リン酸化の有無にかかわらずタウの総量を減少させることがADの治療戦略として最も重要である、という共通認識がある。超早期ADに対するアンチセンスオリゴヌクレオチド（MAPTR$_X$）の髄注の第一相臨床試験が実施され、脳脊髄液中総タウ、リン酸化タウの減少効果が明らかに示された。また、分解経路に着目したアプローチとしては、マウスモデルの研究ではTRIM11によりSUMO化を促進し、ユビキチン・プロテアソーム系での分解が促進することが示された。タウの伝播抑制の観点からの治療介入も考案されている。我々の行っているタウの分解経路の一つ、オートファジーの活性化を介した治療へのアプローチについても概説する。

**【略歴】**

1990年 3月　福井医科大学医学部卒業
1990年 6月　福井医科大学　第二内科研修医
1991年 4月　名鉄病院内科ローテイト、神経内科レジデント
1993年 4月　福井医科大学　第二内科大学院入学
1995年 4月　東京大学　脳研究所脳病理学部門国内留学
1997年 6月　福井医科大学大学院終了
2000年12月　福井医科大学　第二内科　助手
2004年 4月　Mayo Clinic Jacksonville　神経化学部門　客員研究員
2006年 9月　福井大学医学部　第二内科(神経内科)　講師
2013年 4月　福井大学医学部　第二内科(神経内科)　准教授
　　福井大学医学部附属病院　神経内科長
2018年 5月　福井大学医学部附属病院　脳神経内科長(名称変更)
2020年 2月　福井大学医学部附属病院　脳神経内科　診療教授

学会活動
2023年11月～　日本神経学会細菌性髄膜炎・単純ヘルペス脳炎診療ガイドライン委員
Associate Editor in Frontier Cell Neuroscience

# 神経再生による神経疾患治療へのチャレンジ

座長：髙橋　愼一　埼玉医科大学国際医療センター 脳神経内科・脳卒中内科
田口　明彦　神戸医療産業都市推進機構 先端医療研究センター

≪ねらい≫
再生しないとされてきた中枢神経系においても、側脳室周囲や海馬において神経再生が常に起こっており、それらの活性化が脳血管障害やアルツハイマー型認知症に対する全く新しい治療法・再生医療の開発に極めて重要な意味を持つことが明らかにされつつある。本シンポジウムでは、それらの最新の知見を紹介し､神経学会会員との議論を深めることにより、日本発の全く新しい治療法の創出を推進する。
脳血管障害やアルツハイマー型認知症は、高齢化社会における寝たきり・要介護の主要原因であり、全く新しい研究分野の紹介は、若手医師の基礎研究･臨床研究への参加を促進し、さらに、社会にも強いメッセージを発信できると考えています。

## S-20-1　神経再生と脳のエネルギー代謝

○髙橋　愼一[1,2]
[1]埼玉医科大学国際医療センター 脳神経内科・脳卒中内科、[2]慶應義塾大学医学部生理学教室

成人脳の重量は1400gと体重の2%だが、唯一のエネルギー基質D-グルコースの全身消費の25%を消費する（CMRglc）。同時に、脳は酸化的グルコース代謝によるATP産生のため、全身消費の20%の酸素を消費する（CMRoxy）。産生されたATPの50%は、アクションポテンシャル発生基盤となる細胞内外のイオン濃度勾配を維持するNa,K-ATPaseにより消費される。脳のグルコース代謝が完全に酸化的であれば、6炭糖であるD-グルコース1分子当たりに必要な酸素分子は6分子となるが、成人脳の安静時CMRoxy/CMRglc実測値は5.5と理論値6.0よりわずかに小さく、酸化的代謝を受けないグルコース消費の存在を示す。特に神経機能活動亢進時には酸素消費を上回るグルコース消費が起こり、CMRoxy/CMRglcはさらに低下する。細胞種別の代謝コンパートメントとしてastrocyte-neuron lactate shuttleモデルは広く受け入れられている。アストロサイトによる好気的解糖で産生された乳酸が、ニューロンの酸化的代謝を受け効率的なATP産生を生じるとともに、アストロサイトは解糖系とペントースリン酸経路の活性化による抗酸化ストレス応答によりニューロンを保護する。脳へのグルコース供与を増やすこと自体は、ATP産生の増加にはつながらない。肝グルコキナーゼとは異なり、低Km値を有する脳のヘキソキナーゼは、脳内の正常グルコース濃度(2-3mM)で既に飽和状態のため、グルコース濃度上昇はATP産生には寄与しない。成人脳では、結果的にはグルコース消費の総体は酸化的代謝が中心となるが、一部が脂質、アミノ酸合成に利用されている。胎児、新生児～幼児期における脳のエネルギー代謝は、成人脳とは大きく異なる。ニューロンの分化は胎生期に終了しているが、生後、髄鞘化が進む時期には脳内グルコース代謝は、オリゴデンドロサイトが必要とするコレステロール合成への寄与から解糖系にシフトする。一方で、脳に供給されるエネルギー基質として母乳中の脂肪酸が重要となる。脂肪酸は肝でのケトン体産生に寄与し、ケトン体はグルコースに代わりモノカルボン酸トランスポーターによる脳内への輸送後、ニューロンのTCA回路でATP産生に寄与する。脳内でもアストロサイトによる脂肪酸利用へのシフトとケトン体産生が起こる。脂肪酸$\beta$酸化から産生されたアセチルCoAは、コレステロール合成に寄与する。総じて、神経再生時のエネルギー代謝制御は、再生後の脳機能回復を担う両輪となる。

**【略歴】**
1987年、慶應義塾大学医学部卒業
1991年、慶應義塾大学大学院医学研究科博士課程修了(医学博士)
1991年～慶應義塾大学医学部内科学(神経内科)助手
1992年～米国国立衛生研究所(NIH)Fogarty Visiting Fellow (LCM/NIMH, Louis Sokoloff)
1995年～さいたま市立病院　神経内科
2005年～慶應義塾大学神経内科　助教授
2007年～同　准教授(呼称変更)
2019年～現職

所属学会：
日本内科学会、日本頭痛学会、日本神経学会(代議員)、日本神経治療学会(評議員)、日本パーキンソン病・運動障害疾患学会 (評議員)、日本脳卒中学会 (代議員・評議員・幹事)、日本脳循環代謝学会 (評議員・理事)、日本脳ドック学会 (評議員)、日本微小循環学会 (評議員・理事)、日本ニューロリハビリテーション学会 (評議員・理事)、日本動脈硬化学会、American Academy of Neurology, Society for Neuroscience, American Heart Association, World Stroke Organization, International Society for CBF&M, International Society for Stem Cell Research

## S-20-2 神経再生促進による脳梗塞治療へのチャレンジ

○澤本　和延
名古屋市立大学

生後の脳においても幹細胞からニューロンが継続的に産生されており、脳疾患の病態や損傷後の再生過程に関わっている。側脳室外側壁で産生されるニューロンは、鎖状の集団を形成しながら適切な場所へ移動した後で成熟し、周囲のニューロンとの間にシナプスを形成し、神経回路に組み込まれる。脳梗塞などにより脳組織が損傷を受けると、これらの新生ニューロンの一部は血管やグリア細胞の突起に接着しながら、損傷部位へ向かって移動する。しかし、損傷した脳組織に存在する移動阻害分子などの作用により、移動が障害されるため、脳機能の回復には至らない。最近我々は、こうした状況を打破するため、細胞移動を促進する技術を開発し、マウス脳傷害モデルの脳機能を回復させることに成功した。本講演では、これらについての最新の研究成果を紹介したい。

**【略歴】**

学歴
1986年3月　北海道札幌西高等学校卒業
1990年3月　明治大学農学部農芸化学科卒業　学士(農学)取得
1992年3月　明治大学大学院農学研究科農芸化学専攻博士前期課程修了　修士(農学)取得
1996年3月　東京大学大学院医学系研究科第二基礎医学専攻博士課程修了　博士(医学)取得

職歴
1995年4月　日本学術振興会特別研究員(東京大学医科学研究所)
1996年4月　筑波大学基礎医学系助手
1997年3月　大阪大学医学部助手
2001年3月　文部科学省在外研究員(カリフォルニア大学サンフランシスコ校)
2003年4月　慶應義塾大学医学部専任講師
2005年4月　慶應義塾大学医学部特別研究助教授・部門長
2007年5月より　名古屋市立大学大学院医学研究科　教授(現職)
2016年4月より　自然科学研究機構 生理学研究所 客員教授
2021年4月より　名古屋市立大学大学院医学研究科　脳神経科学研究所長
2022年2月より　豊橋技術科学大学　客員教授
2023年4月より　日本学術振興会研究拠点形成事業「国際ニューロン新生研究拠点」コーディネーター

## S-20-3 神経再生促進のチャレンジと脳梗塞メカニズムの検討

○佐々木　勉[1,2]
[1] 大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学、
[2] 大阪大学再生誘導医学協働研究所

脳梗塞の急性期診療においては、t-PA、血管内治療において著しい進歩を遂げている。脳血管障害の患者の更なる予後改善のためには、標準的治療である血管内治療に加え、脳保護療法や再生医療の促進が望まれる。しかしながら、現状においては、神経再生療法の効果については更なる検討が必要であり、このような治療法の開拓のためには、動物モデルを用いた基礎研究の推進とともに、ヒトの脳梗塞の病態を捉えていくことが非常に重要であると思われる。近年の次世代シーケンサー（NGS）の発達とともに、NGSによる脳梗塞の病態解明、これらの病態解明に立脚した治療への応用が期待される。我々は、脳梗塞患者の救急搬送時における採血サンプルから、健常人、及び入院時の軽症、重症脳梗塞の3群に分類し、3群の間でmRNA、miRNA、miRNA-targeted mRNAについての検討行った（J Stroke Cerebrovasc Dis,2023）。主成分解析により、脳卒中患者（軽症、重症）と健常人群（HC）の間で、mRNA、miRNA、およびmiRNA-targeted mRNAの発現パターンに顕著な違いがあることが示された。更に、げっ歯類を用いた脳梗塞の病態解明では、シングルセルRNA-seq解析による検討とともに、シングル核RNA-seq解析により、ニューロン、アストロサイトも含めた包括的解析も進めている。急性期から慢性期にいたる過程でのシングルセル解析を通じて、脳梗塞におけるニューロン、アストログリア細胞、炎症性細胞の動態などに加え、慢性期におけるグリア瘢痕など検討も重要である。神経再生促進には細胞療法及びその他の方法による神経再生を促進する治療法があり、更に、幹細胞の制御とともに、神経再生を促進する微小環境nicheを制御することも課題である。神経再生促進に基づく治療を検討する上でも、これらの治療法と、特に脳梗塞後の組織に関するNGS解析を組み合わせた検討が重要であると思われます。

**【略歴】**

1995年　東北大学医学部医学科卒業
2003年　大阪大学大学院医学系研究科博士課程修了
1995年　大阪労災病院内科、国立大阪南病院　研修医
2005年　日本学術振興会特別研究員(PD)
2008年　大阪大学医学部附属病院脳卒中センター　助教
　　大阪大学大学院医学系研究科神経内科学　助教(兼任)
2018年　同　神経内科学　講師
2021年　同　神経難病認知症探索治療学寄付講座　准教授
2023年　大阪大学大学院医学系研究科
　　再生誘導医学協働研究所　特任教授(常勤)
　　神経内科学　(兼任)
　　(現在に至る)

## S-20-4 海馬神経再生促進によるアルツハイマー病治療へのチャレンジ

○田口　明彦
神戸医療産業都市推進機構 先端医療研究センター 脳循環代謝研究部

アルツハイマー病患者で最も問題となる症状は新規記憶の障害であるが、新規記憶を担当する細胞は海馬新生ニューロンであり、また病初期で比較的保たれる長期記憶を担当する細胞は既存神経細胞である。最近の研究で、アルツハイマー病患者において新規記憶を担当する海馬新生ニューロンが激減していることが発見報告されており、アルツハイマー病の本質的な治療ターゲットは、既存神経細胞の保護ではなく、海馬新生ニューロンの活性化であることが指摘されている。

発表者らはアルツハイマー病患者と同様に著明な新規記憶障害を呈している単純高齢マウスにおいて、海馬新生ニューロンが激減していること、造血幹細胞の血管内投与が海馬新生ニューロンを活性化すること、海馬新生ニューロンの活性化により新規記憶能が改善すること､等を発見報告しており、アルツハイマー病患者においても海馬新生ニューロンの活性化により新規記憶能が改善できる可能性があること判明している。

造血幹細胞の血管内投与が海馬新生ニューロンを活性化するメカニズムの解明も進んでおり、アルツハイマー病を”予防”するだけでなく、アルツハイマー病を”治療”できると、発表者らは考えている。本学会では、アルツハイマー病に対する全く新しい視点からの研究開発について概説するとともに、参加者とのDiscussionを期待しています。

**【略歴】**

1989年　大阪大学医学部卒業
1989年　大阪大学医学部附属病院　研修医(第一内科)
1990年　星ヶ丘厚生年金病院　脳卒中内科　医員
1993年　大阪大学大学院医学系研究科　博士課程入学(神経解剖学)
1996年　米国コロンビア大学　博士研究員
2000年　国立大阪南病院　循環器科　医員
2002年　国立循環器病研究センター　脳循環研究室　室長/脳神経内科　医長
2011年　先端医療振興財団　先端医療センター　再生医療研究部　部長
2018年　名称変更
神戸医療産業都市推進機構　先端医療研究センター
脳循環代謝研究部　部長

専門分野
幹細胞治療、脳血管障害、認知症

研究テーマ
脳卒中および認知症患者に対する再生医療開発

## ドラッグリポジショニングによる医師主導治験―その経験と今後の課題

座長：中森　雅之　山口大学大学院医学系研究科　臨床神経学
三澤　園子　千葉大学大学院医学研究院脳神経内科学

≪ねらい≫
薬事承認までの期間を短縮でき、医療経済上もメリットの大きいドラッグリポジショニングについて、わが国でも脳神経内科疾患に対して多くの治験が行われてきた。実際に薬事承認に至ったものや、残念ながら開発停止を余儀なくされたもの、また検証的試験に移行する可能性のあるものまで、治験を通じて脳神経内科領域においてもさまざまな経験知が蓄積されている。既存薬の転用となるドラッグリポジショニングにおいては、高い薬価が期待できず製薬企業による積極的な支援を得られない場合も多いが、医師自らが計画・準備・実施する医師主導治験での経験(特に苦労)や知見から、その課題や今後の展望について議論する。

### S-21-1 MELASに対するタウリンの医師主導治験

○砂田　芳秀
川崎医科大学 学長

MELASは反復する脳卒中発作を特徴とし、その病態はミトコンドリアDNA変異によるロイシンtRNAアンチコドンのタウリン修飾欠損症（RNA modopathy）である。アンチコドンのタウリン修飾はwobble塩基を含むコドンの正確な翻訳に必須であり、その欠損によりND6などのミトコンドリア蛋白の合成障害ひいてはミトコンドリア機能障害が惹起される。高用量タウリン補充により患者モデル細胞のミトコンドリア機能が改善し、２症例を対象とした先行臨床研究で長期にわたり脳卒中様発作が抑制されたことから、タウリン補充療法の有効性と安全性を検証する、多施設・オープン・第3相医師主導治験を実施した。脳卒中様発作を反復する患者10名を対象に、高用量タウリン（体重により9ｇ/日ないし12ｇ/日）が52週間投与された。全例で重篤な有害事象の発生なく、観察期間中4症例で1回ずつ脳卒中様発作が起こったが、6名では発作が消失、100％レスポンダー率は60%、50％レスポンダー率は80％であった。年間脳卒中様発作再発率は、前観察期間の2.2回から0.7回と有意（P<0.05）に減少した。この治験結果をもって、日本神経学会から厚生労働省「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」にタウリンの適応追加（MELASにおける脳卒中様発作の再発抑制）の要望書が提出され、2017年8月検討会議の結果、大正製薬に開発要請がされた。そして2019年２月「MELASにおける脳卒中様発作の抑制」という効能・効果が追加承認され、本邦初のミトコンドリア病保険適用薬となった。タウリンは極めて安価な医薬品で、製薬企業にとっては利益の見込まれないリポジショニング開発であったが、希少難病克服のため協力いただき目的を達成することができた。

**【略歴】**
1983年　岡山大学医学部卒
1992年　東京大学医学部脳研神経内科文部技官
1993年　米国アイオワ大学医学部ハワード・ヒューズ医学研究所留学
1996年　帝京大学医学部神経内科学講師
1999年　川崎医科大学神経内科学教授
2023年　川崎医科大学学長

## S-21-2 筋萎縮性側索硬化症に対するボスチニブの医師主導治験

○今村　恵子[1]、和泉　唯信[2]、
井上　治久[1]
[1] 京都大学 iPS 細胞研究所、[2] 徳島大学脳神経内科

筋萎縮性側索硬化症（ALS）は、進行性に運動ニューロンが変性して細胞死をきたす疾患である。近年、様々な病態が明らかにされてきているが、治療標的については、十分には明らかにされてこなかった。iPS細胞技術により、従来入手が難しかったヒト神経細胞の作製が可能となり、患者の体細胞から作製した疾患特異的iPS細胞を用いた創薬研究が進められている。我々は、iPS創薬研究から、Src/c-Abl経路がALSの治療標的である可能性を見出し、Src/c-Abl阻害薬のボスチニブをALSの治療薬候補として臨床試験を進めている。

ボスチニブは、慢性骨髄性白血病（CML）の治療薬として既に承認されている分子標的治療薬である（販売名：ボシュリフ®錠）。過去の慢性骨髄性白血病の臨床試験の結果から、ボスチニブの安全性は管理可能であることが示されているが、ALSにはこれまで用いられておらず、ALS患者に対するボスチニブの安全性および忍容性を評価するため「筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者を対象としたボスチニブ第1相試験」(induced pluripotent stem cell-based Drug Repurposing for Amyotrophic lateral sclerosis Medicine; iDReAM study）を実施した。本試験は、非盲検、多施設共同試験で、研究倫理審査委員会の承認を受け、2019年3月から2021年9月まで、医師主導治験として行われた。試験では、ボスチニブの4つの用量群（100 mg/日群、200 mg/日群、300 mg/日群および400 mg/日群）について、oncology領域の安全性試験の評価方法の一つである3+3デザインと治験薬投与前の観察期間を含むneurology領域の臨床試験デザインを合わせた新しい試験デザインが用いられた。結果として、ボスチニブの100mg～300mgの用量レベルでの12週間投与における忍容性は良好であると考えられた。また､探索的な有効性評価から、ALSに対するボスチニブの有効性が示唆された。症例数を増やして、より長期のボスチニブの有効性および安全性を評価する第2相試験を、2022年3月から多施設共同の医師主導治験として実施している（NCT04744532, jRCT2051220002）。

**【略歴】**
2001年 3月　鳥取大学医学部医学科卒業
2007年 3月　鳥取大学大学院医学研究科博士課程修了、博士（医学）学位取得
2011年 6月　京都大学iPS細胞研究所　研究員
2016年 6月　京都大学iPS細胞研究所　特定拠点助教
2019年 4月　京都大学iPS細胞研究所　特定拠点講師

## S-21-3 孤発性筋萎縮性側索硬化症に対するペランパネルの第２相医師主導治験を企画・実行した経験

○郭　　伸、相澤　仁志
東京医科大学 神経学分野

2017年4月より2020年１月に行なった、孤発性筋萎縮性側索硬化症を対象として行なったAMPA受容体阻害剤であるペランパネルの多施設共同、ランダム化二重盲検試験に関して、その結果の総括とともに、治験の理論的根拠、Bench to Bedにおける障害、本邦における治験施行システムの問題点などにつき、演者の経験を披露し、今後の本邦における臨床試験システムの改善施策を立てる上での参考に供することを目的とする。

**【略歴】**
1977年　東京大学医学部医学科卒
1983年　東京大学医学部助手
1986年　Friedrich Miesche Institut留学
1989年　国立精神・神経センター神経研究所室長
1994年　東京大学医学部附属病院講師
1997年　東京大学大学院准教授　医学系研究科神経精神医学講座
2012年　国際医療福祉大学特任教授
2017年　理化学研究所脳科学総合研究センター　プロジェクトマネジャー
2018年　東京医科大学神経学分野特任教授
2021年　東京医科大学神経学分野兼任教授

## S-21-4 早期ALSにおける超高用量メチルコバラミンの有効性・安全性：医師主導第３相治験

○沖　良祐[1]、和泉　唯信[2]、桑原　聡[3]、梶　龍兒[4]、JETALS collaborators[5]

[1]徳島大学病院脳神経内科、[2]徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床神経科学分野、[3]千葉大学大学院医学研究院脳神経内科学、[4]徳島大学、[5]JETALS

【背景】
超高用量メコバラミンは、筋萎縮性側索硬化症（Amyotrophic Lateral Sclerosis：ALS）の神経変性に対して保護作用を示す可能性がin vitro及びin vivoで示唆されている。発症3年以内のALS患者を対象とした第2/3相治験では、メコバラミン25 mg群及び50 mg群はプラセボ群に対して安全性は同等であったが、主要評価項目（観察期終了時から治療期16週目までのALSFRS-R合計点数の変化量）において優越性を示さなかった。しかし、発症1年以内に登録された早期ALS患者のサブ解析では、メコバラミン50 mg群はプラセボ群と比較し生存期間が約600日長く、治療16週間のALSFRS-R合計点の低下幅が2.6点小さく45%の進行抑制に相当した。
【目的】
早期ALS患者に対する超高用量メコバラミンの有効性・安全性を再検証するため、医師主導第3相治験を実施した。
【方法】
全国25施設による多施設共同、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検並行群間比較試験を計画した。Updated Awaji基準で診断され発症1年以内でALS重症度基準1または2度の患者を観察期に登録し、観察期12週間にALSFRS-R合計点数が1～2点低下した患者を治療期に登録した。治療期の目標症例数はメコバラミン50 mg 群64例、プラセボ群64例、計128例とした。治療期16週間にメコバラミン50 mgまたはプラセボの週2回筋肉内投与を施行した。主要評価項目は治療期16週間におけるALSFRS-R合計点の変化量とした。治療期を完了した被験者のうち、希望者に対して継続投与期として2025年3月までメコバラミン50mgの投与を行うこととした。
【結果】
203例が観察期に、そのうち130例が治療期に登録され、メコバラミン群65例、プラセボ群64例、計129例が解析対象となった。治療期16週間のALSFRS-R合計点の変化量はメコバラミン群-2.66点、プラセボ群64例-4.63点（群間差1.97, 95%信頼区間0.44-3.50, P = 0.012）で、メコバラミン群で進行が43%抑制され、有意かつ臨床的に意義のある差であった。有害事象および副作用の発生率は2群間で有意な差を認めなかった。治療期に登録された130例のうち126例が継続投与期に参加し、2024年1月時点で15例が治験を継続している。
【結論】
早期ALS患者において超高用量メコバラミンは症状進行を抑制し高い安全性を示した。現在、ALSに対する効能について新薬薬事承認申請を行っている。

**【略歴】**
平成２０年　４月　一般財団法人住友病院
平成２４年　４月　公益財団法人田附興風会北野病院（神経内科）採用
平成２５年　４月　徳島大学病院神経内科
令和　２年　４月　医療法人久会久病院脳神経内科
令和　３年　４月　医療法人久会図南病院脳神経内科

# Historical and More Common Nongenetic Movement Disorders From Asia

Chairs：Norlinah Mohamed Ibrahim
Faculty of Medicine, Universiti Kebangsaan Malaysia, Malaysia
Masahito Yamada
Kudanzaka Hospital, Japan

≪Objective≫
Nongenetic movement disorders are common throughout the world. The movement disorders encountered may vary depending on the prevalence of certain disorders across various geographical regions. In this symposium, we review historical and more common nongenetic movement disorders in Asia. The underlying causes of these movement disorders are diverse and include, among others, nutritional deficiencies, toxic and metabolic causes, and infections, contributed by geographical, economic, and cultural differences across Asia. In this review, we identify the salient features and key contributing factors in the development of these disorders.

## S-22-1 Dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease and iatrogenic cerebral amyloid angiopathy

○ Masahito Yamada[1,2]
[1] Kudanzaka Hospital, Japan, [2] Tokyo Medical and Dental University, Japan

Cadaveric dura mater graft and pituitary-derived growth hormone are major sources of iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease (CJD). More than 60% of patients worldwide with dura mater graft-associated CJD (dCJD) have been diagnosed in Japan. Until September 2023, 156 patients with dCJD were identified in Japan; they received cadaveric dura mater grafts in neurosurgeries during 1975-1993, and had onset of dCJD during 1985-2020 with the incubation period of 1-33 (13.5 in average) years. dCJD is classified to two subtypes: the plaque and non-plaque types. The non-plaque type shows features of classical CJD, while, the plaque type is atypical, including relatively slow progression, lack or late occurrence of periodic electroencephalogram, hyperintensity in the thalamus on MRI, methionine homozygosity (MM) at codon 129 of the prion protein (PrP) gene, type intermediate (type i) protease-resistant PrP ($PrP^{Sc}$) on Western blotting, and Kuru plaques in the brain (MMiK). Transmission study with human PrP knock-in mice revealed that the plaque-type dCJD is generated by transmission of V2 prion strain, that has valine at codon 129 and type 2 $PrP^{Sc}$, to individuals with PrP codon 129 MM. Next, we analyzed amyloid $\beta$ (A$\beta$), tau, $\alpha$-synuclein, and other protein pathologies in patients with dCJD, and found significant association of dura mater grafting with cerebral amyloid angiopathy (CAA). Recently, patients with early-onset, non-genetic CAA-related intracerebral hemorrahage (ICH) have been reported to have history of neurosurgery with or without evidence of dura mater grafting in childhood, suggesting iatrogenic CAA. Our study with intracerebral injection of A$\beta$ seeds from autopsied human brains to an AD mouse model suggested that exogenous A$\beta$ seeds induce A$\beta$ deposition in the blood vessels rather than the brain parenchyma. It is urgently required to establish inactivation methods of A$\beta$ seeds as well as $PrP^{Sc}$ to prevent iatrogenic transmission through dura mater grafting/neurosurgery.

### 【Curriculum Vitae】

Dr. Masahito Yamada, MD, PhD, is currently the Director of Kudanzaka Hospital in Tokyo. He 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 was appointed to Associate Professor of Neurology at Tokyo Medical and Dental University in 1999, and to Professor and Chair in the Department of Neurology, Kanazawa University, Kanazawa, Japan, in 2000. In 2021, he moved to Kudanzaka Hospital. His clinical and research interest is in dementia and amyloid, including Alzheimer's disease, cerebral amyloid angiopathy, and prion disease. He has been the Chair of Dementia Section in the Japanese Society of Neurology (JSN). He received the Japanese Society of Neuropathology (JSNP) Award, the Sugita Genpaku Award, the JSN Award, the Catalyst Award of the U.S. National Academy of Medicine (NAM), etc.

## S-22-2 The Latah Syndrome - Myth or Fact

○ Norlinah Mohamed Ibrahim[1], Movement Disorders in Asia Task Force[2]

[1] Faculty of Medicine, Universiti Kebangsaan Malaysia, Malaysia, [2] Movement Disorders In Asia Task Force

*Latah* syndrome is a stereotyped startle behavior, in response to variable sudden and unexpected external stimuli, resulting in echolalia, coprolalia and echopraxia. It has a strong cultural influence, occurring predominantly in the Malay ethnic groups in Malaysia (formerly Malaya) and Indonesia. The prevalence of *Latah* syndrome is unknown. Two forms of *Latah* exist - the habitual type and the performance type; both resulting in culturally conditioned, stereotyped behaviours, in response to sudden startle, with little social gain. A systematic evaluation of 12 patients with *Latah* syndrome with detailed neurological evaluations and neurophysiological testing were supportive of *Latah* syndrome being a neuropsychiatric startle syndrome. There were similarities in the phenomenology of movements to motor tics, but unlike tics, the movements in *Latah* syndrome were stimulus-induced and not preceded by premonitory symptoms. The bizarre and paroxysmal nature of movements, with suggestibility, favored a psychogenic cause. However, some patients had exaggerated nose-tap head retraction reflex, a hallmark of hereditary hyperekplexia. There was an increase in early motor startle reflex as seen in patients with hereditary hyperekplexia (GRA1 and GLYT2) syndrome, although not to the same extent. Increased early motor startle reflex were also reported in patients with anxiety disorders, further supporting *Latah* syndrome being a neuropsychiatric startle syndrome disorder.

### 【Curriculum Vitae】

Professor Dr Norlinah Mohamed Ibrahim is a senior consultant Neurologist and Professor of Neurology, specializing in movement disorders at the Faculty of Medicine, Universiti Kebangsaan Malaysia. She is currently the Deputy Dean for Postgraduate Studies at her faculty. Dr Norlinah was the First Chair of the Movement Disorder Council of Malaysia (2010-2014).

She completed a Fellowship training in Movement Disorders at the Institute of Neurology, Queen Square, London and currently serves as the Chair and Steering Committee member for the Movement Disorders in Asia Study Group and a committee member of Infection Related Movement Disorders Study group. She is also a Steering Committee member for Lancet -WHO for Stroke in Low to Middle Income Countries and and Asia Oceanic Task Force. She is an active researcher with numerous publications Parkinson's disease, Ataxia, and Dystonia and Stroke in international journals.

She has received many competitive grants from the university and recently from the Ministry of Science and Technology, Malaysia for a study on the Development of Gait Monitoring App in Cerebellar Ataxia. She is also involved in international collaborations with other centers including the East Asia Parkinson's Disease Genetic Consortium and Global Parkinson's Project under Michael J Fox Foundation.

## S-22-3 Parkinson Disease in Asia

○ Shen-Yang Lim

University of Malaya, Malaysia

There are important differences in the epidemiology, contributing environmental and genetic factors, and clinical aspects of PD in the Asia-Pacific region.

These were highlighted in a collaborative review among Asian PD experts in 2019 (Lim et al. *Lancet Neurology* 2019, doi: 10.1016/S1474-4422 (19) 30195-4).

Recent research has particularly highlighted unique aspects of PD genetics in patients of Asian ancestry, and this will be one of the main areas discussed in my lecture. These include the *PRKN* gene (the most common cause of autosomal recessive PD, first described in Japan), and a specific *PINK1* variant (p.L347P) seen among Austronesian races (Malays, Filipinos, and Pacific Islanders). *GBA1*-PD is now also recognized in around 10% of Chinese EOPD, with the commonest pathogenic variant being the "severe" p.L444P/p.L483P point substitution.

These have relevance in terms of diagnosis, prognostication (including family and career planning), and selection for treatments (e.g., deep brain stimulation surgery) and clinical trials.

Reference:
Lim SY, Tan AH, Ahmad-Annuar A, Klein C, Tan LCS, Rosales RL, Bhidayasiri R, Wu YR, Shang HF, Evans AH, Pal PK, Hattori N, Tan CT, Jeon B, Tan EK, Lang AE. Parkinson's disease in the Western Pacific Region. Lancet Neurol. 2019 Sep;18 (9):865-879. doi: 10.1016/S1474-4422 (19) 30195-4.

### 【Curriculum Vitae】

Dr. Lim is a Neurologist and Professor at the University of Malaya, Kuala Lumpur, Malaysia, where he runs a busy clinical practice specializing in Parkinson's and related disorders. Dr. Lim has also published extensively in these areas, in major scientific journals.

He has been an active member of the International Parkinson & Movement Disorder Society (MDS), being closely involved in multiple task forces and committees. He is currently Chair of the MDS Asian-Oceanian Section (AOS).

Dr. Lim's main research interests are in the following areas: (i) PD (particularly genetics and genotype-phenotype correlations; evidence-based medicine/clinical trials; non-motor features including gastrointestinal aspects; comorbidities; patient-centred care; and rating scales/disease staging); (ii) Parkinson-plus syndromes and other miscellaneous/"orphan" movement disorders, including progressive supranuclear palsy (PSP).

Weblink: https://umexpert.um.edu.my/limshenyang.html

## S-22-4 Infection-Related Movement Disorders

○ Pramod KUMAR. Pal
National Institute of Mental Health & Neurosciences (NIMHANS), India

Infections are one of the major causes of morbidity and mortality globally. A variety of movement disorders occur during or after an infectious illness with or without apparent involvement of nervous system. Such Infection-related Movement Disorders (IRMDs) account for around 10-20% of secondary movement disorders and many of them are treatable, especially when identified early. The prevalence of IRMDs have wide geographic variations and the pathophysiology is multifaceted and still elusive.

Apart from direct involvement of basal ganglia (due to neurotropism, granulomas, abscesses, etc.), other mechanisms have been postulated including inflammation and immune-mediated injury triggered by infections. In addition, there are other unknown risk and susceptibility factors which predispose an individual to develop IRMD. Several infections including viral (retrovirus, arbovirus, measles, etc.), bacterial (streptococcal, mycobacterium tuberculosis, treponema pallidum, etc.) and parasitic (cysticercosis, toxoplasma) have been implicated to produce a variety of IRMDs with different phenomenology and temporal profile. Certain infections have a predilection to cause specific movement disorders, and certain movement disorder phenomenologies, such as acute cerebellar ataxia and opsoclonus-myoclonus-ataxia syndromes often suggest a strong possibility of an underlying infectious cause. Finally, the recent Corona virus pandemic has led to concern of delayed neurological sequelae including movement disorders. Understanding the prevalence, spectrum, and pattern of these IRMDs and the common infections that are responsible, will help in early diagnosis and institution of appropriate and timely treatment, thereby improving the overall prognosis and avoiding unnecessary investigations.

In this talk, a brief overview of the clinical features, and diagnostic and therapeutic approach to common and uncommon infection-related movement disorders will be discussed.

### 【Curriculum Vitae】

Dr. Pramod Kumar Pal is working as Professor of Neurology and program director of the post-doctoral Fellowship Program in Movement Disorders at the National Institute of Mental Health & Neurosciences (NIMHANS), Bengaluru, India. After obtaining MBBS, MD (Medicine) and DM (Neurology) degrees from India, he did fellowship in Movement Disorders at Vancouver and Human Motor Physiology at Toronto. His areas of interest include Parkinson's Disease, ataxias, hyperkinetic movement disorders, rare movement disorders, genetics and Transcranial Magnetic Stimulation. He has more than 400 publications.

Dr. Pal is the Founding Secretary of Movement Disorders Society of India, past President and Treasurer of Indian Academy of Neurology, past Secretary of MDS-AOS and Neuromodulation Society (India). Currently he is President of Parkinson's Disease Society of Karnataka, Editor-in-Chief of Annals of Movement Disorders, Chair of Education Committee of IPMDS and Chair of Infection Related Movement Disorders Study Group of IPMDS. He serves as member of Rare Movement Disorders Study Group, Rating Scales Education and Training Program Committee, Neurophysiology Task Force, Movement Disorders in Asia Study Group, Post-Stroke Movement Disorders Study Group, Ataxia Study Group, Education Committee of IAPRD and Parkinson's Research Alliance of India.

# Myology's cutting edge: from fundamental research to applications

Chairs：Yutaka Ohsawa
Department of Neurology, Kawasaki Medical School, Japan
Yoshitsugu Aoki
National Center of Neurology and Psychiatry, Japan

≪Objective≫
Myology is the science that studies muscles, their physical structure, type of fibres, specific function, muscle networks and muscle disorders. Firstly, fundamental research has elucidated intricate molecular mechanisms underlying various types of muscle disorders. Novel insights into muscle stem cells, myogenic transcription factors, and signalling pathways have unravelled promising avenues for therapeutic interventions. Secondly, integrating cutting-edge technologies such as genomics, proteomics, and advanced imaging techniques facilitate identifying biomarkers and developing targeted therapies. Lastly, translational research efforts have expedited the translation of fundamental findings into practical applications. Emerging fields such as stem cell transplantation and gene therapy hold tremendous potential to address muscular disorders. In our symposium, we highlight the remarkable progress in myology, emphasizing the transition from fundamental research to transformative applications that promise to overcome the disorders.

**後援：日本筋学会**

## S-23-1 Circulating alpha-Klotho counteracts TGF-beta-induced sarcopeniaAlpha beta

○ Yutaka Ohsawa[1], Yoshihide Sunada[2]
[1] Department of Neurology, Kawasaki Medical School, Japan, [2] Kawasaki Medical School, Japan

*α*-Klotho is a longevity-related protein. Its deficiency shortens lifespan with prominent senescent phenotypes including muscle atrophy and weakness in mice. *α*-Klotho has two forms: membrane *α*-Klotho (m-*α*-Klotho) and circulating *α*-Klotho (c-*α*-Klotho). Loss of m-*α*-Klotho impairs a phosphaturic effect, thereby accelerating phosphate-induced aging. However, the mechanisms of senescence upon c-*α*-Klotho loss remain largely unknown. Here, we show that, with the aging of wild-type mice, c-*α*-Klotho declined, while Smad2, an intracellular transforming growth factor (TGF)-*β* effector, became activated in skeletal muscle. Moreover, c-*α*-Klotho suppressed muscle-wasting TGF-*β* molecules including myostatin, GDF11, activin, and TGF-*β*1 through binding to ligands as well as type I and type II serine/threonine kinase receptors. Indeed, c-*α*-Klotho reversed impaired *in vitro* myogenesis caused by these TGF-*β*s. Oral administration of Ki26894, a small-molecule inhibitor of type I receptors for these TGF-*β*s, restored muscle atrophy and weakness in*α-Klotho* (-/-) mice and in elderly wild-type mice by suppression of activated Smad2 and upregulated *Cdkn1a* (*p21*) transcript, a target of p-Smad2. Ki26894 also induced the slow to fast myofiber switch. These findings show c-*α*-Klotho's potential as a circulating inhibitor counteracting TGF-*β*-induced sarcopenia. A novel therapy involving TGF-*β* blockade could thus be developed to prevent sarcopenia.

【Curriculum Vitae】
1988: Graduated from Fukushima Medical University；Medical Staff, Department of Neurology, Tokyo Women's Medical University
1995: Research Director, Department of Carcinogenesis, National Cancer Center
1997: Assistant, Department of Neurology, Neurological Center, Tokyo Women's Medical University
2000: Lecturer, Department of Neurology, Kawasaki Medical School
2021-Present: Specially Appointed Associate Professor, Department of Neurology, Kawasaki Medical School

## S-23-2 Extracellular proteoglycan promotes skeletal myogenesis through EZH2 degradation in satellite cells

○ Katsuhiko Kunitake, Yoshitsugu Aoki
Department of Molecular Therapy, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry (NCNP), Japan

Elucidating the mechanisms of skeletal myogenesis is crucial for clarifying the pathophysiology of muscular disorders and facilitating muscle regeneration after injury. Enhancer of Zeste Homologue 2 (EZH2) is a catalytic subunit of Polycomb Repressive Complex 2 that regulates stem cell differentiation via transcriptional repression. In muscle satellite cells, EZH2 contributes to maintaining the chromatin of muscle genes in a repressed state, whereas its downregulation leads to the transcriptional activation of the myogenic program. Here, we show that proteoglycan X around satellite cells promotes their myogenesis through EZH2 degradation. We found CD90-positive human urine-derived cells (UDCs), which we previously reported as a cell population that possesses a high potential for myogenic differentiation, excreted more proteoglycan X than CD90-negative UDCs. The fusion index of *MYOD1*-converted UDCs significantly improved by adding recombinant proteoglycan X to culturing medium. Moreover, our immunoblotting data showed that proteoglycan X activated the CD44-p38-EZH2 pathway, resulting in EZH2 degradation by phosphorylation of threonine 372. As a next step, to confirm whether the proteoglycan could activate the same pathway in mouse satellite cells and promote muscle differentiation, we tried injecting X into wild-type mice's injured muscles. As a result, regenerating fibers appeared rapidly in X-injected mice compared to the control, and their muscle torque improvement was also observed early. Proteoglycan X has the potential to enhance regeneration in injured muscles by degrading EZH2 in satellite cells. Our findings should pave the way for developing a novel therapeutic modality in the field of neuromuscular diseases.

【Curriculum Vitae】

| | |
|---|---|
| 2023- | Research Fellow in Department of Molecular Therapy, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry (NCNP) |
| 2020-2024 | Graduate Student (PhD) in Department of NCNP Brain Physiology and Pathology, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University |
| 2017-2020 | Senior Resident in Department of Neurology, TOYOTA Memorial Hospital |
| 2015-2017 | Junior Resident in TOYOTA Memorial Hospital |
| 2009-2015 | Shinshu University, Medical School |

## S-23-3 Dp140-associated Glutamatergic Mechanisms using Antisense Oligonucleotide and mRNA-based Therapies

○ Yasumasa Hashimoto
University of Oxford, UK

Duchenne muscular dystrophy (DMD) is an X-linked muscular disease caused by *DMD* mutations. Additionally, DMD is characterized by neurobehavioral comorbidities due to the lack of dystrophin isoforms in the brain. The lack of Dp140, a dystrophin short isoform, is clinically associated with intellectual disability and autism spectrum disorder (ASD), but its neurofunctional mechanism is not well understood. To investigate synaptic function in the presence or absence of brain Dp140, we utilized two DMD mouse models, mdx23 and mdx52 mice, in which Dp140 is preserved or lacking, respectively. ASD-like behaviors were observed in pups and 8-week-old mdx52 mice lacking Dp140. The paired-pulse ratio of excitatory postsynaptic currents, the number of glutamatergic vesicles in basolateral amygdala neurons, and glutamatergic transmission in medial prefrontal cortex-basolateral amygdala projections were significantly reduced in mdx52 mice compared to those in wild-type and mdx23 mice. ASD-like behavior and optogenetic electrophysiological findings in mdx52 mice were ameliorated by restoration of Dp140 following intra-cerebroventricular injection of antisense oligonucleotide drug-induced exon 53 skipping or intra-basolateral amygdala administration of Dp140 mRNA-based drug. Our results implicate Dp140 in ASD-like behavior via altered glutamatergic transmission in the basolateral amygdala of mdx52 mice.

【Curriculum Vitae】

| | |
|---|---|
| 2022- present | Postdoctoral research scientist / Visiting Scholar, University of Oxford, UK |
| 2022- 2023 | Postdoctoral (PD) Fellowship, Japan Society for the Promotion of Science (JSPS), Japan |
| 2022 | Clinical Fellow, Department of Neurology, Kansai Medical University, Japan |
| 2021- present | Researcher, Department of Molecular Therapy, National Center of Neurology and Psychiatry (NCNP), Japan |
| 2021- 2022 | Doctoral Course (DC2) Fellowship, JSPS, Japan |
| 2019- 2021 | Research Assistant, Department of Molecular Therapy, NCNP, Japan |
| 2018- 2022 | Visiting researcher, Department of Neurology, Kansai Medical University, Japan |
| 2015- 2018 | Department of Neurology, Medical Research Institute Kitano Hospital, Japan |
| 2013- 2015 | Junior Resident, Kansai Medical University, Japan |

## S-23-4 iPS cell based therapy for muscular disorders

○ Hidetoshi Sakurai
Center for iPS Cell Research and Application, Kyoto University, Japan

Induced pluripotent stem cells (iPSCs) have been used in research for the development of treatments for various intractable diseases due to their unlimited proliferative and multipotent potential. We are aiming to develop novel therapies for intractable muscular diseases using iPS cells by two approaches i.e. cell therapy and drug screening. In this presentation, I focus on the cell therapy research.
We have developed a differentiation induction method that mimics the developmental stages and have succeeded in inducing skeletal muscle stem cells that are applicable to cell transplantation therapy. We have found that cell transplantation into Duchenne muscular dystrophy (DMD) model mice is effective in regenerating more than 10% of dystrophin-positive fibers. In addition, some of the cells have been engrafted as satellite cells in vivo, and it is expected that the therapeutic effect will continue for a long period of time. As for the efficacy to the motor function, we have recently revealed that the regeneration of dystrophin positive myofibers in DMD model mice mainly ameliorates muscle fatigue tolerance rather than maximal contraction force *in vivo*.
We have also developed a differentiation method to induce mesenchymal stromal cells (MSCs) from iPSCs. Transplantation of iPSC-derived MSCs (iMSCs) into Ullrich congenital muscular dystrophy (UCMD) model mice enabled the restoration of collagen type VI which resulted in enhancement of muscle regeneration. Interestingly, somatic MSCs such as bone marrow-derived MSC or adipose-derived MSC do not have therapeutic effect even they can also restore collagen type VI by the transplantation. We have recently found one of the candidates which is responsible for the muscle regeneration and is specifically expressed in the iMSCs.
Finally, I would like to discuss about future direction of cell therapy combined with the genome editing technology for iPSCs.

【Curriculum Vitae】

| | |
|---|---|
| 2015.10- | P.I. (Associate Professor), CiRA, Kyoto University |
| 2009.11-2015.9 | P.I. (Junior Associate Professor), CiRA, Kyoto University |
| 2008.6-2009.10 | Post-Doctoral Fellow, CiRA, Kyoto University |
| 2005.11-2008.5 | Post-Doctoral Fellow, Dept. of Immunology, Nagoya University, School of Medicine |
| 2001.4-2005.10 | Ph.D., studying at Stem Cell Group, Center for Developmental Biology, Kobe RIKEN (Shin-ichi Nishikawa's Lab.), with belonging in Graduate school of Medicine, Nagoya Univ. |

## S-23-5 Exon-skipping targeting pseudoexon due to deep intronic variant for Fukuyama muscular dystrophy

○ Mariko Taniguchi-Ikeda
Department of Clinical Genetics, Fujita Health University Hospital, Japan

Fukuyama congenital muscular dystrophy (FCMD) is an autosomal recessive disorder caused by *Fukutin* (*FKTN*) gene mutations. FCMD is the second most common form of childhood muscular dystrophy in Japan, and the most patients possess a homozygous retrotransposal SINE-VNTR-*Alu* (SVA) insertion in the 3′-untranslated region of *FKTN*. A deep-intronic variant (DIV) was previously identified as the second most prevalent loss-of-function mutation in Japanese patients with FCMD. The DIV creates a new splicing donor site in intron 5 that causes aberrant splicing and the formation of a 64-base pair pseudoexon in the mature mRNA, resulting in a truncated nonfunctional protein. Currently, there is no radical therapy for FCMD patients carrying the DIV, and they present more severe phenotype. In the present study, we describe in vitro evaluation of antisense oligonucleotide mediated skipping of pseudoexon inclusion and restoration of functional FKTN protein. In total sixteen 19-26mer antisense oligonucleotide sequences were designed in 2'-O-methyl backbone and screened in patient-derived fibroblasts, lymphoblastoid cells and minigene splice assay. Our results showed one antisense oligonucleotide targeting the exonic splice enhancer region displayed significantly induced the pseudoexon skipping and increased the expression of normal mRNA. It also rescued FKTN protein production in lymphoblastoid cells and restored functional *O*-mannosyl glycosylation of alpha-dystroglycan in patient-derived myotubes. These outcomes thus suggest that antisense oligonucleotide based pseudoexon skipping can be a potential treatment for FCMD patients carrying the DIV. I also show current progress of psudoexon skipping by using a new functional non-coding RNA.

【Curriculum Vitae】

Education:

| | |
|---|---|
| 1991-1997 | MD Kochi Univ Med School |
| 2002-2006 | PhD Pediatrics, Osaka Univ Grad Med |

Research and Professional experience:

| | |
|---|---|
| 1997-1998 | Resident, Pediatrics, Osaka Univ Grad Med, |
| 1998-2000 | Resident, Pediatrics, Toyonaka Municipal Hospital |
| 2000-2001 | Senior Resident, Pediatrics, Osaka Univ Grad Med |
| 2001-2002 | Subdirector, Pediatrics, Nissei Hospital |
| 2002-2006 | Senior Resident, Pediatrics, Osaka Univ Grad Med |
| 2006 | Postdoctoral Fellow Clinical Genetics, Osaka Univ Grad Med |
| 2007 | Specially Appointed Assistant Professor Clinical Genetics, Osaka Univ Grad Med |
| 2008-2011 | Institute Assistant Professor Dept Molecular Brain Science, Kobe Univ Grad Med |
| 2011-2014 | Institute Assistant Professor, Pediatrics, Kobe Univ Grad Med |
| 2015-2018 | Institute Associate Professor, Pediatrics, Kobe Univ Grad Med |
| 2018-present | Hospital Associate Professor, Clinical Genetics, Fujita Health University Hospital |

# Functional Neurological Disorders

座長：岩田　誠　メディカルクリニック柿の木坂
宇川　義一　公立大学法人福島県立医科大学

≪ねらい≫
Functional Neurological Disorders（FND）が近年注目を集めているが、近年強調されているのは正面から疾患と向き合い治療を行う姿勢にあると考える。しかし、神経診察法そのものがFNDから従来の神経疾患を鑑別するために開発された経緯もあり、FNDを強調しすぎることには別の問題が存在する。CIDP, MSなどでの再発時のFNDの関与・対処方法、ジストニア・ジスキネジアなどのFNDの関与など様々である。本シンポジウムでは、このようなことを考慮して、FNDの歴史・functional movement disordersでの電気生理学的検査の実際とその意義・MS, CIDP での再発時のFNDの要素の関与・FNDの治療の実際について、それぞれの専門の先生から概説いただく。FNDのunderdiagnosis, overdiagnosis の問題に関して議論する。

## S-24-1　機能性神経症状の研究史

○岩田　誠
メディカルクリニック柿の木坂

近代臨床神経学の発展の基盤の一つとなったものに、かつてヒステリーと呼ばれた機能性神経障害の症候学的研究がある。神経症候学研究の中核となったのは、正に器質性神経疾患と機能性神経疾患をどう見分けるかという切実な問題であった。今回は、J-M Charcotに始まるフランス神経学におけるその歴史的展開について述べてみたいと思う。

**【略歴】**
1967年東京大学卒。サルペトリエール病院、モンテフィオーレ病院に留学。1982年東京大学神経内科助教授。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年東京女子医科大学名誉教授。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。日本神経学会名誉会員。日本自律神経学会名誉会員。日本神経心理学会名誉会員。米国神経学会外国人フェロー。フランス国立医学アカデミー外国人連絡会員。

## S-24-2 FNDに臨床神経生理学検査をどう役立てるか

○宇川　義一
公立大学法人福島県立医科大学 ヒト神経生理学講座

Functional neurological disorders（FND）を除外診断でなく、陽性所見から積極的に診断することが近年話題になっている。この診断に臨床神経生理学的所見の役立て方を主にfunctional movement disorder（FMD）に関して解説したい。まずFMDの近年の話題を紹介し、その後臨床神経生理学所見を紹介する。

**FMDの機序**：意図的運動というのは、自分自身がやろうと思った運動を前頭葉からの指令により行い、その後の結果も予想通り納得できるものであろう。これに対してFMDでは自分の意図しない運動が感情などをコントロールする領野からの指令でおこり（従って自分の意図した運動と感じにくい sense of agency）、運動の結果も予想したものとは異なる。この仮設を支持する神経画像所見、生理学的所見などが存在する。

**臨床診察での所見**：この診断を支持する陽性所見としては、所見が一定しない・症状の変化が大きい・人前と一人の時の差が大きいなど、古典的な診察で行われていた事に過ぎない。診察では、distraction, entrainment, coactivation, sensory trick 欠如、運動速度の不釣り合いな遅さなど様々である。

**臨床神経生理検査**：**表面筋電図**が最初に行われる検査で、筋電図の持続時間・出現部位・出現の順番・規則性などが調べられる。更に上述の診察所見を確認するために、診察と同じ事をした時の所見を確認することになる。このほか、筋電図と脳波所見の関連をみる**ポリグラフ、jerk-locked back averaging, MRCP, ERD**などの検査が施行される。磁気刺激検査が行われるようになり、**SICI, LICI, 神経可塑性誘導検査**なども行われている。どの検査も完全にFNDを他の疾患から鑑別できるものではなく、有用であるが完璧ではない。この事を講演でお示しする。例えば、SICIはジストニアで異常になると言われるが、正常人が意図的に長期間動かさないと、SICIは異常所見を呈する。更に、臨床神経検査所見が役立ち改善した症例と、MEPが正常でありながら完全麻痺の症状を呈した症例で、検査所見から麻痺の機序が解明された症例を提示する。賢く診察、賢く検査が重要である。

結論としては、しっかりした神経診察で診断を疑い目的がはっきりした検査を行えば、検査は有用であるが、意義をわからず検査所見に頼ると間違った結果を招く。この結論は脳神経内科臨床全体当てはまる。

**【略歴】**

1978年　東京大学医学部医学科 卒業
1980年　東京大学医学部附属脳研究施設 神経内科 入局
1983年　東京大学 神経内科 助手
1987年　ロンドン留学(Institute of Neurology, Professor Marsden)
1990年　東京大学 神経内科 助手に復職
1997年　東京大学 神経内科 講師に就任
2007年　福島県立医大神経内科教授に就任
2018年　福島県立医大・神経再生医療学講座・教授
2020年　福島県立医大・ヒト神経生理学講座・教授

**主要な所属学会**

1．日本神経学会　評議員、理事, 監事
2．日本臨床神経生理学会　評議員、理事、監事
3　Movement disorders society Japan　代表理事　2015-2017
4．Movement disorders society
　The chair of Asia-Oceanian disorders study group（2022- ）
5．International Federation of Clinical Neurophysiology (IFCN)
　Secretary general of International Federation of Clinical (2014-2018)
　The president of Asia Oceanian Section of IFCN (2021-2025)

## S-24-3 多発性硬化症とFND

○中島　一郎
東北医科薬科大学医学部 脳神経内科学

多発性硬化症は、中枢神経の炎症性脱髄疾患であり、炎症性の脱髄病変による急性の神経脱落症状（再発）を繰り返すのが特徴である。また、病初期から認知機能障害を認めることも少なくなく、多くの症例が疲労を訴える。多発性硬化症の再発は早期のステロイドパルス療法が有効であるため、新たな神経症状が出現した際は再発しているかどうかの見極めが重要となる。多くの再発症状は、MRIで脱髄病変を認める。ガドリニウムで造影され、神経症状に合致した病変部位に病変が存在すれば急性期治療が必要となる。臨床の現場でよく遭遇するのは、MRIで神経の病変が認められない神経症状の出現や悪化である。ウートフ徴候や有痛性強直性筋痙攣などの後遺症も念頭におきつつ、機能性神経障害の可能性も考える必要がある。また、機能性神経障害で複数の神経症状を呈する場合は多発性硬化症と誤診されることもある。機能性神経障害の有病率は多発性硬化症の有病率に匹敵するという報告もあり、不必要な治療を防ぐためにも両者の鑑別は正確に行う必要がある。さらに、多発性硬化症の疾患修飾薬を適用する際にはMRIにおける疾患活動性を正確に評価した上で適用することが求められる。

**【略歴】**

1994年　東北大学卒業
1999年　東北大学医学系研究科修了
2001年　東北大学医学部附属病院　助手
2007年　モントリオール神経学研究所　客員研究員
2008年　東北大学病院　助教
2011年　東北大学病院　講師
2013年　東北大学大学院医学系研究科　准教授
2017年　東北医科薬科大学医学部　教授

## S-24-4 CIDP再発時でのFNDの要素と鑑別

○桑原　基
近畿大学医学部 脳神経内科

慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー（chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: CIDP）は，2カ月以上の慢性進行性，または再発性経過で，四肢対称性の運動感覚障害を主徴とする免疫介在性の脱髄性ニューロパチーである．CIDPの診断においては臨床基準と電気診断基準を満たす必要がある．CIDPの臨床病型はtypical CIDPとCIDP variantsに大別されるが，CIDP variantsにはdistal CIDP，multifocal/focal CIDP，motor CIDP，sensory CIDPが含まれており，CIDP variantsにおける表現系は多様である．一方，機能性神経障害（functional neurological disorders: FND）は神経系の異常に類似した症状が心因的要素によって引き起こされる病態を指すが，様々な症状を呈する．FNDの陽性徴候として，Give-way weaknessはよく知られているが脱髄性ニューロパチーでもみられることがある．また，その他の陽性徴候として神経支配領域に一致しない感覚障害が挙げられる．CIDPは慢性疾患であるため，患者にとって再発に対する心理的不安が存在するものと考えられる．そのため，増悪時にはFNDとの鑑別のためにも正確な評価が重要である．CIDPの運動系評価として，MRC sum scoreや握力測定は状態把握に有用であり，筋力低下部位の腱反射が低下もしくは消失することは再発を示す重要な所見である．一方，運動症状を伴わないsensory CIDP（もしくはsensory-predominant CIDP）では臨床症状のみで再発を判断するのが難しいこともある．さらに，CIDP再発による症状にFNDの要素による症状が合わさっている場合もある．CIDP患者における症状増悪時には，運動症状もしくは感覚症状のいずれの場合においても，FNDとの鑑別に電気生理検査による悪化の所見を確認することが重要となる．

**【略歴】**

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

## S-24-5 機能性神経障害の治療戦略

○下畑　享良
岐阜大学大学院医学系研究科 脳神経内科

機能性神経障害（FND）の診療のスタートが治療のスタートであることを認識する必要がある．初診時に必要なことは，①患者の訴えを受け止め，洩らすことなく拾い上げること，②精神科的問題に関する質問は少なくとも初診時には避けること，③神経診察の結果と解釈を伝えることが治療になり得ると理解することである．また診断を告げる際のポイントは①「機能性神経障害」などの明確な診断名を伝えること，②診断の根拠（陽性徴候）について説明をすること，③「脳からの命令が身体に届いていない」等メカニズムの説明は有用であること，④症状は本物であり，患者が嘘をついているなどと考えていないことを伝えること，⑤世の中に多い疾患であることを伝えること，⑥神経系に器質的障害はなく，回復が望めることを強調すること，⑦原因に立ち入る必要はないことである．これだけで改善に向かう患者もいるが，適切に診断を伝えても改善が見られない場合もある．この場合，多職種による治療アプローチが必要になる．病名告知を脳神経内科医，運動症状を理学療法士，非運動症状を心理療法士が行う．理学療法の有効性に関するエビデンスが増えつつあり，とくに偽の筋力低下を呈する場合，有用である．また精神科的評価や心理療法の検討も行うが，紹介する際には「精神疾患と考えているわけではなく，症状を良くするのに多くの先生の意見を 伺う」などと説明する．しかし治療に難渋し，回復しない患者も少なからず存在する．このような患者は早期の診断ができなかったケースが多い．脳神経内科医はFNDに特有な陽性徴候について理解し，早期診断ができることが求められる．

**【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
日本神経学会，日本神経治療学会，日本脳循環代謝学会，日本脳卒中学会，日本脳血管・認知症学会，日本難病医療ネットワーク学会，日本神経摂食嚥下・栄養学会，日本神経救急学会（以上理事），米国神経学会特別フェロー(FAAN)，米国脳卒中学会特別フェロー（FAHA）

# 21世紀における脳神経内科と精神科の関係を考える その2

座長：柏原　健一　岡山脳神経内科クリニック
　　柴山　秀博　亀田メディカルセンター

≪ねらい≫
19世紀後半に神経学を作りあげたジャン-マルタン・シャルコーは、内科全般の研修から始めてキャリアーの後半は当時の精神科医がほとんど注目していなかったヒステリーの研究に没頭して、弟子や講義の聴講生たちとともその後の精神医学の流れに小さくない影響を与えた。現在何らかの形で目に見える筋肉を含めた神経系の疾患を扱うのが脳神経内科、目に見えないこころの問題を扱うのが精神科という区別が便宜的になされているが、神経科学の進歩によりさまざまの精神症状(こころの状態)が可視化されるようになって両者の違いがあいまいなものになって来ている。どちらの科も脳に問題のある患者さんを扱っていることを共通認識として、症例ごとに最適な対処方法を立てるべくお互いに協力し合う必要がある。本シンポジウムにては一昨年に引き続き、脳神経内科医と精神科医との間のコミュニケーションの改善に寄与するようにいくつかの問題について議論を行う。

## S-25-1 Charcotの弟子たちの転帰から現在における適切な脳神経内科と精神科の関係を考える

○柴山　秀博
亀田メディカルセンター 脳神経内科

Jean-Martin Charcot (1825-1893) はキャリア後半の1870年代半ばから、当時一般内科医の担当とされて従来の精神病医 (aliéniste = 収容施設の医師) の診療の対象とはなっていなかったヒステリーの研究に乗り出した。徹底した病歴の聴取と神経学的所見の評価、死後の剖検による病変部位の確認からなる臨床・解剖学的手法と巧みな症例提示(火曜講義)により、彼のもとにはフランス国外を含めて多くの若い有能な医師たちが集まった。自らの作り上げたヒステリーの理論の改訂の必要性を迫られていた1893年の彼の死後、内科全般次いで神経病理を学んでいたJoseph Babinski、Georges Gilles de la Tourette、Pierre Marieなど賢明な弟子たちの大半は脳神経内科医に止まったが、少なからぬ医師たちが現在では精神医学のものとされる領域で仕事を続けた。
神経学講座 (1882年) に先立って1877年にパリ大学医学部に精神医学講座が開設された際、初代の教授に選ばれたのはCharcotの直接の弟子ではないものの彼の示唆で肺塞栓についての学位論文を書いたBenjamin Ball (1833-1893) で、その地位はAlix Joffroy (1844-1908、1879年にCharcotのインターン)、Gilbert Ballet (1853-1916、1882年インターン) とCharcotの弟子たちに引き継がれ、40年近くにわたってCharcotの臨床・解剖学的方法に沿って狂気を含めた精神疾患の研究が進められた。Charcot自身のインターンではなかったものの彼によって記憶に関する最新の知見をまとめるように指示されたPaul Sollier (1861-1933) は、無意識下の記憶の再生について分析を行って実際に患者の治療に用い、「失われた時を求めて」の著者Marcel Proustを治療し、彼の作品にしばしば現れる記憶についての議論に多大な影響を与えた。脳神経内科医として修練するべく1885年10月から1886年2月までCharcotのもとを訪れて彼のヒステリー患者の診察と催眠療法に魅了されたSigmund Freud (1856-1939) は、ウイーンに戻って正式な精神医学の訓練は受けず開業医として精神分析療法を始め、人格の解離に興味を持っていた哲学者のPierre Janet (1859-1947) はCharcotの勧めで医師の資格を取り、女性ヒステリー患者の精神的外傷についての論文を書き、サルペトリエの中の実験心理学部門を主宰した。
精神科領域に移ったCharcotの弟子たちのその後の経緯を辿ると、彼の採った臨床・解剖学的方法が精神科領域の学問の発展にも有用であると推察される。

**【略歴】**
1983年 3月　東京大学医学部医学科卒業
1983年 4月　医療法人財団健和会柳原病院、みさと健和病院で初期研修
1990年10月　東京大学大学院第一基礎医学課程卒業、医学博士
1990年11月　医療法人財団健和会みさと健和病院内科勤務
1994年 1月　医療法人鉄蕉会亀田総合病院神経内科勤務、
　　現在亀田メディカルセンター脳神経内科部長代理

## S-25-2 薬剤性パーキンソン症候群の診療から見た脳神経内科と精神科の関係

○冨山　誠彦
弘前大学大学院医学研究科 脳神経内科学講座

脳神経内科と精神科の両診療科に跨る代表的な疾患としては、薬剤性パーキンソン症候群（drug-induced Parkinsonism; DIP）と遅発性ジスキネジア（Tardive dyskinesia; TD）があげられる。いずれの疾患もドパミンを挟んで両診療科が向かい合っていると言える。脳神経内科医はドパミンを賦活することには積極的だが、遮断することには抵抗が強い。一方、精神科医はその逆である。脳神経内科医が診察するDIPは本邦ではスルピリドによるものが圧倒的に多いが、その多くは精神科医の処方によるものではなく、多くは内科医が高齢者の胃腸症状に対して処方することによる。第一世代抗精神病薬の処方が減り、DIPは減少してきているが、精神科処方によるDIP患者は処方医自身により対処（多くは抗コリン薬で）され、脳神経内科には紹介されることはほとんどない。DIPのリスクに高齢があるが、これは加齢によりドパミン神経脱落が進行するためで、ドパミン余力がない高齢者は、抗精神病薬により、容易にDIPを発症する。しかも、発症すると原因薬剤の中止によっても完治しないことも少なくない。DATスキャンが正常範囲内であっても、ドパミン神経終末密度が低いほど、投薬後速やかにDIPが生じることから、DIP患者の中には前臨床期のパーキンソン病が含まれている。そのような患者には、原因薬剤の中止だけでは十分な症状の改善は得られず、ドパミン補充療法が必要となる。一方で、TDの治療薬として、バルベナジンが使えるようになった。本薬剤は、VMAT-2阻害によりドパミンを枯渇させる。TDの発症には抗精神病薬によるドパミンD 2受容体遮断が必須であるが、当然TDの発症前にDIPを呈する患者も少なくない。このようなDIPを有するTD患者にバルベナジンを投与することには問題がある。しかしながら投与前のDIPの有無についてはあまり注意が払われていないのが現状である。米国では、抗精神病薬によるパーキンソニズム、ジスキネジアやジストニアは「不随意運動を呈する運動障害疾患」として、脳神経内科医が診療することが多いが、本邦ではだいぶ事情が違う。パーキンソニズムの検知においては、脳神経内科医が精神科医より一日の長があるので、脳神経内科医と精神科医との密な連携が診療に必要と思われるが、どうして進まないのだろうか？

**【略歴】**
1986　弘前大学医学部卒業
1990　弘前大学大学院医学研究科（神経内科学）修了
1993　スペイン国高等学術研究院バルセロナ生物医学研究所ポストドクトラルフェロー
1997　青森県立中央病院神経内科
1998　弘前大学第三内科助手
2006　弘前大学神経内科助教
2007　弘前大学神経内科講師・准教授
2008　青森県立中央病院脳神経内科
2019　弘前大学大学院医学研究科脳神経内科学講座　教授

## S-25-3 精神・神経症候の症候学：脳科学的視点からの考察

○河村　　満
奥沢病院 脳神経内科

・**はじめに**：脳神経内科と精神科との関連を、「時間の神経学の創生」というテーマから考えてみたい。
・**時間の神経学の歴史**：「時間」についての医学的研究は少ないが、かつては主として精神科の立場から研究がなされていた。例えば20世紀前半にウイーンで活躍したPözel、本邦では1965年大橋博司の時間認知障害の記載、1981年の木村敏や1982年の越賀一雄の記載などが挙げられる。対象疾患は、脳腫瘍、てんかん、統合失調症、うつ病などで、現在大きな問題と認識されている認知症や発達障害についての研究はあまりない。欧米では、1953年のクリチリーによる記載、1996年のブラウンの記載（『Time, Will, and Mental Process』）など脳神経内科からの立場からの時間認知障害の記載と考察も重要であるが、脳科学的視点が取り入れられた医学研究は最近ようやく開始されたばかりである。
・**時間の神経学的症候の種類**：時間の神経学的症候は、見当識障害だけではない。年齢認識障害、時間失認、時計失認、時間流れ障害（加速・減速）、時間順序障害などを挙げることができる。
・**時間の神経学の検査法**：見当識検査以外に、時間推測、時計認知試験などがある。またサークルテストなど主観的内容を客観的に捉えようとするものがある。
・**自験研究**：パーキンソン病・アルツハイマー病・脳炎・自閉スペクトラム症・COVID―19後遺症などがある。これら脳神経内科疾患以外の精神疾患などでの検討が今後必要である。
・**時間認知障害の機序**：時間認知は社会的認知機能の一つと捉えることができ、たぶん大脳内側部を中心としたサーキットが重要である。
・**治療応用**：パーキンソン病のストップウオッチトレーニング検査などが考案されている。
・**まとめ**：脳神経内科と精神科とでは対象になる疾患が異なるが、重複するものも少なくない。脳神経内科と精神科との境界にある症候の多くは大脳連合野同士が連合することによって生まれる人の精神にかかわる高次脳機能障害であり、「時間」以外に多くのものがあるはずである。これらを的確に抽出して、まず症候を分析することから始め脳科学的に検討し、新規の神経学誕生に向けての試行錯誤が必要であると思う。

**【略歴】**
1977年（昭和52年）　横浜市立大学医学部卒業
1978年（昭和53年）　千葉大学神経内科開設時に同科入局
1994年（平成6年1月）同講師
1994年（平成6年2月）昭和大学神経内科助教授
2001年（平成13年）　同科教授
2008年（平成20年）　昭和大学病院附属東病院長
2017年（平成29年）　奥沢病院名誉院長
2020年（令和2年）　昭和大学脳神経内科名誉教授

## S-25-4 精神医学と神経学の対話 ―てんかん臨床を起点にして考える―

○兼本　浩佑
愛知医科大学精神神経科

てんかんは、歴史的に常に、精神医学と神経学のせめぎあう領域であり続けてきた。てんかんの脳波研究におけるパイオニアの一人であるGibbsは、側頭葉てんかんを論じた記念碑的な論文において、「シルビウス溝は精神医学と神経学を分かつ境界である」という有名な警句を発している。これは臨床的にも極めて有用な警句であって、いわゆる辺縁系を巻き込むてんかん発作が難治かつ精神科的合併症が多いのに対して、新皮質由来のてんかん発作では、精神科的合併症があまりみられないことを見事に指摘したものである。McLeanの脳の三層構造説、すなわち、脳幹から基底核を爬虫類脳、大脳辺縁系を哺乳類脳、新皮質を人間脳とする説は、現在では、たとえば鳥類には高度なコミュニケーション能力があることが明らかになるなど、学説としてはそのまま受け入れる医学者はほとんどいないが、てんかんにおける先ほどのGibbsの警句をより具体的な形で理解する補助線として用いるにはいまなお有用である。脳神経内科と精神科は、てんかん臨床を行う上で、臨床的には協力しあわなければ、様々の不都合があることを、この補助線を利用して区分した実臨床の事例において示すとともに、しかしながら両分野は異なった知の体系・伝統に基づく領域であって、相互の理解の努力と異なる領域へのリスペクトなしには、真の共同作業は成り立たないであろうという予測を論じる予定である。時間があれば、せん妄、カタトニー、心因性非てんかん性発作といういずれも精神科発症で、脳神経内科的に加工されて精神科に逆輸入された３つの病態において、精神科と脳神経内科における知の体系の相違について触れたい。

**【略歴】**

昭和58年 3月京都大学医学部医学科卒業、昭和60年4月国立療養所宇多野病院精神神経科医員、昭和61年 9月ベルリン自由大学神経科外人助手、平成13年9月～令和5年3月、愛知医科大学精神医学講座教授。令和5年4月から同名誉教授、特任教授、すずかけクリニック、中部ＰＮＥＳリサーチセンター。現在、日本精神病理学会理事長、日本病跡学会理事、Epilepsy & Seizure editor in chief (2009-2013), chair of ILAE neuropsychiatric committee (2013-2017)。主な研究課題は、精神病理学、臨床てんかん学

## 急性期再灌流法のこれから

座長：木村　和美　日本医科大学脳神経内科
平野　照之　杏林大学医学部脳卒中医学教室

≪ねらい≫
脳梗塞急性期の再灌流療法は、rt-PA静注療法と機械的血栓回収療法が主流である。Rt-PAは、現在、アルテプラーゼを用いいいるが、テネクテプラーゼに欧米は変わっていっている。今後、日本はどうなるのであろうか？また、軽症例にはrt-PAは効果あるのであろうか？　また、4.5時間すぎた症例には､投与はできないだろうか？　などの問題があげられる。機械的血栓回収療法時に、rt-PA静注療法の必要な症例は？軽症例には？　ASPECTS低値例には？　また、機械的血栓回収療法施行しても、まだ、半数の患者は転帰不良である。この転帰不良患者を、救う方法はないのだろうか？　以上の脳梗塞急性期の再灌流療法について議論したい。

### S-26-1 わが国もアルテプラーゼからテネクテプラーゼに変わるか？

○井上　学[1,2]、豊田　一則[1]、
平野　照之[3]

[1]国立研究開発法人国立循環器病研究センター 脳血管内科、[2]国立研究開発法人国立循環器病研究センター 脳卒中集中治療科、[3]杏林大学医学部　脳卒中医学教室

世界中で脳梗塞の急性期血栓溶解療法にテネクテプラーゼが使用され始めている。心筋梗塞に用いられていたテネクテプラーゼが、脳梗塞の急性期血栓溶解療法に使用された報告(N Engl J Med 2012; 366:1099-1107)から、約10年が経過した。世界では着実に、急性期脳梗塞に対してテネクテプラーゼの実臨床化が進んでいる。テネクテプラーゼは静注単回投与が可能で、その後の迅速な機械的血栓回収療法につなげられる。また従来のアルテプラーゼよりも2.2倍の血管開通率を誇り、かつ脳梗塞発症後の3ヶ月の日常生活自立度も改善したとの報告もある（N Engl J Med 2018; 378:1573-1582)。またランダム化比較研究にて用量試験を行い、0.25 mg/kgが最適で安全であるという現状におちついた(JAMA. 2020;323:1257-1265)。残念ながら、日本にはこのテネクテプラーゼが存在しない（未承認)。海外においては、2000年前後に急性心筋梗塞の治療薬として承認されているため、オフラベルでの急性期脳梗塞への使用(適応外使用)が可能であった。Drip & shipが多い諸外国では、テネクテプラーゼによりshot & shipとなり、drip中の付き添い人件費も節約できる点や、低価格（当時）であることから、2020年ごろから積極的に使用され始め、アメリカ・カナダ・欧州・豪州などでは脳梗塞に対してオフラベル使用が拡大し、ついにはガイドラインでも推奨されるようになり、最近カナダの一部の州では保険収載が認められている。
日本でも2020年から医師主導の臨床試験T-FLAVOR 試験（jRCTs051210055）が始まり、現在症例登録中である。しかしコロナ禍による物価高、ウクライナ危機による世界輸送の高騰化、為替事情などにより、テネクテプラーゼの価格が研究開始当初より5倍以上に膨らみ、研究助成費用では賄えないほどに高騰してしまったため、クラウドファンディングなども実施しながら、試験薬の購入に奔走している。
アルテプラーゼでは、日本(0.6 mg/kg)と海外(0.9 mg/kg)では投与量が異なるため、共同研究に参加できない状況があった。今回のT-FLAVOR 試験は世界と同じ投与用量で試験を進めており、日本が世界から取り残されないように、ワールドスタンダードに沿った承認を得ることを目的としている。日本が脳卒中の急性期治療に関して、世界に遅れることなくエビデンスを発信したい。

**【略歴】**
<学歴・職歴>
2002年 昭和大学医学部卒業
2004年 東京労災病院 神経内科
2006年 東京都立荏原病院 神経内科
2009年 昭和大学横浜市北部病院 内科センター 神経部門 助手
2011年 米国スタンフォード大学 脳卒中センター 客員講師
2014年 昭和大学藤が丘病院 脳神経内科 講師
2016年 国立循環器病研究センター 脳血管内科に勤務
2017年 同 脳血管内科 医長
2019年 同 脳卒中集中治療科 医長併任
2022年 同 国際戦略室 室長 併任
2023年 同 脳血管内科/脳卒中集中治療科 特任部長
<学会活動>
日本内科学会 認定医・指導医,
日本神経学会 専門医・指導医・代議員,
日本脳卒中学会 専門医・指導医,
日本心血管脳卒中学会 評議員, 事務局
日本神経治療学会 評議員
日本脳循環代謝学会 評議員
米国心臓学会/脳卒中学会フェロー（評議員）FAHA
欧州脳卒中学会フェロー（評議員）FESO
世界脳卒中機構フェロー（評議員）FWSO

## S-26-2 軽症患者や発症後 4.5 時間以降の患者のrt-PA療法は？

○青木　淳哉
日本医科大学付属多摩永山病院 脳神経内科

軽症例や発症後4.5時間を超えた脳梗塞例に対するrt-PA療法に関する臨床研究は進行中である.大規模臨床試験であるNINDSやJ-ACTでは軽症例は，rt-PA療法の対象とされなかった．実際，適正治療指針初版では「軽症（失調，感覚障害，構音障害，軽度の麻痺のみを呈する）でないこと」は確認事項として定められていた．第二版以降は，「軽症」は慎重項目に変更されてきた．POINT／CHANCE以降，クロピドグレルとアスピリンを用いた抗血小板薬併用療法が広く用いられている．PRISMSは，早期中止となったが，軽症例に対するrt-PA療法はアスピリン療法と比較して転帰良好の頻度を上昇させる結果には至らなかった．昨年示されたARAMISはrt-PA療法と抗血小板併用療法が比較し，抗血小板併用療法の非劣性が示された．TEMPO 2は軽症かつ主幹動脈閉塞例を対象にしている進行中の研究であり，結果が待たれる．適応時間の拡大に関しては，睡眠中発症例や発症後4.5時間以降の症例に大別される．WAKE-UPは，DWI/FLAIRミスマッチ例に対するrt-PA療法を行い，その有効性と安全性を示した．我が国からはTHAWS，THAWS2が行われ，サブ解析を含め多くのエビデンスが蓄積しつつある．EXTENDはRAPIDを用いてCT/MR灌流画像からペナンブラを抽出した発症後4.5-9 時間以内の症例を対象に研究された．近年では，テネクテプラーゼを用いた同様の研究が進行している. CTとテネクテプラーゼを用いた試みはTWISTであるが，rt-PA療法の有効性は確認されなかった．ROSE-TNKは発症後4.5時間以降のDWI/FLAIRミスマッチ例を対象としたテネクテプラーゼを用いたrt-PA療法研究，発症後4.5時間以降の主幹動脈閉塞例に対するテネクテプラーゼはTIMELESSとして行われ，テネクテプラーゼを用いることで再開通現象頻度の上昇がみられた．同様の主幹動脈閉塞例を対象とした試みはETERNAL-LVO，POST-ETERNAL，TRACEIIIなどが進行中である．シンポジウムでは，これらの臨床試験を中心に，軽症例や発症後4.5時間以降の症例に対するrt-PA療法に関して，課題を含めて概説したい．

**【略歴】**

平成15年 5月　福島県立医科大学医学部附属病院
平成15年10月　大原綜合病院
平成16年 4月　松村総合病院
平成16年10月　福島県立医科大学医学部附属病院
平成19年 4月　川崎医科大学附属病院　臨床助教
平成25年 4月　川崎医科大学附属病院　講師
平成26年 7月　日本医科大学付属病院　臨床助教
平成27年 4月　日本医科大学付属病院　病院講師
平成28年 4月　日本医科大学付属病院　講師
令和 4年 4月　日本医科大学多摩永山病院　部長・講師
令和 5年 4月　日本医科大学多摩永山病院　部長・准教授

## S-26-3 血栓回収療法のrt-PA静注療法併用は本当に必要か？time windowの拡大は？

○鈴木健太郎、木村　和美
日本医科大学付属病院 脳神経内科

近年、ｔPA静注療法と血管内治療の定着により、重症脳梗塞患者の転帰は大きく改善した。そして現在、次々と適応拡大している現状がある。我々医療に携わる者は、最新のエビデンスを把握し、自施設での適応をチームで共有する必要があると考える。
このような状況の中で、２つの疑問に対する研究を行っており、本学会では報告させて頂く。
１つ目はSKIP研究である。本研究は発症4.5時間以内の主幹動脈閉塞を有する重症脳梗塞患者を対象に、tPA静注療法をスキップした血管内治療単独療法群が、従来の併用療法群と比較し、転帰良好の割合の非劣勢を示すことを目的とし計画した。国内23施設でランダム化比較研究を行い、204例が登録された。結果として、主要評価項目とした90日後の転帰良好は単独群60例（59％）、併用群59例（57％）と差がなかったが、統計学的に非劣性は示されなかった（p＝0.18）。また、単独群で、頭蓋内出血の有意な減少を認めた（p＝0.02）。本発表では、世界で行われた同内容の計6つの研究の統合解析であるIRIS collaborationの結果も含めて概説する。
２つ目はSKIP-EXTEND研究である。本研究は、発症24-72時間まで適応を拡大することを目的として、2023年10月から登録を開始している。発症から時間が経過した症例を対象とした研究としては、後ろ向き試験であるSELECT-LATE研究が報告され、今後世界で同様の検討が行われることが予想される。本報告では、学会時点での研究の新着状況や、最新の情報に関して、概説させて頂く予定である。

**【略歴】**

2007年 3月　日本医科大学　卒業
2009年 3月　日本医科大学付属病院　初期臨床研修 終了
2009年 4月　日本医科大学付属病院　神経内科 入局
2010年 7月　山形県北村山公立病院　神経内科
2011年 8月　荏原病院　神経内科
2012年 1月　脳血管研究所　美原記念病院　脳卒中部門
2014年 1月　日本医科大学付属病院 神経・脳血管内科 助教
2019年 4月　日本医科大学付属病院 神経・脳血管内科 病院講師
2021年10月　日本医科大学付属病院 脳神経内科 講師
2022年10月　カルフォルニア大学ロサンゼルス校
2023年 2月　日本医科大学付属病院 脳神経内科 講師
現在に至る。

日本内科学会認定内科医
日本神経学会専門医・指導医
日本脳血管内治療学会専門医・指導医
日本脳卒中学会専門医・指導医

賞
2022年 日本脳循環代謝学会 エビデンス創出・基礎研究推進委員会認定研究
2022年 日本心臓財団 第46回脳卒中学会 草野賞
2023年 第31回日本医学会総会奨励賞

## S-26-4 血栓回収療法患者の転帰を、より改善するには？

○進藤　誠悟、中島　　誠
熊本大学 脳神経内科

機械的血栓回収療法は、標準的治療となり、その適応及び有効性も拡大の一途を辿っているが、機械的血栓回収療法を受けても半数近くの患者が予後不良のままである。

本発表では、予後不良患者の特徴と、機械的血栓回収療法の成績を上げるために必要な患者選択、時間短縮、手技、術後管理などについて、文献を紹介した上で、予後不良患者を少なくするための方法について発表を行う。

**【略歴】**

平成19年 3月31日 熊本大学医学部 卒業
平成19年 4月 1日 熊本大学附属病院 臨床研修医
平成21年 4月 1日 済生会熊本病院 脳卒中センター 神経内科 レジデント
平成23年 4月 1日 熊本大学附属病院 神経内科 医員
平成25年 4月 1日 岐阜大学附属病院 脳神経外科 医員
平成25年 9月 1日 兵庫医科大学病院 脳神経外科 病院助手
平成25年11月 1日 兵庫医科大学病院 脳神経外科 助教
平成28年 4月 1日 熊本赤十字病院 神経内科 医師
平成30年 3月31日 熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学専攻博士課程修了
平成30年 4月 1日 熊本赤十字病院 神経内科 副部長
令和 5年 4月 1日 熊本大学 脳神経内科 脳血管障害先端医療寄附講座 特任助教

## S-26-5 今後の脳卒中急性期医療体制

○藤本　　茂
自治医科大学 内科学講座神経内科学部門

脳卒中は発症から治療開始までの時間が短いほど治療効果が期待でき，特に脳梗塞超急性期のrt-PA静注療法，機械的血栓回収療法を効果的に実施するためには，各地域での救急体制の整備が必要である．脳卒中と循環器病克服5ヵ年計画での取り組みにより，2023年4月時点で一次脳卒中センター（primary stroke center: PSC）が957施設，機械的血栓回収療法が安定して施行できるPSCのコア施設が296施設認定されており，60分以内に緊急自動車で受診できる人口カバー率は，PSCが99.0%，PSCのコア施設が93.4%となった．PSCでカバーできない空白の二次医療圏はない．PSCの分布に地域差はあるものの，ほぼ日本全域で1時間以内にPSCにアクセスできる体制が整っている．救急隊が大血管閉塞例をスクリーニングし，機械的血栓回収療法を実施可能な施設に直接搬送することを実現するための病院前スケールも作成された．再灌流療法を迅速かつ適正に施行するためのPSCおよびPSCのコア施設の整備が整っているが，再灌流療法を受けられる脳梗塞患者数は、なお限られており，10%以上に施行する目標は達成できていない．その大きな要因である医療資源の偏在対策として，脳卒中超急性期の遠隔医療体制の整備が求められている．2022年の診療報酬改定で，一部の僻地において，日本脳卒中学会の遠隔医療ガイドラインに沿った体制で実施した場合に，僻地の医療機関でも「脳卒中等急性期加算」が算定できるようになった．さらに脳卒中遠隔医療（Telestroke）のガイドラインの改訂にも取り組んでいる．今後各地域で，各地域の実態に合わせた，遠隔医療を含んだメディカルコントロール体制の構築が期待される．

また，脳卒中患者は急性期病院を退院した後も，在宅や回復期・維持期医療機関において長期的な医療，介護，福祉サービスの提供が欠かせない．そこで，急性期病院からワンストップでの情報提供や相談支援を行うため，PSCのコア施設に脳卒中相談窓口が順次設置され，2022年度は251施設で運営が開始された．

このように，脳卒中急性期体制は大きな変革を迎えている．本講演では，現状と課題について概説し議論する．

**【略歴】**

九州大学平成5年卒業　九州大学内二内科入局
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13年5月　独立行政法人国立病院機構九州医療センター脳血管内科
平成17年4月　製鉄記念八幡病院脳血管内科
平成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
日本脳卒中学会（理事・医療向上社会保険委員会委員長）
日本神経学会（専門医認定委員会専門委員）
日本脳神経超音波学会（理事・保険委員会委員長）
日本心血管脳卒中学会（運営委員，2024年会長）
日本脳循環代謝学会（幹事）
日本栓子検出と治療学会（理事長，2021年会長）
日本神経治療学会（評議員）
Mt. Fuji Workshop on CVD（世話人）

## S-26-6 脳神経内科医はどのように再灌流療法に関わっていくのか

○山上　宏
筑波大学医学医療系　脳卒中予防・治療学

日本脳卒中学会会員（約9,000名）の基本領域学会は、日本脳神経外科学会が68％、日本内科学会が30％である。また、日本脳神経血管内治療学会（JSNET）の正会員（約4,400名）のうち基本領域学会が内科である会員は約10％に留まり、日本神経学会会員（約9,600名）のうち脳卒中学会員は多く見積もっても3割程度、JSNET会員に至っては5%に満たないと推定される。さらに、2022年のJSNET専門医2049名、脳血栓回収実施医532名のうち、内科を基本領域とする医師は各々7.8%、13.2%であった。急性期脳梗塞に対する静注血栓溶解療法と血栓回収療法は標準的治療であり、働き方改革が推進される中で、脳卒中救急診療を脳神経外科医だけが対応していると、その疲弊が進んで診療の質も低下する恐れがある。いずれの再灌流療法も、発症から治療開始・再開通までの時間短縮が転帰改善に強く影響するため、脳神経外科医が手術などで対応できない時も治療を待機できない。このような場合にも、脳神経内科医が治療を担当すれば多くの脳梗塞患者の転帰を改善できる。一方、2022年の日本脳卒中学会PSC年次報告では、静注血栓溶解療法と血栓回収療法の施行数は約14,000件と17,000件であり、脳梗塞入院患者数215,000人の1割に満たず、多くの急性期脳梗塞では薬物治療とリハビリテーション治療が中心である。脳神経内科医が超急性期から脳卒中救急診療に関わり、脳梗塞・TIAの病型診断や原因検索、内科的全身管理などを担うことが、診療の質を向上するために重要である。

さらに、脳神経内科医が脳血管内治療を志す場合、やはり血栓回収療法の有効性が最も強い動機になると考えられる。社会的ニーズとして、血栓回収療法は推奨度とエビデンスレベルの高い治療であり、JSNETの施設報告・実績報告においても急性期脳梗塞に対する血管内治療の比率が高くなっている。脳神経内科医が血栓回収療法を含む脳血管内治療に関わることで、脳外科医との信頼・共感が深まり、チーム医療としての脳卒中診療も発展するであろう。

今後は、脳梗塞に対する再灌流療法と神経細胞保護薬や神経再生治療との併用療法が期待され、多くの研究が行われている。本来、これらの領域は脳神経内科医が牽引すべきであり、実臨床の状況を把握しておく必要がある。

脳神経内科医は、より積極的に脳卒中診療と再灌流療法に関わっていくことが求められている。

**【略歴】**

1993年3月　浜松医科大学医学部卒業
1993年7月　星ヶ丘厚生年金病院内科　医員
1997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
2000年4月　大阪大学大学院　医学系研究科　病態情報内科学
2004年3月　大阪大学大学院病態情報内科学卒業
2005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
2007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
2012年4月　国立循環器病研究センター　脳神経内科　医長
2016年4月　同　脳卒中集中治療科　医長
2019年6月　国立病院機構大阪医療センター　脳卒中内科　科長
2023年4月　同　脳神経内科　科長
2024年2月　筑波大学医学医療系 脳卒中予防・治療学　教授

## ここまでわかったニューロパチーの遺伝的原因

座長：髙嶋　博　鹿児島大学 脳神経内科
能登　祐一　京都府立医科大学大学院医学研究科　脳神経内科学

≪ねらい≫
遺伝性ニューロパチーは多様で、CMT, HMN, HSAN, ATTRvアミロイドーシスなど多くの病型がある。その原因解明は進んでいるとはいえ、未解明な部分も多い。他の大脳や小脳の異常とともにニューロパチーを呈する神経核内封入体病やCANVASなどの原因NOTCH2NLCやRFC1などのイントロンのリピート配列の伸長が、遺伝性ニューロパチーの重要な原因であることが判明した。HSANについては、リピート伸長の解明により、遺伝子診断率が跳ね上がった。それらを含めて、最新の遺伝性ニューロパチーの遺伝的原因と病態について明らかにする。また、ATTRvアミロイドーシスは、治療が確立している唯一の遺伝性ニューロパチーであり、治療に結びつけるために鑑別診断が重要となっている。
加えて、様々なミトコンドリア関連遺伝子の異常がニューロパチーを引き起こすことも知られていたが、その範囲も拡大しつつある。近年、ミトコンドリア病診療マニュアル2023が完成し、その末梢神経部分を中心に概要を報告する。

### S-27-1 本邦と世界の遺伝性ニューロパチーの遺伝的原因　オーバービュー

○髙嶋　博
鹿児島大学病院 脳神経内科

遺伝性ニューロパチーには、種々の病型があり、シャルコー・マリー・トゥース病（CMT）、遺伝性運動性ニューロパチー（HMN）、遺伝性感覚自律神経性ニューロパチー（HSAN）、家族性アミロイドポリニューロパチー（FAP）など多彩である。病型の決定は基本的には臨床像によるが、それぞれの疾患の臨床像にはオーバラップがあり、同じ遺伝子異常でも複数の病型をとることが知られている。次世代ゲノムシークエンサーが開発され、包括的な遺伝子診断が行われるようになり、我々はそれを世界的にも先んじて遺伝子診断を進化させた。現在も世界でもっとも進歩的な遺伝子診断を行っている。近年、欧米のみならず、アジアや南米など世界中で、包括的な遺伝子診断がおこなわれつつある。遺伝性ニューロパチーにもFAP（ATTRvアミロイドーシス）のようにかなり有効な治療が開発されている遺伝性疾患もあり、遺伝子診断の重要性が増してきている。例えば我々は高齢発症のCMTの中に、10例を超えるATTRvアミロイドーシスを遺伝子診断し、治療に結びつけてきた。
CMTを含む遺伝性ニューロパチーの原因遺伝子は140以上が同定され、点変異による遺伝子異常が背景にある症例が多いが、近年、リピート伸長もCMTやHSANの重要な原因であることがわかってきた。
CANVAS（ニューロパチーと前庭反射消失を伴う小脳失調症群）の原因遺伝子である*RFC* 1やNIID（神経核内封入体）の原因である*NOTCH* 2*NLC*の非翻訳領域のリピート伸長異常を有する患者がそれなりの頻度でCMT患者群に存在することが確認された。鹿児島大学では、2007年から包括的なCMT遺伝子診断法の開発を行い、マイクロアレイ法から次世代ゲノムシークエンサーを用いたターゲットパネル解析へと手法を進歩させ、さらには、リピートプライムドPCR法やロングリードシークエンスを組み合わせながら原因遺伝子の探索を実施し、遺伝子検査依頼の35％を越える原因同定を行っている。2021年までに2,695例実施してきた包括的な遺伝子診断の結果をでは、発症年齢別の分析では、20歳までの早期発症群、21歳から40歳の中期発症群、41歳以上の後期発症群で、発現遺伝子の傾向が異なることが示された。
今後は、原因未同定の遺伝性ニューロパチー患者において、これらのリピート伸長異常のスクリーニングを積極的に実施することが重要になるであろう。

**【略歴】**

所属　国立大学法人　鹿児島大学大学院　医歯学総合研究科・教授
出身大学　鹿児島大学医学部 平成2年卒
鹿児島大学大学院医学研究科　平成9年卒
所属学会　日本神経学会理事 日本内科学会評議員 日本神経感染症学会理事
神経治療学会理事 末梢神経学会理事 日本神経学会　九州支部長
平成12年　ベイラー医科大学（米国）留学 分子人類遺伝学. Lupski教授　Post-doctoral fellow
平成15年　鹿児島大学医歯学総合研究科 神経病学講座神経内科・老年病学・助手 助教
平成22年　同・教授
平成29年　鹿児島大学病院・特命副院長
令和 2年　同・病院長補佐

受賞　平成17年　日本神経学会「学会賞（研究部門）」（第４回）
専門領域　神経内科学、分子人類遺伝学
Charcot-Marie-Tooth病、ミトコンドリア病、脊髄小脳変性症、神経感染症、筋萎縮症など神経内科全般
機能性神経障害/自己免疫性脳症，古細菌感染症
第26回日本神経感染症学会総会・学術大会　大会長　（2022年10月）
第35回日本末梢神経学会　大会長　（2024年9月）

## S-27-2 ニューロパチーから見たRFC1 遺伝子関連スペクトラム障害

○樋口雄二郎、安藤　匡宏、
袁　　軍輝、橋口　昭大、髙嶋　　博
鹿児島大学病院 脳神経内科

CANVAS（cerebellar ataxia with neuropathy and vestibular areflexia syndrome）は小脳性運動失調、感覚性ニューロパチー、前庭機能不全を3徴とする多系統障害型の運動失調症候群である。2019年に、本症の原因として*RFC1*遺伝子（replication factor complex subunit 1）のイントロン2内の両アレル性のAAGGG反復配列の異常伸長［$(AAGGG)_{exp}$］が同定された。原因遺伝子が同定されたことにより、世界各国で症例報告が相次ぎ、疾患スペクトラムの多様性が次第に明らかになっている。3徴以外にも、錐体路障害、錐体外路障害、自律神経障害、慢性咳嗽、認知機能低下、運動ニューロン徴候なども認め、これらの症状が単独ないし多様な組合せをもって出現しうる。遺伝学的には、［$(AAGGG)_{exp}$］以外に、［$(ACAGG)_{exp}$］、［$(AAAGG)_{10\text{-}25}$ $(AAGGG)_{exp}$ $(AAAGG)_{4\text{-}6}$］が病原性を伴うリピート異常伸長として同定されている。当施設では、遺伝的原因未同定の小脳性運動失調症患者840例、Charcot-Marie-Tooth（CMT）患者1475例、遺伝性感覚性自律神経性ニューロパチー患者79例を対象に*RFC1*解析を行い、それぞれ15例（15/840, 1.8%）、18例（18/1475, 1.2%）、20例（20/79, 25.3%）にリピート伸長異常を同定した（Ando M, Frontiers in Neurology 2022）（Ando M, Biomedicines 2022）（Yuan JH, Frontiers in Neurology 2022）。*RFC1*遺伝子異常は、小脳性運動失調およびCMT患者コホートでは少ない頻度で同定されているが、感覚性ニューロパチー患者コホートでは明らかに頻度が高い。本セッションでは、我々の研究結果に加え、最新の報告も含め、*RFC1*関連スペクトラム障害/CANVASの頻度、臨床像、MRI所見、電気生理学的所見、遺伝的特徴について概説したい。

**【略歴】**

略歴
2003年 3月　鹿児島大学医学部卒業
2003年 5月　鹿児島大学脳神経内科（旧第三内科）入局
2005年 8月　県立大島病院神経内科
2007年 4月　国立病院機構沖縄病院神経内科
2010年 4月　鹿児島大学病院脳神経内科
2015年 4月　菊野病院神経内科部長
2016年 8月　鹿児島大学大学院博士課程修了・学位取得（医学博士）
2017年 4月　鹿児島大学病院脳神経内科
2020年 4月　鹿児島大学大学院医歯学総合研究科　神経病学講座　助教
2023年11月　鹿児島大学大学院医歯学総合研究科　神経病学講座　講師

学会・専門医
日本神経学会専門医・指導医
日本内科学会総合内科専門医
日本人類遺伝学会
日本神経治療学会

## S-27-3 ニューロパチーからみたNOTCH2NLC 遺伝子

○安藤　匡宏、樋口雄二郎、
橋口　昭大、岡本　裕嗣、
髙嶋　　博
鹿児島大学大学院大学院　脳神経内科・老年病学講座

遺伝性ニューロパチー（Inherited Peripheral Neuropathies, IPN）は末梢神経障害を主な症状とする臨床的，遺伝的に多様な遺伝性神経疾患である．その代表であるCharcot-Marie-Tooth病（CMT）は約2,500人に1人が発症する比較的頻度の高い遺伝性神経疾患とされ，現在までに100を超える原因遺伝子が同定されている．近年ロングリード次世代シークエンサーによりリピート配列の異常伸張が網羅的に検出できるようになり，多くの遺伝性神経筋疾患で新たなリピート異常伸張が報告されている．この新たに発見されたリピート異常伸長の一つがNOTCH2NLC遺伝子に関連している．
神経核内封入体病（Neuronal Intranuclear Inclusion Disease, NIID）は日本や中国，台湾など東アジア地域で多くみられ，認知症やパーキンソニズム，振戦，運動失調，痙攣のほか末梢神経障害や自律神経障害などの非常に多様な表現型を呈する．2019年にNIIDの原因としてNOTCH2NLC遺伝子のリピート異常伸長が同定された．それから様々な疾患（眼咽頭遠位型ミオパチー，Parkinson症候群，筋萎縮性側索硬化症，網膜ジストロフィーなど）にリピート異常伸長が見られることがわかり，NOTCH2NLC関連疾患のスペクトラムはさらにひろがってきている．NOTCH2NLC関連疾患はDementia-dominant type, Movement disorder-dominant type, Muscle weakness-dominant type, Paroxysmal symptom-dominant typeに分類され，ニューロパチーを主症状とするものはMuscle weakness-dominant typeとなる．今回，全国から遺伝子検査依頼をいただいたIPN/CMT約2700症例に対してわれわれが行った*NOTCH2NLC*遺伝子のリピート異常伸長解析結果について紹介したい．その特徴としては①原因として7番目の頻度，②典型的NIIDと比較して若年発症かつリピート数が多く，③motor dominant neuropathy，④自律神経障害の合併が多く，⑤電気生理学的には中間型（CMT-intermediate type）を呈することが挙げられる．

**【略歴】**

2009年　鹿児島大学医学部卒業
2011年　鹿児島大学脳神経内科入局
2018年　鹿児島大学大学院医歯学総合研究科博士課程修了
2022年　鹿児島大学脳神経内科特任助教
2023年　鹿児島大学脳神経内科助教

## S-27-4 ATTRvアミロイドーシスによる末梢神経障害の臨床的多様性

○三隅　洋平
熊本大学 脳神経内科

ATTRvアミロイドーシスは、トランスサイレチン（transthyretin: TTR）の遺伝子変異により、末梢神経、自律神経、心臓、消化管、腎臓、腱・靭帯組織、眼、脳軟膜など全身諸臓器にアミロイド線維が沈着し機能障害を引き起こす疾患である。ATTRvアミロイドーシスは、TTRの遺伝子変異型によって臨床像に差異がある。代表的な表現型として、ポリニューロパチー型、心臓型、眼・髄膜型に分類される。現在までに140種類以上のTTRの遺伝子変異型が報告されているが、V30M型変異が本症患者の約75％を占め、ポルトガル、スウェーデン、日本など世界各地に患者集積がある。本邦の集積地のATTR V30Mは、20～40歳代と比較的若年で発症し、浸透率が高い。病初期には小径線維優位に障害され大径線維は比較的保たれることから解離性感覚障害、高度の自律神経障害を呈することが多い。一方、非集積地のATTR V30Mは、高齢で発症し、浸透率が低い。小径線維および大径線維が同程度に障害されるため解離性感覚障害を呈さず、自律神経が比較的軽度である症例が多い。ATTRvアミロイドーシスは腱・靭帯組織へのアミロイド沈着によって手根管症候群をはじめとする絞扼性ニューロパチーを高率に生じ、初発症状となることもある。TTR遺伝子の変異型あるいは家系の違いによって末梢神経障害パターンに多様性が生じるメカニズムについては現在のところ明らかにされていない。

ATTRvアミロイドーシスに対する治療法として1990年から2010年代にかけては肝移植が行われてきたが、2013年にTTR四量体安定化剤、2019年にTTR siRNAによるgene silencing療法が承認され、本症の治療は大きく進歩した。新規治療法の実用化により、治療適応となる症例が増え、早期診断・早期治療の重要性がさらに増している。ATTRvアミロイドーシスの遺伝子変異型、表現型が多彩であることを念頭に、多様な末梢神経障害を呈する症例において本症を積極的に鑑別に挙げることが重要である。治療選択肢が増えたことにより、末梢神経障害を含む各臓器障害を継続的に評価し、各治療の見直しを行うことも重要になっている。

**【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　社会保険大牟田天領病院 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院 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　助教
令和 2年 7月　熊本大学病院　講師
令和 4年11月　熊本大学大学院生命科学研究部　脳神経内科学講座　准教授

所属学会
日本神経学会
日本内科学会
日本末梢神経学会
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-27-5 ミトコンドリア関連ニューロパチーと原因遺伝子

○岡本　裕嗣
鹿児島大学医学部保健学科　理学療法学専攻
基礎理学療法学講座

末梢神経は細胞体に比して長い軸索と、その周りをとりまく髄鞘を形成するシュワン細胞により構成されおり、機能維持にエネルギー代謝がとても重要であり、ミトコンドリアの機能異常は末梢神経の維持に影響を与える。それゆえに、ミトコンドリア病のおよそ1/3（発症頻度は報告によりばらつきがあり、12.3%～35%）は末梢神経障害（以下ニューロパチー）を有するとされている。しかし、ミトコンドリア病で合併する多くのニューロパチーは軽症であったり、時には無症状であることがあり、実際の存在よりも少なめに評価されている可能性がある。

ニューロパチーはミトコンドリア病における重要な症状の一つである。しばしばmtDNAの維持や複製に関する核遺伝子*POLG1*、*C10ORF2*、*TYMP*、*MPV17*、呼吸鎖複合体Vを構成するmtDNA上の*MTATP6*の変異によりもたらされる。また、純粋な遺伝性ニューロパチーであるCharcot-Marie-Tooth病（CMT） の原因としてミトコンドリアダイナミクスに関与する遺伝子*MFN2*、*GDAP1*をはじめとするミトコンドリア関連の原因遺伝子が存在することも忘れてはいけない。特に*MFN2*は軸索型CMTの最も頻度の高い原因遺伝子である。近年は*COA7*など、新たなミトコンドリア関連原因遺伝子が同定されている。

本発表では、我々がミトコンドリア関連ニューロパチーに着目して研究を進めようとしたきっかけになった症例を提示し、無自覚な症例が多いことを提示したい。逆にニューロパチーの存在に気がつくことで、ミトコンドリア病としての他の症状に気がつくことも多い。また、新規に発見された原因遺伝子も含めて、診断パネルを含めた我々の最近の取り組みについて報告する。ミトコンドリアニューロパチーについては全国規模の疫学調査が行われていない。本発表を通じて認識を深めていただき、本邦におけるミトコンドリニューロパチーの頻度、原因を明らかにするための研究の端緒としたい。最後に、我々が取り組んでいる治療法開発についても述べたい。

**【略歴】**

1995年　京都府立医科大学　神経内科
2000年　鹿児島大学医学部　第三内科
2001年　国立療養所沖縄病院　神経内科
2003年　鹿児島大学大学院医歯学総合研究科
2011年　米国ヒューストン ベイラー医科大学分子人類遺伝学教室 (Lupski lab)
2013年　鹿児島大学医学部・歯学部附属病院　脳・神経センター神経内科・老年病学　助教
2015年　鹿児島大学学術研究院　医歯学域医学系　神経病学講座 神経内科・老年病学　講師
2020年　鹿児島大学医学部保健学科　理学療法学専攻　基礎理学療法学講座　教授
現在に至る

# Hyperkinetic movement disorders: update

Chairs：Ritsuko Hanajima
Dvision of Neurology, Department of Brain and Neurosciences, Faculty of Medicine, Tottori University, Japan
Yuishin Izumi
Department of Neurology, Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences, Japan

≪Objective≫
In this symposium, five speakers will summarize most updated, compact knowledge about involuntary movements (IM).
Classification: A very simplified, useful classification of involuntary movements will be proposed.
Tardive dyskinesia (TD): TD, usually adverse event by long-term psycho-trophic drug use, has been recently revisited because of new drugs for TD. This topic will be briefly described.
Dystonia: Its pathophysiology remains to be elucidated. One possible central pathophysiology, cortical plasticity dysfunction, will be explained based on human studies.
Mobile detecting techniques: The usefulness of the mobile method detecting movements, especially for tremor analyses, will be presented based on the speaker's personal experience.
Myoclonus: Myoclonus is an involuntary movement whose pathophysiology has been most extensively studied. Physiological classification and new treatment options will be discussed.

## S-28-1 Simplified classification of involuntary movements

○ Yoshikazu Ugawa
Department of Human Neurophysiology, Fukushima Medical University, Japan

**Mechanisms of voluntary movements**
We, humans, do many kinds of movements, which may be classified into Intentional movements and non-intentional movements. Non-intentional movements include many kinds of movements, such as reflexes, automatic movements (gait, urination, respiration etc.), and involuntary movements (pathological and need treatment). Those all movements are produced by activation of the descending pathways (corticospinal, reticulospinal, rubrospinal tracts etc.). These descending tracts are regulated by two loops; basal ganglia (BG) loop and cerebellar (CBL) loop. In analogy of the car, BG regulates those as a whole like a gear, accel, or brake, whereas CBL regulate them precisely like a steering.
**Involuntary movements**
The involuntary movements are produced by abnormal discharges at anywhere in the above descending tracts and the two loops. Most of their underlying mechanisms are disinhibited already acquired physiological ones or exaggerated normal physiological ones (cortical reflex myoclonus, startle disease etc.). A few of them are those newly produced pathological mechanism (myoclonus in CJD etc.). Many kinds of involuntary movements have been described based on clinical symptoms.
**My personal classification**
This classification (**four major groups**) is for easy access and understand of the involuntary movements. Many other involuntary movements may be roughly classified into the above four groups. **Tremor**: Almost regular grouping EMG discharges originated from the cortex to spinal cord produce the movements. **Myoclonus**: Shock-like, very rapid movements produced by anywhere which are inimitable by normal subjects. **Chorea-ballism**: Rapid, irregular phasic movements. These are fragmental normal movements which are imitable by normal subjects. **Dystonia-athetosis:** Tonic EMG discharges produce abnormal postures sometimes with jerky movements.

【Curriculum Vitae】
Yoshikazu Ugawa, a Director and Professor, Department of Human Neurophysiology, Fukushima Medical University. He enjoyed the disaster of the earthquake 2011, Japan and still lives in Fukushima. He studied physiology of movement disorders in Queen Square, London in 1987-1990. He received PhD from the University of Tokyo in 1992. He was a Director and Professor of Department of Neurology, Fukushima Medical University from 2007 to 2018. He has been a director of Department of Human Neurophysiology from 2019. He was the secretary general of the International Federation of Clinical Neurophysiology (IFCN) from 2014 to 2017, he has been a chair of brain stimulation SIG of IFCN since 2017, and he is now the president of AO chapter of IFCN. His main interest is a non-invasive brain stimulation, such as TMS and newly developed transcranial ultrasound stimulation (TUS). His clinical interest is movement disorders.

## S-28-2 Tardive dyskinesia : an overview and update

○ Beomseok Jeon, Seoyeon Kim, Seungmin Lee
Seoul National University Hospital, Korea

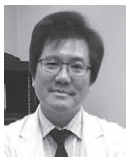
Tardive dyskinesia (TD), persistent involuntary movements that can develop after both short-term and long-term use of medications, has been increasingly acknowledged since the emergence of antipsychotic drugs in the 1950s for treatment of schizophrenia and other psychiatric disorders. Although its exact mechanism is not yet fully understood, upregulated postsynaptic dopamine receptors as a consequence of chronic dopamine blockade is widely accepted as the pathogenesis of TD. Potentially all classes of antipsychotic drugs are believed to be at risk of developing TD, as well as certain drugs with the ability to block dopamine.

Stereotypical involuntary movements of the face, tongue, neck, trunk and limb muscles in a patient with a history of exposure to dopamine receptor blocking agents should prompt the possibility of TD. Classic orobuccal-lingual symptoms involve lip-smacking, tongue protrusion, or chewing movements. As it is a diagnosis of exclusion, other neurologic disorders with similar manifestations should be differentiated from TD. Symptoms of TD are often irreversible even after the offending medication is discontinued and response to treatment is incomplete, posing a challenge to physicians and contributing to functional impairment of affected patients.

【Curriculum Vitae】

Professor Beomseok Jeon is Medical Director of the Movement Disorder Center at Seoul National University Hospital. He is the past President of the Korean Movement Disorder Society, and served as the International Delegate of the Korean Neurological Association. Internationally, he served as the President of the Asia-Oceanian Association of Neurology (AOAN) and Chair of Movement Disorder Society-Asia and Oceanian Section (MDS-AOS). Currently, he is Treasurer-elect of Movement Disorder Society and Chair of the Local Organizing Committee of World Congress of Neurology 2025 (WCN 2025). Prof. Jeon graduated from Seoul National University College of Medicine, and completed his neurology residency both at Seoul National University Hospital (1983-1987) and at the University of Minnesota (1987-1991), and then had movement disorder fellowship under Prof. Stanley Fahn at Columbia University (1991-1993). He also studied basic neurosciences under Prof. Robert Burke as H. Houston Merritt Fellow (1997-1998) at Columbia University. Prof. Jeon has extensively studied genetics in Korean patients with parkinsonism, and is currently interested in medical and surgical treatment of advanced parkinsonism. He has published over 500 peer reviewed articles, and wrote three books for patients and families with Parkinson's disease and ataxia.

## S-28-3 Is dystonia a basal ganglion dysfunction or a network disorder? perspectives from neurophysiology



○ Rou-Shayn Chen
Chang Gung Memorial Hospital, Taiwan

Until now, the diagnosis of dystonia is still based on clinical phenomena to indicate a movement disorder characterized by prolonged co-contraction of agonists and antagonists resulting in an abnormal sustained twist posture with or without repetitive movements. The clinical examination should pay significant attention to five physical dystonia-related clues. There are two main signs of dystonic movement and dystonic posture, and three additional tips are mirror movement, overflow phenomenon, and sensory tricks. Although no specific neurophysiological techniques have been proven with a high level of accuracy to diagnose a single patient with dystonia, neurophysiology allows clinicians to support the diagnosis, explore the pathophysiology, and understand brain neuroscience.

There were five main neurophysiological findings in dystonia, including loss of inhibition, cerebellum dysregulation, sensory abnormality, maladaptive plasticity, and basal ganglion perturbation. Each of these five categories illustrates specific examinations to support the individual theory. For example, spinal cord reciprocal inhibition, blinking reflex recovery, SICI, interhemispheric inhibition, and silent period strongly favor the underlying mechanisms of dystonia as diffuse dys-inhibition at different CNS levels. The local field potential recordings in GPi support the over-synchronized activities in 4-10 Hz.

Over the last two decades, the dystonia disease models have advanced to being the network disorder by the notion that inhibition and plasticity are abnormal at wide spreading at different levels. The evidence generated through neurophysiological interrogation of brain circuits in humans although treatments that build directly from these theories have failed to materialize.

In this talk, we will summarize neurophysiological techniques that have been validated in dystonia and strengthen the disease model of network disorder by the evidence of dys-inhibition and overplasticity.

【Curriculum Vitae】

Qualifications:
・Dr. Rou-Shayn Chen chaired the Division of Movement Disorders, Department of Neurology, Chang Gung Memorial Hospital for more than 10 years since 2004 to 2014. He was one of the pioneers to use botulinum toxin in Taiwan. During the past decade, He also built up one registration system for clinical follow-up in detail of Parkinson's disease in Taiwan.

Designation (s) & Affiliation (s):
・Attending physician and Associate Professor Chang Gung Memorial Hospital, Taipei, Taiwan
・Director, Treatment Center of Parkinson's Disease and Related Movement Disorders, Chang Gung Memorial Hospital

Areas of Specialization:
・Movement disorders with a special focus on Parkinson's disease, dystonia and cerebellar degeneration
・Neurophysiology with a focus on neuromodulation by non-invasive brain stimulation
・Botulinum Toxin injection
・Clinical Neuropharmacology with a focus on levodopa and glutamate

Achievements & Awards:
・President, Taiwan Movement Disorders Society (2011-2013)
・Executive Committee Member, MDS-Asian Oceanian Section (2013-2017)
・President, Taiwan Neurological Society (2019-2021)
・Chair and President, Asian Oceanian Congress of Neurology, Taipei, Taiwan, (2021)
・WFN National Delegate of Taiwan Neurological Society (2021~)

Research Interests:
・Movement disorders focus on Parkinson's disease, dystonia, and cerebellar degeneration
・Neurophysiology focus on neuromodulation by non-invasive brain stimulation
・Botulinum Toxin injection
・Clinical Neuropharmacology focus on levodopa and glutamate

## S-28-4 Pathophysiology of myoclonus

○ Ritsuko Hanajima

Division of Neurology, Department of Brain and Neurosciences, Faculty of Medicine, Tottori University, Japan

Myoclonus is a shock-like jerky muscle movement observed in the extremities or the trunk without conscious loss. This involuntary movement is thought be generated by abnormal neuronal firings in the central nerve systems caused by many kinds of etiologies. Physiological analyses are useful to know the location of generator of myoclonus. Myoclonus can be classified mainly in the three groups; cortical myoclonus, subcortical myoclonus and spinal myoclonus.

Cortical myoclonus includes spontaneous myoclonus, cortical reflex myoclonus. Backward EEG averaging time-locked to EMG activities of myoclonic jerks (jerk-locked back averaging) is effective to detect cortical spike activities preceding to myoclonuses. Somatosensory evoked potential is often enlarged (giant SEP) in stimulus sensitive reflex myoclonus. Paired pulse transcranial magnetic stimulation (TMS) technique detects abnormal short latency intra-cortical inhibition (SICI) of the motor cortex in the cortical myoclonus. These physiological features indicate exist of hyperexcitability at the cortical level and suggest the generator of myoclonus is at the cortical level.

Subcortical myoclonus is supported to be originated from the basal ganglia or brainstem. The duration of muscle jerk is longer than 50-100ms. In some subcortical myoclonus (reticular myoclonus), the long loop reflex with shorted latency than C reflex is enhanced.

Spinal myoclonus includes "segmental myoclonus" which is generated by activation of certain spinal segments, and "propriospinal myoclonus" which generates at a certain spinal segment and spreads upward/downward slowly though the propriospinal tract. Simultaneous EMG recordings of many muscles is useful to know the latency of spreading muscle jerk between the involved muscles.

Here, I would introduce neurophysiological methods to analyze myoclonus.

### 【Curriculum Vitae】

1990: Graduated from Medical Course, School of Medicine, Yokohama City University
1990-1992: Junior Resident in Medicine of Toranomon Hospital
1992-1999: Clinical Fellow of the University of Tokyo Hospital
1995-1999: PhD course, Graduate School of Medicine, the University of Tokyo
2001-2003: Research Fellow of the University of Toronto, Toronto Western Hospital
2003-2014: Assistant Professor, Department of Neurology, the University of Tokyo
2014-2017: Associate Professor, Department of Neurology, School of Medicine, Kitasato University
2017-present: Professor of Division of Neurology, Department of Brain and Neurosciences, Faculty of Medicine, Tottori University

## S-28-5 Dyskinesia Does Matter: Technological Advancements for Monitoring Dyskinesias in Parkinson's Disease

○ Roongroj Bhidayasiri[1,2]

[1] Chulalongkorn Centre of Excellence for Parkinson's Disease and Related Disorders, Thailand, [2] The Academy of Sciences, The Royal Society of Thailand, Thailand

Dyskinesias, commonly observed in PD patients undergoing long-term levodopa therapy, are involuntary, abnormal movements that can significantly impact patients' quality of life. Accurate and objective monitoring of dyskinesias is crucial for optimising treatment strategies and improving patient care.

In this lecture, the speaker will provide a comprehensive review of the technological advancements available for monitoring dyskinesias in PD, covering various methods. Wearable devices, such as smartwatches and wristbands, equipped with motion sensors and accelerometers, have shown promising results in capturing dyskinetic movements. They offer continuous monitoring, allowing for real-time assessment and long-term data collection. Motion sensors integrated into the home environment, such as smart floors and furniture, have emerged as innovative tools for unobtrusive monitoring of dyskinesias. This approach enables passive monitoring without the need for patient interaction, facilitating the collection of data over extended periods. Machine learning algorithms play a crucial role in analysing the complex movements associated with dyskinesias. They can learn from large datasets, allowing for the development of predictive models and identification of subtle dyskinetic patterns that may elude visual observation. These algorithms enable personalised monitoring and tailored treatment interventions for PD patients.

Smartphone applications have also been leveraged to monitor dyskinesias conveniently. By utilising built-in sensors and advanced algorithms, these apps can detect abnormal movements and provide users with immediate feedback. Moreover, they offer interactive features such as medication reminders, symptom diaries, and remote communication with healthcare professionals. Harnessing these technological tools appropriately can enhance personalised care, optimise treatment regimens, and ultimately improve the management of dyskinesias in 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 the Royal College of Physicians of Ireland in 2010. His research interests are in data science and technology-based objective assessment, with several of the devices he has co-developed with his team adopted for clinical use, such as laser-guided walking stick, nocturnal monitoring device, tremor's gloves, and anti-choking mug. He serves as the Specialty Chief Editor for the section Neurotechnology in Frontiers in Neurology and Associate Editor of the Journal of Parkinson's Disease. He has published four international textbooks; with the most recent Handbook of Digital Technologies in Movement Disorders, published by Academic Press. He has authored over 230 peer-reviewed publications and has filed 17 patent and petty-patent applications on algorithms, wearable sensors and assistive devices.

He served as a chair of the Asian-Oceanian section of the International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS-AOS) between 2019-2021 and is currently an international executive committee member of the MDS.

S-28-6
一般演題から採用

# The identification and functional analysis of novel variants in ADCY5-related movement disorders

○ Keyoumu Nazere[1], Konoka Tachibana[2], Yuki Kuwano[1], Ryosuke Miyamoto[2], Ryuji Kaji[3], Yuishin Izumi[2], Hiroyuki Morino[1]

[1] Department of Medical Genetics, Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima, Japan, [2] Department of Neurology Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences, Japan, [3] Center for Research Administration & Collaboration, Tokushima University, Japan

［Objective］Adenylate cyclase 5（*ADCY5*）mutations are a common cause of dyskinesia and are associated with a variety of movement disorders such as dystonia. *ADCY5* is a cAMP synthase and is highly expressed in the striatum during development. Functional analysis has shown that *β*-adrenergic stimulation of cells transfected with *ADCY5* mutations markedly increases cAMP production. This study aims to identify *ADCY5* variants in dystonia patients and to elucidate the effects of *ADCY5* variants on cellular functions.
［Methods］*ADCY5* variants were screened in the exome data of 565 dystonia patients registered in the Japan Dystonia Consortium. Identified *ADCY5* variants were transfected into HEK293T cells, and cAMP levels were measured by ELISA. Cell viability, protein stability, and associated proteins of *ADCY5* variants were assessed.
［Results］Exome analysis identified seven different *ADCY5* variants in eight patients: two pathogenic（p.Arg418Trp, p.Arg418Gln）, one likely pathogenic（p.Gly568Arg）, and four variants of unknown significance（p.Arg1002Cys, p.Tyr1002Phe, p.Val1048Met, and p.Arg1217His）. Five of the seven variants were novel. Three patients presented with typical dyskinesia/chorea, one with adult-onset generalized dystonia, two with adult-onset isolated cervical dystonia, and two with Segawa disease with *GCH1* likely pathogenic variants.［Conclusions］Adult-onset isolated cervical dystonia is a novel phenotype for *ADCY5*-related movement disorders. Here, we report a phenotypic variation in patients with *ADCY5* variants in association with the results of functional studies.

【Curriculum Vitae】
2016 7 Graduated from Xinjiang Medical University, Urumqi, China
2022 9 Ph.D., Hiroshima University Graduate School of Biomedical and Health Sciences, Hiroshima, Japan
2022 10 Assistant Professor, Department of Medical Genetics, Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima, Japan

# 認知症のリスク因子としての「難聴」を取り巻くエビデンスと今後の施策

座長：和佐野浩一郎　東海大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科
下畑　享良　岐阜大学大学院医学系研究科脳神経内科

≪ねらい≫
認知症発症における修正可能なリスクとして、難聴が最も大きな割合を占めることが2017年と2020年にLancet Comissionから報告され、難聴に関する診断ならびに介入の重要性が見直されつつある。これまで日本神経学会会員においては、難聴は診療においても研究においても馴染みのない分野であるが、今後取り組むことが必要となる可能性が高い。そこで本シンポジウムにおいては神経内科医・老年内科医・耳鼻咽喉科医に難聴対策推進議員連盟所属議員を加えて、それぞれの立場からこれまでに明らかになっているエビデンスと、認知症リスク低減を目指した難聴関連の施策を議論したい。本シンポジウムは日本医学会連合の支援のもと日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会と日本神経学会が連携して行われている領域横断的連携活動事業（TEAM事業）『加齢性難聴の啓発に基づく健康寿命延伸事業』の一環として行われる。

**後援：日本耳鼻咽喉科頭頸部外科学会／日本医学会連合**

## S-29-1　認知症予防の現状

○篠原もえ子、小野賢二郎
金沢大学　脳神経内科学

2019年世界保健機関（WHO）は「認知機能低下および認知症のリスク低減のためのガイドライン」を公表し、身体活動、禁煙、バランスの取れた食事、適正飲酒、認知トレーニング、社会活動、体重管理、高血圧・糖尿病・脂質異常症の管理、うつ病への対応、及び難聴の管理が重要とされている。認知症発症のリスクは加齢とともに高まるが、上記のような因子についてライフスタイルを改善すれば認知症リスクを低減できると考えられている。難聴については、Livingstonらが認知症の相対リスク1.9、人口寄与割合9%と報告し（Livingston, et al. Lancet 2017）、認知症危険因子のなかでも影響が大きいことが示唆された。聴力が低下すると相手の声や話の内容が聞き取りにくくなり、また周囲からの情報量が減少する。コミュニケーションが困難となった結果、社会との交流が減少し孤立、不安、意欲の減退の原因となり得る。米国で行われた977例の認知機能に問題のない難聴の高齢者を対象としたACHIEVE試験の結果、低い教育歴、心血管リスク因子多数、独居などの高リスク認知機能低下の方では、聴覚介入（聴覚カウンセリングと聴覚補助具の提供）は認知機能低下抑制に有効な可能性が示唆された（Lin, et al. Lancet 2023）。特に伝音難聴は手術や補聴器により難聴が治療可能であり、早期からの聴覚介入による認知症予防が期待される。

**【略歴】**
2000年3月　金沢大学医学部医学科　卒業
2007年3月　金沢大学大学院医学系研究科博士課程　修了
2011年4月　金沢大学附属病院神経内科　助教
2018年4月　金沢大学医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学　特任准教授
2022年7月　金沢大学医薬保健研究域医学系脳神経内科学　准教授（現在に至る）

## S-29-2 高齢者の難聴は認知機能障害のリスク

○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

本邦は高齢化社会を迎え、認知症対策が喫緊の課題である。認知症予防には早期からの効果的なリスク対策が推奨される。認知症リスクを若年期、中年期、高齢期と区分してそれぞれの時期におけるリスク因子を合算すると、介入可能なリスク因子は約40%あり、内訳では中年期の難聴が8%と最多であった。2020年のWHOガイドラインでは、①難聴は認知症のリスクである、②補聴器導入による認知症予防のエビデンスはまだ充分ではない、③高齢者に対する難聴のスクリーニングとQOLの改善のために適時適切な補聴器導入が推奨される、とまとめられた。その後も難聴と認知症についての研究は着々と進展している。演者も難聴と認知症に関する臨床研究を実施している。地域在住高齢者を対象にした調査では、難聴が重度になると認知機能テストの正答率も低下しており、難聴があると認知機能低下の合併が約1.6倍多かった。また、難聴は認知症に伴う行動・心理症状の独立した関連因子であり、難聴があるともの忘れの自覚や不安感、焦燥を感じる割合が多く、抑うつ傾向を伴う場合が多かった。当院もの忘れ外来の通院患者さんを対象に聴力検査を実施し、聴力と認知機能についての臨床研究も継続中である。
本講演では、これらの臨床研究から得られた知見を紹介する。難聴の自覚がない高齢者は潜在的に多く本邦では補聴器の導入も未だ充分ではない。補聴器導入が認知症の発症リスク軽減に寄与するのであれば、今後は高齢者の聞こえや認知機能についてのチェックがさらに重要となるだろう。中高年における住民健診(検診)においても聴力検査や簡易な認知機能検査の実施などが期待される。

**【略歴】**

1999年　岐阜大学医学部医学科卒業
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
2007年　神戸大学大学院医学系研究科 老年内科(大学院課程)
2011年　同上　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
2023年　同上　客員研究員
2023年　内閣府 健康・医療戦略推進事務局　参事官補佐

## S-29-3 難聴に関連したこれまでのエビデンスと今後取り組みべき課題

○和佐野浩一郎
東海大学医学部　耳鼻咽喉科・頭頸部外科

加齢に伴って進行する難聴に対して適切な介入を行わないことが、認知症をはじめとした様々な疾患リスクの上昇につながることが示され、診断および介入の重要性が注目されている。Global Burden of Disease Study（GBD）によれば、2019年時点において世界で 15.7億人（地球上の全人口の約 1/5）が難聴であると推定されており、2050年には難聴者が24.5億人に達すると予測されている。2022 年に発表された本邦における大規模調査によれば、補聴器による介入が必要な中等度以上の難聴の有病率は70代前半で約25%、80代前半で50%以上と推定され、人口動態とあわせると高齢者を中心に約2,000万人が中等度以上の難聴であると推算されている。また、GBDによれば、難聴が適切に介入されずに放置されることによる経済的損失は2019年の1年間で9,811億ドル（約140兆円）にのぼると推定されている。そのうち47%（4,576億ドル）は労働機会の喪失を含む生活の質の低下によるものであり、32%（3141億ドル）が医療コスト（補聴器などに関わるコストを含まない）の増加によるものであった。

2017年、2020年（Livingston et al. The Lancet 2017, 2020）に報告された介入されていない難聴による認知症発症リスクの上昇に続き、2023年に難聴に対する補聴器による介入により認知症発症リスクが低下することが、バイオバンクのデータを用いた観察研究（Huang et al. JAMA 2023, Jiang et al. Lancet Public Health 2023, Yeo et al. JAMA Neurol. 2023）や無作為化比較試験(Lin et al. The Lancet. 2023)により示された。

今後日本国内においてもエビデンスの構築が必要であることから、聴覚の専門家である耳鼻咽喉科医が行う介入試験・観察研究において、認知症やその周辺疾患の専門家である神経内科医との連携が重要であると考えている。

また、前述のエビデンスが示された結果、今後行われる認知症に関連した発症リスクに関する研究や前向き介入試験における治療効果判定においても、聴力に関する評価や補聴状況に関する評価が重要な項目となってくることが考えられる。

そこで本講演ではこれまでに報告されている難聴に関連するエビデンスについて整理を行うとともに、今後の神経学分野において行われる様々な臨床試験・調査研究における評価項目の中に聴力評価を加えることを検討頂くきっかけになることを目指して領域間の連携強化を提案したい。

**【略歴】**

2003　慶応義塾大学医学部卒業
2003　慶應義塾大学医学部耳鼻咽喉科　入局
2004-2010　関連病院にて研修
2010-2012　慶応義塾大学医学部耳鼻咽喉科　助教
2012-2016　静岡赤十字病院耳鼻咽喉科 副部長 → 部長
2016-2018　ノースウェスタン大学耳鼻咽喉科聴覚研究室へ留学
2018-2022　独立行政法人国立病院機構東京医療センター
臨床研究センター　聴覚平衡覚研究部　聴覚障害研究室　室長
2022-　東海大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科　准教授

褒賞：
2019　第1回日本耳鼻咽喉科学会　研究奨励賞　受賞
2020　Special Award from United Japanese researchers Around the world (UJA)
2021　日本医師会　医学研究奨励賞　受賞
2023　日本耳科学会　第6回学会賞　受賞

## S-29-4 共生社会の実現に向けた認知症施策の推進と難聴対策

○和田　幸典
厚生労働省老健局認知症施策・地域介護推進課

認知症の人が、尊厳を保持しつつ希望を持って暮らすことができる「共生社会」（認知症の人を含めた国民一人一人がその個性と能力を十分に発揮し、相互に人格と個性を尊重しつつ支え合いながら共生する活力ある社会）の実現を推進するため、認知症施策について、基本理念、国・地方公共団体の責務、計画の策定、基本的施策等について定める共生社会の実現を推進するための認知症基本法が、２０２３年６月に議員立法により成立し、２０２４年１月より施行されている。
法では、認知症施策について、認知症の人が尊厳を保持しつつ希望を持って暮らすことができるよう、７つの基本理念が示されている。１　基本的人権　２　正しい知識及び理解の普及　３　認知症バリアフリーの推進　４　保健医療サービス及び福祉サービスの提供　５　認知症の人及び家族等に対する支援　６　共生社会の実現に資する研究等の推進　７　総合的な取組の実施である。
基本法を踏まえた社会及び政策のあり方について紹介し、認知症と共に生きる社会に向けた提言を行うとともに、難聴対策の進展との関連について講演する。

**【略歴】**
厚生労働省老健局認知症施策・地域介護推進課長
兵庫県姫路市出身
2001年 厚生労働省入省（厚生労働省１期生）。医療保険、労働基準、年金制度等各種業務に従事
2014年～2017年 外務省出向、在英国日本国大使館で一等書記官として勤務
認知症に関する国際関係業務に従事
2017年 厚生労働省において、国会対策、全世代型社会保障、孤独孤立対策等に従事
2022年６月より老健局認知症施策・地域介護推進課認知症総合戦略企画官
2023年7月より現職

# 真の多職種連携－難病支援学術コンソーシアムの役割を考える

座長：小森　哲夫　東京医療保健大学
　　漆谷　　真　国立大学法人　滋賀医科大学

≪ねらい≫
　難病患者に対する支援のあり方は、関連する領域の各学会によって構築されてきた歴史的経過がある。その学術的情報を共有し連携を深めることで難病患者の人生をより良いものにするという視点で、２０２０年に日本難病医療ネットワーク学会、日本難病看護学会、神経難病リハビリテーション研究会の３学術団体と厚労省「難病患者の総合的地域支援体制に関する研究」班がコンソーシアムを形成した。これまでも情報交換会やワークショップを開催し、２０２５年には学術大会の合同開催を予定している。一方、近年の神経難病に対する診断・治療の発展は目覚ましく、難病支援のあり方への影響も大きいことが予想される。そこで、それぞれの立場における難病支援活動とコンソーシアムへの寄与、さらに各団体に共通する課題でもある多職種の支援者への教育研修を目的として研究班により開発されたe-learning systm であるIDELの役割も含めて、今後の難病支援、特に神経難病支援のあり方や発展について広く議論する。

**後援：難病支援学術コンソーシアム（日本難病医療ネットワーク学会／日本難病看護学会／神経難病リハビリテーション研究会／厚労省「難病患者の総合的地域支援体制に関する研究」班）**

## S-30-1　難病医療ネットワーク学会と難病患者支援

○寺島　智也
滋賀医科大学 内科学講座　脳神経内科

日本難病医療ネットワーク学会は、2004年に立ち上げられた日本難病医療ネットワーク研究会が基盤となっている。職種や所属の枠を超えて、広く難病の課題を検討し、医療とケア体制の向上を図ることを目的に、2013年に研究会を発展的に解消させ、日本難病医療ネットワーク学会が設立された。その後、主に神経難病への取り組みを中心に発展し、現在までに11回の学術集会が開催されてきた。今後は、神経難病のみならず、多岐にわたる難病医療の課題に取り組んでいく必要があると同時に、多職種で構成される本学会の特徴を生かし、先端治療に加え、看護・介護の新視点や新しいリハビリテーション技術を含んだ、多角的アプローチによって、難病患者の支援体制を構築するべきだと考えられる。そこで、難病医療への課題に取り組む会員で構成される、日本難病医療ネットワーク学会、日本難病看護学会、神経難病リハビリテーション研究会の３つの団体が集結し、難病医療支援コンソーシアムを発足させた。３者が揃うことで、①会員間の学問的・学際的な交流の場を提供すること、②難病医療におけるトピックスを学問として探求するための意見交換の場を提供すること、③難病医療における研究、教育、実践上の課題を共有し今後のあり方を討議すること、④難病医療に携わる専門職者、当事者、家族、行政のネットワーク形成の場を提供すること、⑤難病医療の実践の質向上のための教育の機会を提供することを目的とし、2025年11月28-29日に難病医療コンソーシアム合同学術集会を３つの学会・研究会の合同開催として、滋賀県・大津で開催する予定である。この難病医療コンソーシアム合同学術集会では、「つながりが支える難病の新時代」をスローガンとして掲げ、患者と家族の抱える問題点を医療者、地域、社会の観点から総合的にとらえ、難病看護師の新たなケア、リハビリの新技術の取り組みとその成果、核酸医薬を代表とした遺伝子治療の未来、災害対策や行政との繋がりなど、多職種の各々の分野での最新情報をテーマとして、職種を超えた参加者が討議することにより、多職種間の相互理解を深め、これまでになかった新しい難病医療に対するネットワークづくりへ発展することを目指している。この合同学術集会における、日本難病医療ネットワーク学会の役割について概説する。

**【略歴】**
1996年　滋賀医科大学医学部医学科卒業
1996年　滋賀医科大学医学部第三内科入局
2002年　滋賀医科大学大学院医学系研究科博士課程修了
2002年　長浜赤十字病院　神経内科　医員
2003年　滋賀医科大学医学部　内科学講座　神経内科　医員
2005年　Baylor医科大学　postdoctoral associate
2009年　滋賀医科大学医学部　内科学講座　神経内科　助教
2014年　滋賀医科大学医学部　生化学・分子生物学講座
　　再生修復医学部門　准教授
2023年　滋賀医科大学医学部　内科学講座　脳神経内科　准教授

## S-30-2 難病看護がつなぐ難病患者の多職種連携

○布谷　麻耶
武庫川女子大学看護学部看護学科

難病の治療研究を推進することに加え、効果的な治療方法が確立されるまでの間、長期の療養による医療費の経済的負担が大きい患者を支援するため、指定難病に含まれる疾病数は拡大している。

潰瘍性大腸炎やクローン病をはじめとする炎症性腸疾患は指定難病のなかでも患者数の多い難病である。若年での発症が多く、再燃と寛解を繰り返す特徴がある。そのため、発達段階に応じて就学、就職、結婚、妊娠・出産といったライフイベントへの影響も多岐にわたる。「いつ再燃するのかわからない」、「就職にあたり難病であることを伏せておいたほうがよいのか」、「治療薬が子どもに影響するのではないか」といった不安や懸念を抱える患者も多い。また、同じ疾病であっても重症度や症状、合併症は異なり、それによって患者の生活への影響は異なってくる。さらに、2000年以降、分子標的薬を中心に治療薬剤が増えており、治療選択肢の多様化・複雑化に伴い患者の意思決定支援ニーズが高まっている。そのような患者のニーズに短い入院期間、限られた外来診療時間で1つの専門職のみで応えるには限界があり、多職種連携が必要不可欠となっている。

多職種連携によって難病患者への支援を拡充するために、看護師はどのような役割を果たすべきであろうか。言い換えれば、多職種連携における看護の専門性とは何であろうか。この問いに対して、①難病患者を「生活者」としてとらえる、②人やモノ、時間、情報、制度を「つなぐ」という専門性を挙げる。また、その専門性を発揮するうえでの課題について提起するとともに、2025年度に開催する難病医療支援コンソーシアム合同学術集会についても紹介する。

**【略歴】**

大阪大学医学部保健学科看護学専攻卒業後、同大学大学院医学系研究科保健学専攻博士前期課程を修了し、京都府立医科大学附属病院に看護師として勤務。その後、大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻博士後期課程を修了し、愛知県立看護大学（現愛知県立大学看護学部）助教、天理医療大学（現天理大学）医療学部看護学科講師、武庫川女子大学看護学部・大学院看護学研究科准教授を経て、同大学・大学院の教授として現在に至る。日本難病看護学会の理事・代議員・学会誌編集委員・広報渉外委員、日本慢性看護学会誌編集委員、厚生労働省「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班就労支援プロジェクトメンバー等を務める。

## S-30-3 神経難病リハビリテーションへの多職種共同参画

○中馬　孝容
滋賀県立総合病院 リハビリテーション科

神経難病に対するリハビリテーションは治療の一つである。ただ、リハビリテーション治療を提供できるかどうかは地域間格差があり十分なリハビリテーションを受けているか詳細は不明である。そこで、令和4年度、厚生労働省行政推進調査事業費補助金（難治性疾患政策研究事業）「難病患者の総合的地域支援体制に関する研究」班（小森哲夫代表）での分担研究として、神奈川県と滋賀県に登録している介護保険支援専門員に対して、在宅者へのリハビリテーションに関するアンケート調査を行った。その結果では、在宅の難病患者における日常の課題は、運動機能低下・歩行障害が最も多く、転倒、基本動作、ＡＤＬ低下、摂食・嚥下障害の順に多かった。神経難病患者にとってリハビリテーションは効果的であると、81.4％が回答し、「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」の回答がみられた。リハビリテーションの課題は、「現状に応じたリハビリテーションについて知識がない」、「嚥下障害に対するリハビリテーションの導入が難しい」が多かった。自由記載では、転倒繰り返すことは多く、1／3において骨折を認めていた。また、徐々に、歩行、立ち上がり、排泄動作、嚥下、コミュニケーション等ができなくなるようであった。在宅難病患者に対するリハビリテーション依頼は増えてきているが、リハビリテーションスタッフがいない（特にST）、何について依頼すべきなのかわからない、難病のリハビリテーションはどうすべきかわからないといった現場の意見もあった。

これらの結果を踏まえて、自宅で行えるリハビリテーション指導が可能となるようなパンフレットの作成を検討した。歩行・動作・呼吸・発声・嚥下では体幹筋が軸となっており、姿勢に着目した指導を行うことで、いろいろな動作に良い影響があると考えた。自宅で安全に行えるものがよいと考え、座位や臥位にて行うことができるものとし、イラストを見て患者・家族・ケアマネージャー等、だれが見てもそのホームエクササイズが理解できるものとした。これは、地域リハビリテーションへつなげるまでの役割はあると考えている。

難病医療のリハビリテーションでは円滑に対応ができるシステムやチームの構築が必要である。チームメンバーの中にリハビリテーションスタッフが十分でない場合も含めてチームで取り組める工夫が必要である。

**【略歴】**

奈良県立医科大学附属病院　神経内科平成2年5月1日～
奈良県心身障害者リハビリテーションセンター神経内科　平成3年7月1日～
奈良県立医科大学附属病院神経内科医員　平成5年7月1日～
北海道大学医学部リハビリテーション医学講座助手　平成8年4月1日～
北海道大学病院リハビリテーション科助教　平成19年4月1日～
滋賀県立成人病センターリハビリテーション科副部長　平成20年4月1日～
滋賀県立成人病センターリハビリテーション科部長　平成21年4月1日～
滋賀県立成人病センターリハビリテーションセンター医療部長　平成25年4月1日～
滋賀県立総合病院（名称変更）リハビリテーションセンター医療部長　平成30年1月1日から現在に至る（平成30年度～リハビリテーション科長）
所属学会
日本リハビリテーション医学会専門医・指導医・代議員
日本神経学会専門医　日本臨床神経生理学会認定医
日本リハビリテーション医学会社会保険・障がい者福祉委員会（平成29年4月1日～）
日本リハビリテーション医学会近畿地方会幹事　平成20年4月1日～
近畿地方会編集・学術委員会委員長（令和5年4月～）

## S-30-4 難病支援学術コンソーシアムの役割とIDELが叶える真の多職種連携教育

○小森　哲夫
東京医療保健大学

難病患者は医療に対して症状進行の鈍化や停止、さらに改善・治癒などを期待している。１４分野ある難病は分野による違いはあるものの患者の期待に応える日々の進歩があると思う。神経難病も同様の期待の中にあるが、現状では他分野と異なり医療に介護・福祉を含めた多職種の連携により初めて療養生活が安定する疾患も多い。難病特に神経難病支援に関わる学術団体として、日本難病医療ネットワーク学会、日本難病看護学会､神経難病リハビリテーション研究会がある。これらの学術団体は、それぞれの会員構成に重なりを持ちつつも独自の専門分野について研究、教育、普及活動をしている。一方で難病法成立後の２０１８年に厚生労働省が示した難病医療提供体制図に示されている職種や組織をほぼ網羅する研究課題をもつ「難病患者の総合的地域支援体制に関する研究」班（以下、研究班）は調査研究を通じて多職種と関わりを持ち患者にとっても関係者にとってもより良い難病支援体制を作るための政策提言を目指している。この研究班が3学術団体に働きかけて２０２０年に難病支援学術コンソーシアム（以下、コンソーシアム）が発足した。コンソーシアムを通じて、共通の課題やそれぞれの研究成果の情報交換をすることで、難病患者を支えることが設立の目的である。これまでに、共同してセミナーを開催し、２０２５年にはコンソーシアムを軸として3学術大会を合同開催し、今後も難病患者支援を深化させていくと思われる。

難病支援に関係する多職種において研修・教育を通じた専門人材育成が共通の課題であることは、研究班の調査研究や分担研究者の専門的知見から明らかとなっている。そこで２０１９年から準備を始め、スマートフォンを使って難病に関わる様々な内容を気軽に勉強できるe-learningプラットフォームとしてIDEL（Intractable Disease E-Learning）を作成してきた。コンソーシアム構成団体からの教育コンテンツを掲載するのみならず、行政とも連携して教育の幅を拡げ、多くの難病支援従事者が自らの専門領域のみならず医療・介護・福祉・災害対策・難病制度など関連領域の知識を気軽に学んで自己研鑽や資格認定につながるツールとなることを目指している。

**【略歴】**

1978年 弘前大学卒業
1982年 弘前大学大学院医学研究科修了 博士（医学）
1984年 東京都立神経病院医員
1989年 Western Ontario大学神経科学教室 Research Fellow
1994年 東京都立神経病院医長
2006年 埼玉医科大学神経内科准教授
2012年 国立病院機構箱根病院院長
2018年 厚生労働省「難病患者の総合的地域支援体制に関する研究班」研究代表者
2020年 難病支援学術コンソーシアム代表
2022年 国立病院機構箱根病院名誉院長　国際医療福祉大学小田原保健医療学部長
2024年 東京医療保健大学客員教授　多摩リハビリテーション病院脳神経内科

# 神経可塑性研究から導かれる神経疾患診断・治療の新戦略

座長：村松里衣子　国立精神・神経医療研究センター
阿部　弘基　横浜市立大学大学院医学研究科生理学

≪ねらい≫
脳には約100億個の神経細胞が存在し、神経細胞同士はシナプスを介して情報伝達を行う。シナプスによる神経細胞同士の機能的結合は、学習や経験によって強化・弱化し、記憶や行動発現のための最適な神経回路が形成される。この「神経可塑性」は神経系の最大の特徴の一つであり、1973年のBlissらによるLong term potentiation（LTP; 長期増強）の発見以降、膨大な基礎研究が展開されてきた。近年は、これらの神経可塑性の基礎研究で得られた知見に基づいたヒト神経疾患の病態解明や治療法・診断法の可能性が拓かれてきている。本シンポジウムでは、てんかん、リハビリテーション（機能回復）、神経回路修復を主題としつつモデル動物研究、非ヒト霊長類研究、ヒト臨床研究の最先端の話題を提供し、神経可塑性のメカニズムをどのように神経疾患の治療・診断に応用できるのかを基礎研究者、臨床医の双方の立場から議論したい。

## S-31-1　AMPA受容体ダイナミクスによるてんかん原生調節

○高橋　琢哉
横浜市立大学大学院医学研究科 生理学

シナプスは脳内情報伝達の基盤である。精神神経疾患は「シナプス病」とも呼ばれ、シナプスの生理学に基づいた精神神経疾患の理解が急務である。外界からの入力に反応して脳が変化する現象を「可塑性」と呼ぶ。シナプスレベルでの可塑性（シナプス可塑性）の基礎研究はげっ歯類の研究により多くの知見が蓄積されている。しかしながら、その臨床応用は非常に乏しいというのが現状である。グルタミン酸シナプスは脳内での情報処理において中核的な役割を果たしている。グルタミン酸AMPA受容体はグルタミン酸シナプス機能発現の実行部隊に相当する脳内情報伝達の最重要分子である。脳に可塑的な変化がおこる際、AMPA受容体がシナプスへ移行することは当研究室の研究も含めた多くの研究が明らかにしている。

シナプスの可塑性には大きく２種類存在する。特異的な入力が特異的なシナプスに入った際に、そのシナプスにおいて長期的なシナプス応答の変化が起きる現象をHebbian 型シナプス可塑性と呼ぶ。シナプス長期増強やシナプス長期抑圧などはこの例である。我々が当教室で研究している経験依存的AMPA受容体シナプス移行もこれに該当する。一方、神経細胞全体の活動が高くなる際にシナプスにおけるＡＭＰＡ受容体へ減少したり、逆に全体活動が下がったときにシナプスのＡＭＰＡ受容体が増加することにより、ネットワーク全体の神経活動の恒常性を保つようにシナプス応答が変化する現象を「恒常的可塑性」と呼ぶ。最近我々は、ヒト生体脳でＡＭＰＡ受容体密度を可視化定量化することができる世界初の技術となるＡＭＰＡ受容体標識PETトレーサー、[$^{11}$C]K-2の開発に成功した（Miyazaki et al. Nature Medicine 2020）。このトレーサーは細胞表面のAMPA受容体を選択的に標識して画像化できるものである（Arisawa et al. Neurosci. Res. 2021）。本講演では、[$^{11}$C]K-2を用いたてんかん患者の撮像を行って、可塑的現象とてんかん病態最先端研究を紹介する。

**【略歴】**
1995年 慶應義塾大学医学部 卒業
2000年 Yale大学大学院博士課程　修了
2000年から Cold Spring Harbor 研究所Postdoctoral fellowを経て
2006年より現職
2021年から 東京大学国際高等研究所IRCN　連携研究員　兼任
<受賞歴>
2000年 The John Spangler Nicholas Prize (Yale University)
2013年 第82回 北里賞
2020年 第34回 2019年度塚原仲晃記念賞
2021年 令和3年度 科学技術分野 文部科学大臣表彰 科学技術賞（研究部門）
<代表論文>
Takahashi T, Malinow R, et al: Experience strengthening transmission by driving AMPA receptors into synapses. Science, 299: 1585-1588, 2003.
Takemoto K, Takahashi T, et al: Optical inactivation of synaptic AMPA receptors erases fear memory. Nature Biotechnology, 35 (1): 38-47, 2017.
Abe H, Takahashi T, ea al. CRMP2-binding compound, edonerpic maleate, accelerates motor function recovery from brain damage. Science, 360: 50-57, 2018.
Miyazaki T, Takahashi T, et al: Visualization of AMPA receptors in living human brain with positron emission tomography. Nature Medicine, 26 (2): 281-288

## S-31-2 ミエリン修復のメカニズムと評価系の作成

○村松里衣子
国立精神・神経医療研究センター 神経薬理研究部

脱髄は多発性硬化症に限らず種々の神経疾患で認められる現象である。髄鞘はグリア細胞の一種であるオリゴデンドロサイトから形成されるが、髄鞘の修復の機序には不明な点が多く、髄鞘修復を促す医薬品も上市されていない。我々はこれまでに、オリゴデンドロサイトの発達機構に着目し、その発達を促す分子メカニズムの解明を行ってきた。オリゴデンドロサイトはその前駆細胞が脳や脊髄内に豊富に存在する。オリゴデンドロサイト前駆細胞は傷害による刺激を受けて、増殖力を亢進する。増殖した細胞は成熟細胞へ分化することで、髄鞘修復をもたらす。我々はこれまでにオリゴデンドロサイト前駆細胞の増殖と分化のメカニズムについて、特に病巣で認められる血管のバリア機能低下との関連に着目し、血液に含まれる因子により髄鞘修復が鵜なさられる機序を報告した。髄鞘が機能的にも修復するためには、オリゴデンドロサイトが神経突起にまきつく必要があるが、巻き付きを評価する技術は発展途上である。我々はオリゴデンドロサイトの巻き付きを評価する培養系を作成し、その評価系を用いた薬剤スクリーニングを実施している。本講演では、これまでのオリゴデンドロサイトに関する研究について紹介したい。

**【略歴】**

2008年　東京大学大学院薬学系研究科博士課程修了
2008年　大阪大学付属子どものこころの分子統御機構研究センター特任助教
2010年　大阪大学大学院医学系研究科助教
2014年　大阪大学大学院医学系研究科准教授
2018年　国立精神・神経医療研究センター神経研究所部長（現職）

## S-31-3 Wiring neural pathways using a bidirectional neural interface

西村　幸男、○田添　歳樹
公益財団法人 東京都医学総合研究所　脳機能再建プロジェクト

Restoring function to a paralysed limb is highly desirable. One way to achieve this goal is to bridge the disrupted pathway between preserved neural structures and muscles using a brain-computer interface. I will demonstrate a bidirectional neural interface, called an artificial neural connection (ANC), which bridges two neural structures and transfers information into and out of the nervous system. A clinical application of ANC is that voluntary walking could be restored by muscle-controlled non-invasive magnetic stimulation of the lumbar spinal cord. Patients with spinal cord injury could control oscillating stimulation patterns of magnetic stimulation to lumbar locomotor circuits below the spinal lesion and regain voluntarily controlled walking that changes step cycles and length through ANC. Another application of ANC is to deliver intracranial reinforcing stimuli dependent on patterns of neural activity, thus implementing prolonged periods of operant conditioning to upregulate positive mood and motor performance. These paradigms have numerous potential applications depending on the input signals, the computed transform and the output targets.

**【略歴】**

2003年 千葉大学大学院 医学研究科 修了 博士（医学）。2003年より生理学研究所にてポスドク研究員、　2007年ワシントン大学にて客員研究員、2009年科学技術振興機構さきがけ専任研究員（PI）、2011年より生理学研究所 准教授、総合研究大学院大学 准教授（兼任）。2016年より京都大学大学院医学研究科 准教授を経て、2017年より現職。随意身体運動制御、ニューロリハビリテーション、ブレインコンピューターインターフェイス、スポーツ脳科学などに興味を持って研究を推進している。2010年日本神経科学学会奨励賞、2011年日本生理学会奨励賞、2012年文部科学大臣表彰若手科学者賞、2013年経済産業省Innovative Technologies 2013特別賞、2015年日本学術振興会賞を受賞。

## S-31-4 ブレイン・マシン・インターフェースを利用した運動野の機能修飾

○牛場　潤一
慶應義塾大学理工学部

脳活動と機械動作を実時間的に対応づける計算機構を作ることで、手足を使うことなく意のままに外界を操作することを可能にする「ブレイン・マシン・インターフェース（Brain-Machine Interface、以後BMI）」は、テレパシーやサイボーグの工学的実現としてのみならず、環境制御装置としての利用、電動補装具としての利用、そして治療標的となる脳領域の可塑性誘導技術としての利用が研究されている。BMIの医学利用においては、「BMIがどのような脳活動をとらえ、機械動作をトリガーしているか？」ということをはっきりさせる必要があり、"Explainable（説明可能な）BMI"とも呼ぶべき状況の確保が大切になる。Explainable BMIの構築を目指す上では、これまでの神経生理学研究が明らかにしてきた知見を、電磁シールドの施されていない日常環境のまま、被験者の自然姿勢中に、高品質かつリアルタイムに取得できる技術の構築が必要である。BMIの性能を高めるためのAI利用としては、（1）ノイズ時区間の実時間検出、アラート、信号除去、（2）個人ごとに異なる脳波の応答周波数帯の自動同定と振幅や位相の判定、（3）脳状態の判定結果に確信が持てない時間帯での機械の自律駆動機構がある。本講演では、それぞれの仕組みと性能や意義について概説する。
本講演ではさらに、脳卒中後の上肢運動障害に対する治療技術として研究されているBMIについても、焦点を当てて概説する。このBMIでは、安静時に見られる皮質視床ループの周期的な神経活動を捉え、皮質興奮性の上昇とともに生じる振幅減衰をトリガーとして麻痺手に装着した電動装具の開動作を実行する。運動イメージ単独では課題契約性が悪く、訓練標的である皮質領域の活動が担保されにくい場合でも、こうしたBMI機構を活用することで中枢神経系の機能再構築を誘導し、機能回復を目指すことができる。これまでの臨床研究で、臨床的に意義のある効果量を伴った機能回復が確認され、実用化への期待が高まっている。これまでに複数のランダム化比較試験が行われ、標準化平均差は中程度、あるいは中程度から高強度と良好な結果が報告されている。脳卒中治療ガイドライン2021（日本脳卒中学会編集）ではBMIの有用性が初収載され、2023改訂では推奨項目に組み入れられた。
以上のようにBMIは、中枢神経系の機能障害に対する治療手段の1つとして今後も研究開発が進んでいくものと思われる。

**【略歴】**

2001年、慶應義塾大学理工学部卒。2004年に博士（工学）を取得。同年、生命情報学科に助手として着任。以降、専任講師（'07～）、准教授（'12～）、基礎科学・基盤工学インスティテュート（KiPAS）主任研究員（'14～'18）を経て、2022年より教授。研究成果活用企業株式会社LIFESCAPES（'19～）の代表取締役社長を兼務。文部科学省「平成27年度若手科学者賞」（ブレイン・マシン・インターフェースによる神経医療研究）ほか受賞。

## S-31-5 AMPA受容体シナプス移行促進作用を有する機能回復促進薬の研究開発

○阿部　弘基[1]、実木　亨[2]、中島　和希[1]、
村田　弓[3]、有澤　哲[1]、宮崎　智之[1]、肥後　範行[3]、
浦丸　浩一[1,9]、鈴木　迪諒[4]、西村　幸男[4]、
内山　侑紀[5]、道免　和久[5]、佐伯　覚[6]、高田　薫子[7]、
前野　豊[7]、中村　健[8]、高橋　琢哉[1]

[1]横浜市立大学大学院医学研究科生理学、
[2]三重大学大学院医学系研究科生化学、[3]産業技術総合研究所 人間情報インタラクション研究部門 ニューロリハビリテーション研究グループ、[4]東京都医学総合研究所 脳機能再建プロジェクト、[5]兵庫医科大学医学部リハビリテーション医学講座、[6]産業医科大学医学部リハビリテーション医学講座、[7]横浜市立脳卒中・神経脊椎センターリハビリテーション科、[8]横浜市立大学大学院医学研究科リハビリテーション科学、[9]横浜市立大学大学院医学研究科 脳神経外科学

脳卒中や脊髄損傷からの機能回復は、リハビリテーションによって誘導される可塑的変化に依る。リハビリテーション効果を高める方法として、有効かつ汎用性の高い薬剤（低分子化合物）は存在しない。
神経系の可塑的変化の一つの重要な機序として経験依存的なAMPA受容体のシナプス移行が知られている（Takahashi et al., Science 2003）。我々は、この経験依存的なAMPA受容体のシナプス移行を促進する低分子化合物edonerpic maleateを見出した。edonerpic maleateは成体マウスの体性感覚野において経験依存的なAMPA受容体シナプス移行を促進する。またげっ歯類大脳皮質凍結損傷モデルでリハビリテーション依存的にリーチング課題における機能回復効果を示す。このモデルで、edonerpic maleate投与群は対照群に比し損傷周辺領域のリン酸化コフィリンの発現割合が低下することおよび損傷周辺領域のmEPSC が増加することが証明された。非ヒト霊長類内包出血モデルでは、edonerpic maleateは上肢手指課題で高い機能回復効果を示した。これらの結果は、edonerpic maleateがリハビリテーション促進薬として大きな可能性を持つことを示唆した（Abe et al., Science 2018）。
この結果に基づき、脳卒中上肢麻痺患者を対象としたedonerpic maleate第2相治験（JapicCTI-194633）を行い、ヒトでの有効性を評価した。この治験では、我々の研究グループが並行して開発を進めてきたAMPA受容体PETイメージング（Miyazaki et al., Nature Medicine 2020）も活用し、edonerpic maleateがヒトにおいてもAMPA受容体シナプス移行促進作用を示すかを評価した。この治験のサブ解析において、回復期病棟入院初期のリハビリテーション効果が低い脳卒中上肢麻痺患者でFugl - Meyer Assessment（上肢）の改善効果が確認され、ヒトでもリハビリテーション促進効果が確認された。同治験のAMPA受容体PETイメージングの結果からは、脳卒中リハビリテーション過程において細胞表面のAMPA受容体が増加する脳領域が存在すること、edonerpic maleateによって細胞表面のAMPA受容体が増加することも見出した（under review）。
本口演では、AMPA受容体シナプス移行促進作用を有するedonerpic maleateが持つ機能回復促進効果をふまえ、神経可塑性機序の神経疾患治療への応用可能性について議論したい。

**【略歴】**

| | |
|---|---|
| 2010年3月 | 横浜市立大学医学部医学科卒業 |
| 2010年4月 - 2011年3月 | 横浜市立大学附属市民総合医療センター臨床研修医 |
| 2011年4月 - 2012年3月 | 横浜市立大学附属病院臨床研修医 |
| 2012年4月 - 2013年8月 | 横浜市立大学大学院医学研究科 生理学 博士課程 |
| 2013年9月 - 2016年3月 | 横浜市立大学大学院医学研究科 生理学 特任助手 |
| 2016年4月 - 2019年4月 | 横浜市立大学大学院医学研究科 生理学 助手 |
| 2019年5月 - 2023年3月 | 横浜市立大学大学院医学研究科 生理学 助教 |
| 2023年4月 - | 横浜市立大学大学院医学研究科 生理学 准教授 |
| 2017年4月 - 2019年8月 | 国立精神・神経医療研究センター病院<br>脳神経内科レジデント（出向） |

# Best clinical practice algorithm for successful management of neuroinfectious diseases and autoimmune encephalitis

Chairs：Hideto Nakajima
Neurology, Nihon University School of Medicne, Japan
Katsuya Satoh
Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, Japan

≪Objective≫
Meningitis and encephalitis are neurological conditions that require rapid diagnosis and early treatment. These conditions can arise from immunological, infectious, and post-infectious autoimmune diseases. While immunotherapy or antibacterial/antiviral medications are useful for these disorders, early and accurate diagnosis is essential to improve outcomes. However, there are still cases with unknown causes, highlighting the need for complementary diagnostic methods that incorporate conventional and comprehensive analysis approaches. Additionally, evaluating disease activity markers and developing more precise diagnostic techniques are desirable. Autoimmune encephalitis presents with new neuronal cell surface antibodies and diverse clinical symptoms, necessitating novel diagnostic techniques to address the expanding clinical spectrum. This symposium will focus on developing early diagnostic methods through comprehensive analysis of neuroinfectious and autoimmune encephalitis. Furthermore, it aims to create clinical algorithms based to improve therapeutic outcomes for these conditions.

## S-32-1 Overview

○ Hideto Nakajima
Neurology, Nihon University School of Medicne, Japan

Encephalitis and meningitis represent neurological emergencies demanding prompt diagnosis and early initiation of appropriate treatment due to their potential for severe sequelae and fatal outcomes. The treatment of these conditions with antibacterial and antiviral agents has progressed. However, the causes of encephalitis/meningitis are diverse, including viral, bacterial, tuberculous, fungal, as well as autoimmune mechanisms. Identifying the causative pathogen can be challenging, leading to less than satisfactory treatment outcomes.
Pathogen identification plays a crucial role in diagnosing neuroinfectious diseases. Recently, PCR has found clinical application in infectious disease diagnosis. FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel is a multiplex PCR capable of detecting 14 pathogens, including viruses, bacteria, and fungi, within approximately 1 hour, proving valuable clinically.
Approximately 20% of acute encephalitis cases are attributed to herpes simplex encephalitis, emphasizing the importance of early treatment with antiviral drugs. Conversely, about half of patients with encephalitis of unknown etiology reportedly have autoimmune encephalitis induced by autoantibodies targeting neuronal cell-surface proteins like NMDA receptors, which is now a recognized disease in the differential diagnosis of encephalitis. These disorders respond well to immunotherapy. However, delays in immunotherapy yield poor outcomes, necessitating early initiation of corticosteroid and immunoglobulin therapy, and aggressive immunosuppressive agents like rituximab and cyclophosphamide in severe cases.
Recent reports suggest that encephalitis may recur through an autoimmune mechanism, where viral infections trigger the production of neuronal-surface antibodies. In the treatment of encephalitis/meningitis, it is essential to develop early diagnostic methods and treatment algorithms based on a comprehensive analysis of both neuroinfectious and autoimmune encephalitis.

### 【Curriculum Vitae】

Dr. Hideto Nakajima received his M.D. in 1988 and his Ph.D. in Internal Medicine in 1996, both from Osaka Medical College in Osaka, Japan. He spent two years as a Visiting Associate Professor at the University of Texas Medical Branch (UTMB), Department of Internal Medicine, Division of Infectious Diseases. Following his role as Chief of Internal Medicine and Vice President at Seikeikai Hospital in Osaka, Dr. Nakajima became an Associate Professor in the Department of Internal Medicine at Osaka Medical College in 2017. Subsequently, in 2018, he assumed the position of Associate Professor in the Department of Neurology at Nihon University, Tokyo. Since April 2019, he has served as the Chair/Professor of the Department of Neurology at Nihon University.

## S-32-2 Effect of a rapid multiplex-PCR Test (FilmArray® M/E Panel) on the diagnosis and prognosis of neuroinfectious diseases

Hiroshi Shiota[1], ○Yuki Yokota[2]

[1]Division of Neurology and Division of Rehabilitation, Kawaguchi Municipal Medical Center, Japan, [2]Division of Neurology, Department of Medicine, Nihon University School of Medicine, Japan

The FilmArray® Meningitis/Encephalitis（M/E） Panel is a diagnostic test used to detect the presence of multiple pathogens that can cause meningitis/encephalitis in cerebrospinal fluid（CSF） samples. The test is a novel molecular multiplex PCR for detecting the 14 most common causative pathogens of central nervous system infections. The pathogens detected by the FilmArray M/E Panel include six bacteria（*Escherichia coli K1, Haemophilus influenzae,* Listeria monocytogenes, Neisseria meningitidis, *Streptococcus agalactiae, and Streptococcus pneumoniae*）, seven viruses（herpes simplex virus types1［HSV-1］and 2［HSV-2］, varicella-zoster virus［VZV］, cytomegalovirus, human herpesvirus 6, human parechovirus, and enterovirus）, and one yeast group（*Cryptococcus neoformans/gattii*）. The FilmArray® ME Panel uses a multiplex polymerase chain reaction（PCR） technology to simultaneously test for the presence of multiple pathogens in a single CSF sample, with results available within a few hours. This contrasts with traditional microbiological testing methods, which can take several days to provide results and may require testing for each pathogen individually. The rapid and accurate detection provided by the FilmArray® M/E Panel can help clinicians quickly identify the cause of meningitis or encephalitis and choose the most appropriate treatment for their patients. It is worth noting that a negative test result does not necessarily rule out the possibility of an infection, and the clinical findings should always be considered in interpreting the results. In this presentation, the usefulness and cautions of the FilmArray® M/E Panel will be discussed, including the results of a prospective study conducted at our institution.

### 【Curriculum Vitae】

Current position
Director of the Division of Neurology and Division of Rehabilitation, Kawaguchi Municipal Medical Center
Education/Professional experience:

| | |
|---|---|
| 1986-1992 | M.D., Nihon University School of Medicine |
| 1992-1994 | Resident in the Nihon University Itabashi Hospital |
| 1995-1999 | Ph.D., in Neurology, Internal Medicine, Nihon University Graduate School of Medicine |
| 2000-2009 | Fellow in the Division of Neurology, Nihon University School of Medicine |
| 2010-2018 | Assistant Professor in the Division of Neurology, Nihon University School of Medicine |
| 2018-Present | Director of the Division of Neurology and Division of Rehabilitation, Kawaguchi Municipal Medical Center |

## S-32-3 Decision-making for managing meningoencephalitis using newer diagnostic and therapeutic approaches

○ Harsh Sapra, Dhruba Lahkar

Neuroanesthesiology and Critical Care, Medanta The Medicity Hospital, India

Meningoencephalitis, is an infectious neurological emergency, characterized by symptoms of fever, altered sensorium and seizures. It can occur anywhere in the brain, spinal cord or nerve roots,due to bacterial and viral infection, and also due to fungal, parasitic or instrumentation. Arrival at a rapid diagnosis and initiation of appropriate treatment is the cornerstone of management of this emergency, which, otherwise, has a potential of long term morbidity and mortality.

**Diagnosis**

With advent of newer molecular and biochemical techniques lookin beyond the routine parameters in CSF analysis can play a major role in arriving at a diagnosis and initiating appropriate treatment.

**ANTIMICROBIAL THERAPY**

Antimicrobial therapy should now take into account the emerging threat of Multidrug Resitant Organisms. Therapy for multidrug resistant gram negative bacilli (*Pseudomonas, Acinetobacter* and *Klebsiella,* ),has resulted in pursuing unconventional routes of drug delibvery like intrathecal routes.Similarly for fungal infections newer therapies are being looked for.

In cases of encephelitis, adjunctive corticosteroids and Intravenous immunoglobulin (IVIG) and its applications in IE are actively being investigated.

**Conclusion**

Acute meningoencephalitis is a potentially devastating disease with high morbidity and mortality unless recognized early and treated promptly. Newer diagnostic and treatment modalities present a promising picture

1.Managing Meningoencephalitis in Indian ICU Harsh Sapra, Vasudha Singhal:*Indian Journal of Critical Care Medicine* (2019): 10.5005

2.Infectious Meningitis andEncephalitis Rachel J. Bystritsky, MDFelicia C. Cho,*Neurol Clin 40 (2022) 77-91*

3.Approach to acute encephalitis in the intensive care unit:Venkatesan, Arun; Habis, Ralph; Geocadin,Romergryko G.*Current Opinion in Critical Care* 29 (2):p 89-98, April 2023.

4.Central nervous system infections produced by varicella zoster virus Nagel MA, Niemeyer CS, Bubak AN.*Curr Opin Infect Dis 2020;33 (3):273-8*

### 【Curriculum Vitae】

FRCP (GLASGOW) MBBS, Dip. Anaesthesia Fellowship Neuroanaesthesia: Royal Victoria Hospital, Belfast
Presently
Director, Neuro-Critical Care & Neuroanaesthesia
Medanta-The Medicity, Gurgaon, Haryana. India- 122001
In this post I have established the Department of Neuro-critical Care & Neuroanesthesia..
I lead a team of more than 25 neuro-critical care physicians and anaesthetists, providing services, for 38 bedded neuro intensive care unit , 04 neurosurgical theatres, neuro-intervention suite and stroke .
Involved in the formulation of departmental protocols, ensuring adequate resource management, and manpower allocation.
Apart from my clinical work, I am also involved in the administrative work of hospital and am a core member of the Infection control committee.
Presently I am involved in digitalization of ICU and making it near paperless.
Programme director for DNB in neurocritical care and neuroanaesthesia (3year national programme ) accredited by the National Board of Examination,India.
I am the guide for DNB students' thesis and have currently 04 ongoing studies.
I am also a national accreditor for awarding the neurocritical care seats at various hospitals in the country.
Also run the Medanta- Walton neurocritical care & neuroanaesthesia fellowship (two year programme) between our hospital Medanta and Walton centre Liverpool.

## S-32-4 Impact of metagenomic next-generation sequencing in the diagnosis of neuroinfectious diseases

○ Yusuke Sakiyama, Hiroshi Takashima
Department of Neurology and Geriatrics, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Japan

Encephalitis can present with pronounced clinical manifestations and potential for life-threatening outcomes, yet the etiological causes of infectious encephalitis remain unidentified in approximately 50% of cases. Metagenomic next-generation sequencing of brain tissue samples (referred to as mNGS-bt) has emerged as a potential technology for the etiological diagnosis of infectious central nervous diseases. This study presents the most extensive mNGS investigation to date involving brain tissue samples (31 biopsies and four autopsies), collected from a cohort of 35 patients diagnosed with encephalitis or encephalitis-like CNS diseases. Relying on insights gained from mNGS-bt, in conjunction with comprehensive evaluations encompassing serological testing, neuropathological, radiological, and therapeutic assessments, we successfully identified the etiological diagnosis in 22 out of 35 patients (62.9%), including eight cases associated with infectious pathogens and 14 cases attributed to non-infectious causes. Our findings offer compelling evidence and underscore the promising role of mNGS-bt in the etiological diagnosis of encephalitis or encephalitis-like CNS diseases. When integrating with comprehensive assessments, this approach facilitates the prompt and accurate determination of the underlying causes, thus enabling the implementation of more precise and effective therapeutic strategies.

【Curriculum Vitae】
# Mar 2002: Graduated from Kagoshima University Faculty of Medicine
# May 2002: Joined the Department of Neurology, Kagoshima University
# July 2011: Completed Doctoral program, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Kagoshima University (Doctor of Medicine)
# July 2013: Director, Department of Neurology, Ogura Hospital
# Apr 2017: Assistant Professor, Department of Neurology, Kagoshima University
# Apr 2020: Lecturer, Department of Neurology, Kagoshima University

Academic Affiliations
# Board Certified Neurologist and Medical Advisor, Japanese Neurological Association
# Japanese Society of Internal Medicine, Specialist and Advising Doctor in General Internal Medicine
# Councilor, Japanese Society of Neuroinfectious Diseases
# The Japan Society of Human Genetics
# Japanese Society for Mitochondrial Diseases

## S-32-5 Comprehensive diagnostic approach to neuronal surface antibodies in autoimmune encephalitis

○ Makoto Hara[1,2]
[1] Division of Neurology, Nihon University Itabashi Hospital, Japan, [2] Division of Neurology, Department of Medicine, Nihon University School of Medicine, Japan

Since the discovery of a series of neuronal surface antibodies (NSAs), the diagnostic approach to antibody-mediated encephalitis and other related disorders has undergone a 'paradigm shift.' A thorough understanding of antibody-specific syndromes and the clinical spectrum of NSA-associated autoimmunity can lead to early diagnosis and facilitate appropriate tests for antibody detection. Innovative diagnostic techniques that preserve the conformation of the target epitope for NSA detection have been developed to optimize the tests' sensitivity and specificity. Currently, the standardized methods for NSA detection are as follows: initially, a tissue-based assay (TBA) using rodent brain sections and/or assays for rodent primary cultured neurons (live-neuron assay) are implemented for comprehensive NSA screening. Subsequently, a cell-based assay (CBA) is performed as a specific antigen confirmation test for samples that yield positive results in the screening assays. While TBA can detect most NSAs with favorable sensitivity, it shows less sensitivity for antibodies against glycine receptors (GlyR) and dopamine 2 receptors (D2R). Furthermore, TBA is capable of screening not only for NSAs but also for antibodies against glial antigens, including glial fibrillary acidic protein and myelin oligodendrocyte glycoprotein. The live-neuron assay is a complementary method to TBA, covering synaptic antigens of both excitatory and inhibitory neurons, including GlyR and D2R. In this talk, I will discuss the practical approach to NSA detection, including the limitations and pitfalls of these techniques.

【Curriculum Vitae】
〈Education/Professional experience〉
2000-2006 M.D., Nihon University School of Medicine
2006-2008 Resident in the Nihon University Itabashi Hospital
2008-2012 Ph.D., in Neurology, Internal Medicine, Nihon University Graduate School of Medicine
2013-2021 Assistant Professor in the Division of Neurology, Nihon University School of Medicine
2021-Present Associate Professor in the Division of Neurology, Nihon University School of Medicine
2021-Present Director of the Division of Neurology, Department of Medicine, Nihon University Itabashi Hospital
〈Academic Research〉
2010-2013 Researcher of Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science (Laboratory of Structural Neuropathology)
2015-2017 Clinical Research Fellow of the Neuroimmunology Program, August Pi Sunyer Biomedical Research Institute (IDIBAPS), Hospital Clínic, University of Barcelona
〈Specialization〉
Clinical and translational research of autoimmune encephalitis and related disorders.

## S-32-6 Diagnostic criteria for autoimmune GFAP astrocytopathy and anti-IgLON5 disease

○ Akio Kimura
Department of Neurology, Gifu University Graduate School of Medecine, Japan

The field of autoimmune encephalitis (AE) has grown exponentially in the last decade with the identification of novel anti-neuronal antibodies. Herein, we present the clinical features and proposed diagnostic criteria of two recently identified AE: autoimmune glial fibrillary acidic protein astrocytopathy (GFAP-A) and anti-IgLON5 disease. GFAP-A is characterized by the detection of autoantibodies against GFAP in the cerebrospinal fluid (CSF); however, its pathogenesis remains poorly understood. During the clinical course of GFAP-A, patients present with consciousness disturbances, movement disorders, urinary and cognitive dysfunction, and optic disc edema. The CSF can be probed for pleocytosis and elevated protein levels. Additionally, brain magnetic resonance imaging (MRI) may show abnormal T2-hyperintense lesions, and brain linear perivascular radial gadolinium-enhancement patterns are observed in approximately half of all patients. Moreover, spinal cord MRI sometimes shows longitudinally extensive spinal cord lesions. Although the response to corticosteroid therapy is typically good, some patients have poor prognosis; the relapse rate is approximately 10%. Anti-IgLON5 disease is an AE that targets the cell adhesion molecule IgLON5. The disease presents with various clinical features, including sleep disorders, bulbar palsy, movement disorders, cognitive dysfunction, and neuromuscular manifestations. The symptoms of some patients resemble those of neurodegenerative diseases such as progressive supranuclear palsy. Pathologically, neuronal depositions of hyperphosphorylated tau are observed alongside neuronal loss and gliosis in the hypothalamus, tegmentum of the brainstem, and upper cervical cord. Brain MRI and CSF studies are often normal or have nonspecific findings. In human leukocyte antigen testing, DRB1*10:01-DQB1*05:01 is highly associated with the syndrome. Some patients are responsive to immunotherapies, especially if treatment is started early.

【Curriculum Vitae】

| | |
|---|---|
| 1995 | M.D., Hamamatsu University School of Medicine |
| 1995-1997 | Resident, Tosei General Hospital, Aichi |
| 1997-2000 | Medical Staff in Internal Medicine, Moriyama Municipal Hospital, Nagoya, Aichi |
| 2000-2001 | Medical Staff in Neurology, Toyokawa Municipal Hospital, Aichi |
| 2001-2003 | Resident in Neurology, National Center of Neurology and Psychiatry, Kohnodai Hospital, Chiba |
| 2003-2010 | Assistant Professor, Department of Neurology and Geriatrics, Gifu University Graduate School of Medicine, Gifu |
| 2010 | Ph.D. Gifu University Graduate School of Medicine |
| 2010-2012 | Instructor, Department of Neurology and Geriatrics, Gifu University Graduate School of Medicine, Gifu |
| 2012-present | Associate Professor, Department of Neurology, Gifu University Graduate School of Medicine, Gifu |

## 神経筋疾患の病態を捉える新たなモダリティー

座長：寺尾　安生　杏林大学医学部 病態生理学教室
関口　兼司　神戸大学大学院医学研究科 脳神経内科学

≪ねらい≫
非侵襲的な神経筋疾患の診断の補助としては、古くから筋電図検査がgold standardであるが、近年技術革新により新たなモダリティーが出現しつつある。脳磁図計測装置の末梢への応用で末梢神経や筋を評価するMagnetoneurographyや、神経伝導検査で検出不可能なsmall fiberの異常を捉える最小痛覚閾値検査および角膜共焦点顕微鏡写真、神経筋疾患の筋超音波画像の人工知能解析、末梢神経の描出プロトコール改変によるＭＲneurograhyなど多彩である。中枢神経疾患に比べ画期的な補助診断方法がなかった本領域の最先端の取り組みを理解することで、未だわからないことが多い神経筋疾患の病態把握の一助となれば幸いである。



### S-33-1 磁場測定による運動単位の電気活動評価

○赤座　実穂[1]、大谷　泰[2]、
夏井　洋和[2]、叶内　匡[3]、
横田　隆徳[2]
[1] 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科生命情報応用学分野、[2] 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野、
[3] 東京医科歯科大学臨床検査医学分野

【目的】生体の透磁率はどの組織でも一定であるため、磁界測定では高い空間分解能で生体活動による電流情報を得られると注目されている。生体磁場計測装置を用いて筋磁場を測定し運動単位の電気活動評価を試みた。
【方法】対象は健常者8名（20～50歳代、男性7人、女性1人）と運動ニューロン疾患患者2名（50代男性、60代男性）。本研究は、東京医科歯科大学病院臨床研究審査委員会の承認（R2018-014）を得、被検者には書面で同意を得た。磁場計測にRICOH-金沢工業大学製生体磁場計測装置、電気刺激に日本光電製 MEB2300を使用した。センサー上に手掌をあて、運動単位数推定の刺激漸増法に準じて正中神経を肘－腋窩間にて微弱電気刺激し、短母指外転筋（APB）の１個の運動単位を誘発し、磁場記録を行った。APBに加え、母指対立筋（OP）、第一虫様筋、第二虫様筋、方形回内筋にも電位記録電極を貼付し、APBの運動単位のみ誘発されていることを確認した。また、APBとOPはmotor pointの同定のために筋腹上に筋線維方向に沿って1cm間隔にて電位記録電極を設置した。誘発したAPBの運動単位の磁場を100-500回加算し、エコーで測定した深さ情報を用いて、磁場情報から空間フィルター法で電流分布を推定し、X線像に重ね合わせた。
【結果】健常者から12個の、運動ニューロン疾患患者から2個のAPBの異なる運動単位による電流が推定できた。全例の運動単位において、電位測定によりmotor pointと推定される部位に流入する筋線維方向にほぼ垂直な内向き電流と、筋中央付近から筋線維方向に遠位と近位へ向かう電流が可視化できた。筋中央付近から筋線維方向遠位へ向かう電流は12例中11例で可視化できた。それぞれの電流の立ち上がり潜時はほぼ一致していた。推定された電流の強度は健常者に比べ、運動ニューロン疾患患者では大きかった。
【結論】活動開始直後に手掌側から筋にほぼ垂直方向にmotor pointに流入するような内向き電流と筋線維方向に遠位と近位へ向かう電流はほぼ全例で観察され同一起源であると考えられる。内向き電流は神経筋接合部位付近での活動電流を反映したものと考えられ、運動単位の大きさの定量的指標になる可能性がある。無侵襲な磁場計測によって、針筋電図では不可能であった運動単位の大きさの定量ができる可能性がある。

**【略歴】**
2003年　東京医科歯科大学医学部卒業
2005年　東京医科歯科大学医学部附属病院神経内科医員
2010年　東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野博士課程卒業
　　JAとりで総合医療センター神経内科医師
2015年　東京医科歯科大学保健衛生学研究科生命情報応用学分野助教
2023年　同　講師
2024年　同　准教授

## S-33-2 小径線維ニューロパチーを捉える診断技術

○鈴木千恵子
弘前大学医学部大学院医学研究科脳神経内科

末梢神経は、神経線維の太さと髄鞘の有無により分類されており、それぞれ機能が異なる。多くの末梢神経障害では小径線維と大径線維がともに障害されるが、有髄小径線維であるAδ線維と無髄小径線維であるC線維が選択的あるいは優位に障害されるものを、小径線維ニューロパチーという。小径線維は痛みやしびれを自律神経と関係している。典型的な小径線維ニューロパチーの患者は、四肢の強い痛み、灼熱痛を訴え、しばしば症状は夜間に増悪する。また便秘や発汗の異常など自律神経症状を示唆する症状があれば、小径線維ニューロパチーらしさはより高まる。

通常、我々が末梢神経障害を評価するときには、深部腱反射、振動覚などの臨床所見や、神経伝導検査を用いる。しかしこれらは、いずれも大径有髄線維の機能を反映するものであるため、小径線維ニューロパチーの患者では、異常を呈さない。従って、典型的な小径線維ニューロパチーの患者は、さかんに痛みを訴えるが、深部腱反射や振動覚は正常で、神経伝導検査を行っても異常はない。という状況が起こりうる。しびれや痛みといった症状は、心因の影響を受けやすいことなどから、患者の訴える症状が病的なものかどうか判断に迷うことは多い。しかし、腱反射や神経伝導検査が正常であるが、自発的なしびれや痛みを訴える患者にであった場合、一度は小径線維ニューロパチーの可能性を考えることが重要である。

小径線維ニューロパチーを診断する検査として、現時点でもっとも信頼性の高い検査は皮膚生検である。表皮内には、小径線維の神経終末が分布しており、皮膚を採取して免疫染色を行うと、これを可視化することができる。小径線維ニューロパチーでは、表皮内の小径線維の数（表皮内神経線維密度）が低下する。本検査は、客観性にすぐれ、感度特異度も高いことから、小径線維ニューロパチーの診断にはもっとも信頼性が高いとされている。

本講演では、小径線維ニューロパチーを診断する検査として皮膚生検を中心に概説する。

**【略歴】**

1994年 弘前大学医学部卒業
1994年 弘前大学医学部第三内科入局
1998年 弘前大学医学部大学院医学研究科卒業
2005年 弘前大学医学部神経統御部門助手
2007年 弘前大学医学部神経内科助教
2008年 青森県立中央病院神経内科副部長
2019年4月 弘前大学医学部脳神経内科 助教
2019年7月 弘前大学医学部脳神経内科 准教授

## S-33-3 神経筋超音波のAI解析

○関口 兼司
神戸大学大学院医学研究科 脳神経内科学

末梢神経疾患および筋疾患の診断の補助における神経筋超音波検査の役割は拡大しているが、すべての医療機関で役立てるにはまだ歴史が浅く、診断能力としては電気生理検査に遠く及ばない。超音波検査は画像取得が検者の技術に依存することと、定量的評価ができないことが問題である。機械学習や深層学習を含む人工知能（AI）の診断技術へ応用は急速に進歩しており、神経筋超音波にも用いられ始めている。本講演では神経筋疾患の診断おける超音波検査とＡＩを用いた定量評価の可能性について近年の報告を中心にまとめる。

神経超音波では一般に神経の周囲径（cross sectional area：CSA）測定が手動でなされている。深層学習を用いた直近の技術では、自動で正中神経のCSAを検出し、90-95%といった高い正解率で分画segmentationできるようになった。近位部などの計測バイアスの大きな部位に関する検討は今後の課題である。筋超音波では、音響インピーダンスが低い組織（筋実質）は通過し黒くなり、高い組織（筋周膜など）は白く描出されるため、正常筋は筋組織に高輝度な間質が点在する”starry night appearance”を示す。筋に線維化、脂肪化などの変化が起こると反射量は増大するため神経原性疾患でも筋原性疾患でも「エコー輝度の上昇」が見られる。このパターンの目視のみで神経原性か筋原性かを判別することは難しい。機械学習を用いた静止画像に対する検討で背景病理を区別する取り組みがいくつか行われている。我々は検査中に神経原性か筋原性か区別できるモデルを開発した。本方法では検査手順を妨げることなく、病的状態をリアルタイムで推定することができた（正常、神経原性、筋原性のグループ分類で81.11％の精度）。また、神経原性疾患患者が等張性収縮を維持させたときに，再支配で大きくなった筋束が不規則に動く（fascicular twitching）ことに注目し、動画を解析することで神経原性かどうかを判別することができた（AUC 0.986）。神経筋超音波検査は他臓器のそれより画像取得の自由度が高いため構造的なデータが得られにくい反面、深層学習を含む機械学習技術とは親和性が高く、データの蓄積とともに今後の課題設定が重要である。

**【略歴】**

1997年 神戸大学医学部卒業
1997年 神戸市立中央市民病院内科・兵庫中央病院・横浜労災病院 神経内科
2005年 社会保険神戸中央病院 神経内科
2008年 神戸大学医学部附属病院 神経内科特定助教
2010年 神戸大学大学院医学研究科 内科学講座 神経内科学分野 助教
2013年 神戸大学医学部附属病院 神経内科特命講師
2017年 神戸大学大学院医学研究科 内科学講座 神経内科学分野 准教授
（2019年脳神経内科学に改称）

## S-33-4 MRneurographyの技術的到達点

○横田　元
千葉大学大学院医学研究院　画像診断・放射線腫瘍学

MRIによって末梢神経を可視化することを、MR neurography（MRN）と称する。超音波に対するMRNのアドバンテージは、①広範囲を画像化できること、②深部を可視化できること、③検者依存性が低いこと、④定量化が可能であることである。逆に、解像度は超音波の方が高い。末梢神経という細く長い構造を画像化するには簡単ではない。細い構造を可視化するには高解像度の画像が必要であり、神経とそれ以外の構造とのコントラストを付ける必要がある。MRIで高精細な画像を得るには、磁場の均一性が重要だが、末梢神経はしばしば磁場が不均一な領域を走行している。MRIの技術開発はまさにこういった問題点に目を向けており、MRNはこの技術革新の恩恵を真っ先に受ける領域である。
本講演では、以下の点について触れていく。

**1. MRNの撮像法**
末梢神経は遠位に行くほど細くなるため、比較的太く見える腕神経叢、腰仙骨神経叢がMRNの対象になることが多い。神経叢を撮像する場合は、磁場の不均一性に強く、高解像度の３次元T2強調像をベースとした撮像が広く用いられている。脂肪抑制・血流抑制を加えることで、神経とそれ以外のコントラストを増強する。拡散強調像によるMRNは、拡散抑制を示す疾患に対しては有効だが、解像度が低く、磁場の不均一性に弱いという弱点がある。Steady-state系の撮像法は高解像度でコントラストも良いが、磁場の不均一性に弱い。神経叢ならば、近位部を評価するのには向いている。

**2. MRNが有効な疾患**
慢性炎症性脱髄性多発神経炎やその類縁疾患、Charcot-Marie-Tooth病のような神経肥厚、信号上昇を示す疾患では、広くMRNが行われている。神経痛性筋萎縮症では、神経の括れが観察できることがある。

**3. MRNの問題点**
MRIは再現性に問題があるとされる。つまり、撮像機器間、撮像条件による画像の変化が大きいため、例えば神経の径を計測する場合にブレが生じ、正常値が設定しづらいという意味である。また、末梢神経は近位から遠位へと径が大きく変化するため、計測者によってどこを計測するかのぶれも生じやすい。撮像や計測法の標準化はある程度有効な可能性がある。

**4. MRNの未来**
MRIは定量化を可能な撮像機器であり、末梢神経領域でも応用が始まっている。CIDPの診断には径よりもT2値の方が有効だという報告がある。また、ミエリンの定量化を試みる報告がある。

**【略歴】**
2005年 千葉大学医学部卒業
2007年 千葉大学放射線科に入局
2014年 京都府立医科大学放射線科 助教
2015年 Department of Radiological Sciences, David Geffen School of Medicine at UCLA, visiting assistant professor
2018年 千葉大学医学部附属病院放射線科 助教
2020年 千葉大学大学院医学研究院画像診断・放射線腫瘍学 講師
資格：日本医学放射線学会診断専門医、日本核医学学会専門医、第一種放射線取扱主任者
学位：博士（医学）（千葉大学A）
学会活動等：日本医学放射線学会（代議員）、日本放射線科専門医会・医会（理事）、日本磁気共鳴医学会（代議員）、日本神経放射線学（代議員）
受賞歴：
1. RSNA：Certificate of Merit，2012年
2. 日本神経放射線学会：最優秀演題賞，2014年
3. 日本医学放射線学会：優秀論文賞，2018年
4. 日本磁気共鳴医学会：学術奨励賞，2019年
専門分野：神経放射線、画像処理、機械学習

# 脳神経内科医が推進する日本の医療・研究開発施策

座長：西山　和利　北里大学医学部 脳神経内科学
桑原　宏哉　東京医科歯科大学大学院 脳神経病態学分野（脳神経内科）

≪ねらい≫
日本の医療政策の推進において、現場経験の豊富な脳神経内科医が参画する局面が増している。医薬品・医療機器・再生医療等製品などの新規医療技術に係る研究開発の推進、規制当局における承認審査・安全対策やレギュラトリーサイエンスの振興、脳卒中や認知症などのcommon diseaseから稀少疾患や難病に係る医療体制の整備、基本領域やサブスペシャルティ領域の専門医研修カリキュラムの策定・整備など、脳神経内科医が医系技官として活躍する局面は多彩である。日本神経学会では組織強化戦略本部に行政対策プロジェクトチームが発足し、学会の地位向上を図るための活動を開始したところであり、本シンポジウムでは厚生労働省に医系技官として出向経験のある日本神経学会員を含め、脳神経内科医が医療行政に携わることの意義やキャリアパス等について、学会員の皆様とともに議論を展開したい。

## S-34-1　日本神経学会の行政対策プロジェクト

○西山　和利
北里大学医学部 脳神経内科学

「脳神経内科医が推進する日本の医療・研究開発施策」と題するシンポジウムのオープナーを務めさせていただくことになりました。私は日本神経学会においては2022年からは代表理事を拝命しております。代表理事に就任するにあたって私は日本神経学会が直面する次のような課題を指摘いたしました：専門医制度を取り巻く激動の環境変化、専門医機構や関連学会との難しい交渉案件、神経関連の他学会との「ねじれ現象」、学会内での意見の対立、会員間の格差。そして2022年に理事選挙当選の際には次の8つのマニフェストを示し代表理事に選出していただきました：（1）学術面での更なる飛躍、神経疾患克服への研究支援、（2）学会の国際化推進、（3）国民に広く認知される神経学会を目指す広報活動、（4）Common diseaseの分野でも活躍する神経学会、（5）国民の期待に応える学会運営、（6）「みんなの神経学会」、多様性を重んじる学会運営、（7）次世代を担う脳神経内科医の育成、（8）脳神経内科医の生活を守る神経学会。2022年にスタートした現在の理事会では上記8つのマニフェストに鋭意取り組んでおりますが、その中の重要なテーマとして日本神経学会と行政の関りがあります。超急性期の再灌流療法の登場で予後が改善した脳梗塞、抗アミロイド抗体薬が新規に使えるようになったアルツハイマー型認知症、CGRP関連の抗体で予防効果が向上した片頭痛、分子標的治療で予後が劇的に改善した自己免疫性神経疾患など脳神経内科医が関わる疾患で治療法が確立する疾患が急増する昨今、脳神経内科医の臨床現場でなにを考えなにを感じているかを行政府に知っていただくことは国民の福祉に資するはずです。しかしながら脳神経内科医の存在意義や活動内容が十分に行政府に伝わっていないという課題があります。日本神経学会は本邦の脳神経内科医が最も重視する基盤学会ですので、日本神経学会の活動は本邦の脳神経内科医の将来に大きな影響力を持っています。そこで私はこのシンポジウムにおいて、日本神経学会の取り組んでいる改革について、特に行政対策に注目しつつ、概説したいと思います。

**【略歴】**
1987年　東京大学医学部医学科　卒業
1992年　東京大学大学院医学系研究科　入学
1996年　同上　修了
1996年～2002年　海外留学
2003年　杏林大学第一内科（神経）助手
2004年　同上　学内講師
2007年　同上　講師
2010年　同上　准教授
2012年　北里大学神経内科学講座　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
2015年～2018年6月　北里大学東病院　副院長を兼務
2018年　北里大学難病治療研究センター　センター長を兼務
2022年　日本神経学会代表理事を兼務
現在に至る

## S-34-2 医系技官の役割とキャリアパス

○鈴木　康裕
国際医療福祉大学

医師の資格を持ちながら行政官として働く者を「医系技官」と呼ぶ。厚生労働省をはじめとする中央官庁，そして地方行政の現場で，数多くの医系技官が働いていることはあまり知られていない。事務系の職員が多い行政組織で，技術系の専門職員が必要とされる理由は何だろうか？人事異動が頻繁に繰り返される中央官庁では，保健医療に関する領域の人脈やアップデートな基礎知識，判断力を民間の組織や個人と対等に持つことは容易ではない。さらに，国の行政施策が過つことなく行われ，かつその意義や方向性を国民に「翻訳して」説明することも求められる。得てして世論の声や政治的情勢に左右されがちな「行政施策」を証拠と論理に基づいて判断して行くには，技術を行動規範とする集団の関与が決定的に重要と考えられる。その役割とキャリアパスを示し，広く理解を得た上で，一時的にせよ，行政の経験を積むことに興味を持っていただく一助となれば幸甚である。

**【略歴】**

昭和59年慶應義塾大学医学部卒。同年厚生省入省。
平成10年世界保健機関派遣（ADG（事務局長補:局長級）として4年間勤務)、平成14年栃木県に出向（保健医療監，保健医療部長)，平成17年厚生労働省研究開発振興課長、平成18年同老人保健課長，平成21年同新型インフルエンザ対策推進本部事務局次長、平成22年同医療課長、平成24年防衛省衛生監、平成26年厚生労働省技術総括審議官、平成27年（併）グローバルヘルス戦略官、平成28年6月同保険局長、平成29年7月同医務技監、令和2年8月退職。 令和3年3月より国際医療福祉大学副学長，同4年4月より学長。

## S-34-3 脳神経内科医が推進するレギュラトリーサイエンス施策

○山本　晴子
国立循環器病研究センター データサイエンス部・臨床研究管理部

「レギュラトリーサイエンス」という言葉に耳慣れない医師は多いだろう。いつ頃、誰が言い始めたかは不明だが、国内では1987年に国立衛生試験所副所長（当時）の内山充氏が初めて提唱し、「科学技術の所産を人間の生活に取り入れる際に最も望ましい形に調整するための科学」と定義した。平成23年閣議決定された第4次科学技術基本計画では「科学技術の成果を人と社会に役立てることを目的に、根拠に基づく的確な予測、評価、判断を行い、科学技術の成果を人と社会との調和の上で最も望ましい姿に調整するための科学」と定義されている。この記載からも分かるように、科学技術全般が対象であり医学に特化した者ではない。しかし、医学、特に医薬品・医療機器等の許認可制度は世界的にも中央行政が強く規制しているため、「レギュラトリーサイエンス」という用語も医薬品等の規制と関連して使われる場合が多い。つまり、「レギュラトリーサイエンス施策」を平易に説明すると、現場が必要とする医療技術を適切な形で現場で使えるようにするということになるのではないかと考える。医療現場側の活動としては、臨床研究等の実施によるエビデンス構築が主な活動になるが、この活動の中では、研究者としてだけでなく、臨床研究等の実施支援者としての役割も含まれる。一方、脳神経内科医が規制当局や行政側に入って、医薬品等の承認業務、安全性管理業務、さらには保険業務等に直接携わることも非常に有用である。演者は、これまで医療現場側の活動と規制当局側の活動の両方に携わってきたが、どちらか一方だけでなく両方の経験を積むことで、さらに活動の質や効率が上がることを痛感している。本公演では、演者の経験を通して、脳神経内科医がレギュラトリーサイエンス施策に関わることの有用性を示したい。

**【略歴】**

1988年大阪大学医学部卒業後3年間精神神経科等にて研修した後、1991（平成3）年より国立循環器病センター脳血管内科レジデント。1995（平成7）年にスイス政府奨学金によりローザンヌ大学病院神経内科留学。1997（平成9）年より大阪大学医学部第一内科勤務を経て、2000（平成12）年に国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター（現：医薬品医療機器総合機構）にて新薬審査業務に従事、2002（平成14）年より内閣府科学技術政策担当へ出向（総合科学技術会議事務局）。2003（平成15）年より国立循環器病センター脳血管内科、2005（平成17）年より同センター臨床研究開発部臨床試験室長。2010（平成22）年より国立循環器病研究センター先進医療・治験推進部長。2016（平成28）年より同センター臨床試験推進センター長。2019（平成31）年４月より同センター臨床研究推進センター臨床研究管理部長。2014（平成26）年より理事長特任補佐兼任。2020年10月より医薬品医療機器総合機構医務管理監・理事長特任補佐。2023年4月より国立循環器病研究センターデータサイエンス部長、同年7月より臨床研究管理部長兼任。

## S-34-4 脳神経内科医が推進する脳卒中施策

○藤田　恭平[1,2]
[1] 東京医科歯科大学　血管内治療科、
[2] 東京医科歯科大学　脳神経内科

厚生労働省では、2018年12月に成立した「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」や、基本法に基づいて策定された循環器病対策推進基本計画に沿って、脳卒中の啓発・予防、救護、急性期、回復期、維持期・生活期に係る施策について、幅広く取組んでいる。この基本法の成立や施行、基本計画の策定及びその実行には、脳卒中の医系技官が関わってきた。

演者は脳神経内科医として、脳卒中及び脳血管内治療をサブスペシャリティとしたキャリアを積んできたが、2022～2023年度（卒後12～13年目）の2年間、脳卒中の医系技官として厚生労働省へ出向し、行政の立場から脳卒中対策に取組んできた。出向期間中には、第2期循環器病対策推進基本計画の策定(2023年3月に閣議決定)に携わり、第8次医療計画における脳卒中に関する医療提供体制の構築にも関わった。具体的な施策では、脳主幹動脈閉塞を予測する6項目の観察指標を救急隊が活用するための消防庁との連携(救護の観点)、厚生労働省の公式SNSを活用した脳卒中の情報発信（普及啓発の観点)、脳卒中における遠隔診療・Telestrokeの推進(急性期の観点)、脳卒中・心臓病等総合支援センターモデル事業(回復期以降の観点)等に取組んできた。

これまでのキャリアで習得してきた脳卒中の臨床・研究の知識や経験を踏まえ、「国民の為に、脳卒中を取り巻く社会全体をより良い方向に進めていくには、どのようにすればよいか」という視点で、様々なステークホルダーの方々と直接議論をすることができ、そうした議論をもとに、脳卒中施策の提案や社会の制度設計に参画できることが、自身の専門性を生かした医系技官の醍醐味のひとつであると考える。本講演では、出向中に取組んできた脳卒中施策の紹介や、自身のサブスペシャリティである脳卒中を扱う厚生労働省部局への出向が、キャリアにおいてどのような位置づけとなっているのかについて、体験談を通じて紹介させて頂く。

**【略歴】**

学歴・職歴：
2011年　東邦大学医学部医学科 卒業
2011年　東京医科歯科大学病院 初期研修医
2013年　東京医科歯科大学脳神経病態学(脳神経内科) 医員
2014年　武蔵野赤十字病院脳神経内科 医員
2016年　国立循環器病研究センター脳血管内科 レジデント
2020年　東京医科歯科大学大学院博士課程(脳神経病態学) 修了
2020年　東京医科歯科大学血管内治療科 助教
2022年　厚生労働省健康・生活衛生局がん・疾病対策課 課長補佐
2024年　東京医科歯科大学血管内治療科 助教
現在に至る

所属学会：
日本内科学会(総合内科専門医)、日本神経学会(専門医)、日本脳神経血管内治療学会 (専門医)、日本脳卒中学会 (専門医)、日本脳神経超音波学会 (認定脳神経超音波検査士)、日本認知症学会

## S-34-5 脳神経内科医が推進する難病医療

○甲田　亨
大阪大学　神経内科

厚生労働省は難病対策について昭和40年代から取り組んでいるが、難病に係る新たな公平かつ安定的な医療費助成の制度の確立、難病の医療に関する調査及び研究の推進、療養生活環境整備事業の実施等を柱とする「難病の患者に対する医療等に関する法律」(いわゆる「難病法」)が平成26年５月に成立したことで、指定難病患者への医療費助成や、難病の調査及び研究の推進、療養生活環境整備事業等で大きな変化をもたらした。医療費助成となる疾病は平成27年1月の難病法の施行以降増加し、難病法施行以前の56疾病から現在は338疾病まで拡充している。筆者は平成28年から平成30年まで厚生労働省(一部は国立精神神経医療研究センターへの出向)で難病医療政策に携わってきた。その経験を基に脳神経内科医として今後の難病医療の在り方について議論したい。

**【略歴】**

2005年 3月　大阪大学医学部医学科　卒業
2005年 4月　大阪府立急性期・総合医療センター　研修医
2007年 4月　大阪府立急性期・総合医療センター　神経内科
2010年 4月　大阪大学　神経内科・脳卒中科
2016年 4月　大阪府立急性期・総合医療センター　神経内科
2016年10月　厚生労働省　健康局　難病対策課
2017年 4月　国立精神・神経医療研究センター　企画経営部企画医療研究課
2018年10月　大阪大学医学部附属病院　未来医療開発部臨床研究センター
2023年 4月　大阪大学　共創機構　利益相反マネジメント室

## S-34-6 脳神経内科医が推進する個別化医療研究の体制整備

○桑原　宏哉
東京医科歯科大学大学院 脳神経病態学分野（脳神経内科）

私は2002年に大学を卒業して医師免許を取得し、2年間の内科初期研修を経て、脳神経内科の臨床、研究、教育の研鑽を積んだ後、2018～19年度の2年間、厚生労働省に出向して医系技官を経験した。厚生労働省の医政局研究開発振興課にて治験や臨床研究、橋渡し研究を推進するための体制整備に携わるとともに、医政局経済課を兼任して医療系ベンチャーの振興にも携わり、結果的に医療分野の研究や開発に係る幅広い行政業務に従事する機会を得た。政策の立案・決定・実施に主体的に関わることができ、研究費の取得や管理、マネジメントやリーダーシップのノウハウも学ぶことができた。また、出向中には、大学や病院などのオピニオンリーダーや研究者、他省庁やPMDAやAMEDなどの行政官、大企業からベンチャー企業まで多彩な産業界のメンバーなど、常時多くの出会いがあり、様々な方との交流を通して多彩な人間関係を構築することもできた。出向後に大学に戻ってからは、元来の脳神経内科の臨床、研究、教育に加え、大学全体としての研究開発推進や産学連携に係る業務などにも従事し、大学スタッフとして様々な調整を要する局面などにおいても、出向経験が活きていると実感できることが多い。

近年、超希少疾患の遺伝原因が次々と特定されるようになり、個々の患者の遺伝原因に直接作用する核酸医薬の設計及び開発が可能となってきた。核酸医薬を用いた個別化医療研究の試みは米国を中心に始まり、日本国内でも個別化医療研究を実施するためのAMED事業が立ち上がった。この試みは、いまだ有効な治療法が確立されていない超希少疾患に対して、病態の本質に迫る画期的な治療法を提供する可能性を秘めている一方で、医療者や研究者、製薬企業などの産業界、規制当局、患者および患者団体、財政支援団体と協力して実行するための体制整備が必要である。核酸医薬を用いた個別化医療研究を実現するためには様々な課題があり、私は、厚生労働省への出向経験を活かして様々なステークホルダーとの議論を通じてこれらの課題解決に取り組むべく、AMED事業に参画させていただいている。脳神経内科医の一人として、特に神経疾患に対する個別化医療の提供に少しでも貢献できるよう、検討および実行していることを紹介したい。

**【略歴】**

2002年3月　東京医科歯科大学医学部医学科 卒業
2002年4月　虎の門病院 内科病棟医
2004年4月　東京医科歯科大学医学部附属病院 神経内科医員
2005年6月　横須賀共済病院 神経内科医員
2007年6月　東京医科歯科大学医学部附属病院 神経内科医員
2011年3月　東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 修了（医学博士）
2011年4月　東京医科歯科大学医学部附属病院 神経内科医員
2011年6月　東京都立墨東病院 神経内科医員
2013年4月　東京医科歯科大学大学院 脳神経病態学分野（神経内科）特任助教
2018年4月　厚生労働省医政局研究開発振興課治験推進室 室長補佐（経済課ベンチャー等支援戦略室併任）
2020年4月　東京医科歯科大学大学院 脳神経病態学分野（脳神経内科）助教
2020年8月　東京医科歯科大学大学院 脳神経病態学分野（脳神経内科）講師（統合イノベーション機構併任）
現在に至る

# Development of treatments for hereditary muscle diseases that Japan is leading

Chairs：Kazuma Sugie
Department of Neurology, Nara Medical University, Japan
Yukiko Hayashi
Department of Pathophysiology, Tokyo Medical University, Japan

≪Objective≫
Development of treatments for hereditary muscle diseases, once considered incurable, has made remarkable progress in more recent years. Gene therapies and molecular targeted therapies have been developed one after another and put into practical use. As a result, the importance of early definitive diagnosis has increased, and the living environment of patients who have been difficult to treat has changed dramatically. We are now in an era in which medical developments are changing patients' lives. At this symposium, we would like to ask Japanese medical researchers who have achieved pioneering research results in the world to give a lecture. The development of treatment for hereditary muscle diseases, in which Japan is leading the way, is a field in which further development is expected in the future.

**後援：日本人類遺伝学会**

## S-35-1 Development of Therapeutic RNA Manipulation for Duchenne muscular dystrophy

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

Duchenne muscular dystrophy（DMD）is a severe muscle disorder that is caused by mutations in the DMD gene. These mutations affect the reading frame, resulting in the absence of functional protein. This leads to a progressive loss of muscle tissue in the skeletal, cardiac, and respiratory muscles. Unfortunately, there is currently no cure for DMD. However, an anti-inflammatory steroid is the conventional treatment method to delay disease progression. Recently, several therapeutic approaches have been developed to improve patient quality of life and even treat the underlying cause of the disease. These approaches include exon-skipping, stop-codon read-through, vector-mediated gene therapy, and stem cell transplantation. Exon-skipping is considered one of the most promising techniques, and four exon-skipping drugs, including NS-065/NCNP-01（viltolarsen）in Japan and the USA, have received approval. The read-through drug Ataluren has received approval in the EU. Vector-mediated therapy and cell transplantation are also attractive approaches, and clinical trials are ongoing for some drugs. Additionally, several studies have developed innovative approaches for DMD treatment, such as multiple exon skipping, gene editing using the CRISPR/Cas9 system, and mesenchymal stromal cell（MSC）- or inducible pluripotent stem cell（iPSC）-based cell transplantation. In this symposium, we will mainly discuss current therapeutic approaches that focus on RNA manipulation for treating DMD.

【Curriculum Vitae】
Yoshitsugu Aoki, MD, PhD graduated in Medicine from the University of Tohoku, Japan, in 2001, working in clinical Neurology and became a consultant neurologist in 2008 before gaining a doctorate in System Neuroscience in 2011 from Tokyo Medical and Dental University Graduate School (TMDU), Japan. Dr Aoki joined Prof. Matthew JA Wood's laboratory at the University of Oxford in 2012. The Royal Society of the UK endorsed his achievements in the development of oligonucleotide treatment for neuromuscular diseases as an Exceptional Promise in 2013 and has prepared him to serve as a member of the Congregation and a Senior Research Scientist, Faculty of Physiological Sciences, University of Oxford in 2014. He is currently the Director of the Department of Molecular Therapy and the head of the dystrophic dog facility at the National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry (NCNP). Dr. Aoki also ranks as Adjunct Professor at several universities, such as TMDU.

## S-35-2 Development of treatments for Fukuyama muscular dystrophy

○ Tatsushi Toda
Department of Neurology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Japan

Fukuyama muscular dystrophy (FCMD) and muscle-eye-brain (MEB) disease are similar disorders characterized by congenital muscular dystrophy, brain and eye anomalies. Hypoglycosylation of α-dystroglycan (α-DG) are common characteristics of these dystroglycanopathies. We identified the genes for FCMD (fukutin) and MEB (POMGnT1). FCMD is the first human disease found to result from ancestral insertion of a SVA retrotransposon. We show that aberrant mRNA splicing, induced by SVA exon-trapping, underlies the molecular pathogenesis of FCMD. Introduction of antisense oligonucleotides (AONs) targeting the splice acceptor, the predicted exonic splicing enhancer and the intronic splicing enhancer prevented pathogenic exon-trapping by SVA in cells of patients with FCMD and model mice, rescuing normal fukutin mRNA expression and protein production. AON treatment also restored fukutin functions, including *O*-glycosylation of α-DG and laminin binding by α-DG. We further optimized mix cocktails of AONs to one nucleic acid NS-035 and completed toxicity-safety-efficacy studies. We are in the final stage for investigator-initiated clinical trials with the support of AMED, Japan.

We also identified the previously unknown glycan unit ribitol 5-phosphate (Rbo5P), a phosphoric ester of pentose alcohol, as a tandem repeat that functions as a scaffold for the formation of the ligand-binding moiety of α-DG. We determined the enzyme activities of three major α-DGpathy-causing proteins to be involved in the synthesis of tandem Rbo5P. ISPD is cytidine diphosphate ribitol (CDP-Rbo) synthase. Fukutin and fukutin-related protein are Rbo5P transferases that use CDP-Rbo. Consequently, Rbo5P glycosylation is defective in α-DGpathy models. We further demonstrate that prodrug treatments (tetra-acetylated CDP-ribitol) can ameliorate muscular dystrophy caused by defects in ISPD.

### 【Curriculum Vitae】

Dr. Tatsushi Toda is Professor of Neurology, Graduate School of Medicine, University of Tokyo and Former President of Japanese Society of Neurology. He graduated from University of Tokyo in 1985 and entered into Department of Neurology, University of Tokyo. In 1996, he was appointed as Associate professor of Institute of Medical Science, University of Tokyo. In 2000, he was appointed as Professor of Clinical Genetics, Osaka University. In 2009, he was appointed as Professor of Neurology, Kobe University. From 2017, he holds the current position.
He has received Japanese Society of Human Genetics Award, Japan Foundation for Aging and Health Award, Japanese Society of Neurology Award, Asahi Award, Award from Japanese Minister of Education, Culture, Sports, Science and Technology, Tokizane Memorial Award, and Japan Academy Prize.

## S-35-3 Development of treatments for myotonic dystrophy

○ Masayuki Nakamori
Dept. of Neurology, Yamaguchi University, Japan

Myotonic dystrophy (DM) is one of the most common muscle diseases, causing a range of systemic symptoms such as myotonia, progressive muscle weakness, cardiac conduction defects, cognitive dysfunction, cataracts, and endocrine dysfunction. Myotonic dystrophy type 1 (DM1), the predominant form in Japan, results from an abnormal expansion of CTG repeats in the 3' untranslated region of the *DMPK* gene. In DM1, the mutant gene produces toxic abnormal RNA with expanded CUG repeats. This abnormal *DMPK* mRNA forms RNA aggregates in the nucleus, disrupting splicing regulators and causing splicing defects in various genes.

The understanding of pathogenesis in DM1, a widespread splicing disorder caused by abnormal RNAs, has progressed. Therapies targeting the toxic RNAs at the core of the disorder are rapidly advancing. A promising approach involves using nucleic acid medicine to directly degrade abnormal RNAs that cause RNA toxicity in DM. Indeed, therapeutic studies targeting *DMPK* mRNA are underway, with phase 1/2a clinical trials in progress in Europe and the United States.

Moreover, the development of small molecules that prevent disruption of splicing regulators by aberrant RNA is making strides. Therapeutic effects of pentamidine derivatives have been demonstrated in animal models. Erythromycin, recognized as a promising drug candidate through drug repositioning screening, has successfully concluded a phase 2 clinical trial, bringing it one step closer to practical clinical use.

Efforts are also underway to develop new molecules that reduce abnormal RNA toxicity and treatments that shorten the CTG repeat length. It is anticipated that a fundamental treatment for DM will be established in the near future.

### 【Curriculum Vitae】

Dr. Masayuki Nakamori is a Professor in the Department of Neurology at Yamaguchi University Graduate School of Medicine. He earned his M.D. from Osaka University in 1999 and underwent Neurology training at Osaka University Hospital. In 2007, Dr. Nakamori obtained his Ph.D. from Osaka University Graduate School of Medicine, focusing on myotonic dystrophy for his thesis work. Following this, he engaged in postdoctoral research at the University of Rochester from 2007 to 2012. During this period, his research centered on trinucleotide repeat expansion disorders and their potential therapeutic interventions.
In 2023, Dr. Nakamori joined the faculty at Yamaguchi University Graduate School of Medicine. His current research emphasizes understanding the disease mechanisms in trinucleotide repeat expansion disorders, particularly myotonic dystrophy. His approach involves therapeutic development utilizing small molecules and antisense oligonucleotides.

## S-35-4 Development of treatments for GNE myopathy

Masashi Aoki, Rumiko Izumi,
○ Naoki Suzuki

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

GNE myopathy is rare muscle disease affecting distal muscles like tibialis anterior. It was first reported in Japan in the 1980s, ahead of other countries, and has come to be called 'distal myopathy with rimmed vacuoles (DMRV)', or 'Nonaka myopathy'. GNE gene, which encodes for a key enzyme in the sialic acid biosynthesis pathway, is mutated in the homozygote or compound heterozygote manner. The lack of sialic acid in skeletal muscle is the critical pathological process in GNE myopathy. GNE myopathy mouse model was established at National Center of Neurology and Psychiatry (NCNP), and oral supplementation of sialic acid improves the phenotype of these models. Base on these preclinical data, Phase 1 clinical trial in Japan was conducted at Tohoku University Hospital using aceneuramic acid (NeuAc), followed by the trials using slow release product of sialic acid. A global Phase II study (NCT01517880) initiated in 2012 in the USA and Israel showed a dose-dependent increase in blood levels and inhibition of the progression of upper limb functional decline. Our phase II/III study (UMIN000020683) has indicated that oral administration of aceneuramic acid to patients slows disease progression. On the other hand, the international phase III study (NCT02377921) did not prove the drug's efficacy and the drug development was discontinued in other countries. In Japan, after discussions with PMDA, a double-blind study was again conducted to confirm the results of the phase II/III study in Japan and similar results were obtained successfully, indicating supplementation with sialic acid might be a promising replacement therapy for GNE myopathy. No clinically significant adverse events or other safety concerns were observed. As of December 2023, Regulatory approval is currently under discussion.

**【Curriculum Vitae】**

Dr. Aoki graduated Tohoku University School of Medicine (MD) and was given PhD degree from the same university. For 1996-1998, he worked abroad as a postdoctoral fellow and Instructor in Neurology in Massachusetts General Hospital under supervisory of Dr. Robert H Brown Jr. and investigated the genetics for amyotrophic lateral sclerosis and muscular dystrophy. In 2011, he was promoted to Professor and Chair of Department of Neurology Tohoku University School of Medicine.

# Neurovascular Unit as a Novel Therapeutic Target of Neurological Diseases

Chairs：Kazuo Kitagawa
Tokyo Women's Medical University, Japan
Yoshiaki Itoh
Department of Neurology, Osaka Metropolitan University Graduate School of Medicine, Japan

≪Objective≫
Core function of the brain is based on neural network, connecting neuronal activities through synapses. Physiologically, however, these neuronal activities require various types of glia and vasculature, i.e. neurovascular unit (NVU). Astrocytic endfeet surround the capillaries and function as an efficient pathway of the metabolic substrates. Pericytes may transmit signals along the capillary to mediate neurovascular coupling.
Recently, NVU dysfunction has been reported as a main pathogenesis of many neurological disorders. Treatment for ischemic stroke, cancer-associated stroke and reversible cerebral vasoconstriction syndrome are targeting microcirculation. Anti-amyloid therapy in Alzheimer's disease may impair NVU inducing cerebral edema and hemorrhage (ARIA-E and ARIA-H). Demyelinating diseases also affect NVU including oligodendrocytes and astrocytes. In this symposium, novel therapeutic approaches for NVU dysfunction will be discussed.

## S-36-1 YangXueQingNao Wan attenuated BBB injury after thrombolysis with tPA in brain ischemia mice

○ Jing-Yan Han
Department of Integration of Chinese and Western Medicine, School of Basic Medical Sciences, Peking University, China

Tissue plasminogen activator (tPA) is a commonly used thrombolytic drug within 4.5 hours of ischemic stroke. However, blood-brain barrier (BBB) damage caused by thrombolysis remains an unresolved problem. YangXueQingNao Wan (YXQN) is a compound formula composed of 11 traditional Chinese medicines for the treatment of headaches and dizziness. Our previous research has demonstrated that YXQN ameliorated ischemia-reperfusion-induced BBB injury. However, it remains unclear whether YXQN can improve BBB damage after tPA thrombolysis at 4.5 hours after ischemic stroke.
In our study, a diffuse cerebral artery thrombosis model was established for 4.5 hours. Before administration of tPA, mice were orally administered with or without YXQN. After 24 hours, we observed cerebral blood flow, Evans Blue exudation, cerebral infarction, cerebral hemorrhage, FITC-labeled plasma albumin exudation through cerebral venules, and Rhodamine 6G-labeled leukocyte adhesion to cerebral venules. Furthermore, we examined the expression of tight junction and adhesion junction proteins between cerebral venular endothelial cells, as well as the expression of collagen IV and laminin of microvascular basement membrane.
Our research confirmed that YXQN can inhibit cerebral microvascular exudation and cerebral hemorrhage in mice undergoing tPA thrombolysis at 4.5 hours after ischemic stroke. The inhibitory effect of YXQN cerebral microvascular exudation after tPA thrombolysis is associated with its suppression of the low expression of endothelial cell tight junction proteins, while its inhibitory effect on cerebral hemorrhage is linked to the inhibition of leukocyte adhesion and infiltration, suppression of MMP9 release, and inhibition of the low expression of collagen IV and laminin of microvascular basement membrane.

【Curriculum Vitae】
Jing-Yan Han is Professor in the department of integration of Chinese and Western medicine of Peking university health science center. His research focus is the effect and mechanism of Chinese medicine on microcirculation disorders.

## S-36-2 Roles of pericyte in the development and functional recovery of neurological disorders

○ Tetsuro Ago, Kuniyuki Nakamura, Takuya Kiyohara, Yoshinobu Wakisaka, Takanari Kitazono

Department of Medicine and Clinical Science, Graduate School of Medical Scienceslinical, Japan

Pericytes are mural cells that directly interact with endothelial cells of micro-vessels adjacent to neurons and glial cells, contributing to the formation of the neurovascular units. The ratio of pericytes to endothelial cells is significantly higher in the brain than in other organs. Pericytes play an important role in maintaining the blood-brain barrier (BBB) formed by endothelial cells and regulating blood flow in response to neural activity. Because proper molecular transport across the BBB and neurovascular coupling are necessary for neuronal function, pericyte dysfunction or damage can lead to hypoperfusion and hemorrhage, exacerbating any types of neurological disorders. From this point of view, it is an important fact that pericytes are more vulnerable to ischemic insults or metabolic disturbances than endothelial cells. Aging and diabetes are the most important pathological conditions that cause pericyte damage. Pericytes may also play an important role in tissue repair and functional recovery after brain injury. When brain tissue is damaged, debris must be immediately removed by microglia or macrophages to promote functional recovery. In brain infarction, neither microglia nor macrophages can freely invade infarct areas: only monocyte-derived macrophages appear to be able to infiltrate infarct areas via pericyte-containing micro-vessels. Intra-infarct pericytes secrete chemokines that recruit monocytes and enhance the phagocytic capacity of macrophages. Therefore, it is first necessary to localize pericytes around endothelial cells. Reciprocally, macrophages that have phagocytosed debris promote intra-infarct fibrosis by pericyte-derived fibroblast-like cells and release trophic factors that contribute to neural network remodeling and remyelination around infarct areas. As mentioned above, pericytes are important cells that may crucially control the development and recovery of neurological diseases. In this session, we will mainly introduce our data.

【Curriculum Vitae】

1987.4-1993.3: Faculty of Medicine, Kyushu University
1996.4-2000.3: PhD course, Department of Medicine and Clinical Science, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University
2005.4-2008.3: Postdoctoral Fellow, Department of Cell Biology & Molecular Medicine, UMDNJ-New Jersey Medical School, USA
2008.4-2018.8: Assistant Professor, Department of Medicine and Clinical Science, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University
2018.9-present: Associate Professor, Department of Medicine and Clinical Science, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

## S-36-3 Microthrombosis in cancer-associated stroke (Trousseau syndrome)

○ Shigeru Nogawa, Yuuka Chin, Masanari Shirafuji, Aika Hadano, Sachiko Kurokawa, Takashi Yasuda, Kentaro Tokuoka

Tokai University Hachioji Hospital, Department of Neurology, Japan

Background: Although direct factor Xa inhibitors (DXaI) have been demonstrated to be effective in prevention of venous thromboembolism (VTE) in patients with malignancy, its effectiveness in arterial thromboembolism including cancer-associated stroke (CAS) still remains unclear. Because CAS is often related with adenocarcinoma, we thought to elucidate roles of mucin molecules in pathogenesis of microthrombosis and nonbacterial thrombotic endocarditis (NBTE) in CAS.
Subjects and methods: We retrospectively enrolled 83 sequential patients with CAS (age 75.4 ± 10.3 years, 39 males and 44 females). Seventy six out of 83 patients (91.6%) had adenocarcinomas. We tricotomized these patients according to their serum D-dimer levels, and then compare serum levels of mucin tumor markers (CA19-9 and CA125) among these 3 groups. Furthermore, we examined incidence of stroke recurrence in patients treated with unfractionated heparin (UFH, i.v. or s.c., n=33) or in those under DXaI treatment (n=17).
Result: 1) Serum levels of CA19-9 and CA125 in the 3rd tertile group in D-dimer were significantly higher ($p<0.05$) than CA19-9 in the 2nd tertile group, and than CA125 in the 1st tertile group, respectively. 2) No recurrent stroke was detected in the UFH group, while 5 patients (29%) in the DXaI group were suffered from recurrence. Hemorrhagic events occurred in 3 patients in the UHF group and 2 in the DXaI group.
Discussion: Recently, mucin molecules have been implicated in cancer-related microthrombosis not only by activating prothrombin directly, but also by facilitating selectin-mediated interactions among platelets, monocytes, and endothelial cells (Varki A, 2007). The former mechanism can be inhibited by various anticoagulants including DXaI, while the latter is reprtedly suppressed only by heparin. Our data suggested that the circulating mucin may be involved in microthrombosis, and heparin could be more promising for prevention of CAS recurrence. Further studies should be warranted.

【Curriculum Vitae】

Education and Profession
4/1980-3/1986 Keio University School of Medicine, M.D. (6/1986)
4/1986-4/1990 Department of Internal Medicine, Keio University
5/1990-1/1994 Department of Neurology, Keio University
2/1994-1/1995 Department of Emergency Medicine, Keio University
2/1995-4/1995 Department of Neurology, Keio University, Ph.D. (4/1995)
5/1995-3/1998 Post-doctoral Fellow in Department of Neurology, University of Minnesota
4/1998-3/2002 Instructor in Department of Neurology, Keio University
4/2002-3/2005 Assistant professor of Neurology, Keio University
4/2005-12/2010 Associate professor of Neurology, Tokyo Dental College (TDC) Ichikawa General Hospital
1/2011-9/2014 Professor of Neurology, TDC
10/2014- Professor of Neurology, Tokai University
Awards
1993 Research Award of Keio Medical Association
1996-1997 AHA Research Fellowship (Minnesota)
1999 28th Research Award of Kanae Foundation

## S-36-4 Pathophysiology of reversible cerebral vasoconstriction syndrome (RCVS)

○ Takao Takeshima
Department of Neurology, Headache Center, Tominaga Hospital, Japan

Reversible cerebral vasoconstriction syndrome (RCVS) is a complex neurovascular disorder with recurrent severe thunderclap headaches. RCVS is characterized by widespread cerebral vasoconstrictions and potential complications such as cerebral infarction, seizures, subarachnoid hemorrhage, intracerebral hemorrhage.

The clinical features and the characteristics of neural and vascular imaging have been documented. The accumulating evidence suggest that the pathophysiology of RCVS involve the dysfunction of cerebral vascular tone and impairment of blood-brain barrier. Although the detailed molecular mechanism remains speculative, the genetic predisposition, sympathetic overactivity, endothelial dysfunction, and oxidative stress are hypothesized to play key roles. In this seminar, I will review and summarize the recent literatures.

### 【Curriculum Vitae】

Education, Professional Training and Employment:
1984.3 M.D. Tottori University Faculty of Medicine (Yonago)
1988.9 Ph.D. Tottori University
1991.6 - Research Associate, Neurology, Tottori University
1992.7 - LMCN -NINDS, NIH (Bethesda MD, USA)
1996.2 - Associate (Assistant) Professor, Neurology, Tottori University
2011.4 - present position
Societies:
Japanese Society of Neurology (Trustee, Board, Diploma for Neurologist), Japanese Headache Society (President, Trustee, Board accredited Headache Specialist), Japanese Society of Internal Medicine Society for Neuroscience, International Headache Society, American Headache Society

## S-36-5 Neurovascular unit in multiple sclerosis

○ Jin Nakahara
Department of Neurology, Keio University School of Medicine, Japan

Multiple sclerosis (MS) is an inflammatory demyelinating disease of the central nervous system affecting millions of young adults across the globe. Neurodegeneration and consequent brain atrophy are increasingly recognized as a key driver for the progressive nature of MS. While precise mechanisms underlying neurodegeneration in MS remain elusive, oxidative stress induced by inflammation and neuroinflammation, exacerbated by iron depositions, causes serious mitochondrial injury in axons, leading to “virtual hypoxia” of MS lesions. In this talk, I will review reported roles of neurovascular unit (NVU) in MS pathophyisiology in a hope that these dots become lines to open a new gateway to disease modification in the future.

### 【Curriculum Vitae】

Education:
2003. M.D., Keio University School of Medicine
2007. Ph.D. Keio University Graduate School of Medicine

Training and Employment:
2003-2005. Resident, Keio University Hospital
2003-2004. COE Researcher, Keio University
2004-2007. JSPS Research Fellow (Doctor Course; DC1)
2007-2008. JSPS Research Fellow (Post-doctoral Fellow; PD)
2008-2013. Project Assistant Professor, Keio University
2013-2018. Instructor of Neurology, Keio University
2018-present. Professor and Chair of Neurology, Keio University
2018-2022. Deputy Director, Keio University Global Research Institute
2020-present. Director, Keio Unviersity Hospital Stroke Center
2022-present. Visiting Professor, Kanazawa University
2022-present. Director, Keio University Hospital Parkinson’s Disease Center
2022-present. Director, Keio University Center for Parkinson’s Disease Research

## S-36-6 Treatment of Alzheimer's Disease and Blood-Brain Barrier Dysfunction

○ Akitoshi Takeda
Department of Neurology, Osaka Metropolitan University, Japan

The neurovascular unit (NVU) consists of a network of neurons, glial cells, and vascular cells including pericytes, endothelial cells (ECs), and smooth muscle cells. Capillary ECs are the main cellular component of NVUs. Junctional proteins create a barrier between adjacent brain ECs. The coordination of these cells in the brain regulates and controls NVU properties. One key structural and functional component of the NVU is pericytes, which adhere to the endothelium and are involved in maintaining the blood brain barrier (BBB) and regulating cerebral blood flow. Many studies have shown that brain aging may lead to dysfunction of NVU components, and NVU disorders are closely associated with neurodegenerative diseases. According to the "two-hit" hypothesis of Alzheimer's disease (AD) pathogenesis, cardiovascular and metabolic risk factors in middle age (for example, hypertension and diabetes) cause a pathological disease cascade by damaging the NVU. Senescent microglia in the NVU are found in both aged brains and the brains of patients with AD. They exhibit impaired neuroprotective ability due to the secretion of pro-inflammatory molecules and reduced secretion of insulin-degrading enzyme, one of the major enzymes involved in $\beta$-amyloid turnover, resulting in decreased $\beta$-amyloid degradation in the extracellular space. Hypoperfusion due to NVU dysfunction increases amyloidogenic $\beta$-amyloid precursor protein processing and enhances amyloid $\beta$-peptide (A$\beta$) production. In contrast, abnormalities in the BBB lead to decreased A$\beta$ clearance, resulting in aggregation of A$\beta$ deposits. Rescuing NVU dysfunction is expected to improve brain homeostasis and neuronal function and reduce A$\beta$ deposition, making it an ideal therapeutic target for neurodegenerative diseases. Here, we discuss the relationship between NVU dysfunction and neurodegenerative diseases and how the treatment of neurodegenerative diseases can be enhanced through the perspective of treating NVU dysfunction.

**【Curriculum Vitae】**

Dr. Akitoshi Takeda is presently a lecturer at the Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Osaka Metropolitan University, Osaka, Japan. He graduated Osaka City University Faculty of Medicine on 2003. He obtained his PhD degree on 2012. He had been working as a postdoctoral research fellow in UCSF Memory and Aging Center (Prof. Bruce Miller), California, USA from 2015 to 2016. After he returned to Osaka City University as a lecturer, he engaged in clinical neurology, neuropsychology, and PET imaging in neurodegenerative disease.

# IgG4 autoimmune diseasesに対する病態解明・画期的治療開発 -分野・領域の垣根を越えて-

座長：松下　拓也　高知大学医学部脳神経内科学
緒方　英紀　九州大学病院 脳神経内科

≪ねらい≫
抗原特異的な自己抗体の主要サブクラスがIgG4である自己免疫疾患（IgG4 autoimmune diseases：IgG4-AID）は、神経内科領域では脳炎、神経筋接合部疾患、ニューロパチーなどが存在し、他領域では膜性腎症、自己免疫性水疱症、血栓性血小板減少性紫斑病などが挙げられる。HLAクラスII分子との相関や、抗CD20抗体の有用性が報告されていることから、それぞれ標的となる分子は異なるが、上流には共通の病態機序が存在すると推察される。更に、IgG4-AIDを対象とした抗原特異的B細胞のみをターゲットとする画期的な治療法も開発が進んでいる。本シンポジウムでは、各分野における第一人者に臨床・研究の最新のレビューを行っていただき、各疾患の類似点、相違点を明らかにしつつ、最新の免疫治療について分野・領域の垣根を越え議論したい。

## S-37-1 IgG4-autoimmune diseasesにおける自己免疫性ノドパチー

○緒方　英紀
九州大学病院 脳神経内科

2010年代に入り、一部（～10%）の慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー（CIDP）症例でランビエ絞輪部および傍絞輪部の細胞接着分子に対する自己抗体が陽性になることが明らかとなった。自己抗体陽性の一群は自己抗体陰性CIDPとは異なる臨床的特徴、治療反応性を有しているため、2021年に改訂された国際CIDP診療ガイドラインでは、独立した新たな疾患単位として「自己免疫性ノドパチー（autoimmune nodopathy; AN）」が提唱された。ANの標的抗原としてneurofascin（NF）155、NF186、contactin 1（CNTN1）、contactin associated protein 1（Caspr1）が挙げられているが、この中でもNF155抗体・CNTN1抗体陽性ANは比較的報告数も多く、臨床的特徴も明らかにされている。また、NF155抗体およびCNTN1抗体の病原性は、げっ歯類への受身移入で証明されている。両者では共通して左右対称性の四肢運動感覚障害を呈し、深部腱反射は通常低下もしくは消失する。感覚障害では深部感覚の低下が目立ち、高率に運動失調を認める。電気生理学的に明確な伝導遅延を呈し、脳脊髄液中の蛋白濃度は通常著しく上昇する。NF155抗体陽性例では若年発症例や粗大な振戦を呈する症例の割合が高い。一方、CNTN1抗体陽性例は、通常高齢発症で、急性・亜急性発症の割合が高く、中には顕性蛋白尿・ネフローゼ症候群を合併する症例が報告されており、腎病理は多くが膜性腎症に分類される。

NF155抗体・CNTN1抗体のサブクラス解析を行うと、通常IgG4サブクラスの自己抗体が優位に上昇している。IgG4が抗原特異的な自己抗体の主要なサブクラスとなる自己免疫疾患として、一部の免疫介在性辺縁系脳炎、重症筋無力症、自己免疫性水疱症、膜性腎症、血栓性血小板減少性紫斑病などが挙げられる。これらの疾患では標的分子は異なるものの、それぞれ特定のヒト白血球抗原（HLA）クラスIIアレルが発症のリスクとなることや、抗CD20モノクローナル抗体製剤の高い有効性が報告されており、各疾患の根底に共通の病態が存在する可能性がある。2010年代後半より脳神経内科領域の医師、研究者が中心となり、これらの疾患群を「IgG4-autoimmune diseases（IgG4-AIDs）」と呼称し、新たな疾患概念として提唱している。

本講演ではANおよびIgG4-AIDsについて概説し、IgG4-AIDsにおけるANの位置づけを考察する。

**【略歴】**
2006年3月：金沢大学医学部　卒業
2006年4月：株式会社　麻生飯塚病院　初期臨床研修医
2008年4月：株式会社　麻生飯塚病院　後期研修医
2009年4月：九州大学医学部附属病院　神経内科
2010年4月：松山赤十字病院　神経内科
2012年4月：九州大学大学院医学府　入学
2016年3月：同修了　（医学博士）
2016年4月：九州大学病院　神経内科 医員
2017年1月：九州大学病院　神経内科 助教
2019年2月：九州大学医学部　講師（併任）

## S-37-2 抗MuSK抗体陽性重症無力症の病態機序と治療展望

○高田　和城
JCHO 大阪病院 脳神経内科

重症筋無力症は筋の易疲労感・脱力を特徴とする神経筋接合部に対する自己抗体により引き起こされる自己免疫疾患である。当初原因として発見された抗アセチルコリン受容体抗体が陰性の重症筋無力症の内、約半数が抗MuSK抗体陽性であることが明らかとなった。患者血清を用いた研究により抗MuSK抗体はIgG4のサブクラスがメインであること、1回膜貫通型蛋白であるMuSK蛋白の免疫グロブリン様構造に結合し、MuSKの細胞内ドメインのリン酸化が阻害され、アセチルコリン受容体の集合が阻害されることによりアセチルコリンのシグナル伝達が阻害されることが明らかとなった。また臨床的な特徴として、従来のアセチルコリン受容体抗体陽性例と比較し、臨床症状や薬剤反応性が異なることが明らかとなっている。従来副腎皮質ステロイドや免疫抑制剤が使用されていたが、近年FcRn拮抗薬が使用されるようになっており、使用例は少ないが抗MuSK抗体陽性重症筋無力症では高い有効性を示しており、従来薬で治療抵抗性の症例での使用が期待される。また本邦では保険適応外であるが、他のIgG4関連疾患と同様に抗CD20抗体の使用により良好な治療成績も報告されている。近年、シングルセルソーティングの技術の進歩によりこれまで分離困難であった患者由来の抗MuSKのモノクローナル抗体が作成されるようになり、抗MuSK抗体陽性MGにおけるB細胞のtoleranceの異常、MuSK抗体の分化・成熟の新しい知見が得られるようになった。また生成されたものクロ―ナル抗体を用いてmonovalentの抗体とdivalentの抗体の作用の違いが明らかになり、血清中のIgG1-3のMuSK抗体の作用についても着目されている。さらにこれまでの抗体のpassive transferを用いた動物モデルだけでなく、抗MuSK抗体産生細胞の移入を用いた動物モデルも作成されており、病原性をもつ抗体産生細胞のみをターゲットとした新しい治療法の開発も試みられている。本講演では、抗MuSK抗体陽性重症筋無力症の病態機序と現在の治療法・治療展望について述べる。

**【略歴】**

1997年　大阪大学医学部卒業
2008年　大阪大学大学院医学系研究科博士課程　卒業
2016年-2018年　Yale大学神経内科客員研究員
2018年　JCHO星ヶ丘医療センター脳神経内科
2020年　関西労災病院脳神経内科
2023年-　JCHO大阪病院脳神経内科

## S-37-3 天疱瘡における抗原特異的治療法の将来

○高橋　勇人
慶應義塾大学医学部皮膚科

天疱瘡は重層扁平上皮に発現するカドヘリン型上皮間細胞接着分子であるデスモグレイン（Dsg）1あるいは3に対するIgG型自己抗体により生じる自己免疫疾患である。病気デスモグレイン分子自己抗体がDsg3の接着機能を障害するために、角化細胞が離開し、上皮が脆弱になる結果、臨床的に全身の皮膚・粘膜に水疱・びらんが生じる。この自己抗体は補体結合能のないIgG4優位に産生されることが知られている。マウスでは病的抗体がDsg3分子のN末端側に存在するカドヘリンの結合に重要なアミノ酸にピンポイントに結合し、補体とは無関係に自己抗体が直接Dsg3分子の結合を阻害する結果、皮膚に水疱が生じる機序が明らかにされている。

天疱瘡は臨床的に主に3病型に分類され、皮膚のみに症状が出現する落葉状天疱瘡、口腔内に症状が出現する尋常性天疱瘡の古典的天疱瘡と、悪性リンパ腫など腫瘍を合併して生じる腫瘍随伴性天疱瘡である。天疱瘡は、病的な標的自己抗原が判明している自己免疫疾患であるにもかかわらず、いまだに、ステロイドを中心とした抗原非特異的な治療法が中心となっている。最近導入されたリツキシマブ（抗CD20抗体）は非常に高い治療効果を示すが､抗原選択的治療法ではない。私たちは以前より、抗原特異的治療法の開発を目指し、自己抗体の産生に関与する自己反応性T細胞の研究を進めてきた。マウスから単離したDsg3特異的T細胞受容体（TCR）遺伝子を用いて、TCRトランスジェニックマウスを作成・解析し、Dsg3特異的免疫寛容機構において、制御性T細胞が重要な働きをしていることをマウスで明らかにしてきた｡そして、このトランスジェニックマウスを用いて、抗原特異的免疫抑制療法の可能性をマウスで検討している。

本講演では、近年開発が進められている天疱瘡における抗原特異的な治療法について紹介し、自己免疫疾患治療の将来展望について議論したい。

**【略歴】**

2000年 3月　慶應義塾大学医学部　卒業
2000年 4月　慶應義塾大学医学部皮膚科学教室　入局
2002年 4月　慶應義塾大学大学院医学研究科内科系皮膚科学　入学
2006年 4月　慶應義塾大学医学部皮膚科学教室　助教
2009年 1月　博士号(医学)取得
2009年 7月　米国国立衛生研究所 Visiting fellow, Molecular Immunology and Inflammation Branch, NIAMS (National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases) PI: Dr. John O'Shea
2011年 1月　日本学術振興会 海外特別研究員(NIH)
2012年 7月　慶應義塾大学医学部皮膚科学教室　助教
2015年10月　慶應義塾大学医学部皮膚科学教室　専任講師
2021年10月　慶應義塾大学医学部皮膚科学教室　准教授

## S-37-4　膜性腎症の抗原と抗体

○秋山　真一
名古屋大学大学院医学系研究科 病態内科学 腎臓内科

膜性腎症は、免疫性糸球体腎炎の一つで成人のネフローゼ症候群の主要な原疾患である。腎糸球体において血液の濾過装置としてスリット膜構造を形成する足細胞（ポドサイト）の基底膜側に抗原・IgG・補体からなる免疫複合体がびまん性に沈着する。その結果、ポドサイトが傷害されてスリット膜構造が破綻し、蛋白透過性亢進に基づく高度な蛋白尿とこれに伴う低蛋白血症や浮腫が惹起される。膜性腎症は、他疾患や薬剤投与に続発する二次性とそれ以外の一次性に大別され、一次性が膜性腎症の8割を占める。ポドサイトに沈着するIgGの主要サブクラスは、二次性ではIgG1やIgG3であるのに対して一次性ではIgG4であり、鑑別指標の一つとなっている。成人の膜性腎症の抗原は長らく不明であったが、2009年にポドサイトに発現するI型膜タンパク質であるPhospholipase A2 receptor（PLA2R、UniProt Q12018）が成人の一次性膜性腎症の病因抗原として発見された。これが契機となって膜性腎症の病態理解と診療技術は大幅な進歩を遂げた。その後も、膜性腎症の関連抗原が次々と発見され、抗原の種類に基づいた病型の細分類や病態解明が進んでいる。ポドサイトと神経細胞は共に細胞骨格に支持された複雑な突起を持ち、隣接する細胞と細胞間コミュニケーションを行う点で似ている。神経細胞で軸索の伸長と生存、極性、シナプス結合の維持に必要なタンパク質は、ポドサイトにも発現しており糸球体濾過装置を維持するために重要である。膜性腎症の関連抗原のいくつかはポドサイトだけではなく神経細胞にも発現するタンパク質である。神経細胞に発現する膜性腎症の関連抗原にはCNTN1（Contactin-1、同Q12860）、Neural cell adhesion molecule 1（NCAM1、同P13591）、NEL-like protein 1（NELL1、同Q92832）などがある。膜性腎症の抗原解明と病態理解はある程度進んだが、未だに不明な点が多く残っており、病因特異的な治療法の開発には至っていない。本講演では、膜性腎症に関連する抗原・抗体に着目して病態理解と診療法の進歩について概説する。

**【略歴】**

2001年、近畿大学大学院農学研究科博士後期課程修了、博士（農学）学位取得。2002年、三重大学大学院生物資源学研究科博士研究員。2007年、医療法人偕行会入職。2009年、名古屋大学大学院医学系研究科病態内科学講座腎臓内科学特任助教。2010年～現在、同 特任講師。2011年～現在、藤田医科大学腎内科客員教授。

# 脳神経内科疾患の摂食嚥下障害に対する最新の評価・治療

座長：市川　忠　埼玉県総合リハビリテーションセンター 脳神経内科
服部　憲明　富山大学附属病院 リハビリテーション科

≪ねらい≫
摂食嚥下障害は多くの脳神経疾患で経過中に出現し、低栄養や誤嚥性肺炎などの原因となる重要な症状である。また、加齢やサルコペニアなどが増悪因子となりうる。近年、様々な評価法や治療法が提案され、実臨床で用いられるようになってきている。
本シンポジウムでは、脳神経内科医が知っておくべき摂食嚥下障害のベッドサイドでの評価法の基本から、最新の末梢神経、中枢神経に対する刺激治療、また、脳神経内科疾患患者の摂食嚥下リハビリテーションの実践まで、脳神経内科疾患の摂食嚥下障害に対する診療の最新の動向について、幅広くカバーする。

## S-38-1 脳神経内科医が知っておくべき摂食嚥下障害の評価法

○服部　憲明
富山大学附属病院 リハビリテーション科

摂食嚥下障害は脳卒中や多くの神経疾患で経過中に出現し、低栄養、サルコペニアや誤嚥性肺炎などの原因となる重要な症状である。咀嚼機能や舌の運動機能の低下､唾液分泌､味覚の低下、口腔感覚の鈍麻などは、加齢に伴い一般的にみられるため、特に高齢の患者では、常に摂食嚥下障害のリスクがあると言える。

一方、口から食べることは、多くの患者にとってQOLの重要な要素であり、長く、安全に経口摂取をしてもらうためには、早い段階から摂食嚥下機能の問題を把握し、包括的な介入を行うことが重要である。摂食嚥下には、多くの脳神経（嗅神経、三叉神経、顔面神経、舌咽神経・迷走神経、舌下神経）が関わり、食事動作や食事中の姿勢保持には、頸部、体幹、上肢の運動機能、バランス能力も重要である。また、集中力や持続的注意などの認知機能、食べることへの意欲も関わっている。したがって、脳神経内科医は、患者のこれらの機能について把握しておく必要がある。摂食嚥下障害のリスクがある患者では、食物形態、摂食量、食事に要する時間、食事動作の自立度、体重、栄養状態(BMI、血清アルブミン、中性脂肪、ヘモグロビンなど)、皮膚の状態(褥瘡、乾燥、浮腫の有無)などを常に確認し、食事の際に咳やむせがないか、食べにくい食品がないかなども尋ねる必要がある。摂食嚥下障害が疑われる場合、あるいは、摂食嚥下障害を認める患者でその増悪が疑われる場合、口腔の状態（舌、歯肉、口腔粘膜、歯、義歯の状態、口臭や痛みの有無など)、声質・構音、咳嗽反射などを評価する。嚥下機能を低下させる可能性のある薬剤の服用の有無を確認することも重要である。

スクリーニングの評価として、反復唾液嚥下テスト、改訂水飲みテスト、頚部聴診などは、外来や訪問診療の際にも簡単に実施できる。また、可能であれば、実際の食事など摂食嚥下の場面を観察し、姿勢や上肢機能、咀嚼や嚥下の状況、嚥下後のむせや声質の変化などを観察する。

これらの評価に基づき、口腔ケアの指導、食物形態の変更などを検討する。また、更なる評価や介入が必要と判断される場合は、リハビリテーション科や歯科口腔外科、耳鼻咽喉科など専門診療科へコンサルトを行い、連携して治療を進めていくことになる。

**【略歴】**
1993年　大阪大学医学部　卒業
2002年　大阪大学大学院　卒業
2003年　米国　National Institutes of Health, National Institute of Neurological Disorders and Stroke, Human Motor Control Section (Mark Hallett部長)　研究留学
2007年　大道会森之宮病院　神経リハビリテーション研究部
2017年　大阪大学国際医工情報センター臨床神経医工学寄附研究部門・同大学院医学系研究科神経内科学・同医学部附属病院リハビリテーション科　寄附研究部門准教授
2020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
2022年　富山大学学術研究部医学系リハビリテーション科・同大学院医学薬学教育部生命・臨床医学専攻リハビリテーション医学講座　教授

## S-38-2 摂食嚥下障害に対する反復性末梢磁気刺激治療

○加賀谷　斉
国立長寿医療研究センターリハビリテーション科部

摂食嚥下障害に対する表面電気刺激療法は2000年代から始まり，現在は米国の臨床家が摂食嚥下障害患者に対して最も頻繁に推奨する治療の1つであるとともにその有効性はメタ解析やシステマティックレビューでも示されている．電気刺激のターゲットには舌骨上筋群が選ばれやすいが，舌骨上筋群の刺激電極が設置されるオトガイ下では下歯槽神経や顔面神経が同時に刺激されやすいために，疼痛を生じることも多い．また，オトガイ下に電極を貼付するためには男性では髭剃りが必要になり，さらに，高齢者では皮膚のたるみが問題になることも多いのでオトガイ下への電極の貼付は実際にはかなり煩雑である．

一方，磁気刺激は皮膚の侵害受容器を刺激せず，刺激に用いるコイルは皮膚に接触させる必要がないため，髭や皮膚のたるみを問題とせずに舌骨上筋群の強い刺激が可能である．しかし，磁気刺激ではコイルの発熱の問題やコイルサイズが大きいことから，実用化はこれまで困難であった．われわれは発熱を抑えてサイズが小さいコイルの開発に成功し，摂食嚥下障害に対する反復性末梢磁気刺激を実用化した．このコイルはU字型でありコイル中央部の磁束密度が最も高くなることから，下歯槽神経や顔面神経の刺激を回避して舌骨上筋群の選択的な刺激が可能である．健常人に周波数 30 Hzで磁気刺激を行うと，舌骨は前方に10.9±2.8 mm，上方に8.3±4.1 mm（平均値±SD）挙上をし，Numerical Rating Scale（NRS）で評価した磁気刺激中の痛みも中央値 1 と小さかった．さらに，健常人を対象にした舌骨上筋群の末梢磁気刺激と頭部挙上訓練の2 週間のランダム化比較試験では，末梢磁気刺激群のみで舌骨上筋筋力の有意な増加を得た．末梢磁気刺激では患者自身の努力は必要としないため，高次脳機能障害を伴う脳卒中や認知症など指示が十分に入らず間接訓練が困難な場合にも適用しやすく，刺激用のコイルをペーパータオルで覆うことで感染対策も容易である．現在，われわれは舌骨上筋群を周波数 30 Hz，on time 2 秒，off time 2秒，機器の最大刺激強度の70～80%程度で，1セットが 30 回（所要時間2分）の刺激を，1日2～3セット（1日3,600～5,400発の刺激）で施行している．このように，電気刺激療法の欠点を補うことが可能な反復性末梢磁気刺激治療は摂食嚥下障害に対する新しい治療法になりうる．

**【略歴】**
1988年　東北大学医学部卒業
1994年　秋田大学大学院修了
1995年　秋田大学医学部付属病院助手
1997年　市立秋田総合病院リハビリテーション科医長
2001年　同科長
2006年　藤田保健衛生大学医学部リハビリテーション医学Ⅰ講座助教授
2007年　同准教授
2016年　藤田保健衛生大学（現：藤田医科大学）医学部リハビリテーション医学Ⅰ講座教授
2022年　国立研究開発法人国立長寿医療研究センター リハビリテーション科部長
2022年　同摂食嚥下・排泄センター長
2022年　藤田医科大学客員教授
2023年　国立研究開発法人国立長寿医療研究センター 副院長

日本摂食嚥下リハビリテーション学会理事
日本ボツリヌス治療学会理事
日本ニューロリハビリテーション学会理事
リハビリテーション先端機器研究会代表理事
日本がんリハビリテーション研究会理事
Japanese Journal of Comprehensive Rehabilitation Science編集長

## S-38-3 摂食嚥下障害に対する中枢神経刺激治療

○重松　孝
浜松市リハビリテーション病院　リハビリテーション科

近年，リハビリテーション医学の領域で中枢神経刺激治療の有効性が多く報告されている．対象疾患は脳卒中，脊髄損傷，外傷性脳損傷，多発性硬化症などに用いられている．代表的な治療機器として，磁気を用いる反復経頭蓋磁気刺激（Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation：rTMS）と，直流電流を用いる経頭蓋直流電気刺激（Transcranial Direct Current Stimulation: tDCS）がある．脳の標的領域の神経を刺激することで，同部位の皮質領域の神経活動を抑制または活性化して神経調節を行う．麻痺，失語症，高次脳機能障害，嚥下障害，認知障害，痙縮，中枢性疼痛などが治療対象である．適切な患者選択と治療パラメーターで用いれば比較的安全な治療機器である．rTMSは磁場の変動によって生じる渦電流によって主に介在神経細胞の活動電位を引き起こすが，tDCSは主に静止膜電位を変化させることで，一過性に大脳皮質の興奮性を変化させることができる．一般的にtDCSはTMSよりも時間および空間分解能が低いが，機器が比較的安価で頭痛等の副作用の発生も少ないと考えられている．摂食嚥下に対する中枢神経刺激治療についての報告は2004年にHamdyらがrTMSを用いて，嚥下に関連する運動野の活動性が高まることを報告した．また，2009年にJeffersonらが健常成人の咽頭領域の一次運動野にtDCSを用いて運動誘発電位（MEP）を測定し，陽極刺激で咽頭運動野の興奮性が強度に依存して変化することを証明した．嚥下障害への中枢神経刺激治療は脳卒中後嚥下障害患者に対するものが多く，rTMSは2009年にKhedr らがランダム化比較試験を実施して，嚥下障害が有意に改善することを報告した．また，tDCSは2011年にKumarらが急性期脳卒中嚥下障害患者に対する非損傷半球の咽頭皮質への陽極刺激が嚥下障害の有意な改善を報告している．以後どちらも10件程度のランダム化比較試験がこれまで報告されており，多くで有意な嚥下障害の改善を認めている．「脳卒中治療ガイドライン2021」において摂食嚥下障害に対する中枢神経刺激治療は推奨度B エビデンスレベル高として初めて掲載された．しかし，本邦ではrTMSとtDCSのどちらもリハビリテーションの治療機器として保険収載は認められておらず，十分に広まっている治療法とは言い難い．今後，更なる治療効果のメカニズムや至適な治療パラメーターが解明され，嚥下障害の有効な治療法として確立することを期待したい．

**【略歴】**
【所属】
浜松市リハビリテーション病院 リハビリテーション科 部長 えんげセンター長
【学歴】
2005年 3月　広島大学医学部医学科 卒業
2012年 3月　東京医科歯科大学大学院 卒業
【職歴】
2005年 4月　聖隷三方原病院初期研修医
2007年 4月　聖隷三方原病院後期研修医・リハビリテーション科
2008年 4月　浜松市リハビリテーション病院リハビリテーション科
2018年 4月　聖隷淡路病院リハビリテーション科
2020年10月　浜松市リハビリテーション病院リハビリテーション科
2021年 1月　浜松市リハビリテーション病院えんげセンター長

## S-38-4 脳神経内科疾患の摂食嚥下リハビリテーションの実践

○國枝顕二郎
岐阜大学大学院医学系研究科脳神経内科学分野

多くの神経筋疾患が摂食嚥下障害をきたすが，摂食嚥下リハビリテーションの実践にあたっては，各疾患の病態や経過を踏まえて対応する必要がある．ゴール設定には，原則として進行しないもの（脳卒中など），進行するもの（変性疾患など），変動するもの（重症筋無力症など）を分けて考える必要がある．また薬剤，経鼻胃管や気管カニューレなどが嚥下機能に及ぼす影響や加齢の影響なども考慮する．

摂食嚥下障害の評価は，スクリーニングと臨床評価，および嚥下内視鏡（VE）や嚥下造影検査（VF）による精密検査からなる． VFでは必ず食道期も評価しておく．また，呼吸機能や認知機能を含むコミュニケーション能力の評価は重要である．呼吸機能は，気道分泌物や誤嚥物の喀出といった気道防御に関わるが，ALSなどでは人工呼吸器導入の方針にも関わる．認知機能やコミュニケーション能力は，摂食嚥下障害の治療方針を決定する際の自己決定支援に重要となる．

摂食嚥下障害の治療でまず重要なことは，原疾患の治療である．その上で，嚥下機能の機能改善が期待できるときは機能訓練を中心に行うが，進行性の疾患の場合は代償手段や環境調整が中心となる．

栄養療法は摂食嚥下障害の治療においても重要であるが，運動症状（筋強剛，不随意運動など）によるエネルギー消費量の変化や疾患に特異的な要因にも配慮する．例えば，ALSでは基礎代謝の亢進などにより体重減少を来たすが，体重減少は生命予後にも関わる．呼吸訓練に関しては，呼気筋トレーニングなどの有効性が報告されている．バルーン訓練は，食道入口部（UES）の開大不全を来たす病態（延髄外側症候群や筋炎など）がよい適応である．パーキンソン病などでもUES開大不全を示す場合に有効なことがある．食道期の障害に対して，我々は食道が抗重力位となる姿勢（ブリッジ姿勢）で一定期間空嚥下を行うと食道機能を改善できることを報告しており，症例を重ねながら検討を行っている．

重度の摂食嚥下障害に対しては，外科的治療（嚥下機能改善術，誤嚥防止術）も行われるが，誤嚥防止術は音声を失うというデメリットがある．適応には十分なインフォームドコンセントと臨床倫理的な議論が必要である．また，摂食嚥下リハビリテーションの実践では，多職種からなるチームでの対応が欠かせない．

**【略歴】**

【経歴】
2008年 3月 岐阜大学医学部医学科卒業
2008年 4月 聖隷三方原病院初期研修医
2010年 4月 浜松市リハビリテーション病院リハビリテーション科
2011年 1月 聖隷三方原病院後期研修リハビリテーション科・内科
2012年 1月 東北大学病院内部障害リハビリテーション科
2012年 8月 浜松市リハビリテーション病院リハビリテーション科
2013年 4月 聖隷浜松病院リハビリテーション科
2015年 3月 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科（脳神経病態学講座）修了
2015年 4月 浜松市リハビリテーション病院リハビリテーション科
2018年 4月 浜松市リハビリテーション病院えんげと声のセンター副センター長
2019年10月 岐阜大学医学部附属病院脳神経内科 臨床講師・
浜松市リハビリテーション病院 非常勤医師
【主な役職】
日本嚥下医学会 理事・評議員
日本摂食嚥下リハビリテーション学会 理事・評議員
日本神経摂食嚥下・栄養学会 評議員
日本嚥下臨床研究会 世話人 など
【資格】
日本リハビリテーション医学会専門医・指導医
日本内科学会総合内科専門医
日本嚥下医学会嚥下相談医
日本摂食嚥下リハビリテーション学会認定士
日本臨床倫理学会上級臨床倫理認定士

# 適正な認知症バイオマーカー診断を実現するために

座長：春日　健作　新潟大学脳研究所
島田　　斉　新潟大学脳研究所

≪ねらい≫
アルツハイマー病に対する疾患修飾薬の登場に伴い、認知症診療においても今後バイオマーカー評価に基づく診断・治療がデファクト・スタンダードになると予想される。しかし、バイオマーカーは万能ではなく、適正使用のためにはその特性と限界点をよく理解することが重要である。さらに、検査結果の告知などに伴う心理的な影響と適切な支援の在り方についても議論を深める必要がある。本シンポジウムにおいては、バイオマーカーの測定や解釈における一般的な注意点について知識を整理したうえで、認知症診療におけるバイオマーカー診断の注意点について議論する。さらに今後の認知症診療のあり方を模索するために、その診断・治療にバイオマーカーが基盤的技術として活用されるがん診療で得られた知見を学ぶ。最後に検査結果の告知がもたらす心理的影響に関する知見と支援の実際を学ぶとともに、疾患修飾薬の治療対象外となった患者への対応についても議論する。

## S-39-1　臨床検査のピットフォール

○三宅　一徳
順天堂大学　医療科学部　臨床検査学科

医療においては多くの臨床検査が日常的に利用され，さまざまな病態を対象とする新たなバイオマーカーも年々導入されている。結果が数値として得られる臨床検査データは客観的指標として捉えやすく，その結果の診療への影響も大きい。しかし，検査には分析そのもの以外にも結果に影響を与える多くの要因がある。ここでは分析前プロセス，分析プロセス，分析後プロセスの各段階でのピットフォールを総論的に紹介する。
【分析前プロセス】日常検査で生じる検査過誤の60～70%は分析前プロセスで生じるとされており，極めて重要なプロセスである。このプロセスでは生理的変動，検体採取に関わる因子，検体採取後の取扱いが検査値に影響する。生理的変動には個体間変動(性，年齢，遺伝的素因，環境，生活習慣など)と個体内変動（食事，運動，飲酒，日内リズム，日差変動，季節変動など）があり，ほとんどすべての臨床検査で影響がみられる。検体採取に関わる因子では採取時の患者条件（体位など），検体種別（血清か血漿か），使用する採血管の種類などが影響する。また，検体採取後の搬送，遠心などの前処理，保管・保存状態も影響する。新規検査では干渉要因を最小化し，病態による変動を的確に反映する最適化が行われるのが一般的であるが，厳格な条件は臨床での実態との乖離をもたらす要因となり得る。
【分析プロセス】分析そのもののプロセスでは利用する測定法の原理，測定機器が大きく影響する。基準分析法や標準物質の確立が不確かさとトレーサビリティという新しい誤差概念による検査値ゆらぎの明確化には不可欠である。また，さまざまな施設，方法で実施される検査結果を比較可能なものとするためには，標準化や調和化(ハーモナイゼーション)も重要となる。各検査施設では分析法の妥当性検証と内部精度管理を行うとともに，外部組織による精度評価(技能試験)体制の構築が必要となる。
【分析後プロセス】検査結果を解釈して医学的判断を行うプロセスであり，バイオマーカーでは基準範囲と特定の病態に対する臨床判断値の両者が指標として用いられ得る。臨床判断値の設定では，病態に対する検査の鑑別能が代替エンドポイントとして用いられるのが一般的であるが，真のエンドポイントは検査結果による医学的介入を含めた診療スキームの有用性・有効性であることを確認しておきたい。

**【略歴】**
1984年　順天堂大学医学部卒業
　　立正佼成会付属佼成病院内科研修医
1986年　順天堂大学医学部臨床病理学講座助手
2013年　順天堂大学医学部臨床検査医学講座准教授
2022年　順天堂大学医療科学部教授、臨床検査学科長

日本専門医機構認定臨床検査専門医
日本臨床検査医学会：評議員，資格審査委員会委員長
日本臨床化学会：評議員，クオリティマネジメント専門委員会委員長
東京都衛生検査所精度管理事業専門委員
日本医師会臨床検査精度管理調査専門委員

## S-39-2 バイオマーカー不一致例の検討

○清水聰一郎
東京医科大学病院 高齢診療科

レカネマブ登場により，今まで以上にバイオマーカーによる正確なAD診断が重要となってきている．また202 5 年に改定が予定されているNIA-AAのAD診断基準では，バイオマーカーの測定が必須となっている．しかし個々の症例を見てみると，ADで典型的なパターンを取らない症例も少なくない．本講演では自施設におけるバイオマーカー比典型例について述べる．

**【略歴】**

2000年　東京医科大学卒業
2000年　東京医科大学高齢診療科入局
2006年　厚生中央病院総合内科勤務
2008年　University of California, San Francisco,Cent er for Imaging of Neurodegenerative DiseaseにPost-doc Fellowとして勤務
2011年　国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科に勤務
2012年　東京医科大学病院　高齢診療科　助教
2014年　同上　講師
2019年　同上　准教授
2020年　同上　主任教授

## S-39-3 肺がん専門医の視点から考えるアルツハイマー病の新治療　～Shared Decision Makingのすゝめ～

○三浦　　理
新潟県立がんセンター新潟病院　内科

20023年9月、アルツハイマー病に対する新規治療薬であるレカネマブが我が国において承認された。進行した認知症は患者のADLさらにはQOLを大きく損ない、また患者のみならずCaregiverのQOLも低下させるため、認知機能の低下を遅らせる新薬に対する期待は大きい。その一方で、最適使用推進ガイドラインに従った場合には投与対象がほんの一部の認知症患者に限られてしまうこと、認知症を治癒させる効果は未だ期待できないこと、発症遅延のために高いコストをかける意義についての議論が未熟なこと、治験で投与された期間以上投与継続することについての是非など、未だ多くの課題が山積している。肺がん治療はこの四半世紀で劇的な進化を遂げており、その視点からこの新規治療を見てみたい。多様な遺伝子変異に対する分子標的治療薬の開発と抗腫瘍免疫を惹起する免疫チェックポイント阻害薬の臨床導入により、20年前は予後1年とされた進行期肺がんであっても長期生存される患者さんも珍しくなくなった。その一方、現在様々な課題が浮き彫りとなりつつある。一般に肺腺癌の約半数に遺伝子変異が発見され、分子標的治療薬の対象となるが、変異が発見されなかった患者さん・ご家族にどのように接すれば良いのか。手術後に分子標的治療薬を3年間投与するとがんの再発は高い確率で予防できるが、治癒するエビデンスがなく、また3年間で約2000万円かかる治療コストをどのように考えるのか。治験で2年までとされた免疫チェックポイント阻害薬の休止についてどのように話し合い、決断していけば良いのか。いままで別の道を歩んできたようにみえるがんと認知症治療であるが、照らし合わせてみると不思議と共通点が見いだせる。本シンポジウムでは、この新規治療をどのように考え、患者さん・ご家族と話し合って治療を決めていくのか、について皆さんと一緒に考えていきたい。

**【略歴】**

【経歴】
平成12年　新潟大学医学部卒業
平成14年　新潟大学第二内科　入局
平成20年　新潟大学大学院にて学位取得
平成21年　静岡県立静岡がんセンターにて薬物療法修練医レジデント2年間
平成23年4月から新潟大学医歯学総合病院　呼吸器感染症内科非常勤講師
平成25年4月から新潟大学医歯学総合病院　呼吸器感染症内科/高次救命災害治療センター　特任助教
平成27年7月から新潟県立がんセンター新潟病院　内科医長
平成28年4月から現職

【所属学会・資格】
日本内科学会(専門医)
日本呼吸器学会(専門医/指導医)
日本肺癌学会(肺癌学会ガイドライン薬物療法および集学的治療小委員会/委員、認定医制度準備委員会/副委員長)
日本臨床腫瘍学会(がん薬物療法専門医・指導医、総務委員会/副委員長)
日本呼吸器内視鏡学会
日本癌治療学会
日本緩和医療学会
日本がんサポーティブケア学会(カヘキシア部会/委員、Immuno-Oncology ワーキンググループ)
American Society of Clinical Oncology (ASCO)
European Society of Medical Oncology (ESMO)
International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)

## S-39-4 バイオマーカー等の検査結果の告知に伴う心理的影響と支援の実際

○井原　涼子
東京都健康長寿医療センター 脳神経内科

アルツハイマー病研究において，長く，将来の臨床的発症予測因子である画像・液性バイオマーカーや*APOE*遺伝型検査が行われてきた．本邦で2008年から実施された多施設共同研究J-ADNIでは，北米ADNIに先駆けてバイオマーカーや*APOE*遺伝型の開示を行っており，アミロイドPETは15施設中14施設で結果を開示（残り1施設はIRBが承認せず），脳脊髄液バイオマーカーは22施設全てで結果を開示し，健常者を含め，結果開示に関連したトラブルは生じなかった．むしろ，結果を知りたいという被験者が大半である，結果が出るのが遅すぎると苦情があるとの声が聞かれた．こういった結果開示自体がむしろ研究参加の動機付けとに大きな役割を果たしている．一方，前臨床期アルツハイマー病治験で，バイオマーカー結果により参加できなかったにもかかわらず，試験手順に則り最後の来院にて*APOE* ε4保因者であると開示され，精神的にショックを受ける例もあった．2023年末にアルツハイマー病の疾患修飾薬（DMT）が発売され，コンパニオン診断として画像・液性バイオマーカー検査が保険収載された．今度はDMT治療を受けられると思って検査をしたらバイオマーカー陰性で治療に至らず，有効な治療の選択肢がないことが判明し落胆する症例が増える可能性がある．そのような症例の診断後の支援は欠かせず，どのような心理的反応がありどのようなアプローチが必要であったか，実例を挙げて議論したい．

**【略歴】**

2002年　東京大学医学部医学科卒業
2002年　東京大学医学部附属病院　内科研修医
2003年　関東中央病院　内科研修医
2004年　東京大学 神経内科入局
2006年　横浜労災病院　神経内科専修医
2007年　東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻進学
2011年　東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻修了・博士（医学）取得
2011年 4月　東京大学大学院医学系研究科　神経病理　博士研究員
2011年10月　東京共済病院　神経内科　医員
2012年　東京大学医学部附属病院　早期・探索開発推進室　特任助教
2015年　ワシントン大学セントルイス校Knight Alzheimer's Disease Research Center　Visiting scholar
2017年 1月　東京大学医学部附属病院　早期・探索開発推進室　特任助教
2017年 7月　東京大学大学院医学系研究科　認知症先進予防治療学　特任助教
2019年 3月　東京大学大学院医学系研究科　神経病理　助教
2020年 9月　東京都健康長寿医療センター　脳神経内科　医長
現在に至る

# Nobel Prize research put into practical use one after another! The cutting edge of ATTR amyloidosis treatment

Chairs：Yoshiki Sekijima
Shinshu University School of Medicine, Japan
Yukio Ando
Department of Amyloidosis Research,
Nagasaki International University, Japan

≪Objective≫
In hereditary ATTR amyloidosis, the Nobel Prize-winning siRNA technology was first to be applied to clinical use. In addition, phase I clinical trial of CRISPR-Cas9 in vivo gene editing agent demonstrated promising results and next clinical trial will start soon. Furthermore, clinical trials of antibody therapeutics against amyloidogenic TTR species are underway. In this symposium, we will introduce the state-of-the-art in the development of therapeutic agents and biomarkers for hereditary ATTR amyloidosis.

## S-40-1 Overview of hereditary ATTR Amyloidosis

○ Yoshiki Sekijima
Department of Medicine (Neurology & Rheumatology)
Shinshu University School of Medicine, Japan

Hereditary ATTR (ATTRv) amyloidosis is a rapidly progressive systemic amyloidosis caused by variants in the *transthyretin* (*TTR*) gene. To date, more than 140 pathogenic *TTR* gene variants have been reported. Clinically, ATTRv amyloidosis is characterized by progressive length-dependent sensorimotor and autonomic axonal neuropathy, and various non-neuropathic manifestations. In ATTRv amyloidosis, the Nobel Prize-winning siRNA technology was first to be applied to clinical use. In addition, phase I clinical trial of CRISPR-Cas9 *in vivo* gene editing agent demonstrated promising results and next clinical trial will start soon. Furthermore, clinical trials of antibody therapeutics against amyloidogenic TTR species are underway. Under these circumstances, early diagnosis and treatment intervention are crucial to improve patients' prognosis.

【Curriculum Vitae】
1991 Junior Resident in Internal Medicine (Neurology), Shinshu University School of Medicine
1993 Senior Resident in Internal Medicine (Neurology), Shinshu University School of Medicine
1999 Visiting Scholar, Department of Molecular Biology, Tokyo Institute of Psychiatry
2002 Postdoctoral fellow, the Scripps Research Institute, La Jolla, CA, USA
2004 Assistant Professor, Department of Medicine (Neurology and Rheumatology), S Shinshu University School of Medicine
2005 Junior Associate Professor, Department of Medicine (Neurology and Rheumatology), Shinshu University School of Medicine
2006 Associate Professor, Division of Clinical and Molecular Genetics, Shinshu University Hospital
2013 Associate Professor, Department of Medicine (Neurology and Rheumatology), Shinshu University School of Medicine
2018 Professor, Department of Medicine (Neurology and Rheumatology), Shinshu University School of Medicine

## S-40-2 Differential diagnosis of hereditary ATTR amyloidosis

○ Haruki Koike
Division of Neurology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Saga University, Japan

Because of the recent development of biochemical and molecular analyses, hereditary transthyretin (ATTR) amyloidosis is not considered to be rare as previously thought. Although patients with hereditary ATTR amyloidosis have been considered to be concentrated in endemic foci of Japan, Portugal, and Sweden, late-onset form of this disease was discovered in non-endemic areas and they revealed to be distributed widely throughout the world. Therefore, the necessity for recognition of the variability in clinical, electrophysiological, and histopathological features of this disease become increasing. As compared to a classic phenotype of hereditary ATTR amyloidosis, clinicopathological features of patients from non-endemic areas tend to be nonspecific. In particular, nonspecific neuropathic features and slight abnormalities in cerebrospinal fluid protein levels and in electrophysiological indices related to nerve conduction may lead clinicians to initially suspect chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in some patients. Physicians may not take the possibility of hereditary ATTR amyloidosis into consideration until amyloid became evident in biopsy specimens. Therefore, tight recognition for the possibility of this disease is needed at the time of initial evaluation of neuropathy of undetermined etiology to avoid missed diagnosis. Detecting subclinical cardiac involvement may help to diagnose late-onset hereditary ATTR amyloidosis in those without a family history of the disease.

【Curriculum Vitae】

2023-present Professor, Division of Neurology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Saga University, Japan
2016-2023 Associate Professor, Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan
2013-2016 Lecturer, Department of Neurology, Nagoya University Hospital, Nagoya, Japan
2009-2013 Assistant Professor, Department of Neurology, Nagoya University Hospital, Nagoya, Japan
2008-2009 Hospital Assistant, Department of Neurology, Nagoya University Hospital, Nagoya, Japan
2008 Visiting physician, Department of Neurology, Nagoya University Hospital, Nagoya, Japan
2002-2008 Staff physician, Department of Neurology, Nagoya University Hospital, Nagoya, Japan
1997-1998 Neurology resident, Department of Neurology, Aichi Saiseikai Hospital, Nagoya, Japan
1995-1997 Resident, Kasugai Municipal Hospital, Aichi, Japan

Education
1989-1995 Tohoku University, Sendai, Japan
1998-2002 Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

## S-40-3 CRISPR-based Gene Editing Therapy in Development for ATTR Amyloidosis

○ Liron Walsh
Intellia Therapeutics, USA

Intellia Therapeutics is leveraging CRISPR/Cas9-based technologies for the development of therapeutic gene editing products. Our systemic lipid nanoparticles (LNPs) deliver a messenger RNA that encodes the Cas editing enzyme and a guide RNA that targets the desired genomic sequence to be edited. NTLA-2001 is an investigational *in vivo* CRISPR-based one-time gene editing therapy being evaluated for transthyretin (ATTR) amyloidosis.

Transthyretin is a transport protein primarily synthesized in the liver. When misfolded, it is prone to formation of amyloid fibrils that aggregate in tissues, causing ATTR amyloidosis, a progressive, potentially fatal condition that most commonly presents as cardiomyopathy (ATTR-CM) and/or polyneuropathy (ATTRv-PN). Current disease-modifying treatments leave many patients at risk for disease progression and death. These treatments require repeated administration, presenting a significant burden to patients.

NTLA-2001 has been administered to 72 participants in an ongoing Phase 1 study (NCT04601051), and interim data has demonstrated a favorable safety profile, with rapid, consistent, and durable reductions of serum TTR to low levels in all patients after a single intravenous (IV) infusion. Based on the results of the Phase 1 study, NTLA-2001 will be further evaluated in the Phase 3 MAGNITUDE study (NCT06128629), a multinational, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with ATTR-CM.

Preclinical and clinical data of NTLA-2001, an investigational *in vivo* CRISPR-based one-time gene editing therapy being evaluated for ATTR amyloidosis will be further discussed.

【Curriculum Vitae】

Liron Walsh is vice president and head of Development for Intellia's in vivo programs. He has more than a decade of clinical development experience in the pharmaceutical and biotechnology industry, and has held multiple leadership roles in the advancement of rare disease programs through various stages of development. Prior to joining Intellia, Liron was the vice president of Clinical and Translational Nephrology at Goldfinch Biopharma advancing both small and large molecules into clinical trials for rare kidney disorders. Before Goldfinch, Liron served as a senior medical director at BioMarin, overseeing clinical development for gene therapy and enzyme replacement programs, including for Pompe disease and hemophilia A, and was a medical director in the Nephrology therapeutic area at Amgen. Liron received his MD from the University of Toronto and completed his Nephrology fellowship at Mount Sinai in NY.

## S-40-4 Amyloid disrupters for ATTR amyloidosis

○ Mitsuharu Ueda
Department of Neurology, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University, Japan

Transthyretin (TTR) is a major amyloidogenic protein associated with hereditary (ATTRv) and nonhereditary (ATTRwt) intractable systemic amyloidosis. We still do not fully understand the pathological mechanisms of TTR amyloid fibril formation and have no treatments to disrupt amyloid fibril deposits in patients' tissues. C-terminal fragments of TTR are often found in amyloid-laden tissues of most patients with ATTR amyloidosis and have been proposed to play important roles in amyloid formation on the basis of in vitro studies. Here, we found that experimentally formed aggregates of full-length TTR were cleaved into C-terminal 5-kDa and 10-kDa fragments, which were also found in patient's amyloid-laden tissues, in SH-SY5Y neural cells and U87MG glial cells. The 5-kDa C-terminal fragment of TTR-TTR81-127-was highly amyloidogenic even at neutral pH in vitro. This fragment also formed amyloid deposits and induced apoptosis and inflammatory gene expression in cultured cells. By using this highly amyloidogenic TTR81-127, we developed a novel cell-based high-throughput screening (HTS) method to discover drugs that would disrupt amyloid fibrils. We found, in a screening library of 1,280 off-patent drugs, two candidate repositioning drugs, pyrvinium pamoate and apomorphine hydrochloride. These drugs significantly disrupted TTR amyloid fibrils in vitro and ex vivo. Pyrvinium pamoate also stabilized the tetrameric structure of TTR ex vivo in plasma from patients. Our novel method is quite useful for discovering a new class of therapeutic drugs that directly disrupt amyloid fibrils. Repositioning pyrvinium pamoate and apomorphine hydrochloride may thus have potential therapeutic effects in ATTR amyloidosis.

**【Curriculum Vitae】**

2007-2011, Assistant Professor, Department of Diagnostic Medicine (Laboratory Medicine), Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University, Kumamoto, Japan
2011-2012, Visiting Research Fellow, Department of Pathology and Laboratory Medicine, Indiana University-Purdue University Indianapolis, Indiana
2012-2013, Associate Professor, Department of Diagnostic Medicine (Laboratory Medicine), Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University, Kumamoto, Japan (Prof. Ando)
2013-2020, Associate Professor, Department of Neurology, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University, Kumamoto, Japan
2020- , Professor, Department of Neurology, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University, Kumamoto, Japan

## S-40-5 Therapeutic Biomarkers for Hereditary ATTR Amyloidosis

○ Mitsuto Sato
Department of Brain Disease Research, Shinshu University School of Medicinef, Japan

Hereditary ATTR (ATTRv) amyloidosis is characterized by progressive neuropathy and various non-neuropathic manifestations, including cardiomyopathy and central nervous system (CNS) manifestations. Recently, effective disease-modifying therapies have been developed and shown to reduce the progression of neuropathy and heart failure and improve life expectancy. However, existing disease-modifying therapies do not suppress mutant TTR production in the CNS, and it is speculated that cerebral amyloid angiopathy (CAA) may become the most serious complication in the future.
Peripheral neuropathy has been assessed based on nerve conduction studies and clinical syndromes. However, these methods are complex, time-consuming, and may not be sufficiently sensitive. Neurofilament light chain (NfL) has recently been recognized as a promising therapeutic biomarker. We found that NfL levels correlated well with tibial nerve CMAP amplitude, which reflects the progression of peripheral neuropathy in patients with ATTRv amyloidosis. In cardiomyopathy, $^{99m}$Tc-PYP scintigraphy is helpful for early diagnosis, and a high H/CL ratio is associated with higher mortality. However, serial PYP scans may not correlate with clinical progression, and it is desirable to establish therapeutic biomarkers that can monitor the progression of amyloid cardiomyopathy.
$^{11}$C -PiB-PET is a useful biomarker for early detection and therapeutic evaluation of ATTR-type CAA. Our study showed that amyloid deposition begins in the cerebellar cortex approximately 10 years after disease onset. $^{11}$C-PiB accumulation was associated with CNS symptoms such as transient focal neurological episodes, cerebellar hemorrhage, and cognitive decline.
Since patient prognosis depends on early initiation of disease-modifying therapy, it is desirable to develop biomarkers that can detect disease onset in carriers of pathogenic *TTR* variants as early as possible and enable the determination of symptom progression and therapeutic efficacy.

**【Curriculum Vitae】**

Education:
2002-2008 University of Toyama Faculty of Medicine M.D.
2015-2019 Shinshu University Graduate School of Medicine Ph.D.

Occupation:
2008-2009 Resident, Shinshu University Hospital
2009-2010 Resident, Nagano Red Cross Hospital
2010-2011 Clinical Fellow, Department of Medicine (Neurology & Rheumatology), Shinshu University School of Medicine
2011-2013 Department of Neurology, Ina Central Hospital
2013-2015 Department of Neurology, Saku Central Hospital
2015-2019 Clinical Fellow, Department of Medicine (Neurology & Rheumatology), Shinshu University School of Medicine
2019-2020 Research Fellow, Department of Molecular Therapy, National Institute of Neuroscience National Center of Neurology and Psychiatry
2020- Assistant Professor, Department of Brain Disease Research, Shinshu University School of Medicine

# Early diagnosis of neuroimmunological disease associated progressive multifocal leukoencephalopathy

Chairs：Nobuo Sanjo
Tokyo Medical and Dental University, Japan
Motohiro Yukitake
Kouhoukai Takagi Hospital, Japan

≪Objective≫
In recent years, reports on progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) associated with immune modulation therapy for autoimmune diseases and disease-modifying drugs for multiple sclerosis have been increasing, and many patients with PML were reported to show relatively better prognosis. Nonetheless, several patients had poor prognosis or died due to delayed support or treatment against JC virus infection. Physicians are required to provide immediate support when they identify even minimal signs or symptoms of PML in immune-modulated patients. In this symposium, image findings of asymptomatic patients or signs of patients without MRI abnormalities will be focused upon, and members of this symposium will discuss the pathophysiology, image monitoring, cerebrospinal data, and image findings of asymptomatic PML.

## S-41-1 Neuroimaging of asymptomatic and symptomatic PML

○ Koji Fujita[1], Masafumi Harada[2]
[1] Department of Neurology, Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences, Japan,
[2] Department of Radiology, Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences, Japan

Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) results from the reactivation of JC virus infecting oligodendrocytes. The incidence of PML is increasing in the non-HIV setting, such as post-transplant, leukemia, solid organ malignancies, inflammatory diseases, and monoclonal antibody therapy including natalizumab, which is used in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. The myelin in the white matter is predominantly affected in PML, which can by asymptomatic in an early stage. The brain lesions can be well demonstrated on magnetic resonance imaging (MRI). The lesions are typically multifocal and present hyperintensity on T2-weighed MRI or fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) and hypointensity on T1-weighted MRI, with little or no mass effect. T2 hyperintensity lesions may include punctate or “Milky Way” appearance. Earlier regions may show rather decreased intensity on FLAIR. Diffusion-weighted MRI can show hyperintensity in the active PML lesions, particularly on the edge, which can be useful for differentiation from multiple sclerosis lesions. PML lesions are usually not enhanced but can be enhanced in cases associated with HIV treatment, natalizumab, and immune reconstitution inflammatory syndrome, or IRIS. PML may affect not only the cerebrum but also the brainstem and cerebellum. Cerebellar lesions sparing the dentate nucleus present the “shrimp sign.” Whole brain MRI monitoring would be important in patients at risk of PML.

【Curriculum Vitae】
Dr. Fujita graduated from Faculty of Medicine, the University of Tokushima. He completed residency at Tokushima University Hospital and National Center for Neurology and Psychiatry. He completed PhD at the University of Tokushima Graduate School of Medical Sciences. He studied at Center for Neurosciences, The Feinstein Institute for Medical Research. He has worked at Department of Neurology, Tokushima University since 2018. He is a member of the Japanese Society of Internal Medicine, the Japanese Society of Neurology, the Japanese Stroke Association, Japan Society for Dementia Research, the Japanese Society of Neuroinfectious Diseases, the Asian Pacific Society of Prion Research, and the American Academy of Neurology, etc.

## S-41-2 Early Pathophysiology of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy

○ Joseph R. Berger

MS Division, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, USA

JC virus, is a ubiquitous double-stranded DNA polyomavirus that is the cause of PML. Serological studies indicate that approximately 70% of adults worldwide have been infected, yet PML is a rare disease, suggesting that there are multiple high bars to its development. These same serological studies reveal that most exposure occurs before age of 20 years. Infection by the archetype virus, widely present in the population, is likely the consequence of urine - oral contamination with initial infection that of parapharyngeal lymphoid tissue with subsequent spread to other sites. Eventually the virus resides predominantly, but not exclusively, in renal tissue and is expressed in the urine in a large proportion of infected persons. The archetype virus must undergo genetic rearrangements, especially in the non-coding control region of the virus, to become capable of neurotropism and effective replication in glial tissues. This form of the virus is referred to as the prototype or neurotropic form of the virus and re-expression and dissemination to the brain results in PML in individuals with impaired immunity. The specific defect in immunity that places the infected person at greatest risk of PML is impaired cell-mediated immunity, as occurs with HIV/AIDS, the most common predisposing cause of PML in the world. B cell activation also appears to be important in disease pathogenesis and many of the illnesses predisposing to PML also have a significant effect on the B cell population. A robust immune response in healthy individuals appears to be effective in suppressing viral replication and expression of the disease. As there are no animal models for PML to date, studying the pathogenesis of the disorder has been difficult, and the current theories regarding disease pathogenesis may need revision as we learn more.

### 【Curriculum Vitae】

Joseph R. Berger, MD, is Professor and Associate Chief of the Multiple Sclerosis Division in the Department of Neurology at the Perelman School of Medicine of the University of Pennsylvania in Philadelphia and an emeritus professor at the University of Kentucky and the University of Miami. Dr. Berger is a summa cum laude graduate of the Penn State-Jefferson Premedical-Medical Program. He is board certified in both Internal Medicine and Neurology. In 1981 he joined the faculty of the University of Miami School of Medicine where he held the Whigham-Berger Endowed Chair for the study of the neurological complications of HIV/AIDS. Subsequently, Dr. Berger was the Ruth L. Works Professor of Neurology at the University of Kentucky College of Medicine, where he served as Chairman of Neurology for 18 years and was the founder and director of the MS Clinic. He is a fellow of the American Academy of Neurology, the American College of Physicians, and the American Neurological Association. Dr. Berger's research interests include the neurological complications of HIV/AIDS, PML, MS, and other inflammatory disorders of the brain. He has published nearly 300 refereed papers, more than 100 chapters, and has edited 4 textbooks.

## S-41-3 Risk assessment for PML and monitoring JC virus antibody

○ Kazuya Takahashi

Department of Medicine, NHO Iou National Hospital, Japan

Patients who develop progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) often have underlying diseases that cause a decline in cell-mediated immunity. As per the reports of the PML Surveillance Committee (2012), a large proportion of the underlying diseases in PML patients were blood dyscrasia and AIDS. However, autoimmune diseases have been reported as the second most common underlying diseases after blood dyscrasia in the data for 2022. Additionally, there are more patients with underlying solid cancers or organ transplants than those with AIDS. This is largely attributed to the influence of developing biological agents.

Regarding disease-modifying drug (DMD)-related PML for multiple sclerosis (MS), eight cases of fingolimod-related PML and six cases of natalizumab-related PML have been previously reported in Japan. In particular, fingolimod-related PML occurs more frequently in people from Japanese than in those from other countries; however, its cause is not clear. Notably, patients with a high anti-JC virus antibody titer have an increased risk of developing PML due to natalizumab administration. Moreover, PML also develops in patients whose anti-JC virus antibody titer was negative before the onset of PML. The risk table for PML development based on the anti-JC virus antibody titer upon natalizumab administration is applicable to standard natalizumab dosing interval therapy. It should be noted that a similar table does not exist for extended interval dosing therapy. Conducting frequent MRI scans for early detection is important.

### 【Curriculum Vitae】

Education
Bachelor of Medicine, Kanazawa University (1994)
Doctor of Medical Science, Kyoto University (2002)
Work experience
Department of Neurology, Kyoto University (1994)
Department of Neurology, Tenri Hospital (1994-1998)
Department of Immunology, National Institute of Neuroscience, NCNP (1998-2002)
Neuroimmunology unit, European Neuroscience Institute Göttingen (2002-2005)
Neural regeneration unit, Institute of Reconstructive Neurobiology, University of Bonn (2005)
Department of Neurology, Kanazawa University (2005-2008)
Department of Neurology, NHO Iou National Hospital (2008-)

## S-41-4 Japanese PML surveillance system and its problems

○ Koki Kosami, Ryusuke Ae
Division of Public Health, Center for Community Medicine, Jichi Medical University, Japan

Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML) is a multiple central demyelinating disease caused by the reactivation of the JC virus, which occurs in individuals with compromised immune systems. Common underlying conditions associated with PML include HIV infection, hematologic malignancies, and connective tissue diseases. Recently, the use of monoclonal antibody medications such as Natalizumab and Rituximab has also been associated with the development of PML.

In Japan, PML Surveillance Committee has been conducted with the support of the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare. This committee collects information on patients suspected of having PML via three routes: (1) inquiries from patients, (2) inquiries from clinicians, and (3) examination requests from clinicians, which include JC virus gene analysis of cerebrospinal fluid or brain tissue and pathological examination of brain tissue. The members of the PML Surveillance Committee investigate all collected patient data and confirm the diagnosis of PML in the regularly held surveillance committee meetings.

From December 2016 to November 2023, the committee collected information on 442 patients, discussed it in meetings, and diagnosed 215 patients with PML. The patient group included 117 males (54%), and the mean age at onset was 61.1 years with a standard deviation of 14.1. Hematologic diseases were the most common underlying condition in 82 cases (38%), followed by collagen fiber diseases and autoimmune diseases in 48 cases (22%), HIV/AIDS in 29 cases (13%), solid cancers in 25 cases (12%), patients undergoing hemodialysis in 22 cases (10%), multiple sclerosis in 12 cases (6%).

The surveillance system is still challenging with some issues due to its unclear level of thoroughness. To ensure validity, it is necessary to both clarify and improve the thoroughness of the surveillance.

【Curriculum Vitae】
2009 Jichi Medical University
2009 Resident, Toyooka Hospital
2011 General Medicine, Toyooka Hospital
2012 Internal Medicine, Hamasaka Hospital
2014 General Internal Medicine, Jichi Medical University Hospital
2016 Internal Medicine, Asago Medical Center
2019 Division of Public Health, Center for Community Medicine, Jichi Medical University

## 神経疾患の機能回復を目指す最先端運動療法

座長：三原　雅史　川崎医科大学 神経内科学
眞野　智生　奈良県総合医療センター リハビリテーション科

≪ねらい≫
神経疾患に対する治療法の開発研究は進んでおり、生命予後及び機能予後の改善が期待される。その一方で、機能障害に対するリハビリテーション治療も新たな取り組みが試みられエビデンスを築きつつある。リハビリテーション治療もこの10年間で様々な治療法が生まれ、選択肢の幅は増加の一途をたどっている。しかし、一般的な教科書には新たな知見が反映されておらず、セラピストは自分の経験をもとにリハビリテーション治療を行っていることも少なくない。脳神経内科医は神経疾患に対するリハビリテーション治療を常にアップデートしておく必要がある。本シンポジウムは神経疾患に実際に行われているリハビリテーション治療や研究についての最先端の動向を紹介し討論する。

後援：日本リハビリテーション医学会

### S-42-1　神経筋疾患において過用性筋力低下（overwork weakness）は本当に存在するのか？

○山中　義崇[1,2]
[1] 千葉大学病院浦安リハビリテーション教育センター、
[2] 君津中央病院

ほとんどのリハビリテーションの教科書には「神経筋疾患のリハビリテーションについては過用性筋力低下（overwork weakness：以下OW）に注意する」の記載がある．そのためか療法士は負荷をかけることにブレーキをかける傾向があり、結果として回復が遅延する症例や廃用症候群に陥る症例も少なからず存在する．
OWの概念がBennettにより提唱されたのは1958年であり、日本初のリハビリテーション医学講座（1974年）、リハビリテーションが標榜科として認可（1996年）よりも前である．宇宙医学の発展に伴って廃用症候群の発症・進行と不動の関係が明らかになったのは1960年代であるが、現代までに廃用症候群予防プログラムは目覚ましい発展を遂げている．例えば、昔は2週間安静を余儀無くされた急性心筋梗塞では早期からのステージ制を用いた心臓リハビリテーション導入により、現在は発症2週間後の退院を目指すようになり、腹部外科手術でも翌日から点滴台を歩行器代わりにした歩行を病棟の看護師が促すようになっている．
なぜ神経筋疾患ではOWに敏感になるのであろうか．従来からOWは血清CK値や疲労感の自覚で判断されてきた．しかし筋力増強・筋肥大を目指す筋力トレーニングには筋破壊の過程が必要であることを考えると、血清CK値上昇はある程度許容しなくてはならない．また疲労感を自覚しないトレーニングが廃用症候群改善に有効かは疑問が残る．実際、免疫性末梢神経障害113例において、約8割が耐え難い疲労を経験しているが、そのうち81-86％では筋力低下、感覚障害を伴っていないとの報告もあることを考えると、自覚的疲労感のために、必要十分な負荷量に達していないことによる廃用症候群合併があるかもしれない．
最近になり神経筋疾患においても積極的な運動負荷が行われるようになった．急性期ギラン・バレー症候群における大腿四頭筋電気刺激による筋萎縮予防の有効性、シャルコーマリートゥース病に対する積極的筋力トレーニングの有効性、筋萎縮性側索硬化症における高頻度運動療法の有効性など、従来ではOWのために避けていた積極的筋力トレーニングの有効性が相次いで報告されている．
今後、電気生理学的検査などの客観的指標に基づく適切な運動負荷量設定と、筋回復に必要な栄養補充など最近発展してきたリハビリテーション治療の治験を積み重ねることにより、従来OWと考えられてきた病態の大部分が克服することが期待される．

**【略歴】**
2003年　千葉大学医学部　卒業　神経内科入局
2011年　千葉大学医学部附属病院　総合医療教育研修センター　特任助教
2017年　千葉大学大学院医学研究院　脳神経内科学　助教
2019年　タムス浦安病院　脳神経内科　部長
2019年～（現在）千葉大学病院　浦安リハビリテーション教育センター　特任教授
2020年～（現在）千葉大学病院　浦安リハビリテーション教育センター　副センター長
2021年～（現在）君津中央病院　リハビリテーション科　部長
2022年～（現在）君津中央病院　患者総合支援センター　副センター長

## S-42-2 神経疾患における水中トレーニング

○辻本　昌史
国立長寿医療研究センター先端医療開発推進センター 治験・臨床研究推進部　治験臨床研究推進室長

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日本において、スポーツ・身体活動と神経機能への影響の研究は重要な分野であり、その中で脳神経内科医の果たす役割は大きい。神経機能の維持・向上に、スポーツ・運動が影響を与える報告は多く、スポーツ医学の分野において、「スポーツ神経学：Sports Neurology」として北米では一般的であり、本邦でも徐々に認知度が高まっている。
神経難病に対しても、運動はリハビリテーションとしての身体機能改善効果だけではなく、精神症状を含めた非運動症状への効果が報告されている事に加え、有酸素運動が脳の萎縮を予防する可能性、運動による神経可塑性への影響も示唆され、多様な効果がある事が分かってきている。
本シンポジウムでは数あるスポーツの中で、水泳の有用性について報告する。
水中リハビリテーションは一時期よりも実施されることが少なく、確立したエビデンスが少ないが、水中は陸上と異なる様々な特徴がある。水の中は、何よりも、浮力を利用して重力よりも軽い力で動かしたり浮くことができる。さらには、呼吸筋への影響、精神的なリラックス効果、転倒リスクの軽減等、多くの陸上トレーニングとは異なる利点が挙げられ、神経難病には多くの利点がある。脳性まひなどの筋力低下・拘縮が強い疾患、多発性硬化症や脊髄疾患等の痙性の強い疾患では陸上運動に比較して有用である場合が多く、筋力以外の問題で歩行機能が低下しているパーキンソン病においてもpostual threatが低下した事により運動能力が向上する症例もある。水中トレーニングにおける脳血流の増加、自律神経への影響が多く報告されており、科学的な見地から期待される効果についても紹介する。
本シンポジウムでは、神経難病における水中運動の効果、実際の水中運動の紹介、水泳に特有の水温や深さによる加重の変化といった注意点についても言及し、本シンポジウムを通して、リハビリ方法の1つとしての水泳、また長期的な水中リハビリの有用性の可能性について言及する。

**【略歴】**

| | |
|---|---|
| 2002年 | 名古屋大学医学部卒業　医師免許取得 |
| 2002年～2008年 | 名古屋第二赤十字病院研修医・神経内科医師 |
| 2008年～2012年 | 名古屋大学医学部大学院課程修了　博士課程取得 |
| 2010年～2020年 | 国立長寿医療研究センター神経内科 |
| 2013年～2014年 | McGill大学postdoctoral fellowship 終了 |
| 2020年～ | 国立研究開発法人国立長寿医療研究センター 治験・臨床研究推進センター治験・臨床研究推進部臨床研究企画室長 |
| 2009年～2023年 | 日本水泳連盟アンチ・ドーピング委員 |
| 2011年～ | 愛知県水泳連盟医科学委員 |
| 2021年～ | 中央大学保健体育研究所客員研究員 |

## S-42-3 神経疾患に対するニューロモジュレーション治療の現状と課題

○三原　雅史
川崎医科大学 神経内科学

ヒトの脳は、数百億の神経細胞による複雑なネットワークによって、外界からの情報入力を評価・判断し、適切は出力を行っている。脳血管障害・神経変性疾患などによる脳内の神経ネットワーク機能の低下は、運動障害や高次脳機能障害などの機能障害の原因となり、日常生活動作や生活の質への影響も大きくなるが、現状ではいったん損傷した脳神経組織を効率的に再生させ、ネットワーク機能を復元する治療はまだ確立していない。神経リハビリテーションにおいては、反復した訓練によって、使用に伴う脳可塑性（use dependent plasticity）を誘導し、残存する脳組織・ネットワークを機能的に再構成することで障害の軽減、機能改善が期待されている。しかしながら、実際には障害に伴うADL参加頻度の低下や、訓練に必要な社会資源の不足などによって、期待通りの効果が得られていないことも多い。近年、直接脳内のネットワークを賦活し、機能維持・改善をもたらす手法として、経頭蓋磁気刺激療法や脳活動をフィードバックすることで随意的に局所脳領域やネットワークを賦活化させるニューロフィードバックなどの手法がリハビリテーションの領域で導入され、臨床応用が試みられている。本講演では、これらのニューロモジュレーション治療を用いた臨床効果についての総論的解説と併せて、今後、幅広く臨床で用いられていくために解決すべき課題、今後の展望などについて概説したい。

**【略歴】**

| | |
|---|---|
| 1999年3月 | 大阪大学医学部医学科　卒業 |
| 1999年6月 | 大阪大学医学部附属病院　神経内科研修医 |
| 2000年6月 | 市立泉佐野病院　神経内科レジデント |
| 2002年6月 | 近畿大学医学部堺病院　神経内科　診療助手 |
| 2003年4月 | 大阪大学医学部附属病院　神経内科　医員 |
| 2004年4月 | 特定医療法人大道会 ボバース記念病院　神経内科/神経リハビリテーション研究部研究員 |
| 2006年4月 | 特定医療法人大道会 森之宮病院　神経内科/神経リハビリテーション研究部研究員 |
| 2007年4月 | 大阪大学医学部附属病院　リハビリテーション科　医員 |
| 2008年4月 | 特定医療法人大道会 森之宮病院　神経内科/神経リハビリテーション研究部研究員 |
| 2012年4月 | 大阪大学大学院医学系研究科　神経内科　特任助教 |
| 2016年4月 | 大阪大学国際医工情報センター　臨床神経医工学寄附研究部門寄附研究部門講師（神経内科 兼任） |
| 2017年4月 | 川崎医科大学　神経内科学　特任教授 |
| 2020年4月 | 川崎医科大学　神経内科学　教授 |
| 2023年4月 | 川崎医科大学　神経内科学　主任教授 |

## S-42-4 神経疾患に対するロボットスーツによるリハビリテーション医療の変化

○山口　啓二
一宮西病院 脳神経内科

HAL® (Hybrid Assistive Limb) はサイバニクス技術により装着者の意図に基づく随意的な動作支援を可能とすることから装着型サイボーグと呼ばれる．HALを装着すれば低疲労で正常に近い動作を繰り返し訓練することができ，脳神経・筋系機能の維持・向上を目的とした治療を実施できる．医療用下肢タイプ (医療用HAL) は8つの希少性神経筋難病疾患の歩行障害に対する有効性が示されており2016年から保険適用が認められている．当院では2016年10月に医療用HALを導入したが，1）適応疾患すべてに有効なのか，2）適応外疾患にも有効か，3）適応外疾患に対する医療用HAL以外の治療オプションは，などの課題解決を目指しつつ臨床経験を重ねてきた．当院のHAL治療は，1回40分間のHAL装着下の歩行運動処置を基本セッションとし，初回は2週間の入院中に9セッション実施するものとなっており，治療前後で2分間歩行距離(WD)，6m歩行速度(WS)，歩幅 (SS) などを評価して効果判定を行っている．1) 適応疾患53例の検討では，WD (+14%),WS (+17%),SS (+12%) に有意な改善が認められ（paired t-test, $p$ <0.01)，92%の症例で何らかの改善が認められた．疾患別では，ALS (23例)ではWS (+23%)，WD (+13%)，SBMA (13例) ではWD (+18%)，WS (+16%)，筋強直性ジストロフィ (9例) ではWD (+22%) で有意な改善が認められた．2) 適応外疾患81例の検討では，WD (+17%),WS (+20%),WD (+17%) で有意な改善が認められ，86%の症例で何らかの改善が認められた．疾患別では，パーキンソン病(PD; 17例)では，WS (+6%)，WD (+9%)，SS (+2%)に有意な改善は認められなかったが，PD以外(64例)では，WS (+20%)，WD (+23%)，SS (+17%) で有意な改善を認め，何らかの改善がみられた症例の割合は，PD以外95%に対しPD59%と有意に低かった（$\chi$二乗検定; $p$ <0.01)．3）適応外疾患に対しては，腰タイプのHAL (腰HAL) の検討も行っており，20分間の腰HAL装着下の体幹起立訓練を含む60分間の起立運動処置を基本セッションとし，1週間の入院中に午前午後1セッション，連日5日間実施するプロトコールとしている．2020年11月からの3年間で207例に実施したが，PD (77例) ではWS (+27%)，CS30 (+24%)，パーキンソン症候群(23例)でもWS (+24%)，CS-30 (+27%)に有意な改善効果が認められている．本シンポジウムではこれらのデータを紹介する．

**【略歴】**

学歴・職歴
1992年 3月：慶應義塾大学医学部卒業
1992年 4月：慶應義塾大学医学部　内科研修医
1994年 5月：浦和市立病院 (現さいたま市立病院) 内科医師
1995年 6月：国立療養所村山病院 (現国立病院機構村山医療センター) 内科医師
1996年 6月：慶應義塾大学医学部　神経内科助手
2000年 2月：慶應義塾大学医学部　救急部助手
2002年 8月：米国インディアナ大学神経病理学教室
2006年 7月：水戸赤十字病院　神経内科部長
2012年11月：一宮西病院　神経内科部長
2018年 4月：一宮西病院　副院長兼脳神経内科部長
2023年 4月：藤田医科大学　医学部　客員教授

資格
医学博士
日本内科学会認定医・専門医・指導医
日本神経学会専門医・指導医
日本頭痛学会専門医・指導医・代議員
日本脳卒中学会専門医・指導医・評議員
日本脳循環代謝学会評議員
日本医師会認定産業医
臨床研修指導医

## S-42-5 神経疾患に対する摂食嚥下リハビリテーションはどうあるべきか？

○眞野　智生
奈良県総合医療センター リハビリテーション科

神経疾患における摂食嚥下障害は，窒息や誤嚥性肺炎を引き起こし，生命予後に直結する一方で，身体機能が低下する中で，食べることを楽しみにしている患者も少なくない．根本的治療不在疾患の摂食嚥下障害に対して，リハビリテーションは唯一の治療法であるにも関わらず，在宅や施設での実施率は低く，脳神経内科の外来で摂食嚥下を指導している医師も少ない現状がある．摂食嚥下リハビリテーションは，摂食嚥下の知識や今後起こりえる障害の理解を深めるためにも，病初期から開始することが推奨されている．代替栄養の提案は早期から行うことで意思決定が円滑に進み，経口摂取と代替栄養を併用する期間を作ることで，余裕を持った準備期間となる．

摂食嚥下リハビリテーションは，他のリハビリテーション医療と同様，病態の進行とともに評価や見直しを行うSPDCAサイクルを回し続ける必要がある．基礎訓練(間接訓練)及び摂食訓練(直接訓練)は様々なものが開発されているが，疾患や病期毎に取捨選択すべきである．摂食嚥下リハビリテーションは，頚部を含めた全身の身体機能訓練や呼吸理学療法と併用して行う方がより効果的である．近年は，古典的な訓練法に加えて電気刺激療法や末梢磁気刺激療法などのデバイスを用いた新しい治療法も開発されており，初期の神経疾患に効果的とされ，進行抑制までいかないものの経口摂取期間の延長などの効果が示唆されている．

評価指標や評価時期も疾患や患者毎に選択する必要があるが，病初期から今後必要となりえる指標を整理しておくべきである．評価指標の誤った選択は，合併症の増加のみならず，経口摂取の期間を短くし，患者の食べる楽しみを収奪する可能性もある．神経疾患の嚥下内視鏡検査は簡便だが再現性が乏しいため，複数回行うべきと考える．逆に再現性が高い舌圧測定などは，悪化を見逃す危険性があり，他の指標と併せて行うべきと考える．

本セッションは，神経疾患に対する摂食嚥下リハビリテーションの問題点と近年の知見を提示し，今後の摂食嚥下リハビリテーションの進め方を考察する．

**【略歴】**

2004年　名古屋第二赤十字病院
2010年　名古屋大学大学院
2013年　岡崎市民病院
2015年　米国ＮＩＨ留学、National Institute of Neurological Disorders and Stroke　研究員
2016年　大阪大学　脳神経機能再生学　特任助教　特任講師
2019年　奈良県立医科大学　リハビリテーション科　講師　准教授
2022年　奈良県総合医療センター　リハビリテーション科　部長

# 脳神経内科 X DE&I~これまでとこれから~

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
西川　典子　順天堂大学医学部神経学講座

≪ねらい≫
近年、企業における人材育成において、「ダイバーシティ（多様性）&インクルージョン（需要・包括）（D&I）が取り入れられている。これは、性別や年齢、障害、国籍、ライフスタイル、職歴、価値観などによらず、それぞれの個を尊重し、認め合うことを指す。近年これにエクイティ（公平性）が加わったDE&Iが注目されるようになった。エクイティとは平等ではない。マイノリティもマジョリティと公平に並べるように、マイノリティの状況に合わせたツールやリソースを調整して用意し、成功できるようにすることを言う。学会における人材育成の考え方にも応用可能であると考えられる。限られた現在のリソースをどのように調整すべきか、その結果として学会の発展に貢献可能かについて議論することが本セッションのねらいである。

**企画：キャリア形成促進委員会**

## S-43-1 製薬会社におけるDE&I

○摩尼千香子
第一三共株式会社　人事部 人材開発グループ

急速な環境変化に、私たちは、どのように適応し、成長し続けるか？
その鍵となるのが、DE&Iである。

ビジネスにおいて、グローバル化が加速し、オンコロジー領域へとシフトするなかでも、企業価値の源泉は、「人」である。私たちがDE&Iを大切にする理由は、一人ひとりがエンゲージメント高く活躍できること、また多様な人材が集まることで、どのような環境でも新たなアイディア（Innovation）が生まれ、会社と個人それぞれの成長に繋がるからだ。

それでは今、企業において、何が課題になっているか？DE&Iを社員の考えや行動にまで浸透させるには、何をすべきか？今回は、企業Cultureと女性活躍推進の観点から、紐解いていく。

**【略歴】**
1998年 早稲田大学教育部卒業後、三共株式会社に入社。
人材開発部でMR教育・研修を行い、その後、業務改革推進部（全社横断プロジェクト業務）やコーポレートコミュニケーション部（広報）を経て、人事部で人事制度の企画・運営を担当。
現在、第一三共株式会社 人事部人材開発グループ長として、全社員対象の育成施策やI&D活動などに従事。

## S-43-2 脳神経内科診療においてDE&Iを支えるために必要な取り組みの現在と未来

○平澤　恵理、小川　　崇、
服部　信孝
順天堂大学医学部附属順天堂医院 脳神経内科

男女共同参画推進の概念が進化し、DE&I（ダイバーシティ、エクイティ&インクルージョン）として社会に浸透しつつあります。一人ひとりが多様な価値観、経験、宗教や文化の違いなどを持ち、これらの違いを認識し、人生経験や背景とは無関係に互いを尊重することで、多様性の力が発揮されることが広く理解されるようになりました。医学、医療領域においても、多様性の力が発揮される多職種連携を推進することが、患者の利益につながります。医療においては、特に情報、機会、リソースへのアクセスの公正性が命に関わることとなり、医療格差をなくす工夫が喫緊の課題となります。全ての大学、医療機関においてDE&Iを理解し、より良い仕組み作りを急務としているところです。本シンポジウムにおいては、順天堂大学附属順天堂医院におけるSOGI（Sexual Orientation & GenderIdentity）のへの取り組みや、障害者支援、さらに、日本語を母語としない方、高齢者や障害のある方､子ども達など､ことばの理解や聴こえに不安のある方々が安心して医療を受けられるために工夫された「やさしい日本語」の導入・普及の実態をご紹介します。また、本学で10年以上取り組んでいる女性医師、女性研究者の活躍を支援する取り組みについても､その実績と将来展望をお示しします。また、医療現場においてDE&Iを支えるためには、2024年からの医師の働き方改革が成功し、多様な働き方を容認した持続可能な医療現場を作り上げることが必須となります。昨年のシンポジウムにあたり調査した、脳神経内科医の燃え尽き症候群の実態調査の中で、ライフイベント中の医師の課題も明らかになりました。これらの課題に応えていくことを第一歩として、働きやすい脳神経内科の現場を実現することで、神経疾患の患者への良質な医療が提供できると思われます。多様性の高い組織が公正性を保ち、さらにインクルーシブであること、そして参加する各人のパフォーマンスが最適化されることが重要です。本学会に参加する組織、各人がDE&Iを支えるために必要な取り組みの現在と未来について議論を深めます。

**【略歴】**

昭和59年 4月　順天堂大学医学部医学科卒業
　　順天堂大学脳神経内科入局(以後現在に至る)
昭和61年10月　東京都立神経病院神経内科医員
平成元年 3月　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 4年12月　医学博士号取得(順天堂大学医学部神経学講座)
平成 8年10月　米国国立保健衛生研究所(NIH)，国立頭蓋歯科学研究所客員研究員
平成19年 3月　老人性疾患病態・治療研究センター　助教授
平成26年 4月　男女共同参画推進室室員(以後現在に至る)
平成28年 2月　老人性疾患病態・治療研究センター教授 神経学併任
　　ダイバーシティ推進センター副センター長併任
　　(以後現在に至る)

## S-43-3 地方病院とDE&I

○津坂　和文
釧路労災病院 神経内科

地方病院とDE&Iというテーマを与えられたのだが、実のところ、DE&I（Diversity, Equity & Inclusion）という３つの単語をひとくくりにして呼ぶこの言葉を、今回、私は初めて知った。しかし、おそらくだが、私が特別に不勉強というわけではなく、私と似た立場の勤務医で聞いたことのない人は少なくないと思う。また、たとえ聞いたことはあったとしても、自分の環境に置き換えて真剣に考えたことのある人は少数派ではないだろうか。と言うのも、そもそもDiversityという言葉は、ニュースその他のメディアで取り上げられることの多い単語ではあるが、EquityやInclusionなどは、マイノリティの保護や権利拡大などの文脈で語られることはあっても､医療の世界ではめったに使われるような言葉ではない。そのようなわけで、私自身は、DE&Iについて詳しく語れるような立場ではないし、ましてや地域医療、地方病院とのかかわりについて語るような知識もない。なので、今回は、私がこの機会にDE&Iについて勉強し、感じたことを、同じような立場の方々に向けてお話しさせていただき､そのうえで、DE&Iと、私の勤務しているような地方病院との今後の関わり方などを、私なりに考えて、お話しさせていただくことにとどめたい。発表としてはいささか物足りないものとなるかと思うが、私の発表から、それぞれみなさんにお考えいただき、最終的には､「人手不足で多忙にならざるを得ないような地方病院で、DE&Iは成立しうるのか？」という問いについて、みなさんが答えていくための、一つのきっかけになれば幸いである。

**【略歴】**

昭和62年 3月　北海道大学　医学部　医学科　卒業
昭和62年 6月　北大医学部脳神経外科神経内科部門入局
昭和62年10月　国立療養所札幌南病院　神経内科
昭和63年 4月　伊達赤十字病院　内科
平成 1年 4月　札幌北祐会神経内科病院
平成 1年10月　北大医学部神経内科
平成 3年10月　釧路労災病院　神経内科
平成 8年10月　北大医学部神経内科
平成 9年 4月　米国オハイオ州　クリーブランドクリニック　研究員(留学)
平成11年 4月　市立札幌総合病院神経内科　副医長
平成12年 4月　釧路労災病院神経内科　部長
学位　平成13年12月25日　医学博士
現職　独立行政法人労働者健康安全機構　釧路労災病院　神経内科部長

## S-43-4 女性医師はDE&Iに何を望むか

○國井美紗子
横浜市立大学附属市民総合医療センター 脳神経内科

DE&Iについて考えるにあたり，ここでは「D：ダイバーシティ：多様性」を経済産業省の定義する「ダイバーシティ経営：多様な人材を活かし、その能力が最大限発揮できる機会を提供することで、イノベーションを生み出し、価値創造につなげている経営」と解釈し，「I：インクルージョン：包摂性」の対象とする組織を大学の医局と設定して私見を述べさせていただく．

女医が医局のDE&Iに何を望むか，という問いであるが，私は「個人と医局がコミュニケーションをとりながら柔軟に対応し，なるべくみんなが納得できる方向を模索する」ことを望んでいる．この「みんなが納得できる」という観点がDE&Iの「E：エクイティ：公平性」の私なりの解釈であり，個人的にはこれがかなり重要と感じている．一人が満足しても周囲のみんなが不満を抱えているとうまく現場が回らず最終的にDE&Iの達成に失敗するケースを見聞きするからである．

コミュニケーション不足のままダイバーシティを認めようとして方向性の異なるベクトルをそのまま受け入れてしまうとひずみが生じ，誰かにしわ寄せがきたり全体としてのベクトルが狂ってしまうことがある．ベクトルの総和が正しい向きに進むようにインクルージョンを推進することが必要であり，同時にみんながエクイティを感じられるようなマネージメントが必要となる．一方で，ダイバーシティを認めてもらいたい個人は，自分のベクトルを把握し，インクルードされたときに全体にどのような影響を与えるのか，どこまでが包摂されうるダイバーシティでどこから他者に迷惑をかけてしまう境界なのかを周囲とよくコミュニケーションをとりながら考えなければならないと思う．医局制度の問題が叫ばれて久しいが，医局がダイバーシティを認め柔軟なインクルージョン能力を発揮し個人のエクイティを提供することができれば，人が集まる魅力的な組織になり得る．「一人は医局のために，みんなは医局のために」というフレーズは完全に時代錯誤であるが，DE&Iを達成しようと考えたときには「一人は医局のDE&Iのために，医局は一人のDE&Iのために」と回帰するのではないか．そこからイノベーションを生み出し、価値創造につなげる新たな医局の存在価値が生まれるように思うのである．

**【略歴】**

2007年（平成19年） 日本大学医学部卒業
2007年（平成19年） 横浜栄共済病院 初期研修医
2008年（平成20年） 横浜市立大学附属病院 初期研修医
2009年（平成21年） 横浜市立大学附属病院神経内科・脳卒中科 後期研修医
2009年（平成21年） 横浜市立大学大学院医学研究科入学（神経内科学・脳卒中医学）
2013年（平成25年） 国立病院機構横浜医療センター神経内科 医員
2013年（平成25年） 横浜市立大学大学院医学研究科博士課程修了
2014年（平成26年） 横浜市立大学附属病院神経内科・脳卒中科 指導診療医
2016年（平成28年） 横浜市立大学附属病院神経内科・脳卒中科 助教
2021年（令和 3年） 横浜市立大学附属病院脳神経内科・脳卒中科 客員講師
2024年（令和 6年） 横浜市立大学附属市民総合医療センター 脳神経内科 講師

## S-43-5 若手男性医師からみたDE&I

○七浦 仁紀
奈良県立医科大学 脳神経内科

組織におけるダイバーシティ&インクルージョン（D&I）の観点からは、多様な人材が、組織内における自己の存在価値を感じつつ、能力を存分に発揮することで、組織全体のパフォーマンスも上がることが理想的と考えられる。脳神経内科のカバーする領域は、脳卒中などの神経救急から、慢性の神経筋難病の診療まで幅広いという診療科の特性から、様々な背景、志向性を持った人材が活躍できる場が広がっており、D&Iの概念とも相性がよいといえる。

若手医師にとっては活躍できる領域が数多くあるが、広範な脳神経内科学の研鑽を積む過程で、キャリア選択の悩みも多くなる。専攻医～卒後10年前後の若手医師には、専門医取得や大学院といった一般的なキャリアプランは提示されているが、志向性にそった専門領域の選択や、ライフイベントに応じた勤務形態など働き方は個々人で異なる。若手医師の勤務環境においてエクイティを考慮すると、個々の状況にあわせて必要な時期に、適切なサポートが得られることが理想的だが、マネジメント側にはより個別化した対応が求められる。

ダイバーシティ施策のこれまでの例として、女性の活躍を推進するポジティブアクション、出産・育児等のライフイベントに対する制度拡充などが行われてきた。医療現場においても女性医師の活躍推進に必要な出産・育児環境の整備等の重要性については論をまたないが、DE&Iの視点からは特定の属性に対する制度充実のみでなく、多様な人材が活躍し続けられるような環境整備が望まれる。男性医師においても配偶者の妊娠出産に際した育児休暇の取得推進や、各医師が性別やライフイベントに関わらずワークライフバランスを考えてキャリアを継続できる仕組みが期待される。またキャリア途上にある若手医師は、志向する領域の特定のスキルを身につけるのに一定期間エフォートを注ぐ必要があり、マネジメント側は適切なタイミングで自己研鑽できる環境を提供するとともに、時間外労働の管理やバーンアウト対策の対応が望まれる。

医療現場の限られた人的リソースの中で、個々の若手医師と組織全体がより良く発展するためには、双方の良好なコミュニケーションが重要と思われる。本講演では一男性医師の視点で、若手医師がワークエンゲージメントを保ちながら、脳神経内科医としてのアイデンティティを確立していくにはどのような職場環境が望ましいのか、DE&Iの観点から考える機会を提供したい。

**【略歴】**

平成24年3月 奈良県立医科大学 医学部医学科 卒業
平成26年4月 奈良県立医科大学 神経内科学 医員
平成29年3月 高の原中央病院 神経内科 医員
平成31年1月 奈良県立医科大学 未来基礎医学 特任助教
平成31年4月 奈良県立医科大学 未来基礎医学 助教
令和元年 9月 奈良県立医科大学 脳神経内科学 診療助教
令和 2年 4月 奈良県立医科大学 脳神経内科学 助教

# Hereditary movement disorders first described in Asia

Chairs：Priya Jagota
Chulalongkorn Centre of Excellence for Parkinson's Disease and Related Disorders, Thailand
Yoshiko Nomura
Yoshiko Nomura Neurological Clinic for Children, Japan

≪Objective≫
Clinical case studies are important to the discovery of new disorders and the advancement of medical sciences. Movement disorders is a field that demands exceptional observation of patients from clinicians, not just for the phenomenology, but for their variable occurrences within the day and throughout the disease course along with other signs and symptoms. In this symposium, we will review the original studies of the movement disorders that were preliminarily described in Asia. The first speaker will summarize nine genetic disorders briefly, and the second, second and third speakers will describe how to approach Segawa disease, benign adult familial myoclonic epilepsy (BAFME), and X-linked dystonia parkinsonism (XDP). We hope that the information provided will honor and help us learn and understand how earlier neurologists and basic scientists together discovered new disorders.

## S-44-1 Nine Genetic Movement Disorders First Described in Asia

○ Priya Jagota
Chulalongkorn Centre of Excellence for Parkinson's Disease and Related Disorders, Thailand

Understanding history is crucial as it provides insights into the methodologies employed to make groundbreaking discoveries, enabling us to navigate challenges and avoid pitfalls by learning from past mistakes. Several genetic disorders, initially identified in Asia, serve as compelling examples, including Segawa disease, PARK-Parkin, X-linked dystonia-parkinsonism, dentatorubral-pallidoluysian atrophy, Woodhouse-Sakati syndrome, benign adult familial myoclonic epilepsy, Kufor-Rakeb disease, tremulous dystonia associated with a mutation of the calmodulin-binding transcription activator 2 gene, and paroxysmal kinesigenic dyskinesia. The remarkable steps taken by clinical practitioners, and basic scientists in uncovering these disorders are not only astounding but also provide invaluable lessons. Delving into their journey aids in comprehending the processes undertaken, allowing us to glean insights, honor their work, and draw inspiration. Learning from these historical endeavors is essential, as it equips us to emulate successful strategies in the discovery of new disorders, ultimately benefiting our patients.

### 【Curriculum Vitae】

Dr. Priya Jagota is currently a consultant movement disorders neurologist at the Chulalongkorn Center of Excellence for Parkinson's Disease & Related Disorders, Chulalongkorn University Hospital, Bangkok, Thailand. Apart from attending the regular clinic, she runs the movement disorders neuropsychiatry clinic which sees PD patients with severe neuropsychiatric issues along with a geriatric psychiatrist.

She is also working closely with the Parkinson's Disease Patients Support Group to bring awareness to the public about Parkinson's Disease and improve patients' quality of life and care through various projects and activities. She is an advocate for the caregivers of PD and other disorders as well.

She is the Past Chair of the Movement Disorders in Asia Task Force of the International Parkinson and Movement Disorders Society - Asian and Oceanian Section or MDS-AOS. Currently, she chairs Tending the Underserved Ad Hoc Committee of the MDS-AOS. She is also a current member of the Movement Disorders in Asia Study Group, MDS Rating Scales Translation Committee, and MDS Curriculum Development Sub-Committee. In the past, she has served as an Executive Committee member of the MDS-AOS, served in the Education Committee of the MDS-AOS, and the MDS Web Based Learning Committee.

## S-44-2 Segawa Disease - patients are the best teachers of the art and science of medicine-

○ Yoshiko Nomura
Yoshiko Nomura Neurological Clinic for Children, Japan

One day in 1970, a girl, 5 years 8 months old, visited Dr. Segawa with the complaint of walking difficulty worsening toward the evening. This was the first case of Segawa Disease (SD). In 1971, Segawa reported two cousins of this disorder as "Childhood basal ganglia disease with remarkable response to L-DOPA, hereditary basal ganglia disease with marked diurnal fluctuation". Observation of an adult patient with a clinical course of 43 years revealed the characteristic age-related clinical course and clarified this disease as a dystonia, and was reported as "Hereditary Progressive Dystonia with marked diurnal fluctuation" in 1976.

It is a dominantly inherited dystonia with onset in childhood, and classified into postural and action type.

Levodopa shows the marked effect throughout the course without side effects. The effect of levodopa may decrease in some action type cases.

Age related clinical features, polysomnographic examinations, and the age-related changes of tyrosine hydroxylase (TH) activity in the striatum (McGeer and McGeer) led Segawa to suggest the pathophysiology of SD as the TH activity deficiency at the terminal of the nigrostriatal dopamine (NS-DA) system.

Postural type involves the direct pathway via DA D1 receptors and descending efferent path to brainstem (hypokinetic dystonia), and action type involves the nigro-subthalamic DA neurons via DA D1 receptors, disinhibiting the thalamo-cortical pathway (hyperkinetic dystonia).

Neuropathological studies showed decreased TH activity in putamen.

The causative gene is the GTP cyclohydrolase 1 (GCH1) gene, coding the rate-limiting enzyme required for the synthesis of tetrahydrobiopterin, which is the cofactor of TH.

Some cases with GCH1 gene mutation show the parkinsonism.

The issues to be clarified include why the heterogenic mutation cause the clinical features, why some cases take the progressive course, and if the underlying metabolic abnormality might progress to neuronal degeneration.

【Curriculum Vitae】

March 1966 Graduated from Yokohama City University, School of Medicine, Yokohama, Japan
July 1968 - June 1970 Completed Residency in Pediatrics, Mayo Clinic, Rochester, MN, U.S.A.
July 1970 - June 1971 Completed Fellowship in Pediatric Neurology, Children's Hospital of Washington DC, Washington DC, U.S.A.
Oct. 1973 - Sept. 1975 Completed Residency in Neurology, Georgetown University, Washington DC, U.S.A.
Oct. 1975 - Dec. 2014 Assistant Director, Segawa Neurological Clinic for Children, Tokyo Japan
Aug. 1, 2015 - Present Director, Yoshiko Nomura Neurological Clinic for Children, Tokyo Japan

## S-44-3 Clinical characteristics and genetics of benign adult familial myoclonus epilepsy

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

Benign adult familial myoclonus epilepsy (BAFME), also called familial adult myoclonic epilepsy (FAME) or familial cortical myoclonic tremor with epilepsy (FCMTE), is an autosomal dominant disorder characterized by cortical myoclonus (cortical tremor) and infrequent epilepsy. The first description of the disease dates back to Japanese literature in 1924. Several references have been reported since then, but it was not until 1990 that the disease concept was established clinically, physiologically, and pathologically. The clinical features of this disease are as follows. 1. Autosomal dominant mode of inheritance 2. Cortical tremor is a cortical myoclonus frequently associated with giant SEP, C reflex, and preceding cortical spikes by jerk lock averaging method. 3. Antiepileptic drugs such as valproate, clonazepam, levetiracetam, and perampanel are effective for epilepsy. 4. Photosensitivity is sometimes observed. 5. Some patients show reactivity to alcohol. The cause of the disease was not known for a long time, but in 2018, it was revealed that there are insertions of expanded TTTCA repeats in addition to expanded TTTTA repeats in introns of the three genes. Subsequently, similar mutations were reported in introns of four more genes, named BAFME types 1-4 and BAFME types 6-8. In this presentation, I will describe the background of the discovery of BAFME and its pathogenesis.

【Curriculum Vitae】

Dr. Hiroyuki Ishiura graduated from Faculty of Medicine at the University of Tokyo in 2002. After engaging in clinical training of internal medicine and neurology, he graduated from Graduate School of Medicine, Division of Neuroscience, the University of Tokyo and obtained a Ph.D. degree in 2011 with a thesis paper on genetic analysis of hereditary spastic paraplegia. After he worked as a post-doc with a Research Fellowship on Young Scientists, he became an assistant professor of Department of Neurology at the University of Tokyo Hospital from 2012. He took up a professorship at Department of Neurology, Okayama University in 2022. His research interest is neurogenetics.

## S-44-4 X-linked Dystonia-Parkinsonism (XDP [DYT/PARK-TAF1;DYT3])

○ Raymond L. Rosales
University of Santo Tomas Research Center for Health Sciences, Philippines

XDP, an indigenous Filipino heredodegenerative disease, have aggregate ancestries in Panay island. XDP phenotype has features of: Initial focal dystonia occurring in 3rd or 4th decade, wherein craniocervical dystonia is prevalent; Dystonia spreads, generalizing in 2 to 5 years; Initial Parkinsonism may occur in 14% of cases, though, bradykinesia may already coexist in XDP dystonic phase; Manifesting females (1:100, mainly from skewed x-inactivation), variably present with dystonia, parkinsonism and chorea; Non-motor features of anxiety and depression prevail, and completed suicide occur in 10% among XDP cohorts; Oculomotor abnormalities include a moderate saccade hypometria and an increased anti-saccade error rate. Putatively the disease gene, TAF1 is associated with the 7 genetic alterations specific to XDP which lie either in introns of TAF1 or in the region directly distal to the gene. The genotype-phenotype correlate is probably due to a retrotransposon SINE-VNTR-Alu gene insertion at intron 32 of TAF1 found in the XDP critical region of Xq13.1. At the 50 end from among the 5 domains of TAF1 SVA insertion, a hexanucleotide repeat domain happens, with repeats ranging from 30 to 55 hexanucleotides (CCCTCT)n that varies among XDP cases. A repeat number is known to inversely correlate with disease age of onset and severity.
Striosomes of the neostriatum (with matrix sparing) show prominent involvement in the XDP dystonic phase, whilst matrix involvement occurs as well during the parkinsonian phase, Thus, loss of striosomal inhibitory projections in the dystonic phase result to a hyperkinetic state in view of disinhibition of nigral dopaminergic neurons. On the other hand, a critical reduction of matrix-based projections may lead to extranigral parkinsonism. XDP therapies that impact into the quality of life are mainly symptomatic botulinum toxin injections for disabling dystonia and the longer lasting bilateral Gpi deep brain stimulation.

### 【Curriculum Vitae】

- Raymond L. Rosales is a University of Santo Tomas (UST) faculty Full Professor, Academic Researcher and Journal Editor; Founding Head, Neuroscience Institute and Dept. of Neurology and Psychiatry Past Chair, UST Hospital;
- Completed PhD in Neuroscience from the Kagoshima University Graduate School of Medicine, through tandem Scholarship Grants from Japan Monbusho and JSPS; he also trained in Neuromuscular and Movement Disorders from the same University Hospital.
- Presently an Honorary Fellow of the Japan Society of Neurology, an International Neurotoxin Association Board member and seats in the Editorial Board of neurology and movement disorder journals;
- Immediate Past AOS Chair of the International Parkinson's Disease and Movement Disorders Society; and Past President of the Asian and Oceanian Myology Center
- Former President of the Philippine Neurological Association, the Movement Disorders Society of the Philippines, and the Philippine Society of Neuro-Rehabilitation;
- Besides USTH, he is an Active staff in Clinical Neurophysiology and Movement Disorders units of St. Luke's Medical Center-International Institute for Neurosciences; Currently, he chairs the Dept. of Neuroscience and Brain Health Head and Founding head of the Center of Neurodiagnostic & Therapeutic Services of Metropolitan Medical Center.

# 歴史セッション

## こんなにも面白い神経学の歴史

座長：山脇　健盛　福島生協病院 脳神経内科
福武　敏夫　亀田メディカルセンター 脳神経内科

≪ねらい≫

脳神経内科の診察，診断，治療の進歩は，先人たちの鋭い洞察と豊富な臨床経験を礎に，医師のみでなく，様々な人たちの協力や助けがあって生まれたものです．歴史的発見や種々の学説を知り，究めることによりはじめて脳神経内科の，ひいては医療の本質を理解することができると考えられます．そして過去を知り，現代に生かし，未来へ繋げることも我々の責務と言えます．

第61～64回学術大会では「歴史セッション」という形で採択いただきました．いずれも大変好評のうちに終えることができ，多くの脳神経内科医が歴史に興味を持っていることを再認識できました．「また来年も大変楽しみにしています」と多くの方からの賛同もいただきました．引き続き「歴史セッション」として行わせていただければと思います．

これを機会にさらに多くの脳神経内科医が神経学の歴史に興味をもっていただけることを望みます．

### HS-1　Dejerineの弟子達 RoussyとTinel

○岩田　誠
メディカルクリニック柿の木坂

Dejerineの弟子たちのうち、今回はRoussyとTinelを取り上げる。Dejerine-Roussy症候群、およびRoussy-Lévy症候群に名を残すRoussyは、師のDejerinと同じくスイス出身である。パリ大学教授、医学部長を務めたRoussyの業績として忘れてならないのは、ALSの剖検材料において、内包から大脳脚における錐体路の局在を明らかにした事である。今日では手根管症候群のTinel徴候に名を残すTinelは、第一次世界大戦での戦傷者の末梢神経損傷者における神経再生の徴候として、再生部先端の圧迫によりその神経の支配域に生じる蟻走感の重要性を記載したが、手根管症候群に関しては一言も述べていない。Tinelにおいて特記すべきは、第二次世界大戦におけるナチスドイツの占領下で、息子と共に抵抗運動を行ったことである。

**【略歴】**

1967年東京大学卒。サルペトリエール病院、モンテフィオーレ病院に留学。1982年東京大学神経内科助教授。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年東京女子医科大学名誉教授。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。日本神経学会名誉会員。日本自律神経学会名誉会員。日本神経心理学会名誉会員。米国神経学会外国人フェロー。フランス国立医学アカデミー外国人連絡会員。

## HS-2　エコノモ・エコノモ脳炎・Long COVID-19

○河村　満
奥沢病院 脳神経内科

**・エコノモの生涯と大脳アトラス：**コンスタンチン・フォン・エコノモ（Constantin von Economo；1876年～1931年）は20世紀初め、大脳局在論成立の後半期にウイーンで活躍した神経学者である。ギリシャの貴族の家柄で、直接の上司はノーベル賞受賞者である精神科医であったヤオレックであった。やはりウイーンの精神科医・神経解剖学者であったマイネルト､そしてブロードマンの影響を受け細胞構築学研究を進め、1925年に大脳アトラスを出版し大脳を107の領野に分けた。このアトラスは現在でも神経生理学・神経心理学をはじめとした脳科学の分野で使われている。睡眠中枢の発見、進行性脳化の提唱、エコノモニューロンの発見など、様々な角度から現代神経学に貢献した。またその魅力にあふれた生涯は現代人の共感を呼ぶ点が多い。

**・エコノモ病の発見：**エコノモは臨床家としても卓越した才能を発揮して､エコノモ脳炎(エコノモ病)を1917年に発表し、それに関する業績で3回ノーベル賞候補者にもなった。エコノモは55歳で亡くなったが、最後の講演は「エコノモ脳炎と日本脳炎」に関するものであった｡エコノモ脳炎の発見はパーキンソン病発見とも密接に関連していて、エコノモはこの点でも神経学に貢献した。

**・エコノモ病とLong COVID-19：**エコノモ脳炎の後遺症についてはオリバー・サックスの著作Awakenings（1973年、日本語翻訳題名『レナードの朝』）でも取り上げられたテーマであり、ロバート・デニーロとダスティン・ホフマン主演の映画は全世界で多くの観客を得た｡最近特に問題になっている、コロナ感染後の後遺症はLong COVID-19とも呼ばれ、認知機能障害が特に問題である。

**・おわりに：**オリバー・サックスは自伝On the Move（2015年、日本語翻訳題名『道程』）の中で、「どんなに流行した病であっても、やがて人々は忘れてしまう」と述べている。本講演でエコノモの生涯をたどり、業績について歴史的に考察することから神経学におけるエコノモの現代的意味をもう1度探り、サックスのメッセージにも答えたいと思う。

**【略歴】**

1977年(昭和52年)　横浜市立大学医学部卒業
1978年(昭和53年)　千葉大学神経内科開設時に同科入局
1994年(平成6年1月)　同講師
1994年(平成6年2月)　昭和大学神経内科助教授
2001年(平成13年)　同科教授
2008年(平成20年)　昭和大学病院附属東病院長
2017年(平成29年)　奥沢病院名誉院長
2020年(令和2年)　昭和大学脳神経内科名誉教授

## HS-3　兵士たちのALS

○小長谷正明
独立行政法人国立病院機構鈴鹿病院

1991年の第一次湾岸戦争（Gulf coast war）にF16戦闘爆撃機のパイロットとして従軍し、44回の戦闘行動で数々の勲功章を授けられたMichael Donnelly 大尉は、戦後の1996年に右足の軽い脱力や筋肉のピクつきを感じ、操縦席へ登ろうとしてラダーから転落した。軍医の神経学的診断は筋萎縮性側索硬化症（ALS）であったが、戦争には関係ないと素っ気なく言われた。しかし、湾岸戦争従軍者に数多くの健康障害者がおり、Donnelly 大尉は1997年11月にワシントンの国会で自らの健康状態を証言した。

スターリングラード攻防戦でのドイツ軍司令官Friedrich Paulus元帥や元アメリカ軍統合参謀長だったMaxwell Taylorなどの著名な軍人にもALS発症者はみられるが高齢であり、Donnelly大尉のような年齢での発症はむしろ稀で、兵士たちの健康問題が国防総省を動かすこととなった。調査の結果、しびれや脱力、易疲労性などのいわゆる湾岸戦争症候群とは別に、2003年には70万人の湾岸戦争従軍米軍兵士に40人のALS発症者が明らかになり、100万人あたり年間6.7人で、平均発症年齢は36歳であった。さらに検討すると、第一次世界大戦、第二次世界大戦、朝鮮戦争とヴェトナム戦争の従軍米軍兵士の ALS 発症率は一般人の1.5倍から２倍であり、男性退役軍人はALS罹患の可能性が60％高いと報告された。

従軍兵士のALS 罹患率が高く、発症年齢が若いことに関しては、爆薬など戦場に特有な化学物質や頭部を含む外傷の影響も検討されてきたが、確定しているものはない。兵士たちには、訓練や戦闘行動など、極めて強い肉体的・心理的なストレスも関わっており、同様にサッカーやアメリカンフットボールのプロの選手にもALSの発症頻度がきわめて高く、かつ若年に多いことが報告されている。前角細胞における酸化ストレスへの脆弱性の存在が兵士たちやアスリートのALS発症に関わっているのかもしれない。

ウクライナや中東など、現在も戦闘が行われているが、徒らに若年発症ALS患者を生まないためにも、戦争は無くさなければいけない。

Donelly M（1998）Falcon's cry. Praeger publ. CT
McKay KA et al（2020）Acta Neurol Scand 143:39-50
Re DB et al（2022）J Neurol 269:2359-77
Chapman et al（2023）Brain 146:1745-57

**【略歴】**

1949年　千葉県銚子市生まれ
1975年　名古屋大学医学部卒業
1979年　名古屋大学大学院医学専攻科博士課程修了
1981年　奈良県立医科大学神経内科助手
1982年　奈良県立医科大学神経内科講師
1985-87年　アメリカ・メリ-ランド大学神経内科Visiting Assistant Professor
1990年　国立療養所鈴鹿病院神経内科医長
2002年　国立療養所鈴鹿病院長
2004年　独立行政法人化に伴い、国立病院機構鈴鹿病院長。
2017年　国立病院機構鈴鹿病院長退任、同名誉院長に就任

その間、変性疾患、ミオパチ-などの研究を行った。病院長としての管理・運営業務の気晴らしに執筆活動を行った。

岩波新書『神経内科』『医学探偵の歴史事件簿』他
岩波科学ライブラリー『難病にいどむ遺伝子治療』
中公新書『ヒトラ-の震え毛沢東の摺り足』他
幻冬舎新書『世界史を変えたパンデミック』『世界史を動かした脳の病気』
など

## HS-4 Santiago Ramón y CajalのNeuron説確立の歴史

○廣瀬源二郎
浅ノ川総合病院脳神経センター 脳神経内科

1906年12月12日Ramón y Cajalはノーベル生理学・医学賞受章記念講演『Structure et connexions des neurones』と題し、25年間の研究から神経学基本的概念、Neuron説に至ったとして仏語講演を行った。1873年伊Camillo Golgi考案の染色法は画期的な神経組織染色であるが不安定であり、これを改良し胎児、小動物の小脳、大脳、脊髄、嗅球、網膜を組織学的に詳細観察、先人達の業績と合わせ遂に神経終末構造を明らかに出来たとし、神経線維は繰り返し枝分かれし原形質突起、すなわち刺激受容器へ進みWaldeyer命名の"Neuronen"に到達、その軸索と終末枝を介し刺激は次のニューロンに送られる。ニューロン相互間関係は連続ではなく接触であることを証明、ニューロンの機能・生理学的流れもvan Gehuchtenと彼自身の提唱する動的極性の原則も形態学的に説明可能とした。この一連の概念こそが神経科学の根本となる"Neuron説"であり、網状説を退けたCajalは現代神経科学の創始者とされ、多くの芸術的解剖描画を残している。この概念確立までの歴史的推移は、脳神経系マクロ観察から顕微鏡登場によるミクロ組織学が始まり、易変性の脳組織固定法と染色法、薄切切片作成可能ミクロトーム開発と共に発展した。1665年Hookeによる生物組織を構成するcells発見、1836-7年には神経細胞同定と図示がEhrenberg、Purkinjeらにより発表され、神経細胞のみならず原形質突起、軸索同定が1865年Deitersの解きほぐし脊髄前角細胞のクロム酸・カルミン染色で報告された。カルミン染色で軸索観察可能となると、独von Gerlachは神経細胞同士が融合連続しているとし網状説を提唱、スイス解剖学者Köllikerもこの説を支持。1873年にはGolgiがオスミウム酸とクロム酸固定した脳を硝酸銀液に沈めおくとランダムに一部の神経細胞全体が鍍銀染色されることを発見し神経細胞全体を観察できる画期的なGolgi染色法発表。この不安定染色法を解剖学者は競って変法し、より安定した染色法を1888年までに確立したのがCajalであり、神経細胞は形態的、生理学的に独立した個体であるNeuron説を唱導。1891年独Waldyerは神経細胞をNeuronenと命名、1894年にはNeuron説を確信する英国神経学者らはCroonian LectureにCajalを招聘しその業績を発表させた。これに独Köllikerも改めて賛同、1897年英Sherringtonも神経細胞間接触部をsynapseと命名し、Cajalはノーベル賞受章に至ったのである。

**【略歴】**

昭和41年 3月（1966）京都府立医科大学卒業
昭和41年 4月（1966）米国空軍病院(立川)内科インターン
昭和42年 4月（1967）米国空軍病院(立川)内科レジデント
昭和43年 7月（1968）ヴァージニア大学医学部神経学レジデント
昭和45年 7月（1970）同上チーフレジデント
昭和46年 7月（1971）ハーバード大学医学部神経学スタッフ (Neurophysiology unit (Seizure Clinic): Clinical fellow)
昭和47年 9月（1972）京都府立医科大学研究生(病理学第一講座)
昭和48年10月（1973）金沢医科大学講師、内科学(神経内科)
昭和49年 9月（1974）金沢医科大学助教授、内科学(神経内科主任)
昭和61年 4月（1986）金沢医科大学教授、神経内科学
平成17年 3月（2005）金沢金沢医科大学教授定年退職
平成17年 6月（2005）金沢医科大学名誉教授
平成17年 4月（2005）医療法人社団浅ノ川 浅ノ川総合病院脳神経センター常勤顧問、脳神経センター長兼てんかんセンター長

## HS-5 中国に逆輸出された医学用語

○福武 敏夫
亀田メディカルセンター 脳神経内科

・漢字は3000年余前に中国大陸で誕生した。中国の影響は強く、東アジアは漢字圏であったが、朝鮮やベトナムでは漢字が捨て去られたのに対し、本邦では漢字から工夫したカタカナ・ひらかなを利用した漢字仮名交じり文は日本語の語法に適い、漢字を飛ばし読みするだけで大意が掴める稀有な言語体系をなしている。殆んどの言語が<ラジオ型>(表音)であるのに対し、目と耳を利用する<テレビ型>（表意+表音）言語を創出してきたのである。中国では仮名に相当するのは漢字であり、例えばAlzheimer病は「阿尔茨海默氏病」とおどろおどろしく表記される。
・日本列島では、中国から漢字が流れ着いた後から歴史の記録(古事記や日本書紀)が始まり、それなりの思想と科学も始まっていった。ところが、19世紀後半になり、中国や日本に西洋文明がどっと押し寄せてきた時、その膨大で様々の概念を取り入れるために、主に蘭学を学んだ人々によって、漢字の組み合せ(熟語)が工夫された。幕末では前野良沢、明治維新前後では福澤諭吉などが先頭に立った。翻訳の多くは中国よりも少し早く日本でなされ、日本漢語が中国に逆輸出されていった。その代表格は「社会」とか「個人」、「自由」、「哲学」であり、西洋で生まれた概念がうまく日本漢語になり、定着していった。医学関連の領域でも「保健」や「科学」などかなり多数の用語が日本で生み出され、中国に渡っていった。これらのうちには(1)「社会」や「個人」など翻訳のために造られた新造語と、(2)中国や日本で使われてきた歴史を持ちながら、翻訳語として新しい意味が付与されたものとがある。
・ところで、どういう用語が逆輸出されていったかを探すのにとても便利な書籍がある。『新華外来詞詞典』（北京：商務印書館、2019）である。これを基にして、『日本国語大辞典』や『日中辞典』(共に小学館)と多くの文献で補強して、中国に逆輸出された医学用語についてその歴史と意義について解説する。(1)としては「神経」や「免疫」、「糖尿病」、「高血圧」などを、(2)としては「反射」や「知覚/感覚」、「遺伝」、「癌」などを取り上げる。
・これは欧語を安直に片仮名にして終わりとする現今において、長い歴史を持つ漢字を利用して日本漢語を造ってきた江戸～明治の英知達の努力に眼を向け、その伝統を引き継ぎたいという思いからの発表である。

**【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(平山惠造教授)に入局
2000年6月、千葉大学神経内科(後に医学研究院脳病態学)助教授
2003年4月、亀田メディカルセンター神経内科（後に脳神経センター脳神経内科)部長、現在に至る
2003年～千葉大学医学部非常勤講師；2021年～福島医大臨床教授
学会活動：日本神経学会（用語委員など)、日本頭痛学会名誉会員、日本脊髄障害医学会名誉会員、日本神経治療学功労会員、日本高次脳機能障害学会特別会員
著書：「神経症状の診かた・考えかた、第3版」(医学書院、2023)、「脊髄臨床神経学ノート」(三輪書店、2014)、「カラーイラストで学ぶ神経症候学」(分担執筆：文光堂、2015)、「Dynamic diagnosisに必要な脊椎脊髄の神経症候学」(編著：三輪書店、2017)、「しびれ感」(編著：医学書院、2017)

# 新ガイドライン

# 「多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害診療ガイドライン2023」のポイントと活用の仕方

座長：新野　正明　国立病院機構北海道医療センター
越智　博文　愛媛大学大学院医学系研究科

≪ねらい≫
多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害診療ガイドライン2023が公開された．前回のガイドライン2017からは，MSにおいては診断基準の改訂（McDonald 2017），新たな疾患修飾薬（Disease modifying drug：DMD）であるフマル酸ジメチル，シポニモド，オファツムマブの上市，NMOSDでは，（AQP4抗体陽性）視神経炎に対する急性期治療としてIVIgの認可，再発予防の生物学的製剤として，エクリズマブ，サトラリズマブ，イネビリズマブ，リツキシマブの認可，さらにMOG抗体関連疾患（MOG antibody-associated disease：MOGAD）の疾患概念の確立と診断基準の公開など，新たな様々な診療上の進展が見られると同時に診療上の課題も出現している．ガイドライン2023のポイントと臨床の場でどのように活用していくかをディスカッションしたい．

後援：日本神経免疫学会／日本神経治療学会

## G-01-1　ガイドライン 2023 作成の狙い

○新野　正明
国立病院機構北海道医療センター 臨床研究部

2023年9月，6年ぶりに多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害診療ガイドラインは改訂・発刊された．前回のガイドライン2017からは，多発性硬化症（Multiple sclerosis：MS）においては診断基準の改訂（McDonald 2017），新たな疾患修飾薬（Disease modifying drug：DMD）の追加，視神経脊髄炎スペクトラム障害（Neuromyelitis optica spectrum disorders：NMOSD）では，（AQP4抗体陽性）視神経炎に対する急性期治療としてIVIg，再発予防としての生物学的製剤の認可，さらにMOG抗体関連疾患（MOG antibody-associated disease：MOGAD）においては，疾患概念の確立と診断基準の公開など，様々な進展があった．一方で，これらの進展をどのように診療に取り入れていくかという課題も出現している．ガイドライン2023作成の狙いを解説し，本シンポジウムのディスカッションにつなげたい．

**【略歴】**
1993年　北海道大学医学部医学科卒業
2003年　北海道大学大学院医学研究科脳科学専攻修了
2003年～2006年　マギル大学モントリオール神経学研究所　博士研究員
2006年～2008年　北海道大学病院　神経内科　助手
2009年～2010年　北海道大学大学院医学研究科　神経内科　講師
2010年～現在　国立病院機構 北海道医療センター　臨床研究部長

## G-01-2 MS, NMOSD診療ガイドライン 2023 をもとにした中枢神経系脱髄疾患診断のポイントと活用の仕方

○大橋　高志
鎌ケ谷総合病院

中枢神経系脱髄疾患の診断は、臨床的・画像的 red flagsに該当する項目がないかどうかを充分に検討して、他の中枢神経系疾患を除外することから始まります。
MSの診断にはMacdonald診断基準2017を用いますが、この診断基準はMSを他の中枢神経系疾患と区別するために策定されたものではないことに留意して下さい。他の疾患を充分に鑑別した上で､MS（CISを含む）として典型的な臨床経過、症状、検査所見を呈する場合に限って、この診断基準に当てはめます。MSの診断にAQP4抗体およびMOG抗体の測定は必須ではありませんが、NMOSDおよびMOGADの鑑別は重要であるため、両抗体が陰性であることは確認しておくとよいでしょう。
AQP4抗体の測定では、ELISA法はCBA法と比較して感度・特異度が低く，偽陰性や擬陽性があることに注意が必要です。ELISA法によるAQP4抗体の結果が臨床・画像所見と合致しない場合にはCBA法によってAQP4抗体を再測定しましょう。AQP4抗体が陰性であっても一定の条件を満たせばNMOSD と診断できますが、病態の異なる多様な疾患が含まれる可能性があることは理解しておきましょう。
MOGADでは、血清MOG抗体が陰性でも髄液MOG抗体が陽性になる場合があります。そのため、血清MOG抗体が陰性でも、臨床・画像所見からMOGADが疑われる場合には、髄液MOG抗体を測定しておきましょう。
ADEMでは、2012年のInternational Pediatric Multiple Sclerosis Study Groupの診断基準が用いられているため、他の中枢神経系脱髄疾患と重複の診断になることがあり得ます。近年ではMOG抗体陽性例はADEMから除外される傾向にあります。
BCSには診断基準はなく、主に画像所見によって診断されるため、他の中枢神経系脱髄疾患と重複の診断になることがあり得ます。
中枢神経系脱髄疾患はまだ全てが解明されたわけではないため、全症例を無理にいずれかの診断に当てはめる必要はありません。診断に至らなかった場合には、定期的にMRIを撮像するなどして、注意深く経過を観察して下さい。また、いずれかの確定診断に至り、再発予防治療を開始した場合でも、経過中に再発ないしは病巣の増加・拡大などがみられた場合には、必要に応じて検査を繰り返し、診断を見直しましょう。

**【略歴】**

1988年　北海道大学 医学部 卒業
　　東京女子医科大学 神経内科 入局
1993年　国立精神・神経センター 神経研究所 研究生
1996年　米国ハーバード大学 Brigham & Women's Hospital 研究生
1999年　公立昭和病院 神経内科 主事
2001年　公立昭和病院 神経内科 医長
2002年　東京女子医科大学 神経内科 助手
2006年　東京女子医科大学附属八千代医療センター 神経内科 講師
2014年　東京女子医科大学附属八千代医療センター 神経内科 准教授
2023年　鎌ケ谷総合病院　脳神経内科 部長・神経難病医療センター　副センター長

資格・役職
日本内科学会　総合内科専門医
日本神経学会　代議員、専門医
日本神経免疫学会　評議員
日本脳卒中学会　専門医
日本頭痛学会　専門医
日本脊髄障害医学会　理事
米国内科学会　フェロー

特定非営利活動法人　MSキャビン　副理事長
特定非営利活動法人 日本多発性硬化症協会　医学顧問
特定非営利活動法人　日本多発性硬化症ネットワーク　評議員
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構　専門委員

専門分野
神経免疫学、特に多発性硬化症、視神経脊髄炎、MOG抗体関連疾患

## G-01-3 診療ガイドライン 2023 を活かした多発性硬化症診療のポイント

○磯部　紀子
九州大学大学院医学研究院 神経内科学

2023年に多発性硬化症（MS）・視神経脊髄炎スペクトラム障害（NMOSD）診療ガイドラインが改訂された。前回の改訂時と比べ、国内で使用可能なMSの疾患修飾薬（DMD）もさらに増え、特に二次性進行型MSを治療対象とする治療選択肢ができたことは大きな変化であり､MSのDMDは合計8種となった。
今回の診療ガイドライン改訂におけるMS診療に関するポイントは、大きく3つある。第一に、再発寛解型MSの再発や病態進行予防のため、診断早期から高い治療効果を有するDMDであるナタリズマブやオファツムマブを用いた治療を開始することが、推奨の強さ、エビデンスの確実性ともに弱いながらも推奨されたことである。第二に、再発寛解型MSにおける治療アルゴリズムを作成し、疾患活動性の指標のみならず、予後不良因子やJCウイルスによる進行性多巣性白質脳症（PML）のリスク、患者の生活背景や価値観も勘案しつつ、遅滞なく治療を導入し、かつ、治療効果が不十分な際には速やかに次に向かうべき方向性が示され、より確実にMSの長期予後改善に寄与することができるようになった点である。最後に、妊娠、出産、授乳と、MS治療の継続性についても第3章で複数のQ&Aが盛り込まれた。特に、MSは妊娠可能年齢の女性に発症することが多く、治療導入時から長期的な視野に立った治療戦略を立てる必要があることが示された。さらに、妊娠・授乳期間中の再発予防についても取り上げ、患者の再発や病態進行を最大限に抑制しつつ、児への安全性を保つことが強調され、疾患活動性やDMDの特徴に応じた治療を行う必要が示された。
本講演では、MS・NMOSD診療ガイドライン2023を活かしたMS診療を実践するためのポイントをご紹介する。是非、日本各地でMSと共に生活されている患者さんの診療に役立てて頂ければ幸いである。

**【略歴】**

平成15年 3月　九州大学医学部医学科　卒業
平成17年 3月　済生会福岡総合病院神経内科　レジデント
平成19年 4月　九州大学大学院医学系学府機能制御医学専攻　入学
平成22年 4月　九州大学大学院医学系学府機能制御医学専攻　早期修了
　　学位取得
平成22年10月　米国カリフォルニア大学サンフランシスコ校神経内科
　　博士研究員
平成29年 4月　九州大学大学院医学研究院脳神経治療学　准教授
令和 2年 4月　九州大学大学院医学研究院神経内科学　特任准教授
令和 3年 4月　九州大学大学院医学研究院神経内科学　教授

■主な専門分野■
神経内科学　神経免疫学

■学会活動など■
日本神経学会（専門医、評議員）、日本神経免疫学会（理事）、日本内科学会（総合内科専門医、評議員）、日本脳卒中学会、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）、日本臨床免疫学会（理事）、Pan-Asian Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (PACTRIMS) (Scientific Program Committee Chairperson)、International Society of Neuroimmunology (international advisory board)

## G-01-4 MS/NMOSD診療ガイドライン 2023 をもとにしたNMOSD診療のポイントと活用の仕方

○竹内　英之[1,2,3]

[1]国際医療福祉大学大学院医学研究科　脳神経内科学、[2]国際医療福祉大学熱海病院　神経難病・認知症センター、[3]横浜市立大学医学部　神経内科学・脳卒中医学

MS/NMOSD診療ガイドライン2023におけるNMOSD診療の基本姿勢は、「二度と再発させないことを根幹とした再発予防の治療選択」と「漫然とした経口副腎皮質ステロイド薬使用からの脱却」の2点に集約される。そのためにはNMOSDの病態と治療薬に対する正しい理解が必須である。現在本邦では世界に先駆けて5種の抗体製剤が保険承認されており、実臨床における各々の薬剤の利点･欠点も明らかとなりつつある。また、今後の個別化治療を見据えた本邦NMOSD患者レジストリの構築も進めており、昨年末より患者登録が開始されている。以上を踏まえて、本講演ではNMOSDの病態・診断・治療について概説する。

**【略歴】**

平成 7年 3月　名古屋大学医学部卒業
平成14年 3月　名古屋大学医学部大学院修了(神経内科学・医学博士)
平成15年10月　名古屋大学環境医学研究所　神経免疫学講座　助手
平成19年 4月　名古屋大学環境医学研究所　神経免疫学講座　助教
平成21年 9月　米国ペンシルベニア大学附属病院Visiting Assistant Professor
平成24年 4月　名古屋大学環境医学研究所　神経免疫学講座　助教復職
平成28年 4月　横浜市立大学医学部　神経内科学・脳卒中医学　准教授
令和 5年 4月　国際医療福祉大学大学院　医学研究科　脳神経内科学　教授
令和 5年 7月　国際医療福祉大学熱海病院　副院長(併任)

【専門領域】
免疫性神経疾患、神経変性疾患、遺伝性神経疾患

【所属学会】
日本神経学会(代議員、専門医・指導医)、日本神経免疫学会(理事)、日本内科学会(専門医・指導医)、日本神経治療学会(評議員)、日本末梢神経学会(評議員)、日本神経感染症学会(評議員)、日本神経科学学会(評議員)、日本神経化学会(評議員)、日本認知症学会(専門医・指導医)、日本脳卒中学会(専門医)、日本人類遺伝学会(専門医)など

## G-01-5 MS, NMOSD診療ガイドライン 2023 をもとにしたMOG抗体関連疾患診療のポイント

○三須　建郎

東北大学病院 脳神経内科

MOG抗体関連疾患（MOGAD: Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody associated disorders）は、2023年にようやく国際的診断基準(IPMOGAD基準)が提唱された新しい疾患であり、今回のMS/NMO診療ガイドラインで初めて独立した疾患概念として取り上げられることとなった。そのため、診療ガイドラインを活用する上では、まず診断をいかに正しく行う事が出来るかが重要なポイントであり、本ガイドラインにおいて詳しく解説されている診断方法や診断アルゴリズムを用いた確実な診断が前提となる。治療においては、MOG抗体が注目されるようになった2010年以降、多発性硬化症とは異なり、視神経脊髄炎関連疾患（NMOSD: Neuromyelitis optica spectrum disorders）に準じた治療が行われてきた。急性期はステロイドパルス療法が比較的奏功することが知られ、無効例には血漿交換療法が推奨されるほか、急性視神経炎では免疫グロブリンによる治療も可能となった。再発予防としては副腎皮質ステロイドや免疫抑制剤による治療が行われてきており、特に発症から6か月を目途に副腎皮質ステロイドの漸減をするとともに、アザチオプリンやミコフェノール酸モフェチルなどの免疫抑制剤を併用する療法が推奨されるが、発症ないし再発から2カ月以内の早すぎるステロイドの中止や10㎎以下の維持量では再発することが示唆される等、その治療法においてはNMOSDと同様に慎重さも求められ、再発予防薬の漸減には注意が必要である。MOGADは単発性の経過をとる例が半数近くいるとされ抗体価が陰転化する例が多く治療方針を決定する上で参考になる。近年、治療抵抗性の症例では免疫グロブリンの維持療法やインターロイキン6受容体抗体（トシリツマブ）等が有用との報告があり、難治例における治療においては検討の余地がある。まだまだ診療ガイドラインにおけるMOGADのエビデンスは限られており更なる発展が期待される。

**【略歴】**

1997年3月　弘前大学医学部医学科卒業
1997年4月　東北大学附属病院神経内科研修医
1998年4月　財団法人広南会広南病院神経内科
1998年9月　山形市立病院済生館神経内科
2003年3月　東北大学大学院医学研究科神経内科学修了
2003年4月　東北大学病院医員、2005年10月 東北大学病院・助手
2007年5月－　東北大学大学院医学系研究科多発性硬化症治療学寄附講座・助教
(2010年3月－10月　ウィーン大学　神経免疫学(ラスマン教授)留学)
2017年3月－　東北大学大学院医学系研究科多発性硬化症治療学寄附講座・講師
2019年5月－　東北大学病院脳神経内科・講師

所属学会：日本神経学会、日本内科学会、神経免疫学会、神経病理学会、神経治療学会、神経感染症学会、脳卒中学会

## G-01-6 ガイドラインをどう活用してほしいか ～患者側からの意見～

○中田　郷子
特定非営利活動法人ＭＳキャビン

６年ぶりに改訂された本ガイドラインは今回初めて、患者が参画することとなりました。診療ガイドラインに患者の経験や思いも反映されることになったのは、とても大きなことです。まずはこのような機会をいただいたことに深く感謝いたします。

多発性硬化症（MS）と視神経脊髄炎（NMOSD）は近年、新しい予防治療薬が次々に発売され、MOG抗体関連疾患（MOGAD）は国際的な診断基準が公開されるなど、目覚ましい進歩を遂げています。しかし患者がその恩恵を受けられているかどうかというと、当団体に届く患者の話からは、まだ大きな格差があると感じざるを得ません。今回ガイドラインが改訂されたことよって、満遍なく標準的な治療が受けられるようになっていくことを期待しています。

一方、ガイドラインに書かれていないからといって、エビデンスが示されていないからといって、患者の訴えを流さないでほしいと思っています。MSもNMOSDもMOGADもまだ分かっていないことが多く、そして個人差がある病気です。序文に書いてあるように、本ガイドラインは診療行為を示す１つの参考資料であることに注意し、患者の訴えに耳を傾けて一緒に考えてください。

当団体はMS、NMOSD、MOGADの情報を、患者と医師の両方の視点でまとめたものを発信しています。普段寄せられる患者の声にどのように対応し、患者の声をどのように活動に活かしているかを交えて、ガイドラインの活用法を改めて考えます。

**【略歴】**

北里大学看護学部在学中の1993年に多発性硬化症を発症。95年に同大学を中退。
96年に患者支援団体MSキャビンを設立し、2004年にNPO法人化。
専門医7人を含むメンバー17人と共に、製薬会社から寄付等の資金を受けず活動している。

# CIDP・MMN診療ガイドライン2024：最新エビデンスと実践診療

座長：桑原　聡　千葉大学大学院医学研究院 脳神経内科学
横田　隆徳　東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 脳神経病態学

≪ねらい≫
2024年公表のCIDP/MMN診療ガイドライン（第1回改訂版）について概説する。診断に関しては予てからCIDPのoverdiagnosisが指摘されてきたが、電気診断・末梢神経画像診断の進歩と除外診断の整備がなされた。初版(2013)以後グロブリン維持療法が承認され、免疫抑制剤の指針も整備された。最新のエビデンスに加えて、患者会から作成委員に参加頂き患者の価値観を取り入れたCIDP/MMN実践診療のupdateを紹介したい。

## G-02-1 CIDP:診断基準・鑑別疾患

○鈴木千恵子
弘前大学医学部 脳神経内科

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: CIDP）の診断には、特異的な検査項目はなく、臨床症状、電気生理学的検査、髄液検査、画像検査などを用い、総合的に診断される。
診断にとくに重要なのは、神経伝導検査であるが、伝導検査の解釈の誤りが誤診の原因として多いということもいわれている。CIDPの診断のためには、ガイドラインに記載されている電気生理学的基準を参照し、伝導検査の正確な解釈を行うことが重要である。しかし、ガイドラインで定められている電気生理診断基準は、「脱髄」の基準であり、これをみたせば、確実にCIDPであるといえるわけではないことに注意が必要である。また、CIDPは治療可能な疾患であるので、診断基準を完全にみたさないからといって、本疾患を否定することも避ける必要がある。診断が確実でない場合、免疫治療を行い、症状が改善した場合には、CIDPの診断を支持する所見になるが、治療反応性を評価するためには、客観的な指標を用いて判断することがきわめて重要である。主治医や患者の主観的な指標を判定基準とすると誤診につながりやすいと言われている。
本疾患の鑑別疾患は多岐にわたる。電気生理診断を正確に運用すると同時に、鑑別疾患を網羅した検査計画をたてることが重要である。鑑別疾患の中には、アミロイドーシスや、POEMS症候群、悪性リンパ腫といったCIDPとは、まったく治療の方向性が異なる疾患も含まれるため、これらの疾患を見落とさないように注意する必要がある。
治療を開始した後も、継続的に治療反応性を評価していくことが重要である。本疾患の診療には誤診が多いということを認識し、治療反応性に乏しい場合は、診断の見直しを行うことが重要である。

**【略歴】**
1994年　弘前大学医学部卒業
1994年　弘前大学医学部第三内科入局
1998年　弘前大学医学部大学院医学研究科卒業
2005年　弘前大学医学部神経統御部門助手
2007年　弘前大学医学部神経内科助教
2008年　青森県立中央病院神経内科副部長
2019年4月　弘前大学医学部脳神経内科　助教
2019年7月　弘前大学医学部脳神経内科　准教授

## G-02-2 CIDP・MMN診療ガイドライン 2024：電気診断と神経画像

○三澤　園子
千葉大学大学院医学研究院 脳神経内科学

診療ガイドライン2024における、慢性炎症性脱髄性多発神経炎（chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy：CIDP）の電気診断と神経画像に関する記載についてまとめる。
電気診断はCIDPの診断において不可欠であり、これまでの経緯について概説するとともに、「CIDPの診断において、電気生理学的検査は推奨されるか？」と言うclinical questionを設定し、systematic reviewを行い、推奨度を検討した。
CIDPの電気診断基準としては1991年の米国神経学会の厳格な電気診断基準、2010年のEFNS/PNS診断基準を経て、2021年に更新されたEAN/PNS診断基準が最近では主流である。本基準では、運動神経だけでなく感覚神経の基準が加えられ、臨床病型ごとの基準も設定された。EAN/PNS診断基準は感度74～83%、特異度94～98%と高い精度を持つことが示されている。CIDPの診断における末梢神経伝導検査の有用性は広く認められており、繰り返し施行が可能でコストも高くないため、「行うことを強く推奨する」とされた。しかし、末梢神経伝導検査の手技や基準値が統一されていない点や、検査者間の差が大きい点などは今後の研究課題である。
超音波検査、MRI検査などの神経画像で評価される神経肥厚は、EAN/PNSガイドラインで補助診断基準に採用された。ただし、神経肥厚は非特異的な所見であり、同様に神経肥厚を呈しうる他の疾患を除外することが前提である。典型的 CIDPでは頚部神経根から末梢神経遠位部にかけての広範囲な神経肥厚が観察され、特に上肢末梢神経近位部の肥厚が重要である。多巣性CIDPでは、左右非対称性の多巣性神経肥厚が特徴的である。また2021年の日本での全国調査では、MRIに比べて超音波の異常検出率が高いことが示された。超音波検査の方が安価で実施も容易であることから、神経肥厚の評価としては超音波実施がまずは適切である可能性が示唆された。

**【略歴】**

1999年 3月　千葉大学医学部卒業
2006年 3月　医学博士号取得（千葉大学大学院医学研究院）
2008年12月　千葉大学大学院医学研究院 神経内科学 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
2021年 4月　慶応大学医学部衛生学公衆衛生学教室 訪問准教授 兼務

専門領域：臨床神経生理学・末梢神経疾患・臨床試験
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会、2006年）など

## G-02-3 CIDP・MMN診療ガイドライン 2024：CIDPの治療（第一選択）

○古賀　道明
山口大学大学院医学系研究科 脳神経内科

2013年版のガイドラインではCIDPの第一選択治療として、副腎皮質ステロイド薬と免疫グロブリン静注療法（IVIg）、血漿浄化療法の三つが提唱され、この3つの間に優劣はないとされた。今回の診療ガイドラインを改訂するにあたり、近年に発表された重要な臨床研究をレヴューする。
寛解導入療法として免疫グロブリン皮下注療法（SCIg）の有効性を検討したランダム化対照試験（RCT）では、主要評価項目である複合等速性筋力の改善はSCIg群とIVIg群とで同等であったが、最大の改善到達までの期間はIVIg群よりSCIg群で遅かった。寛解導入療法としてSCIgが勧められない根拠となりうる。
寛解維持療法としてのIVIgに関し免疫グロブリン投与量を検討したRCT（ProCID study）では、24週後までに改善した症例は低用量（0.5g/kg/3週）で65%、中等用量（1g/kg/3週）で80%、高用量（2g/kg/3週）で92%であり、低用量群より高用量群で改善率が有意に高かった。IVIgによる維持療法の治療レジメを比較したRCT（DRIP study）では、少量頻回投与の治療レジメ（一回あたりの免疫グロブリンを半量にして2倍の頻度で投与）は、従来の維持療法レジメと比べメリットは証明されなかった。IVIg維持療法中断後の障害度悪化リスクを評価したRCTでは、IVIg維持療法で安定した後にIVIg中止した場合、IVIgを継続した群と比べ神経障害度の非劣勢は示されなかったものの、IVIg中止群の28%もの症例が76週間にわたり神経障害度の悪化はなく、IVIg維持療法の中止を定期的に試みるべきことが示唆された。寛解維持療法としてSCIgの有効性を評価したRCT（PATH study）では、IVIg依存性の症例に対して週一回SCIgを行った群ではプラセボ群と比べ、24週間でCIDP再発やその他の理由で離脱した症例の割合は小さく、SCIgの有用性は少なくとも48週後まで保持された。
IVIgや副腎皮質ステロイド薬に抵抗性ないし副作用で不耐性であったCIDPに対して、単純血漿交換法と免疫吸着法（トリプトファン）を比較した前向きランダム化パイロット試験が行われ、単純血漿交換法群9例中4例、免疫吸着法群9例中6例で有効性が確認され、IAPPはPEと比べ有効性は少なくとも同等と報告された。また、本邦での後方視的観察研究では、多巣性CIDPでは血漿浄化療法の有効性は低い可能性が示唆された。

**【略歴】**

1994年3月　山口大学医学部医学科卒業
1994年5月～1995年3月　山口大学医学部附属病院研修医（神経内科）
1995年4月～1996年3月　山口県立中央病院研修医（内科）
1996年4月～1999年3月　山口大学大学院医学研究科
1999年4月～2000年3月　獨協医科大学神経内科助手
2000年4月～2003年3月　日本学術振興会特別研究員（PD）
2003年4月～2006年3月　獨協医科大学神経内科助手
2006年4月～2010年3月　山口大学大学院医学系研究科神経内科学助教
2010年4月～2021年3月　山口大学大学院医学系研究科臨床神経学講師
2021年4月～2024年1月時点 山口大学大学院医学系研究科臨床神経学准教授

## G-02-4 CIDP：治療（免疫抑制剤）CIDPの治療において、免疫抑制療法は推奨されるか？

○髙嶋　博
鹿児島大学病院 脳神経内科

CIDPに対するファーストラインの治療はIVIg、血漿交換療法、副腎皮質ステロイドである。しかしこれらの治療を用いることができないか、もしくは用いても寛解維持できない症例に対して、免疫抑制薬の使用が考慮されてきた。免疫抑制薬の治療効果については、主に海外において臨床研究が行われてきたが、RCTがおこなわれた免疫抑制薬は少ない。そのためCIDP患者に対する免疫抑制薬の有効性と安全性を改めて評価する必要性は高いと考えられる。

EAN/PNSガイドラインでは、効果が証明された治療（IVIg、血漿交換療法、副腎皮質ステロイド）が無効であった場合や追加で使用する場合に、一部の免疫抑制薬の使用を助言し、また一部の免疫抑制薬については使用しないように推奨している。

本邦の新ガイドライン2024においては、推奨度は、CIDP患者に対して一部の免疫抑制療法を行うことを条件付きで推奨する　GRADE 2B：　推奨の強さ 2「条件付き推奨」エビデンスの確信性 C「弱」となった。

具体的には、もちろんCIDPに対するファーストラインの治療は免疫グロブリン静注療法（IVIg）、副腎皮質ステロイド、次に血漿交換療法であるが、これらの治療を用いた導入療法を十分に行い、効果が不十分、あるいは無効と判定した場合に免疫抑制薬の併用が考慮される。

使用が考慮されるべき免疫抑制療法はアザチオプリン、シクロフォスファミド、シクロスポリン、ミコフェノール酸モフェチル、リツキシマブである。多くのエビデンスは不十分ではある。インターフェロン-$\beta$1a、フィンゴリモド、メトトレキサート（MTX）に関してはランダム化比較試験（RCT）で有効性が否定されているため、使用しないことが強く推奨される。

CIDPは、根本的な原因が未解明であることもあり、今後原因の解明とともに疾患の多様性がさらに明らかとなる可能性も高い。そのため、病型によっては免疫抑制剤の効果がみられやすい可能性があり、今後の臨床研究の進歩が重要である。

**【略歴】**

所属　国立大学法人　鹿児島大学大学院　医歯学総合研究科・教授
出身大学　鹿児島大学医学部 平成2年卒
鹿児島大学大学院医学研究科　平成9年卒
所属学会　日本神経学会理事 日本内科学会評議員 日本神経感染症学会理事 神経治療学会理事 末梢神経学会理事 日本神経学会　九州支部長
平成12年　ベイラー医科大学（米国）留学 分子人類遺伝学. Lupski教授 Post-doctoral fellow
平成15年　鹿児島大学医歯学総合研究科 神経病学講座神経内科・老年病学・助手 助教
平成22年　同・教授
平成29年　鹿児島大学病院・特命副院長
令和 2年　同・病院長補佐

受賞　平成17年　日本神経学会「学会賞（研究部門）」（第４回）
専門領域　神経内科学、分子人類遺伝学
Charcot-Marie-Tooth病、ミトコンドリア病、脊髄小脳変性症、神経感染症、筋萎縮症など神経内科全般
機能性神経障害/自己免疫性脳症，古細菌感染症
第26回日本神経感染症学会総会・学術大会　大会長　（2022年10月）
第35回日本末梢神経学会　大会長　（2024年9月）

## G-02-5 MMN：診断・治療

○野寺　裕之
天理よろづ相談所病院 脳神経内科

CIDP/MMN診療ガイドライン2024では、MMNに関して3つのクリニカル・クエスチョン（CQ）を設定した．抄録執筆時点での推奨は以下の通りである．

CQ1:　MMNの診断において、電気生理学的検査は推奨されるか？ 推奨：MMの診断において、電気生理学的検査を行うことを推奨する．推奨の強さ　2（弱い推奨）　エビデンスの確信性　C（低）解説：電気生理学的検査はMMNの診断基準にも採用されており診断に必須である．しかしながらエビデンスレベルが低いことが問題となる．伝導ブロックの存在は診断を強く支持するが、存在は診断に必須ではない．

CQ2:　MMNの治療において、免疫グロブリン療法は推奨されるか？ 推奨：(1) 静注療法による寛解導入療法を強く推奨する（エビデンスの確信性C（低））(2) 静注療法による維持療法を強く推奨する（エビデンスの確信性B（中））(3) 皮下注療法による維持療法を条件付きで推奨する（エビデンスの確信性C（低））（注）免疫グロブリン皮下注療法は現時点で承認薬は無い．解説：静注療法の有効性は５つのRCTで改善効果が確認されている．一方、皮下注療法については１つのRCTで維持療法としての有効性が確認されているに過ぎず、エビデンスレベルは低い．

CQ3:　MMNの治療において、免疫抑制療法は推奨されるか？ 推奨：免疫抑制療法を行わないことを推奨する（推奨の強さ　4（行わないことを強く推奨）　エビデンスの確信性B(中)）．解説：MMNに対する免疫抑制療法のRCTはミコフェノール酸モフェチルを用いた１報のみであり、治療群と対照群で有意差を認めなかった．

講演では、基本情報やQ&Aについてもトピックを概説する．

**【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　初期研修医
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（ベスイスラエル・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
令和 3年 4月　天理よろづ相談所病院　神経筋疾患センター センター長・脳神経内科　副部長 現在に至る

## G-02-6 患者の価値観と願うこと

○鵜飼　真実
全国 CIDP サポートグループ

1.　情報を共有
診療ガイドラインには「治療法の選択には患者と情報を共有し、協働的意思決定（シェアード・ディシジョン・メイキング）を行う…とあります。インフォームドコンセントがなされることは望ましいですが、ステロイドとIVIｇの副作用を挙げて、患者に治療法の選択を問う医師もいて、患者は大変困惑し、患者会に相談されるという例が何件もありました。診療ガイドラインを参考に自信をもって治療方針を立てていただき、なぜ、この治療かという説明をしていただきたいと願います。
2.　病型
診療ガイドライン2013から、病型が載っているにもかかわらず、ご自分の病型の説明を聞いてない患者が多いです。病型の説明もしていただきたいです。
3.　患者会の特徴
今回のガイドラインで除外されている抗MAG、自己免疫性ニューロパチー、中枢末梢連合脱髄症も入会されています。
4.　IVIｇについて
2017年に維持療法が承認されてから非常に患者のQOLは向上したと感じます。
外来で点滴を受けられる施設が人気が高いです。
5.　SCIｇについて
当初は外国製の血液製剤ということで使用したくないと仰る方もいましたが、自宅でできる利便性を考えてSCIｇに変更された方が多く、好評です。
6.　副腎皮質ステロイドについて　副作用が多いことが知れているので当然、使用したくない方は多いです。けれども使用しないと良くならない例も多いですから、なぜステロイドでその量から始めるのか最初に説明をしていただきたいです。
7.　血漿浄化療法について
血漿浄化療法を受けられている方は少ないですが、これにしか反応しない方もいます。設備がない、院内での実績がない…ということで県内の病院ではできず、遠方の病院に転院された方もいます。
8.　小児の治療について
診療ガイドラインではエビデンスがないということで除外されていますが、年に1人、2人お子さんが発症された保護者が入会し、アドバイスを求められます。IVIｇ維持療法を続けながら通学もでき、IVIｇすれば普通に学校生活も送れ、IVIｇ維持療法が承認されてからＱＯＬが向上していると感じています。一方でNF155のお子さんも2名いて、小児科では治療ができず、成人を診ている脳神経内科で受け入れしていただき、感謝しています。小児科で治療が奏功しない場合には脳神経内科に送っていただきたいです。
9.　願い
全国どの病院でも同じように診断でき、同じ治療が受けられることを願います。

**【略歴】**

大学卒業後、大手日用品・化粧品メーカー勤務
退職後、フリーランスで翻訳業（ドイツ語産業翻訳）
2004年にCIDPを発病
2006年に全国CIDPサポートグループを12名の仲間と創立
以後、理事長を務める

# レクチャーマラソン

LM-01-1

# 免疫介在性脱髄性ニューロパチー：Up to date 2024

三澤　園子
千葉大学大学院医学研究院 脳神経内科学

本レクチャーでは、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー（chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy：CIDP）、多巣性運動ニューロパチー（Multifocal motor neuropathy：MMN）の「Up-to-date」として、前半で本邦のガイドライン（CIDP・MMN診療ガイドライン2024）を総論的に紹介し、後半では2021年に実施した全国調査の結果に基づき、本邦の疫学の最新情報について概説する。

CIDP・MMN診療ガイドラインは2013年に初版が発刊され、その改訂版が今回編集された。しかしこの10年余りの間に、ガイドラインの編集方法は大きく様変わりし、GRADEシステムが導入された。2017年にMindsより発刊され、2020年に改訂された「診療ガイドライン作成マニュアル」に、本ガイドラインは準拠して作成された。

CIDPでは4つ（電気生理学的検査、ステロイド治療、免疫グロブリン療法、血漿浄化療法、免疫抑制療法）、MMNでは3つ（電気生理学的検査、免疫グロブリン療法、免疫抑制療法）のclinical questionについて、systematic reviewを行い、作成委員で討議の上、推奨度を決定した。その他、日常診療において問題となりうる課題に関して、可能な限り網羅的なreviewを行い、Q&Aとして回答と解説を作成した。

2021年に、難治性疾患政策研究班の事業として、CIDP、MMN、抗MAGニューロパチーを対象とした全国調査を実施した。CIDPの調査では、有病率が10万人当たり3.3人であることが推定された。また臨床病型としては、typical CIDPが最多、導入療法の中心は免疫グロブリン療法であり、治療反応性は臨床病型ごとに異なった。CIDPの78%が進行性または再発性で、18%は最終観察時点で自立歩行ができなかった。

MMNの調査では、有病率は10万人当たり0.40人であった。98%で免疫グロブリン療法を受けており、その約9割で治療反応性を示した。しかし、免疫グロブリン療法は対症的で長期的には進行を防ぐことが困難であり、新規治療の開発が望ましいと考えられた。

抗MAGニューロパチーの調査では、有病率は10万人当たり0.28人であった。免疫グロブリン療法が最も行われていたが、治療反応性を示したのは半数未満であった。約3割でリツキシマブが投与され、64%が改善を示した。最終観察時点で自立歩行ができない患者が27%おり、リツキシマブも含めた新規治療開発が必要であると考えられた。

**【略歴】**

1999年 3月　千葉大学医学部卒業
2006年 3月　医学博士号取得（千葉大学大学院医学研究院）
2008年12月　千葉大学大学院医学研究院 神経内科学 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
2021年 4月　慶応大学医学部衛生学公衆衛生学教室 訪問准教授 兼務
専門領域：臨床神経生理学・末梢神経疾患・臨床試験
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会、2006年）など

LM-02-1

# 自己免疫性脳炎 2024

**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

自己免疫性脳炎（AE）の診断基準は、Graus F（2016）により、possible AEとして、1.亜急性の発症で進行性に経過（3ヵ月以内）する記憶障害（短期記憶）、性格変化、または 精神症状、2.少なくとも以下のうち1つを認める:新規の神経巣症状, けいれん発作,髄液細胞増多,MRIで脳炎を示唆する所見3.他の原因を除外できるとされている。
AEの最近の動向として、1）難治例と症候性てんかんに対する治療動向、2）臨床像の広がり、3）AEと誤って診断された症例での留意点と誤診に対するリスク要因の報告が挙げられる。
1）リツキシマブ抵抗性難治例の治療動向として、Tocilizumab（IL 6モノクロナール抗体）とBortezomib（26S プロテアソーム阻害薬）が挙げられる。一方、症候性てんかんの治療として、新規Naチャネル阻害薬（lacosamide等）やperampanelが有用である可能性がある。これら治療動向を自験例も含め示す。
2）臨床像の広がりとして、Autoimmune psychosisの存在、成人発症の側頭葉てんかんにおけるAEの存在、進行性認知症を呈するAE例が挙げられる。
3）AEの確立とそれに対する意識の高まりにより、2つの予期せぬ結果がもたらされた。診断の誤りと抗体陰性例に対する診断基準の不適切な使用が指摘されている（Dalmau J. Lancet Neurol. 2023）。誤診は3つの理由で発生する。一つは、AEの診断基準をきちんと満たしていないこと。2つ目は、頭部MRIおよび髄液における炎症性変化の評価が不十分であること。3つ目は、狭い範囲の抗原を対象にしたcell based assayのみを行い、広い抗原を対象にしたtissue based assayによる評価がなされていないか、不十分であることが指摘されている。さらに、AEの誤診例について107例での検討が報告（Flanagan EP. JAMA Neurol. 2023）され、これら誤診例の正しい診断の内訳は、機能性神経障害、神経変性疾患、精神疾患、併発疾患に起因する認知障害、脳悪性新生物などであった。AEを評価する場合、広範な鑑別診断が必要で、診断の誤りは多くの状況で発生し、他疾患を示唆するリスク要因として、遷延性発症経過、非特異的な血清での神経抗体陽性、および診断基準を満たされないことが挙げられている。

**【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。 |
| 昭和63年2月～平成元年1月 | 日本大学医学部附属板橋病院神経内科病棟医長 |
| 平成 9年3月～14年2月 | 日本大学医学部神経内科講師 |
| 平成14年3月～19年3月 | 日本大学医学部神経内科助教授 |
| 平成19年4月～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～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31年4月～現在 | 日本大学医学部内科学系神経内科学分野 客員教授<br>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・ガイドライン評価委員会委員長・ガイドライン統括委員会前委員長・診療向上委員会前委員長），日本神経治療学会（名誉会員・前理事），日本神経感染症学会（特別功労会員・前理事長）
●その他活動：独立行政法人 医薬品医療機器総合機構専門委員

LM-03-1

# MS/NMO治療の最新潮流

田中 正美[1,2]
[1] 公益社団法人京都保健会京都民医連中央病院 脳神経内科、[2] 偕行会城西病院神経内科

多くの生物学的製剤の市場への導入は、投与法や投与順序は学術的にどうあるべきかだけでなく、特定疾患制度での都道府県の費用負担への配慮を医療者は求められています。本講演では、再発予防治療薬の薬物動態学を含む現状について問題点を整理したいと存じます。

MSではB cell depleting therapy（BCDT）が中心になりつつあります。memory B cellsを減少させた薬剤がMSで効果があったという発見は衝撃でしたが、memory B cellsはeffector cellsではなく間接的な効果なので、MSだけでなくNMOsdでも効果発現までに時間がかかります。MSもantibody-mediated disorderであるNMOsdもMOGadにもBCDTは効くはずだから、鑑別は後回しにしてMSとして取りあえずBCDTをやっておけば良い、というのは間違いです。NMOsdとMOGadとでInebilizumabの効果は同じではなさそうです。

NMOsdとMOGadでの最大の問題は、効果発現までの時間が短いステロイド（PSL）は再発予防には不可欠な薬剤ですが、PSL長期投与による骨粗鬆症と副腎皮質機能不全への配慮と免疫抑制剤をきちんと使用できていないことです。これらへの対策を提案します。

進行型MSへの効果的な薬剤は確立しているとは言えませんが、再発寛解型から二次性（SPMS）への移行での抗炎症剤の効果、SPMSはどのような経過を辿るのか、SPMSの本体とも言えるProgression independent of relapse activity（PIRA）への理解の重要性についても触れたいと存じます。

MS/NMOsd治療での今日的なテーマは、挙児希望患者への対応に集約されるように思われます。母胎だけでなく、胎児、新生児への影響まで考慮する必要があるからです。急いで対応を始める必要があり、治療開始してから再発予防効果発現までの時間が問われたり、胎盤での妊娠期に応じた透過性への配慮（特に、モノクローナル抗体での配慮）、新生児の腸内細菌発達や免疫系発達への配慮が重要になります。

最後に、上記以外の最近の治療に関する話題をいくつかご紹介します。

**【略歴】**

| | |
|---|---|
| 1975年 | 新潟大学医学部卒業 |
| 1977年 | 医学部附属病院、新潟市民病院にて内科研修後、新潟大学脳研究所神経内科入局 |
| 1982年 | 秋田日赤、国立新潟病院、国立犀潟病院勤務後、新潟大学医学部附属病院助手 |
| 1988-1990年 | 米国Neuroimmunology Branch, NIHにてvisiting fellow |
| 1990-1992年 | 国立療養所西小千谷病院医長 |
| 1992-1995年 | 新潟大学医学部附属病院助手 |
| 1995-2005年 | 国立療養所西新潟病院神経内科医長 |
| 2005-2015年 | NHO宇多野病院勤務。2005年から教育部長、2007年から診療部長 |
| 2015年-現在 | 京都民医連中央病院脳神経内科顧問 |

LM-04-1

# 不随意運動の診断

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

不随意運動の診断には、まず存在に気が付くことと、その後どのような動きなのか観察し特徴を捉えることが大事である。代表的な不随意運動には、振戦、ジストニア、ミオクローヌス、アテトーゼ、舞踏様運動（コレア）、バリスムなどがある。これらはいずれも動きの特徴から名付けているものである。それぞれの不随意運動の原因は一つではなく、動きも個々の患者によって異なることも多い。このため、単にいずれかの名前を付けるのみではなく、個々の患者の動きの特徴を記録することが大事である。

不随意運動の観察のポイントとしては、どのようなときに出現するか（静止時か動作時か姿勢時か、特定の動作時か、睡眠時にも出現するか、精神的負荷で悪化するか)、どこに見られるか（身体の一部位か全身か、左右差があるか)、どのような動きか(規則性か不規則か周期的か、速い動きかゆっくりした動きか、自分で止められるか)などを診察していく。

次に、一次性か二次性であるか判断する。不随意運動の原因となり得る薬剤の内服、代謝性障害、神経疾患の有無を確認する。それぞれの不随意運動を生じやすい病態があるため、逆に不随意運動が基礎疾患を示すきっかけになることもある。また、動きの特徴を客観的に把握するため、表面筋電図記録、末梢神経刺激による筋反応の記録、中枢神経の過興奮をはあくするために脳波、感覚神経誘発電位、H波、経頭蓋磁気刺激を用いた神経生理検査も診断のために有用である。

不随意運動の治療は、二次性のものは原因への対応となる。不随意運動の発症機序はまだ充分解明されていないが、ミオクローヌスでは特定の部位の神経活動の過興奮が関与していると考えられるため、抗てんかん薬やベンゾジアゼピン系製剤が用いられることが多く、基底核の調節障害が関与していると考えられるジストニアや舞踏様運動では、抗コリン、ドパミン作動薬、抗ドパミン製剤などが用いられる。

本レクチャーでは、不随意運動の診察の手順、それぞれの不随意運動の特徴や検査法など紹介したい。

**【略歴】**

1990: Graduated from Medical Course, School of Medicine, Yokohama City University
1990-1992: Junior Resident in Medicine of Toranomon Hospital
1992-1999: Clinical Fellow of the University of Tokyo Hospital
1995-1999: PhD course, Graduate School of Medicine, the University of Tokyo
2001-2003: Research Fellow of the University of Toronto, Toronto Western Hospital
2003-2014: Assistant Professor, Department of Neurology, the University of Tokyo
2014-2017: Associate Professor, Department of Neurology, School of Medicine, Kitasato University
2017-present: Professor of Division of Neurology, Department of Brain and Neurosciences, Faculty of Medicine, Tottori University

5月30日 (木) 15：30 ～ 16：30 第03会場(Bブロック 7F ホールB7 (2))

座長：磯部　紀子　九州大学大学院医学研究院神経内科学



LM-05-1

# 妊娠・出産と免疫性神経疾患

清水　優子

東京女子医科大学 医療安全科・脳神経内科兼務

中枢神経系の代表的な自己免疫性疾患である多発性硬化症（multiple sclerosis: MS)、視神経脊髄炎スペクトラム障害（neuromyelitis optica spectrum disorder: NMOSD)、重症筋無力症（myasthenia gravis: MG）はいずれも女性に多く罹患し、妊娠可能な世代に重なるため、常に妊娠を念頭に置き、妊婦・授乳への影響考慮し治療薬を選択しなければならない。とくにMS合併妊娠に関する関心とニーズは高く、海外でもガイドラインが複数報告されている。本邦においてMS、NMOSD、MGともにモノクロ―ナル抗体など生物学的製剤が次々に保険適用となった。従って、上記3疾患のプレコンコンセプション、妊娠・出産のマネージメントは新たな時代に突入し、情報が刷新されている。

MS合併妊娠は、疾患修飾薬（disease modifying drug: DMD）普及によりDMD普及前と比較すると、妊娠出産にともない30％の患者が再発していたがそれが14％に低下し、しかも出産後早期の年間再発率も半減した。海外ではDMD暴露妊産婦に関する複数のレジストリーが発表されている。

NMOSD合併妊娠では、MSと異なり妊娠に伴うTh2へのシフトにより液性免疫が活性化するため、妊娠中にAQP4抗体産生が亢進し、疾患活動性が高くなり、出産後早期は再発リスクになる。しかし、最適な治療により疾患活動性を安定化すれば母子ともに良好な転機となる。NMOSD合併妊娠では流産や妊娠高血圧症候群のリスクが報告されていたが、最近のコホート研究では、一般対照群と比較してこれらのリスクは高くなかった。

MG合併妊娠では、MuSK抗体陽性患者の妊娠・出産では、球麻痺症状の管理が非常に重要である。MuSK抗体陽性患者はAchR抗体陽性患者よりも妊娠中に悪化する可能性が高く、MuSK抗体陽性の母親から生まれた児のTNMG発生にも十分留意しなくてはならない。

MS, NMOSD, MGともにモノクロ―ナル抗体の母胎への影響が注目されている。モノクロ―ナル抗体は免疫グロブリンであることから胎盤移行は妊娠第１三半期後から始まる。妊娠22週以降胎児への移行は急激に増加し、妊娠満期には母胎循環の値と同等、もしくは超える場合もあるIgG1はIgGのうち最も胎盤を通過しやすく、移行性の高さはIgG1＞IgG3, IgG4＞IgG2である。従ってモノクローナル抗体を妊娠中に投与する場合、胎盤移行性を考慮しなくてはならない。

本レクチャーではMS,NMOSD、MG合併妊娠の日常臨床に役立つ最新情報を紹介したい。

**【略歴】**

1987年3月　東京女子医科大学医学部卒業
1987年5月　同　神経内科学教室入局(研修医)
1991年6月　同　助手
1992年2月～1993年12月
　Department of Rheumatology and Allergy-Clinical Immunology, Cornell University Medical College、Research fellow
1994年3月　医学博士学位取得(東京女子医科大学)
2004年5月　同　　准講師
2005年5月～2007年4月　東京都板橋区板橋中央総合病院　神経内科部長
2007年8月　東京女子医科大学　神経内科　講師
2012年5月　同　准教授
2013年4月～上智大学大学院外国語学科研究科言語学専攻非常勤講師　兼務
2018年8月　東京女子医科大学　脳神経内科　特命担当教授
2022年9月　同　医療安全科・脳神経内科兼務　教授　現在にいたる

日本神経学会(関東甲信越)代議員
母性神経学セクション・リーダ、セクション総括委員会アドバイザー
2014年～日本神経学会　MS・NMOSD診療ガイドライン委員
日本神経免疫学会　理事
日本神経治療学会　評議員
日本頭痛学会　評議員
日本母性内科学会　幹事

## レクチャーマラソン 06

Jp

5月30日 (木) 16：30 ～ 17：30　　第03会場(Bブロック 7F ホールB7 (2))

座長：五十嵐久佳　富士通クリニック内科（頭痛外来）

### LM-06-1

# 頭痛診療の最新情報

**團野　大介**

社会医療法人寿会富永病院 頭痛センター

わが国の頭痛医療は、1988年に国際頭痛分類が公表され、2001年にトリプタン、2021年にGCGP関連抗体薬が上市されることで大きく発展しました。GCGP関連抗体薬は、三叉神経血管説において重要な役割を果たしているCGRPに直接結合して、その活性を阻害する薬剤で従来の片頭痛治療とは異なるメカニズムで効果を発揮する点でインパクトを与えています。また､その有効性と安全性の高さから､社会の頭痛治療に対する関心を高めました。さらに、2022年には片頭痛特異的急性期治療薬であるラスミディタンが上市され、これまで頭痛医療にそれほど関心のなかった医師が新たに頭痛診療を始めるケースも増加しています。薬剤治療においては今後、静注CGRP関連抗体薬や経口投与が可能なCGRP受容体拮抗薬としてゲパント製剤の登場も期待されています。

これらの新規薬物療法以外に注目を集めている頭痛治療としてニューロモデュレーションによるデバイス治療や認知行動療法を含めた集学的治療があり、そのエビデンスも徐々に集積しつつあります。

本講演では、これらの新規頭痛診療の臨床試験データ、リアルワールドデータ、新たに生じた課題、最新の話題などを含めて、演者自身の臨床経験のなかでの気づきやTipsも含めて述べたいと思います。

**【略歴】**

平成 9年3月　奈良県立医科大学医学部卒業
平成21年4月　兵庫医科大学病院内科学総合診療科講師(立花久大教授)
平成24年4月～26年６月
　Institute of Neurology, University College London, UK (Queen square)
　Headache Group (Prof. Matharu MS) 片麻痺性片頭痛の臨床症状についての検討
平成27年1月　兵庫医科大学脳神経内科講師
平成29年5月　Taipei Veterans General Hospital Headache Team (Prof. Wang SJ) 短期研修
平成30年4月　富永病院　神経内科・頭痛センター (竹島多賀夫先生)
平成30年9月　富永病院　神経内科・頭痛センター 副センター長
日本頭痛学会　代議員、専門医、指導医
日本頭痛学会　国際関係担当委員会，国際頭痛分類委員会，ガイドライン委員会、広報委員会、頭痛医療統合推進委員会（JPAC担当）副委員長、頭痛研究推進小委員会委員会
国際頭痛学会　IHS-GPAC実行委員

LM-07-1

# 遺伝性神経筋疾患 overview

青木　正志
東北大学大学院医学系研究科 神経内科学

多くの遺伝性神経筋疾患の中で、特に筋萎縮性側索硬化症（amyotrophic lateral sclerosis: ALS）および遠位型ミオパチーに関する最近の病態解明および治療法の開発について取り上げたい。

ALSは主に中年期以降に発症し、上位および下位運動ニューロンに選択的かつ系統的な障害をきたす神経変性疾患である。昨年5月に約10年ぶりとなる日本神経学会監修の診療ガイドラインが改訂された。その中に記載されている予後を改善するエビデンスが確立した治療法（疾患修飾療法）はリルゾールとエダラボンの2つだけである。ALS発症者の約5％は家族性で発症がみられ、家族性ALSとよばれる。ほとんどが常染色体顕性（優性）遺伝形式をとる。1993年に家族性ALSにおいてその一部の原因遺伝子がSOD1であることが明らかになった。昨年米国においてはSOD1遺伝子変異に伴う家族性ALSに対するトフェルセンが迅速承認された。SOD1の他にも、原因遺伝子として、TAR DNA-binding protein（TDP-43), optineurinおよびFUS遺伝子などが報告された。TDP-43 とFUSはいずれもDNAおよびRNA代謝に関わり、構造・機能共に相同性が高く、ALS病態における共通したメカニズムが想定されている。

遠位型ミオパチーは筋疾患であるにも関わらず、遠位筋が主体に侵される遺伝性筋疾患の総称である。わが国では「縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー」、「三好型ミオパチー」、「眼咽頭遠位型ミオパチー」の３つが代表的な遠位型ミオパチーとして知られており、いずれもわが国が中心となり、疾患概念の確立や病態解明が行われてきた。縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー（GNEミオパチー）は、10歳代後半から30歳代にかけて発症し、わが国の患者数は300-400名程度と推定されている。原因遺伝子がシアル酸代謝に関わること、非臨床試験でシアル酸補充療法の有効性が示されたことを受け、東北大学病院は世界に先駆けてアセノイラミン酸（代表的なシアル酸）の医師主導第Ⅰ相試験を実施した。その後は海外企業が先行して実施した第Ⅱ相試験において有効性が示唆され、海外第Ⅲ相試験の試験計画と同様な計画にて国内5施設でアセノイラミン酸徐放錠の第Ⅱ/Ⅲ相試験を実施した。さらに承認に向けた国内での追加試験も終了しており、承認に向けた手続きを進めている。

**【略歴】**

平成　2年3月　東北大学医学部卒業
　同　　4月　東北大学医学部神経内科へ入局
平成　6年3月　東北大学大学院医学研究科卒業
平成　8年4月　米国ボストンのハーバード大学マサチューセッツ総合病院神経内科（Prof. Robert Brown）へ留学
平成１０年９月　東北大学医学部附属病院神経内科助手
平成１９年６月　東北大学病院講師
平成２３年２月　東北大学大学院医学系研究科神経内科教授
平成２４年４月　東北大学病院臨床研究推進センター 副センター長
令和　5年4月　東北大学病院臨床研究推進センター長

5月31日（金）10：45 ～ 11：45　　第03会場(Bブロック 7F ホールB7 (2))

座長：村上　秀友　昭和大学医学部内科学講座脳神経内科学部門



LM-08-1

# 高次脳機能障害の診かた

**河村　　満**
奥沢病院 脳神経内科

・神経症候は患者の病歴（すなわち症状）と他覚的な神経徴候とを介して医師と患者が接する媒介と言い換えることができる。また、「神経症候学」はそれらの情報を整理整頓し学にまで高めた学問領域で、単なる診察法とは異なる。高次脳機能障害の症候診断は特殊技能ではなく、「神経症候学」の続きであるという心構えが必要である。さらに、できれば、丁寧に病歴を聴き、それを脳科学の視点から解釈する必要がある。
・いかに患者の内観を正確に聞き出すか、そしていかに徴候をとるかは案外簡単な場合もあるが、実際にはとても難しいことが多い。すなわち、医学的知識を持たない患者にとって、自分の病状を医師に正確に伝えることはしばしば至難の業なのである。また脳神経内科医は神経解剖の知識、つまり脳の局在機能や脳回路の知識を生かして病歴を咀嚼する必要があり、神経診察の結果を今まで診てきた他の患者との比較をしながら、脳科学の頭で情報をまとめ、整理する必要がある。これも容易なことではない。このレクチャーでは、これらの難しい点をできればわかりやすく説明したいと思う。**1)所見の取り方**：病歴聴取の段階で、内観を客観的に捉える必要がある。さらに、適切な評価法（試験と検査）の種類を知っておく必要がある。**2) 神経解剖学**：神経学の基礎は解剖学にあるが、主として大脳症候である高次脳機能障害を診る場合に特に重要なポイントになるのはBrodmann領野を知り、連合野概念の理解していることである。**3)脳画像・病理**：神経解剖学を知り、さらにMRI・脳血流SPECTなどの脳画像を理解する。特に、脳溝と脳回の同定方法に習熟する必要がある。神経病理学的知識として必要な知識、具体的にはALS-D・Marchiafaba-Bignami病の病態などを示したい。**5）臨床神経心理症候学の実際**：高次機能障害症例の症候診断のポイントを、DVD映像をいくつか呈示してレクチャーする。
・これらから取り出した神経症候を、神経解剖学の知識つまり脳の局在機能や脳回路の知識を生かして咀嚼し、さらに、今まで診てきた他の患者と比較し、脳科学の知見に照らすことによって、患者に起こっている現象の説明を試みる。これらは容易なことではない。しかし、これが面白い。

**【略歴】**

1977年（昭和52年）　横浜市立大学医学部卒業
1978年（昭和53年）　千葉大学神経内科開設時に同科入局
1994年（平成6年1月）　同講師
1994年（平成6年2月）　昭和大学神経内科助教授
2001年（平成13年）　同科教授
2008年（平成20年）　昭和大学病院附属東病院長
2017年（平成29年）　奥沢病院名誉院長
2020年（令和2年）　昭和大学脳神経内科名誉教授

LM-09-1

# Long COVIDの神経筋症状と病態機序

**中嶋　秀人**
日本大学医学部 内科学系神経内科学分野

COVID-19にみられる神経筋症状として嗅覚障害，味覚異常，頭痛，意識障害，筋痛などがあり，脳梗塞，脳炎･脳症，末梢神経障害・Guillain-Barré症候群など神経合併症もみられ，COVID-19重症者では急性脳血管障害，意識障害，骨格筋障害の頻度が増えることが示されている。COVID-19では壊死性脳症や急性散在性脳脊髄炎を含む脳炎・脳症を合併することがあり，para-infectious/post-infectiousの免疫介在性の機序や血管内皮障害や脳血管障害を介した病態が想定されている。一方，急性期から持続するさまざまな罹患後症状がありlong COVID，post-acute sequelae of SARS-CoV-2（PASC）などと呼ばれ，症状は全身症状，呼吸器･循環器症状，神経系など多岐にわたる。神経症状はneuro-PASCとも呼ばれ，記憶障害，集中力低下，ブレインフォグ，認知機能障害，頭痛，嗅覚障害，味覚障害，不眠，抑うつ・不安などがある。COVID-19軽症者やオミクロン株ではlong COVIDの頻度が低下すると報告されたが，記憶障害や集中力低下，認知機能障害などのneuro-PASCは遷延する可能性があり，COVID-19が認知症のリスク因子になる可能性も指摘されている。さらにMRI解析ではオミクロン株感染後でも大脳皮質厚と海馬容積の減少が生じ，抑うつスコアや言語流暢性指標に相関することも報告されている。Long COVIDの神経病態機序として神経炎症，凝固障害と血管内皮機能障害，持続感染や全身性炎症による神経シグナルを介した神経細胞の障害が考えられているが，ウイルスによる持続的な影響がlong COVIDに関与しているという仮説のもと抗ウイルス薬治療の臨床試験が米国で進められている。またトリプトファン吸収低下を一因とするセロトニン欠乏と認知機能障害の関連を示すデータのもとフルボキサミン治療の臨床試験も進行しており，今後のさらなる原因究明と治療法開発が望まれる。

**【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

5月31日（金）16：00 ～ 17：00　　第03会場(Bブロック 7F ホールB7 (2))

座長：鎌田　智幸　武蔵野赤十字病院　脳神経内科



LM-10-1

# 病態からめまいを知ろう

**城倉　健**

横浜市立脳卒中・神経脊椎センター 脳神経内科

末梢性めまいは前庭不均衡（前庭入力の不均衡）に起因するが，実は中枢性めまいも前庭不均衡（中枢前庭経路の不均衡）に起因することが多い．前庭不均衡は眼球偏倚や眼振に反映される．従って，末梢性めまいのみならず中枢性めまいも，Frenzel眼鏡を装着するだけで病態を把握できる．

めまい診療では，まずめまい以外の神経症候の有無により，中枢性めまいと末梢性めまいを鑑別する．しかしながら，めまい以外の神経症候から中枢性めまいと診断しただけでは，めまいの病態は不明のままである．次いでFrenzel眼鏡を装着することで，初めて「めまい」という症状の病態が明らかになる．例えば，側方への眼球偏倚は偏倚した側の外側半規管眼反射の中枢経路の直接障害（偏倚側延髄病変）ないし偏倚と反対側の外側半規管眼反射中枢経路の脱抑制（反対側小脳病変），回旋方向への眼球偏倚は偏倚した側の前・後半規管眼反射中枢経路の交差前での障害（偏倚側延髄病変）ないし反対側の前・後半規管眼反射中枢経路の交差後での障害（反対側中脳橋病変），上方への眼球偏倚は両側の後半規管眼反射中枢経路の直接障害（橋病変）ないし前半規管眼反射中枢経路の脱抑制（小脳病変），そして下方への眼球偏倚は両側の前半規管眼反射中枢経路の直接障害（中脳病変）ないしその過抑制（延髄病変）を示している．

一方，めまい以外の神経症候を伴わない末梢性めまいも，Frenzel眼鏡装着下での眼球偏倚や眼振が病態を反映する．例えば良性発作性頭位めまい症であれば，耳石が迷入した半規管の半規管眼反射による眼球偏倚（眼振）が，その半規管平面に沿って頭部を動かすことで誘発される．良性発作性頭位めまい症以外の末梢前庭障害では，全ての半規管眼反射の直接障害による患側への眼球偏倚（および健側向き眼振）が観察される．

これまでめまいは，主としてめまい以外の症候（他の神経脱落症状や蝸牛症状）から鑑別診断が進められてきた．しかしながら，こうした傍証のみに頼る鑑別診断では，肝心のめまい自体の病態がわからないために，かえって苦手意識が生まれてしまう．本レクチャーを機に，Frenzel眼鏡によりめまい自体の病態を把握する習慣をつけ，めまいの苦手意識を払拭していただければ幸いである．

**【略歴】**

1990年　横浜市立大学医学部卒業
1992年　横浜市立大学　神経内科
1994年　松戸市立福祉医療センター東松戸病院　神経内科
1996年　横浜市立大学附属浦舟病院　神経内科
2000年　横浜市立大学附属市民総合医療センター　神経内科
2002年　平塚共済病院　神経内科部長
2005年　同，脳卒中センター長兼任
2014年　横浜市立脳卒中・神経脊椎センター　副病院長，脳神経内科部長
　　現在に至る

【専門分野】
めまい平衡医学
眼球運動の神経学
脳卒中の症候学

【著書】
めまい診療シンプルアプローチ．医学書院, 2013年

6月1日（土）9：45 ～ 10：45 第03会場(Bブロック 7F ホールB7 (2))

座長：北川　一夫　東京女子医科大学脳神経内科

LM-11-1

# 脳梗塞急性期治療の最前線

**平野　照之**
杏林大学医学部 脳卒中医学教室

【急性期再開通療法】脳梗塞の急性期における最優先事項は、脳血流を正常な脳機能を維持するのに必要なレベルまでできるだけ早く回復させることである。rt-PA静注療法も血栓回収療法（MT）も、そのためのグレードAの治療法としてガイドラインで推奨されている。近年ではMTの適応が拡大され、late time window（6時間以上）、後方循環の閉塞、ラージコア症例などが含まれるようになった。一方，DWI-FLAIRミスマッチがあれば発症時間不明例にもrt-PA静注療法が適応となる。大血管閉塞（LVO）の再開通率には差が大きいが、MT適応例にrt-PAは投与すべきである。今後はMT有効再開通後のrt-PA局所投与やrt-PAの製剤改良（tenecteplase）が検討されている。【非心原性脳梗塞】急性期には強化抗血栓療法が選択される。アスピリンとクロピドグレル（初日負荷）による抗血小板薬二剤併用療法（dual antiplatelet therapy, DAPT）に加えて、アテローム血栓性脳梗塞ではアルガトロバンによるdual pathway inhibition（DPI）が行われる。DAPTは一般に1ヵ月が限度であるが、シロスタゾールを基本薬とする長期DAPTが高リスク患者で有用であることが証明されている。CYP2C19遺伝子多型の影響を受けないプラスグレルが使用可能となり、今後は新規抗XIa阻害薬によるDPIの臨床応用も期待されている。【心原性脳塞栓症】非弁膜症性心房細動（NVAF）患者に対しては、急性期から直接阻害型経口抗凝固薬（DOAC）による再発予防を開始する。「1-2-3-4ルール」は重症度に応じた投与開始時期の目安である。

**【略歴】**

【経歴】1998年 熊本大学医学部卒業，同第一内科入局，1992年 国立循環器病センター レジデント，1996年 豪州メルボルン大学National Stroke Research Institute，1999年 熊本大学神経内科，2012年 大分大学准教授 第三内科/神経内科，2014年 杏林大学教授 脳卒中医学教室，2015年 同付属属病院脳卒中センター長(併任)，2021年 同副院長(併任)
【学会活動】日本脳卒中学会（理事/指導医），日本神経治療学会（理事），日本神経学会（代議員/指導医），日本栓子検出と治療学会（理事），日本心血管脳卒中学会（幹事），World Stroke Organization（理事），Asia Pacific Stroke Organization（執行役員, CME chair），American Stroke Association，European Stroke Organization
【賞罰】1995年日本心臓財団「草野賞」

6月1日（土）10：45 ～ 11：45　　第03会場(Bブロック 7F ホールB7 (2))

座長：永井　義隆　近畿大学医学部脳神経内科



LM-12-1

# 運動失調症の診かた

石川　欽也[1,2]

[1] 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 ゲノム健康医療学分野、[2] 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（脳神経内科）

運動失調症を現す疾患は血管障害、感染症、免疫介在性疾患、腫瘍性疾患、中毒、代謝性疾患、奇形、変性疾患など多彩であることが知られ、さらに、毎年のように新しく運動失調症を主徴とする疾患がその原因と共に解明されているため、アップデートが常に必要な疾患群である。また、運動失調症の症候自体は決して複雑ではないが、急性、亜急性、慢性などといった疾患の病期などを把握したうえで患者の運動失調症を捉える必要がある。

本レクチャーでは、運動失調症の診かたと題して、重要な症候や近年知られるようになった疾患を紹介し、日頃の日常臨床にすぐに役立つような内容を述べたいと考えている。

**【略歴】**

1989年　筑波大学医学専門学群卒業
1996年　筑波大学大学院医学研究科博士課程卒業（庄司進一教授、水澤英洋助教授）
1999年　東京医科歯科大学神経内科・助手（水澤英洋教授）
2003年　同　講師
2015年　東京医科歯科大学医学部附属病院　長寿・健康人生推進センター・教授
2018年　東京医科歯科大学大学院ゲノム健康医療学分野・教授（併任）

# International Education Course

# Glamping with PD experts across the world

Chairs：Tetsuya Maeda
Neurology & Gerontology, IMU, Japan
Taku Hatano
Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine, Japan

≪Objective≫
Parkinson's disease is the most frequent neurodegenerative movement disorder. Typical symptoms such as tremor, rigidity, and bradykinesia interfere with activities of daily living. On the other hand, Parkinson's disease shows the non-motor symptoms, which are cognitive dysfunction, mood disorder, autonomic dysfunction, and sleep disorder and interfere with quality of life. Dopamine replacement therapy is the standard concept of pharmatheuticals. Oral formulations have been used for more than 50 years, and recent improvements in formulation technology have led to the development of dosage forms based on the CDS concept. On the other hand, the development of disease-modifying therapies is still in its infancy and remains a challenge for the future. In this course, four Parkinson's disease experts will update us on the global trends in these issues.

## IE-01-1 Motor Faces of Parkinson's disease

○ Ai Huey Tan
Division of Neurology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, University of Malaya, Malaysia

Parkinson's disease (PD) is characterized by cardinal motor features including bradykinesia, tremor, rigidity, and postural instability. The pattern of motor onset and progression, response to treatments, as well as presence/absence of other neurological signs are important diagnostic clues. The heterogeneity of PD (e.g., differences in the clinical phenotypes at presentation and during the disease course) continues to be a conundrum in our field. Recent advancements in genetics, fluid and imaging biomarkers have contributed significantly to facilitating the diagnosis of PD, leading to improved patient stratification for treatment, research, and clinical trials. This lecture will discuss the updated clinical diagnostic criteria for PD and heterogeneity of its motor features with video case examples, and incorporate lessons learned from recent research discoveries in the diagnosis and prognostication of PD.

【Curriculum Vitae】

Dr. Ai Huey Tan is an Associate Professor and Consultant Neurologist at the University of Malaya, with a subspecialisation in Parkinson's disease and Movement Disorders. She was conferred a fellowship from the Royal College of Physicians, Edinburgh in 2019. Besides pursuing a doctoral degree in exploring the role of gut infection and microbiome in Parkinson's disease, her research interests include genetics and biomarker discoveries, characterization of rare movement disorders as well as the geriatric and care perspectives in neurodegenerative diseases.

Dr Tan has served in the Malaysian Movement Disorder Council since 2013 (currently as the Honorary Secretary) and helped co-authored the National Consensus Guidelines for the treatment of Parkinson's disease. In 2018, she was elected as the first female President of the Malaysian Society of Neurosciences, the professional body that represents Malaysian clinicians and scientists in the neurology/neuroscience field. She was also the Past Treasurer of the ASEAN Neurological Association (ASNA). At the International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS), she currently chairs the Communications Oversight Committee, and serves as a member of the Asian-Oceanian Section Executive Committee and the Evidence-Based Medicine Committee. She is the current Section Editor for the Parkinsonism and Related Disorders Journal.

## IE-01-2 NonMotor Face of Parkinson Disease

○ Priya Jagota
Chulalongkorn Centre of Excellence for Parkinson's Disease and Related Disorders, Thailand

Parkinson's disease has many faces. It can be considered a rather complex syndrome than a simple disorder. Apart from the motor symptoms that are present and essential to making the diagnosis, many non-motor symptoms can be seen. These symptoms encompass almost the entire body system and can be a major source of disability. They include - neuropsychiatric symptoms: depression, anxiety, apathy, psychosis, impulse control disorders, mild cognitive impairment, and dementia; autonomic dysfunction: drooling, orthostatic hypotension, urinary dysfunction, erectile dysfunction, gastrointestinal dysfunction, excessive sweating; sleep-related disorders: insomnia, fragmented sleep, rapid eye movement sleep behavior disorder, excessive daytime sleepiness; disorders related to other systems, such as skin disorders, pain, fatigue, anosmia/hyposmia, gustatory dysfunction, ophthalmologic dysfunction and dental and oral disorders. It is important to address these issues by actively seeking them as many of these symptoms can be effectively managed, either pharmacologically, non-pharmacologically, or both.

**【Curriculum Vitae】**

Dr. Priya Jagota is currently a consultant movement disorders neurologist at the Chulalongkorn Center of Excellence for Parkinson's Disease & Related Disorders, Chulalongkorn University Hospital, Bangkok, Thailand. Apart from attending the regular clinic, she runs the movement disorders neuropsychiatry clinic which sees PD patients with severe neuropsychiatric issues along with a geriatric psychiatrist.

She is also working closely with the Parkinson's Disease Patients Support Group to bring awareness to the public about Parkinson's Disease and improve patients' quality of life and care through various projects and activities. She is an advocate for the caregivers of PD and other disorders as well.

She is the Past Chair of the Movement Disorders in Asia Task Force of the International Parkinson and Movement Disorders Society - Asian and Oceanian Section or MDS-AOS. Currently, she chairs Tending the Underserved Ad Hoc Committee of the MDS-AOS. She is also a current member of the Movement Disorders in Asia Study Group, MDS Rating Scales Translation Committee, and MDS Curriculum Development Sub-Committee. In the past, she has served as an Executive Committee member of the MDS-AOS, served in the Education Committee of the MDS-AOS, and the MDS Web Based Learning Committee.

## IE-01-3 Looking to the future: disease-modifying therapies for Parkinson's disease

○ Lorraine V. Kalia
University of Toronto, Canada

Developing disease-modifying therapies for neurological disorders is a major goal in modern neurology. While significant advances have been made in some areas of neurology, the management of Parkinson's disease still lacks such treatment options, relying instead on decades-old pharmacological and surgical approaches for amelioration of symptoms. The objective of this talk is to provide an overview of potential disease-modifying therapies currently in clinical trials for Parkinson's disease. Emerging targets and therapeutic strategies will be discussed with a focus on what can be expected in the near future in clinical practice.

**【Curriculum Vitae】**

Dr. Lorraine Kalia is a clinician-scientist at the University of Toronto in Toronto, Canada. Her clinical practice and research program focus on Parkinson's disease and related neurodegenerative disorders. She received her initial training in the MD/PhD program and the adult neurology residency program at the University of Toronto. She conducted a postdoctoral research fellowship at Massachusetts General Hospital and then a movement disorders fellowship at Toronto Western Hospital. Currently, she is an associate professor in the Division of Neurology at the University of Toronto and a senior scientist in the Krembil Research Institute at University Health Network. She is also a staff neurologist in the Movement Disorders Clinic at Toronto Western Hospital. She holds the Wolfond-Krembil Chair in Parkinson's Disease Research and leads a research program aimed at understanding the key molecular mechanisms responsible for neurodegeneration to identify much needed disease-modifying therapies for Parkinson's disease.

## IE-01-4 DRT Approach in PD

○ Shen-Yang Lim
University of Malaya, Malaysia

**Lecture title: "DRT" Approach in PD**

I have interpreted this lecture topic, in the context of the other lecture titles for this session, as "Symptomatic Treatments for Motor Symptoms of PD".

Although treatment of PD motor symptoms is primarily based on dopamine replacement, other medications with primarily non-dopaminergic mechanism (s) of action will also be discussed.

I will start by providing some principles of treatment of motor symptoms in PD.

The talk will cover evidence-based medication treatment strategies for "early stage" PD (including the debate about levodopa sparing), and later the treatment of motor response complications, with an emphasis on newly available agents (opicapone, safinamide, dopaminergic infusions, etc.).

There will also be some discussion of "adjunctive" treatments to treat specific motor symptoms.

### 【Curriculum Vitae】

Dr. Lim is a Neurologist and Professor at the University of Malaya, Kuala Lumpur, Malaysia, where he runs a busy clinical practice specializing in Parkinson's and related disorders. Dr. Lim has also published extensively in these areas, in major scientific journals.

He has been an active member of the International Parkinson & Movement Disorder Society (MDS), being closely involved in multiple task forces and committees. He is currently Chair of the MDS Asian-Oceanian Section (AOS).

Dr. Lim's main research interests are in the following areas: (i) PD (particularly genetics and genotype-phenotype correlations; evidence-based medicine/clinical trials; non-motor features including gastrointestinal aspects; comorbidities; patient-centred care; and rating scales/disease staging); (ii) Parkinson-plus syndromes and other miscellaneous/"orphan" movement disorders, including progressive supranuclear palsy (PSP).

Weblink: https://umexpert.um.edu.my/limshenyang.html

## JNNP: Improving Outcomes in Patients with Neurological Disorders

Chairs：William J. Powers
Department of Neurology, Duke University School of Medicine, USA
Karen L. Furie
Warren Alpert Medical School of Brown University, USA

≪Objective≫
In this symposium, chief editor, Professor Karen L Furie and 5 deputy editors of Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry (JNNP) will talk about recent topics of neurological disorders focusing on their treatments. This provides a good chance to meet world-wide famous doctors in several fields of neurology.

### IE-02-1 Recent therapeutic Advances in Neuromuscular Diseases

○ Aisling S. Carr[1,2]
[1] Centre for neuromuscular diseases, National Hospital for Neurology and Neurosurgery, UK, [2] Department of Neuromuscular diseases, Institute of Neurology UCL, UK

There has been a huge expansion over recent years in therapeutic options within the field of neuromuscular diseases, both inherited and acquired. The impact of gene therapy on survival and function in spinal muscular atrophy and transthyretin hereditary amyloidosis has been impressive and revolutionary to patients with these rare conditions. However, in slowly progressive neuromuscular disorders, such as CMT, or relapsing remitting inflammatory disease the measurement of improvement, or proof of efficacy, can be challenging. The lack of reliable, disease-specific, sensitive and functionally meaningful biomarkers or outcome measures has caused difficulty in delivery of new drugs to clinical practice.

I will discuss the molecular basis for some novel therapeutics in neuromuscular diseases, including gene editing in transthyretin amyloidosis, complement inhibition in myasthenia gravis and neonatal Fc receptor inhibitors in CIDP. I will explore the importance of biomarker development and clinimetric validation of disease specific clinical outcome measures. And considering the methodological challenges in randomised control trial design in these rare diseases I will explore some options which may help us overcome the issues which delay and limit availability of new and effective medications in this field.

【Curriculum Vitae】
・Consultant Neurologist
・Chair Neuromuscular Advisory Group ABN
・Associate Editor Neuromuscular Disease, JNNP
Research: Inflammatory neuropathies, biomarker development, neurological toxicity related to immune therapies
Research:
-Dr Carr was appointed as a consultant neurologist in the centre for Neuromuscular diseases, NHNN in 2016. She completed undergraduate medical education in Trinity College Dublin and Université François Rabelais, France (honors). With post-graduate training in medicine and Neurology in the Northern Ireland deanery. Her subspeciality expertise in neuromuscular diseases was developed through a Masters in myologie, Universite de Pierre et Marie Curie Paris, PhD in myasthenia epidemiology between Queen's university Belfast and Oxford and a clinical fellowship in Peripheral Nerve in the National Hospital for Neurology and Neurosurgery, London. She is a full time clinical neurologist with a subspecialty interest in inflammatory peripheral nerve and runs a pan-London immune checkpoint inhibitor neurotoxicity service and is the neurologist on the national HLH MST run through UCLH. Her particular clinical research interest is inflammatory neuropathy, biomarker development and understanding the toxicities of immune therapies. She is UCLH PI for ADHERE (phase 2/3 randomised control trial of efgartigimod in CIDP) and UK CI/ UCLH PI for ARDA (phase 2/3 randomised control trial for C2 complement inhibitor in MMN).

## IE-02-2 Novel Treatments for Alzheimer's Disease

○ Elizabeth Coulthard
University of Bristol, UK

After two decades without new treatments, Alzheimer's therapeutics are beginning to advance. Clinical trials of amyloid-targeting monoclonal antibodies, lecanemab and donanemab, have been positive leading to assessment by regulatory authorities and funding bodies around the world. Phase 3 trials of agents targeting accumulation of tau protein, neuroinflammation and multiple other disease pathways are underway. Alongside this, a brain health clinical approach has emerged with the aim of delaying dementia onset through lifestyle adaptation such as increasing physical activity - but often evidence for such interventions is limited. We will discuss the complexities of treating Alzheimer's including how to assess meaningful clinical benefit of an intervention, and the need to treat people at an early stage. We will focus on the need for Alzheimer biomarker testing to characterise each patient's individual pathological profile and offer personalised therapy.

**【Curriculum Vitae】**

Liz Coulthard is professor of cognitive neurology at the University of Bristol. Her preclinical study was at the University of Oxford, she trained clinically in London, Newcastle and Bristol and her PhD was completed at University College London. She leads the multidisciplinary ReMemBR research group (Research into Memory, the Brain and Dementia) and runs a cognitive disorders clinic where she routinely uses early diagnostic biomarkers for Alzheimer's and other dementias. She investigates sleep, long-term memory and blood biomarkers in Alzheimer's Disease and Lewy body diseases, with a view to developing interventions for sleep to help prevent decline and improve quality of life in prodromal and established dementia. She also leads a site delivery team for the phase II/III pharmaceutical trials of disease-modifying therapies. She sits on the editorial board of the Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, as well as the Medical Research Council and Association of British Neurologists doctoral fellowship panels.

## IE-02-3 The changing landscape of global MS epidemiology

○ Bruce V. Taylor
Menzies Institute for Medical Research, University of Tasmania, Australia

MS is a complex neurodegenerative and inflammatory condition for which there is currently no cure. Therefore, prevention remains one of the principal mechanisms by which those at high risk of developing MS can be protected from developing disease. Understanding how MS is distributed around the globe and how risk factors increase risk is an important field of MS research. Recent work has strongly implicated EBV infection, adolescent obesity, smoking, changes in parity and latitude as important risk factors for MS. Additionally in nearly every region where MS prevalence and incidence have been measured the rates of both prevalence and incidence are increasing significantly.
Some of this increasing incidence and prevalence is due to changes in population structure, (ageing of the population) decreasing MS mortality and earlier diagnosis. However, the majority of the increase likely reflects increasing impacts of environmental risk factors with time. This talk will discuss the known risk factors and potential mechanisms by which they can be modified to decrease population level MS risk. Including the role of EBV vaccination and modifiable environmental risk factors such as sunlight exposure obesity and smoking.

**【Curriculum Vitae】**

Professor Taylor is a clinician researcher with more than 25 years experience in MS research. His principal areas of research interest are in delineating the environmental and genetic factors associated with MS onset and progression. This includes the development and implementation of some of the longest and most complete MS cohort studies undertaken. He has published more than 400 papers with a H index of 75 and more than 31000 citations. He has received more than $A30 million in competitive research funding. He has supervised 20 PhD students to completion and currently supervises 9 PhD students and 7 post doctoral fellows. He is the academic lead of the MS Research Flagship at the Menzies Institute for Medical Research University of Tasmania which comprises more than 80 researchers and associates. He holds a prestigious Australian National Health & Medical Research Council leadership fellowship, in 2022 was awarded an MS Australia 50th Anniversary medal for services to MS research and was elected as a fellow of the Australian Academy of Health and Medical Sciences in 2022. He currently serves as associate editor for demyelinating disease of the Journal of Neurology Neurosurgery & Psychiatry.

## IE-02-4 What's New in Surgical Interventions for Epilepsy?

○ Sofia Eriksson
Institute of Neurology, University College London & National Hospital for Neurology and Neurosurgery, UK

Epilepsy is one of the most common neurological disorders with a point prevalence of 0.4-1%. The main treatment is antiseizure medication and with appropriate treatment, around 70% of patients become seizure-free. However, this means that up one-third of patients continue to have seizures despite medical treatment. For those who have refractory focal epilepsy, surgical intervention can be an effective treatment option.

Until recently, resection of the part of the brain in which seizures start or disconnection procedure such as hemispherotomy or corpus callosotomy to prevent the spread of seizure activity were the only surgical treatment options. However, lately, less invasive techniques for lesioning the seizure onset zone, rather than removing the tissue using open surgery, have been introduced. These include thermocoagulation but in particular MR-guided laser interstitial thermal therapy (MRgLITT). Using such techniques can reduce complications and morbidity during and following the procedure.

In addition to the Vagus nerve stimulator (VNS) that has been available for many years as a palliative intervention to reduce frequency and severity of the epileptic seizure, other neuro-modulation techniques such as responsive neurostimulation (RNS) and deep brain stimulation (DBS) are being investigated. RNS utilises intracranial electrodes and is activated by electrocorticography (ECoG) patterns and has been introduced as an alternative for people with medically refractory epilepsy who are not suitable for resective or ablative epilepsy surgery.

This presentation will review these newer surgical treatment options and discuss their place in the treatment pathways for patients with medically refractory epilepsy.

**【Curriculum Vitae】**

Dr Sofia Eriksson is a consultant neurologist and honorary clinical associate Professor at the National Hospital for Neurology and Neurosurgery in London, UK, specialising in epilepsy and neurological sleep disorders. She started her medical career in Göteborg, Sweden, before joining the Department of Clinical and Experimental Epilepsy (DCEE) in London in 1998 as part of her PhD. She was awarded her PhD in 2003 after which she did a post doc in the DCEE.

Her initial research focused on brain malformations and epilepsy and her current research interests focus on the relationship between sleep, sleep disorders and other neurological conditions.

Dr Eriksson is the clinical lead for Epilepsy and Neurological Sleep services at the National Hospital and in her clinical practice she sees, investigates and treats patients with epilepsy ranging from first seizure to medically refractory epilepsy that requires surgical treatment. She also cares for patients with hypersomnolence and paroxysmal nocturnal events (parasomnias).

Having been on the Association of British Neurologists' Council since 2019, she joined the executive committee in 2023 as chair of the quality committee and is also an associate editor for Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry since 2022.

## IE-02-5 Combination antithrombotic regimens for secondary stroke prevention

○ Karen L. Furie
Warren Alpert Medical School of Brown University, USA

Antithrombotic agents are integral therapeutic components of contemporary secondary stroke prevention. Monotherapy aspirin was the traditional default for preventing recurrent non-cardioembolic stroke, but more recently, there is growing evidence to support the use of dual antiplatelet therapy (DAPT) for specific subgroups of cerebrovascular patients. DAPT regimens employ combinations of aspirin, clopidogrel, ticagrelor, and cilostazol. Indications include non-cardioembolic transient ischemic attacks and minor stroke, and intracranial/extracranial atherosclerotic disease. In addition, adjunct therapy with drugs that inhibit FXIa (milvexian, asundexian) are in clinical trials in combination with single antiplatelet therapy (SAPT) and DAPT. Preventing ischemic stroke while minimizing the risk of hemorrhage remains the goal of secondary stroke prevention. Ongoing trials offer the potential for safer novel combinations in the future.

**【Curriculum Vitae】**

Karen Furie, MD, MPH is Chief of Neurology at Rhode Island Hospital, The Miriam Hospital and Bradley Hospital, and serves as Professor and Chair of the Department of Neurology at The Warren Alpert Medical School of Brown University and co-director of the Norman Prince Neurosciences Institute. She was the principal investigator of the NINDS P50 Partners Specialized Program of Translational Research in Acute Stroke (SPOTRIAS) and the American Heart Association supported Harvard Bugher Center for Stroke Prevention and Genetics Research while at MGH. Dr. Furie has been involved in organizing and executing clinical trials dating back to the Trial or Org 10172 in acute stroke (TOAST). She was a co-investigator in the Enlimomab, CAPRIE, WARSS, VISP, WARCEF, MATCH, PRoFESS, and IRIS trials. In addition, Dr. Furie served as Chair of the NSDK and ANIE study sections, co-Chair of NST-1 and on the DSMB's of WASID, SPS3, ARUBA, StrokeNet, CREST-2, and SIREN. Dr. Furie's interest in biomarkers is broad. She has studied vitamins and homocysteine, inflammatory biomarkers, markers of oxidative stress and coagulation, genetics/genomics, and multimodal imaging. Currently, Dr. Furie is a co-PI on the SPIRIT StrokeNet superhub.

## IE-02-6 Getting the neurology back into neurorehabilitation

○ Nick S. Ward
University College London, UK

Stroke is the leading cause of complex adult disability in the world. Recovery from stroke is often incomplete, which leaves many people dependent on others for their care. The improvement of long-term outcomes should, therefore, be a clinical and research priority. However, we are failing in two key areas. Firstly, there is a long history of providing too little rehabilitation training in the belief that no further recovery is possible. I will discuss the current state of upper limb rehabilitation and describe the experiences of the Queen Square Upper Limb Neurorehabilitation Programme. Secondly, based on work in animal models there are perceived opportunities to manipulate post-stroke biological mechanisms to promote recovery. However, this biomedical approach in humans has been hugely disappointing. I will discuss where new opportunities exist and how we ought to approach getting it right. The challenge ahead is to develop a mechanistic understanding of recovery from stroke in humans so that we know who to treat, when, and why.

【Curriculum Vitae】

Nick Ward is a Professor of Clinical Neurology & Neurorehabilitation at UCL Queen Square Institute of Neurology and The National Hospital for Neurology and Neurosurgery, Queen Square. He is lead of the first dedicated upper limb neurorehabilitation programme in the UK and co-lead of the ARM Lab at UCL.
His work seeks to understand the mechanisms of impairment and recovery of movement after stroke so that we might optimise both the dose and type of treatments to improve long-term outcome.
He is Co-editor of the Oxford Textbook of Neurorehabilitation, Deputy Editor of the Journal for Neurology, Neurosurgery and Psychiatry and Associate Editor of Neurorehabilitation and Neural Repair. He is Chair of the International Stroke Rehabilitation and Recovery Alliance Scientific Committee

## Educational session dementia

Chairs : Yoshikazu Ugawa
Department of Human Neurophysiology, Fukushima Medical University, Japan
Atsushi Iwata
Tokyo Metropolitan Institute for Geriatrics and Gerontology, Japan

≪Objective≫
The aim of the program is to provide participants with a wide range of knowledge about dementia care and treatment.

### IE-03-1 Symptoms, signs, diagnosis

○ Elizabeth Coulthard
University of Bristol, UK

Traditionally, dementia diagnoses are made late in the course of the illness and are based on clinical syndrome without pathological confirmation. With the advent of newer therapies targeting amyloid and other pathology, and molecular biomarkers, we now need to identify specific molecular changes of Alzheimer's and other dementias earlier in the course of the illness. Therefore we are combining our clinical skills with biomarkers in clinical practice. Various cognitive and electroencephalographic tests are very promising in terms of early cognitive or behavioural markers of Alzheimer's. Cerebrospinal fluid and amyloid PET are also in routine clinical use in some centres with blood biomarkers in the process of being validated. Diagnostic criteria are being revised for Alzheimer's disease and include molecular confirmation where possible. Other forms of dementia rely more on clinical signs to support diagnosis. We will discuss the evolving state of the art in dementia diagnosis.

【Curriculum Vitae】
Liz Coulthard is professor of cognitive neurology at the University of Bristol. Her preclinical study was at the University of Oxford, she trained clinically in London, Newcastle and Bristol and her PhD was completed at University College London. She leads the multidisciplinary ReMemBR research group (Research into Memory, the Brain and Dementia) and runs a cognitive disorders clinic where she routinely uses early diagnostic biomarkers for Alzheimer's and other dementias. She investigates sleep, long-term memory and blood biomarkers in Alzheimer's Disease and Lewy body diseases, with a view to developing interventions for sleep to help prevent decline and improve quality of life in prodromal and established dementia. She also leads a site delivery team for the phase II/III pharmaceutical trials of disease-modifying therapies. She sits on the editorial board of the Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, as well as the Medical Research Council and Association of British Neurologists doctoral fellowship panels.

## IE-03-2 Utility of noninvasive brain stimulation to understand pathophysiology of Alzheimer's disease

○ Takenobu Murakami

Division of Neurology, Department of Brain and Neurosciences, Faculty of Medicine, Tottori University, Japan

Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disorder and the most prevalent type of dementia. The characteristic pathological findings of AD are extracellular aggregations of amyloid-beta proteins forming senile plaques in parenchyma and neurofibrillary tangles produced by phosphorylated tau. Here I would like to introduce several studies using noninvasive brain stimulation (NBS) technique in AD.

Motor threshold (MT) decreases in mild and moderate stages of AD reflecting cortical hyperexcitability, whereas MT increases in advanced stages of AD, which is explained by cortical atrophy. Short-latency afferent inhibition (SAI), which can evaluate the central cholinergic function, decreases in AD. Some reports showed SAI decrement in mild cognitive impairment (MCI), but others not. The long-term potentiation (LTP)-like plasticity studied with repetitive transcranial magnetic stimulation is impaired in AD and MCI, and its severity correlates with degrees of cognitive decline and tau levels in cerebrospinal fluid (CSF). Recently, we have reported a study examining the LTP-like plasticity in patients with memory disturbances using quadripulse stimulation (QPS). We found that QPS-induced LTP-like plasticity positively correlated with cognitive scores. The degree of LTP-like plasticity negatively correlated with tau levels in CSF and the amount of amyloid positron-emission tomography (PET) accumulation at the precuneus, and correlated positively with the amyloid-beta 42 levels in CSF. In the amyloid PET positive subjects, non-responder rate of QPS was higher than the positive rate of tau in CSF.

NBS could have great potentials for unveiling AD pathophysiology and be a useful neurophysiological biomarker for AD pathology.

### 【Curriculum Vitae】

2021-Present: Assistant Professor, Division of Neurology, Department of Brain and Neurosciences, Faculty of Medicine, Tottori University
2019-2020: Tottori Prefectural Kousei Hospital
2012-2019: Department of Neurology, Faculty of Medicine, Fukushima Medical University
2008-2011: Department of Neurology, J.W. Goethe-University, Germany (Postdoctoral research fellow)
2008: Shimane Prefectural Central Hospital
2005-2008: Department of Neurology, Faculty of Medicine, Tottori University
2004-2008: Graduate School, Tottori University (Ph.D. conferred)
2004-2005: Tottori Prefectural Kousei Hospital
2002-2004: Tottori Prefectural Central Hospital
2002: Department of Neurology, Faculty of Medicine, Tottori University
1996-2002: Faculty of Medicine, Tottori University (M.D. conferred)

## IE-03-3 Structural MRI in Dementia

○ Vincent C.T. Mok

Chinese University of Hong Kong, Hong Kong SAR

Structural MRI forms an integral part in the daily management of dementia. MRI is very sensitive in the detection of cerebrovascular diseases, e.g., lacunes, white matter hyperintensities, micrbleeds, cortical microinfarct), brain tumor, hydrocephalus, which may account for the cognitive impairment. Pattern of atrophy or other imaging features may also suggest types of neurodegenerative cognitive disorders, e.g., frontotemporal lobar degeneration, progressive supranuclear palsy. Measure of atrophy of medial temporal lobe or hippocampus has been commonly used for detection of Alzheimer's disease. In recent years, machine learning technology that captures pattern and severity of brain atrophy also further improves the diagnostic/prognostic accuracy of structural MRI in the evaluation of various neurocognitive disorders. Moreover, with the introduction of anti-amyloid therapeutics, MRI is essential to detect and monitor the pressence of amyloid related imaging abnormalities (ARIA).

### 【Curriculum Vitae】

Professor Mok is a world renowned academic neurologist sub-specializing in dementia, which is a highly prevalent and devastating disease among the rapidly aging societies. He is the first to report the association between cerebral small vessel disease (SVD) and cognitive impairment in Asia and investigated the contribution of amyloid burden in poststroke dementia using in-vivo amyloid PET. He also developed world's first stand-alone artificial intelligence (AI)-aided analysis of retinal fundus photographs for the diagnosis and screening of Alzheimer's disease.

He was awarded the "Higher Education Outstanding Scientific Research Output Award in Natural Sciences (1st Class)" by the Ministry of Education, People's Republic of China, as well as the "Excellent Research Award" and the prestigious "10th Health and Medical Research Fund Anniversary Award - Public Health, Clinical and Health Services" by the Food and Health Bureau of the Hong Kong Special Administrative Region (HKSAR). He was the Chief of Division of Neurology of the Chinese University of Hong Kong (CUHK) from 2016-2022.

He received 7 times Teacher of the Year Award and the Master Teacher Award. The Faculty and University awarded him the most prestigious Faculty Education Award and University Education Award, respectively in 2023.

## IE-03-4 Fluid Biomarkers for dementia diagnosis

○ Atsushi Iwata
Tokyo Metropolitan Institute for Geriatrics and Gerontology, Japan

Dementia, a complex neurological disorder, poses significant challenges in diagnosis and treatment. Recent advancements in fluid biomarkers offer a promising approach to improve the accuracy and timeliness of dementia diagnoses. These biomarkers, found in cerebrospinal fluid (CSF) and blood, include proteins like amyloid-beta, total tau, and phosphorylated tau, which are crucial in identifying Alzheimer's disease and other dementia types.

The sensitivity and specificity of these biomarkers have been enhanced through technological advancements, enabling early detection and differentiation between various forms of dementia. This is particularly important in distinguishing Alzheimer's disease from other neurodegenerative disorders. Fluid biomarkers also play a critical role in monitoring disease progression and evaluating treatment responses, paving the way for more personalized therapeutic strategies.

However, integrating fluid biomarkers into clinical practice faces challenges. These include the need for standardized testing protocols, understanding the implications of biomarker variations across different populations, and addressing ethical concerns related to early diagnosis. Additionally, issues such as cost and accessibility limit their widespread application.

In conclusion, fluid biomarkers represent a significant step forward in the field of dementia care, offering improved diagnostic accuracy and new avenues for treatment. Ongoing research and collaboration are essential to overcome current limitations and fully realize the potential of fluid biomarkers in enhancing patient outcomes in dementia.

### 【Curriculum Vitae】

Current Position
Vice President and Chief of Neurology, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

| | |
|---|---|
| Mar 1993 | Graduated from the University of Tokyo, School of Medicine |
| Mar 2002 | Doctor of Medicine, The University of Tokyo |
| May 2004 | Postdoctoral Fellow, Stanford University |
| Oct. 2010 | "PRESTO" researcher, Japan Science and Technology Agency |
| Apr. 2019 | Associate Professor, Department of Neurology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo |
| Apr 2020 | Director, Department of Neurology, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital |
| Oct. 2023 | Vice President, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital and Institute of Gerontology |

Academic Positions:
Japanese Dementia Society (Director), Japan Dementia Specialist Organization (Director), Japan Neurological Society (Delegate)

Awards:
2012 Japan Neurological Society Award (Academic Research Division)

## IE-03-5 Disease Modifying Treatments for Alzheimer's Disease

○ Christopher Chen
National University of Singapore, Singapore

The neuropathological hallmarks of Alzheimer's Disease (AD) include the deposition of extracellular amyloid plaques composed of highly aggregated, fibrillar 40- to 42-amino-acid beta-amyloid peptides (A$\beta$40 and A$\beta$42), as well as intracellular neurofibrillary tangles (NFTs) consisting of paired-helical filaments of abnormally hyperphosphorylated tau protein. Unfortunately, despite success in animal models, attempts to develop anti-amyloid therapies for patients with AD had previously been disappointing, mainly due to clinical heterogeneity.

A recent important advance has been the development of biomarkers indicative of specific pathophysiological mechanisms in the brain, which are vital, especially in the early disease stage where disease modifying therapies (DMTs) are more likely to be efficacious, in differential diagnoses as well as to enrich recruitment and monitor drug efficacy in DMT trials. Currently, the core biomarkers of brain amyloid deposition are positron emission tomography (PET) imaging with amyloid ligands and reduced cerebrospinal fluid (CSF) A$\beta$42, while biomarkers for NFT include cortical PET with tau ligands as well as increased CSF levels of tau phosphorylated at threonine 181 (P-tau181). These imaging- and CSF-based biomarkers demonstrated high diagnostic performance, and have been pivotal in recent trials for DMT and led to FDA approval for aducanumab in 2021. They have also been utilised in trials for lecanemab, ganterunamab and donanemab.

This lecture will focus on these trials and discuss whether anti-amyloid therapy is an effective and safe DMT in early AD.

### 【Curriculum Vitae】

Dr Chen is a Senior Clinician-Scientist and Senior Consultant Neurologist at the Yong Loo Lin School of Medicine, National University of Singapore, supported by a Singapore Translational Research Investigator Award from the National Medical Research Council of Singapore.

He trained at Cambridge, Oxford and the Institute of Neurology, London. His major research and clinical interests are in blood biomarkers, neuroimaging and treatment of stroke and dementia. He has published over 500 peer-reviewed papers, leads studies on the treatment and prevention of stroke and dementia, and is a member of trial steering and safety committees.

As Director of the Memory Aging and Cognition Centre he has supervised over 40 post-graduate students, and as co-chair of the World Stroke Organisation's Future Leaders Program hopes to enhance mentorship of young academics and clinicians.

Through his role as President of the Asian Society Against Dementia and Secretary-Treasurer of the Asian Oceanian Association of Neurology, he aims to build more regional collaborations.