

O-01-1 Relationship between amyloid burden and integrity of cholinergic pathways in Alzheimer's disease○Li HUA, Lee¹, Chia-ju Chou¹, Yao-chia Shih², Yu-ming Fang³, Yen-lin Chiu², Yi-fang Chuang³, Yi-chien Liu^{1,4,7}¹Department of Neurology, Cardinal Tien Hospital, New Taipei City, Taipei, Taiwan, ²Graduate Institute of Medicine, Yuan Ze University, Taoyuan City, Taiwan, ³Department of nuclear medicine, Cardinal Tien Hospital, ⁴Medical school of Fu-Jen University, ⁵Department of Medical Research, Far Eastern Memorial Hospital, ⁶Institute of Public Health, School of Medicine, National Yang Ming Chiao Tung University, ⁷Geriatric Behavioral Neurology Project, Tohoku University New Industry Hatchery Center (NICHe)

Objective Both amyloid deposition and the degeneration of the cholinergic pathways are crucial pathophysiological changes in Alzheimer's disease. Our study is designed to explore the association between amyloid deposition and the integrity of the cholinergic pathway. **Methods** From 2021 to 2023, we enrolled 116 participants from our memory clinic with complete neuropsychological testings. They all received 3T (Telsa) brain MRI for diffusion tensor imaging (DTI) studies and amyloid positron emission tomography for obtaining amyloid burden (standardized Uptake Value Ratio, SUVR). Clinical diagnoses of our participants were based on longitudinal follow-up for at least two years. Mean diffusivity (MD) values were calculated from DTI data to evaluate the integrity of the cholinergic pathway. **Results** In all our participants (41 healthy controls, 61 mild cognitive impairment, and 14 mild dementia), we observed no significant MD value differences in cholinergic pathways between amyloid-positive and amyloid-negative groups within each cohort. In addition, the MD values of these pathways and the SUVR of amyloid were not significantly correlated. Notably, the SUVR of amyloid and MD values of the cholinergic pathways independently predicted the severity of cognition in our linear regression models. **Conclusions** The dissociation between amyloid burden and damage to the cholinergic pathways may suggest different pathophysiology processes behind them. Conventional anti-amyloid treatments for Alzheimer's disease may demonstrate limited efficacy on the impairment of the cholinergic pathways.

O-01-3 Rapid amyloid clearance and efficacy of donanemab for treatment of early Alzheimer's disease [Encore Presentation]

○Sergey Shcherbinin, Lu Ming, Jian Wang, Hong Wang, Paula M. Hauck, Ivelina Georgueva, Dawn A. Brooks, John R. Sims, Mark A. Mintun, Emily C. Collins, Eli Lilly and Company, USA

Objective: The aim of this analysis was to explore the impact of rapid amyloid clearance (rAC) on downstream biomarkers and clinical efficacy. **Methods:** In TRAILBLAZER-ALZ 2, participants were randomized to receive donanemab (n=860) or placebo (n=876) intravenously every 4 weeks (w) for 72w. Donanemab-treated participants were determined as achieving rAC during the trial if the brain amyloid level was below 24.1 Centiloids at either 24w or 52w as measured by amyloid PET. Propensity score matching method was used to select matched placebo-treated participants comparable with donanemab-treated participants with rAC. At 76w, the biomarker and clinical measurements were compared between the two matched groups. **Results:** The rAC group had significantly less accumulation of tau (AD-signature-weighted neocortical SUVR as determined by PET) at 76w compared to mPlacebo [adjusted mean (SE) change from baseline: 0.0684 (0.006) for mPlacebo, and 0.0461 (0.006) for rAC, difference (SE): -0.0223 (0.008), P=0.007]. The adjusted mean change from baseline of plasma P-tau217 and GFAP were both significantly different from mPlacebo (<0.001). Adjusted mean change in iADRS score (SE) at 76w was -11.5 (0.62) in the mPlacebo group, and -7.6 (0.62) in the rAC group [adjusted mean difference from mPlacebo, 3.86 (0.89) P<0.001], representing a 33.6% slowing of disease progression. **Conclusion:** These results demonstrate the downstream effect of donanemab-induced rAC on biomarker and clinical efficacy measurements. Originally presented at Clinical Trials on Alzheimer's Disease (CTAD), 2023.

O-01-5 New exosome microRNA markers are useful for diagnosis and disease progression of Alzheimer's disease○Tomohiro Imamura^{1,2,3}, Jun-ichi Kira^{1,2,4}, Motohiro Yukitake³, Mikio Mitsuishi¹, Guzailiayi Maimaitijiang¹, Zhang Xu¹¹Translational Neuroscience Research Center, Graduate School of Medicine, International University of Health and Welfare, Japan, ²Department of Pharmaceutical Sciences, School of Pharmacy at Fukuoka, International University of Health and Welfare, Japan, ³Department of Neurology, Takagi Hospital, International University of Health and Welfare, Japan, ⁴Department of Neurology, Brain and Nerve Center, Fukuoka Central Hospital, International University of Health and Welfare

Aim: We reported that serum exosome (Ex) microRNA (miR) 203 increases and miR30c-2 decreases upon onset of Alzheimer's disease (AD) in human and a mouse model. We aimed to determine if these Ex miRs are useful for diagnosis and progression of AD as determined by memory tests, MRI and SPECT. **Methods:** This study enrolled 30 patients with mild cognitive impairment (MCI)/AD and 20 aged controls including 11 healthy controls (HC) and 9 patients with other neurological diseases (OND). Based on HDS-R and/or MMSE scores (cut-off 19 and 22, respectively), MCI/AD patients were classified into MCI/mild AD and advanced AD groups. A voxel-based analysis was used to assess hippocampal atrophy on MRI (cut-off value 1.7) and regional cerebral blood flow decrease of the hippocampus/preuneus/posterior cingulate gyrus on SPECT (cut-off value 1.19) in MCI/AD patients. Serum Ex RNA was extracted and measured by quantitative PCR. **Results:** Ex miR203/30c-2 ratio was markedly higher in AD than in HC/OND (p<0.001) and demonstrated 100% specificity and 87% sensitivity for AD diagnosis according to the cut-off value set by Youden index. Ex miR203 levels were significantly higher in advanced AD than MCI/mild AD (p<0.05). Ex miR203/30c-2 ratios were higher in MCI/AD patients with hippocampal atrophy (z-score >1.7) than without (p<0.05) but not different by regional cerebral blood flow decrease (p=0.21). **Conclusion:** Ex miR203/30c-2 ratio is useful for not only AD diagnosis but also disease progression, and it relates to AD-specific regional brain atrophy rather than regional cerebral blood flow decrease.

O-01-2 Increased brain oxidative stress related to amyloid deposition in patients with Alzheimer's disease○Masamichi Ikawa^{1,2}, Hidehiko Okazawa², Asako Ueno³, Tetsuya Tsujikawa^{2,4}, Tetsuya Mori², Akira Makino², Yasushi Kiyono², Hirotaka Kosaka⁵, Makoto Yoneda^{2,6}¹Department of Community Health Science, Faculty of Medical Sciences, University of Fukui, Japan, ²Biomedical Imaging Research Center, University of Fukui, Japan, ³Department of Neurology, Fukui-ken Saiseikai Hospital, ⁴Department of Radiology, Faculty of Medical Sciences, University of Fukui, ⁵Department of Neuropsychiatry, Faculty of Medical Sciences, University of Fukui, ⁶Faculty of Nursing and Social Welfare Science, Fukui Prefectural University

OBJECTIVE: Oxidative stress has been implicated in the pathogenesis of Alzheimer's disease (AD). Recently, we performed a preliminary study with PET imaging of oxidative stress using ⁶⁴Cu-ATSM and found a higher tracer influx rate (K_{in}) of ⁶⁴Cu-ATSM in the posterior cingulate gyrus (PCC) and an increase in the rate constant k_2 in the hippocampus in patients with AD compared to healthy controls, suggesting increased cerebral oxidative stress in AD. In the present study, we investigated the relationship between oxidative stress and amyloid deposition or cognitive function in patients with AD using PET imaging. **METHODS:** Thirty-seven patients with AD (age 72 ± 8 years, 18 males, MMSE 24 ± 4, CDR-SB 3.2 ± 2.7) underwent brain PET/MRI with ¹¹C-PiB and ⁶⁴Cu-ATSM. Amyloid deposition was assessed by Centiloid of ¹¹C-PiB. Oxidative stress was evaluated by K_{in} of ⁶⁴Cu-ATSM derived from volumes of interest on the PCC and hippocampus. Hippocampal atrophy was assessed by z-score of VSRAD. **RESULTS:** All patients were positive for amyloid PET with 81 ± 32 Centiloids. Although no significant correlations were observed between K_{in} and MMSE, CDR-SB, or z-score of VSRAD, there were significant positive correlations between Centiloid and K_{in} in the PCC ($r = 0.525, p < 0.001$) and hippocampus ($r = 0.469, p < 0.005$). **CONCLUSIONS:** Increased oxidative stress correlated with amyloid deposition was observed in brain regions involved in the pathogenesis of AD, which suggests that oxidative stress is associated with the progression of amyloid deposition in AD.

O-01-4 Association of creatine kinase with cognition and Alzheimer's pathology○Wang Yutong¹, Gao Peiyang², Jiang Tingbo³, Wang Fang¹¹Department of Cardiology, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, The Key Laboratory of Geriatrics, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, China, ²Department of Neurology, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao University, ³Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Soochow University

Objective Creatine kinase (CK) and its related metabolites are known to imply cardiovascular system disease, whereas the cardiovascular metabolic state is associated with the state of cognitive well-being. However, the relationship between CK and Alzheimer's disease (AD) remains unclear. **Methods** A total of 1607 participants from the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) database were included in this study. The intergroup difference of CK levels among demographic, cognition, AD diagnosis, and cerebrospinal fluid (CSF) AD pathology groups were investigated. Moreover, the linear association of CK with cognition and AD pathology biomarkers and the potential mediation effect between CK and cognition were explored. **Results** In the intergroup difference analysis, CK levels were low in female, elder, and AD subgroups (P<0.05). Linear regression analysis also indicated that the lower level of CK was associated with worse cognition (Mini-Mental State Examination: $\beta = -0.059, P = 0.021$; Alzheimer's Disease Assessment Scale: $\beta = -0.065, P = 0.012$) and CSF AD biomarkers (β -amyloid₄₂: $\beta = 0.069, P = 0.040$; phosphorylated tau: $\beta = -0.084, P = 0.007$; total-tau: $\beta = -0.071, P = 0.021$). Moreover, mediation analysis identified CSF AD pathology biomarkers mediated the association between CK levels and cognition (mediation effects range: 24.95 to 35.63%). **Conclusions** Our findings offered detailed proof to advise that the lower level of CK was significantly associated with poor cognition and it might be mediated by CSF AD pathology biomarkers. Future research is necessary to identify the precise pathogenesis.

O-01-6 Discovery of the Extracellular Vesicle Protein Cathepsin B Associated with Alzheimer's Pathology○Yukifusa Igeta^{1,2}, Koji Ueda³, Kohei Yuyama⁴¹Department of Dementia, Dementia Center, Toranomon Hospital, Japan, ²Okinawa Memorial Institute for Medical Research, Japan, ³Cancer Proteomics Group, Cancer Precision Medicine Center, Japanese Foundation for Cancer Research, ⁴Lipid Biofunction Section, Faculty of Advanced Life Science, Hokkaido University

[Objective] Alzheimer's disease (AD) is pathologically staged using the ATN classification. Extracellular vesicles (EVs) and their protein content are implicated in AD pathology. Dynamic proteome analysis of EVs cargoes across ATN stages could uncover novel insights into AD pathologies. **[Methods]** The research comprised 136 patients (71 males, mean age 71.3 years), encompassing 50 AD, 26 with MCI, and 60 normal controls. CSF was collected and assayed via ELISA for A β 42, p-Tau, and t-Tau. Among them, 60 cases (23 normal, 14 MCI, 23 AD) received ATN classification. Following this, 16 CSF samples (4 from each: normal biomarker and AD continuum groups) underwent extracellular vesicle extraction using size exclusion chromatography, enabling proteomic profiling in this exploratory study. We identified several EVs proteins showing statistically significant changes (p<0.05, fold-change>2.0) compared to the preceding stage in the ATN classification. Subsequently, focusing on a specific EVs protein, we conducted a large-scale validation in 136 cases of plasma and CSF EVs. **[Results]** Mass spectrometric analysis identified 1,756 protein species in purified CSF EVs. Eleven proteins showed quantitative changes correlating with ATN progression. Notably, Cathepsin B exhibited significant quantitative variations in both CSF and blood EVs in the validation study. Specifically, comparing (A-) to (A+), a noteworthy increase in CSF EVs Cathepsin B levels correlated with CSF-A β 42 levels. **[Conclusions]** EVs Cathepsin B could be a promising candidate as a biomarker and therapeutic target.

※O-01 is the session of 65th JSN meeting / AOCN2024 program

O-02-1 Antisense oligonucleotide for spinocerebellar ataxia type 31

○Miwa Higashi¹, Michi Okita¹, Takashi Ishii¹, Hanako Aoki¹, Takao Shoji², Yoshiyuki Onishi², Tetsuya Nagata¹, Makoto Koizumi², Kinya Ishikawa³, Takanori Yokota¹

¹Department of Neurology and Neurological Science, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University, Japan, ²Modality Research Laboratories, Daiichi Sankyo Co., Ltd., ³Center for Personalized Medicine for Healthy Aging, Medical School Hospital, Tokyo Medical and Dental University

[Objective] Spinocerebellar ataxia type 31 (SCA31), a prevalent autosomal-dominant cerebellar ataxia in Japan, results from complex pentanucleotide repeats containing (TGGAA)_n in introns of two bi-directionally transcribed genes: *BEAN1* and *TK2*. Previous studies revealed that *BEAN1* directional UGGAA repeat lead to RNA foci and pentapeptide repeat (PPR) proteins in Purkinje cell of SCA31 patients, and neurodegeneration in *Drosophila* and mice. The pathogenesis of SCA31 is considered a gain-of-function mechanism by UGGAA repeat, necessitating its suppression for disease treatment. This study explored repeat suppression in cell and mouse models of SCA31, using Gpmer-type Antisense Oligonucleotide (ASO). [Methods] A cultured cell model expressing transient *BEAN1* directional SCA31 insertion was employed to comprehensively assess ASOs targeting the SCA31 insertion. Evaluation included examining SCA31 insertion suppression and analyzing pathological and biological changes. ASOs with specific effects in cultured cells were subsequently tested in a mouse model via intracerebroventricular (ICV) injection. [Results] Several ASOs efficiently suppressed SCA31 insertion with an ED50 on the order of pM or less, reducing RNA foci and PPR proteins. Notably, ICV injection of these ASOs into model mice dramatically suppressed aberrant RNA expression to less than 20%. [Conclusion] Highly effective ASOs suppressing abnormal RNA from TGGAA repeats, the causative factor of SCA31 were identified and confirmed in a mouse model, highlighting their potential as therapeutic agents for treating SCA31.

O-02-3 Development of heteroduplex oligonucleotides via intrathecal route from in vitro to in vivo

○Kotaro Yoshioka^{1,2}, Su Su Lei Mon^{1,2}, Maho Katsuyama¹, Takayuki Kuroda¹, Kumiko Sato¹, Kie Tanaka¹, Eriko Isogai¹, Rintaro Iwata-Hara^{1,2}, Tetsuya Nagata^{1,2}, Takanori Yokota^{1,2}

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

Objective: Antisense oligonucleotides (ASOs) have been developed for treatment of intractable CNS diseases. Especially, the FDA approved tofersen targeting the SOD1 gene for the therapy of ALS at 2023. On the other hand, more than half of ASO-candidates causes severe CNS-toxicity. To overcome this critical issue, we here aim to develop a new type of ASO, hetero-duplex oligonucleotide (HDO) through stability- and toxicity-assay in vitro and in vivo using rodents and non-human primates. **Materials and Methods:** We have designed HDOs with various types of chemical modifications, evaluating those stability in CSF and brain tissues and neurotoxicity by intracellular calcium assay in vitro and behavioral assessment in mice or rat with intrathecal injection. Moreover, we validated the comparison study to assess the safety and potency with the optimized HDO in cynomolgus monkeys (n=4). **Results:** The in vitro and in vivo analyses led us to reveal optimal structure of the HDO and the underlying mechanism associated with neuronal calcium homeostasis. This optimized HDO-design achieved the improvement of the neurotoxicity of more than 10 types of ASOs including silencer of long- and micro-RNAs and splicing modulators in rodents as well as primates via IT routes. These improvement of the CNS-toxicity without reducing the activity led 100-fold higher therapeutic index compared with the conventional ASOs. **Conclusion:** Our comprehensive development demonstrated that the HDO-technology offers great promise to overcome safety concerns for clinical development of therapeutic oligonucleotides.

O-02-5 Recovery of motor dysfunction in chronic monkey stroke model by direct reprogramming approach

○Hiroshi Fushiki, Tetsuro Kato, Masashi Maeda, Shigeo Matsui, Hitoshi Fumiyama, Tomoyuki Saito, Masanori Kobayashi, Soichiro Nakahara
Astellas Pharma Inc., Japan

[Objective] A long-term motor dysfunction caused by ischemic stroke occurs in many patients who have rescued their life after the stroke incident and resulting in reduced quality of life. Despite the accumulation of evidence and experiences in rehabilitation and other treatment to motor dysfunction after stroke, significant therapeutic options to improve such long-term motor dysfunction are needed. Here, we propose a treatment strategy to improve motor dysfunction by neuron regeneration induced by direct reprogramming using mRNA-based therapy. [Methods] We established a monkey stroke model with long-term motor dysfunction, and its evaluation methodology (cyno.mRS and NHPSS) to closely approximate what is used clinically to assess severity of motor dysfunction. AS9102246-00 (AS), a clinical candidate with mRNA-LNP (lipid nano-particle) encoding a transcription factor was directly administered into the infarction site the monkey at 3 weeks after stroke onset (n=3). [Results] The monkey showed stable motor dysfunction after stroke onset for greater than 3 months without any treatment, rehabilitation or additional stroke inductions. After the administration of AS or GFP mRNA-LNP as a control, the motor function was assessed for 9 weeks. While motor function impairment was stable at 5 weeks post-dosing, recovery of motor function was observed up to 9 weeks post-dosing compared to control. [Conclusion] We established a novel monkey stroke model with long-term motor dysfunction, and treatment candidate, AS9102246-00, using a direct reprogramming approach using a mRNA-LNP platform.

O-02-2 Chemical modification reduces neurotoxicity of intrathecally injected antisense oligonucleotide

○Takayuki Kuroda¹, Kotaro Yoshioka¹, Su Su Lei Mon¹, Kumiko Sato¹, Eriko Isogai¹, Maho Katsuyama¹, Kie Yoshida-tanaka¹, Rintaro Iwata-Hara¹, Takao Yamaguchi², Tetsuya Nagata¹, Satoshi Obika², Takanori Yokota¹

¹Department of Neurology and Neurological Science, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University, Japan, ²Bioorganic Chemistry, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University

[Objective] Late-onset neurotoxicity of antisense oligonucleotide (ASO) poses a big challenge for its clinical application. We have previously demonstrated that introduction of chemical modification into ASO can reduce late-onset neurotoxicity of ASO when intracerebroventricularly administered in mice. We then aim to prove this technology can also reduce late-onset neurotoxicity of ASO through intrathecal injection, the major administration method in clinical trials. This study also investigates the mechanism of how chemical modification reduces neurotoxicity of ASO. [Method] We introduced chemical modifications such as 2'-O-methylation (2'-OMe) and 5'-cyclopropane (5'-CP) in one deoxynucleotide monomer in the gap region of ASOs. ASO was injected intrathecally in rats (n=4) and late-onset neurotoxicity was evaluated through measuring body weight and motor function. For the mechanism study, neural cells were transfected with ASO and localization of paraspeckle proteins in nuclei was assessed by immunofluorescence staining. [Result] In the intrathecal injection study, 5'-CP at specific gap position reduced late-onset neurotoxicity of ASO. Immunofluorescence study indicated a chemical modification of 5'-CP reduced mis-localization of paraspeckle protein to nucleolus, which is caused by ASO. [Conclusion] We have revealed the mechanism of neurotoxicity caused by ASO and demonstrated that the novel chemical modification reduces late-onset neurotoxicity of intrathecally injected ASO.

O-02-4 Establishment of patient-derived blood-brain barrier models for drug screening

○Hideaki Nishihara¹, Kinya Matsuo¹, Satoru Morimoto², Hideyuki Okano²

¹Department of Neurology, Yamaguchi University Graduate School of Medicine, Yamaguchi, Japan, ²Department of Physiology, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan

Objective: Pathological studies reveal blood-brain barrier (BBB) disruption in neurological diseases. Due to limited access to disease-related BBB samples, it's unclear if BBB malfunction causes disease or results from neuroinflammatory processes. Additionally, the challenge persists in finding drugs that enhance BBB functions. **Methods:** We used hiPSCs from healthy controls (HC) and patients with neuroinflammatory and neurodegenerative conditions, differentiating them into BMEC-like cells for an in vitro BBB model. BMEC-like cells in a 96-well format were assessed for 1) cellular impedance, 2) tight junction expressions, 3) immune cell adhesion in an automated fashion. Additionally, 4) endothelial adhesion molecule expressions were evaluated in a 48-well plate. **Results:** Both HC- and patient-derived hiPSCs differentiated successfully into BMEC-like cells, resembling primary human BMECs in morphology, molecular architecture, and adhesion molecule expressions. BMEC-like cells from multiple sclerosis patients exhibited tight junction disruption in the 96-well plate. Activation of Wnt/ β -catenin signaling enhanced cellular impedance and tight junction expressions while decreasing adhesion molecule expressions. Notably, enhanced claudin-5 expressions were detected by automated semi-quantification. **Conclusions:** We successfully modeled BBB disruption observed in vivo in a 96- or 48-well format, enabling comparison of BBB dysfunction in various neurological diseases. Patient-derived BBB models with disruption are innovative tools for identifying therapeutic targets to stabilize the BBB.

O-02-6 Oxygen-glucose deprived peripheral blood mononuclear cells alter microglial phenotype by secretome [Encore Presentation]

○Masahiro Hatakeyama¹, Yutaka Otsu¹, Natsumi Akiyama¹, Takashi Kanayama¹, Itaru Ninomiya¹, Osamu Onodera¹, Takayoshi Shimohata², Masato Kanazawa¹

¹Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University, Japan, ²Department of Neurology, Gifu University Graduate School of Medicine

Purpose: While we have shown that the oxygen-glucose deprived peripheral blood mononuclear cells (OGD-PBMC) administration has therapeutic effect against ischemic stroke, the detailed therapeutic mechanisms remain unknown. We hypothesized that the PBMCs polarize themselves and host brain resident cells towards a tissue-protective phenotype by secretome. **Methods:** PBMCs were centrifugally isolated from human blood and were preconditioned under OGD for 18 h. We evaluated the levels of exosomal miRNA in conditioned media of OGD-PBMCs. We evaluated the vascular endothelial growth factor (VEGF) expression in OGD-PBMCs with miR-155-5p antisense oligonucleotide (ASO) by the Luminex assay. We cocultured OGD-PBMCs and microglia under normoxic conditions and evaluated the VEGF expression in microglia by western blotting. We administered OGD-PBMC to rats 7 d after ischemia and evaluated VEGF expression at 28 d after ischemia by microscopical analysis. **Results:** miR-155-5p level decreased in the condition media of OGD-PBMCs compared to that of normoxic PBMCs (P = 0.011). VEGF increased in OGD-PBMCs with miR155-5p ASO compared to that without ASO (P = 0.042, n = 4). VEGF expression in the microglia cocultured with OGD-PBMCs increased compared to that without OGD-PBMCs (P = 0.025, n = 4). The numbers of VEGF-positive microglia increased in the OGD-PBMC administration group compared with in the control group (P < 0.001, n = 21). **Conclusions:** OGD-PBMCs may cause phenotype conversion in resident microglia by the secretome, including reduction of exosomal miR-155-5p, after cerebral ischemia.

※O-02 is the session of 65th JSN meeting / AOCN2024 program

O-03-1 Cross-ancestry genome-wide meta-analysis provides novel insights into Alzheimer's disease

Jin-tai Yu¹, OYI-jun Ge¹, Shidong Chen¹, Bang-sheng Wu¹, Yaru Zhang¹, Jun Wang², Xiao-yu He¹, Qian-hua Zhao¹, Yan-jiang Wang², Jian-ping Jia³

¹ Department of Neurology and National Center for Neurological Disorders, Huashan Hospital, State Key Laboratory of Medical Neurobiology and MOE Frontiers Center for Brain Science, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai, China, ² Department of Neurology and Centre for Clinical Neuroscience, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, China, ³ Innovation Center for Neurological Disorders and Department of Neurology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, National Clinical Research Center for Geriatric Diseases, Beijing, China

Objective: Alzheimer's disease (AD) is a devastating neurological disease with complex genetic etiology, yet most known loci were only identified from the late-onset type of European ancestry. **Methods:** Here, we performed a two-stage genome-wide association study (GWAS) of AD totaling 6878 Chinese and 487,511 European individuals. **Results:** We demonstrated a shared genetic architecture between early- and late-onset AD. In addition to the *APOE* locus, our GWAS of two independent Chinese samples uncovered three novel AD susceptibility loci (*KIAA2013*, *SLC52A3*, and *TCN2*) and a novel ancestry-specific variant within *EGFR* (rs1815157). Notably, the *TCN2* locus showed genome-wide significant associations with AD in both discovery and replication stages in Chinese populations. More replicated variants were observed in the Chinese (31%) than European samples (4%). Combining genome-wide associations and functional annotations, *EGFR* and *TCN2* were prioritized as two of the most biologically significant genes. Phenome-wide Mendelian randomization suggests that high mean corpuscular hemoglobin concentration might be protective against AD. **Conclusions:** Collectively, the current study reveals novel AD susceptibility loci, emphasizes the importance of diverse populations in AD genetic research, and advances our understanding of disease etiology.

O-03-3 A Phenome-wide Association and Mendelian Randomization Study for Alzheimer's Disease

Shidong Chen, Jintai Yu
Huashan Hospital, Fudan University, China

Objects: Considerable uncertainty remains regarding associations of multiple risk factors with Alzheimer's disease (AD). We aimed to systematically screen and validate a wide range of potential risk factors for AD. **Methods:** Among 502,493 participants from the UK Biobank, baseline data were extracted for 4171 factors spanning ten different categories. A phenome-wide association analyses (PheWAS) and time-to-event analysis were conducted to identify factors associated with both polygenic risk scores for AD (AD-PRS) and AD diagnosis at follow-up. We performed Two-sample Mendelian randomization (MR) analysis to further assess their potential causal relationships with AD and imaging association analysis to discover underlying mechanisms. **Results:** We identified 39 factors significantly associated with both AD-PRS and risk of incident AD, where higher levels of education, body size, basal metabolic rate, fat-free mass, computer use, and cognition were associated with decreased risks of developing AD, and food selective intake and more outdoors exposures with increased risk of developing AD. The identified factors were also associated with AD-related brain structures including hippocampus, entorhinal cortex and inferior/middle temporal cortex, and 21 of them were further supported by MR evidence. **Conclusions:** This study, for the first time, comprehensively and rigorously assessed the effects of wide-ranging risk factors on AD. Strong evidence were found for body fat-free mass, basal metabolic rate, computer use, food selective intake, and outdoors exposures as new AD risk factors.

O-03-5 Genetic architectures of cerebral ventricles and their overlap with neuropsychiatric traits

OYI-jun Ge¹, Bang-sheng Wu¹, Yi Zhang¹, Wei Cheng^{1,2}, Jin-tai Yu¹
¹ Department of Neurology and National Center for Neurological Disorders, Huashan Hospital, State Key Laboratory of Medical Neurobiology and MOE Frontiers Center for Brain Science, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai, China, ² Institute of Science and Technology for Brain-Inspired Intelligence, Fudan University, Shanghai, China

Objective: Cerebral ventricles are recognized as windows into brain development and disease, yet their genetic architectures, underlying neural mechanisms, and utility in maintaining brain health remain elusive. **Methods:** Here we aggregated genetic and neuroimaging data from 61,974 participants (age range, 9 to 98 years) in five cohorts to elucidate the genetic basis of ventricular morphology and examined their overlap with neuropsychiatric traits. **Results:** Genome-wide association analysis in a discovery sample of 31,880 individuals identified 62 unique loci and 785 candidate genes associated with ventricular morphology. We replicated over 80% of loci in a well-matched cohort of lateral ventricular volume. Gene set analysis revealed enrichment of ventricular-trait-associated genes in biological processes and disease pathogenesis during both early brain development and degeneration. We describe the genetic overlap between ventricular and neuropsychiatric traits through comprehensive integrative approaches under correlative and causal assumptions. We propose the volume of inferior lateral ventricles as a heritable endophenotype to predict the risk of Alzheimer's disease (AD), which might be a consequence of prodromal AD. **Conclusions:** Our study provides an advance in understanding the genetics of cerebral ventricles and demonstrates the potential utility of ventricular measurements in tracking brain disorders and maintaining brain health across the lifespan.

O-03-2 Association between polygenic risk for Alzheimers disease and brain structure in children and adults

Xiao-yu He¹, Bang-sheng Wu¹, Wei Cheng², Jin-tai Yu¹

¹ Department of Neurology and National Center for Neurological Disorders, Huashan Hospital, State Key Laboratory of Medical Neurobiology and MOE Frontiers Center for Brain Science, Shanghai Medical College, Fudan University, China, ² Institute of Science and Technology for Brain-Inspired Intelligence, Fudan University

Objective: The correlations between genetic risk for Alzheimer's disease (AD) with comprehensive brain regions at a regional scale are still not well understood. We aim to explore whether these associations vary across different age stages. **Methods:** This study used large existing genome-wide association datasets to calculate polygenic risk score (PRS) for AD from the UK Biobank (N=23 000) and Adolescent Brain Cognitive Development Study (N=4660) who had multimodal magnetic resonance imaging (MRI) metrics. We used linear mixed-effect models to assess the strength of association between AD PRS and multiple MRI metrics of regional brain structures at different stages of life. **Results:** Compared to those with lower PRSs, adolescents with higher PRSs had thinner cortex in caudal anterior cingulate and supramarginal. In the middle-aged and elderly population, AD PRS had correlations with regional structure shrink primarily located in the cingulate, prefrontal cortex, hippocampus, thalamus, amygdala, and striatum, whereas the brain expansion was concentrated near the occipital lobe. Furthermore, both adults and adolescents with higher PRSs exhibited widespread white matter microstructural changes, indicated by decreased fractional anisotropy (FA) or increased mean diffusivity (MD). **Conclusions:** In conclusion, our results suggest genetic loading for AD may influence brain structures in a highly dynamic manner, with dramatically different patterns at different ages. This age-specific change is consistent with the classical pattern of brain impairment observed in AD patients.

O-03-4 WGS GWAS of genetic correlation for cognitive decline with retinal thickness in Japanese population

Makiko Taira^{1,2,3}, Nobuo Fuse^{1,4}, Andrew J. Saykin^{5,6,7}, Fuji Nagami^{1,8}, Kengo Kinoshita^{1,4,9}, Masayuki Yamamoto^{1,4}

¹ Tohoku Medical Megabank Organization, Tohoku University, Japan, ² Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Tohoku University, Japan, ³ Department of Neurology, Tohoku University Hospital, Tohoku University, Japan, ⁴ Tohoku University Advanced Research Center for Innovations in Next-Generation, ⁵ Indiana University Graduate School of Medicine, ⁶ Center for Neuroimaging and Indiana Alzheimer's Disease Research Center, Indiana University, ⁷ The National Institute on Aging (NIA) Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI), ⁸ Graduate School of Medicine, Tohoku University, ⁹ Graduate School of Information Science, Tohoku University

Objective: Dementia is mostly age-related and heritable. Genome-Wide Association Study (GWAS), to date, the studies by the array sequencing have not identified the expected level of heritability. A discrepancy remains between the predicted and observed genetic heritability estimates when using SNPs and small indels only. Whole-Genome Sequence (WGS) data in Japanese population will enable to detect the ethnicity-specific susceptibility loci in dementia. Retinal imaging by optical coherence tomography (OCT) is noninvasive, repeatable, and can detect structural changes of the retina that thin out with progressive neurodegeneration. Genetic correlations between retinal thinning and mild cognitive decline, which will enable to highly be informative for dementia pathophysiology with ethnicity-specific susceptibility loci as useful endophenotype for clinical neurology in dementia. **Methods:** From 54K WGS data, we selected 273K participants with retinal nerve fiber layer and ganglion cell layer thickness on SD-OCT scans at The ToMMo (Tohoku Medical Megabank Organization) Eye Study. GWASs have performed using saige1.2, age, sex, 10 PCs, mini-cog (Quick Screening for Early Dementia Detection) scores as covariates. **Results:** On hg38, 12 significant susceptibility loci ($p < 5.0E-8$) statistically were confirmed. The additional variants with mini-cog scores also have shown as more than high or moderate impact consequence which change protein effectiveness. **Conclusion:** We report the first genetic investigation by WGS GWAS on cognitive decline with retinal thickness in Japanese population.

O-03-6 Exome sequencing identifies protein-coding variants associated with loneliness and social isolation

OYI-xuan Wang¹, Chen-jie Fei¹, Chun Shen^{2,3}, Ya-nan Ou¹, Wei-shi Liu¹, Liu Yang¹, Bang-sheng Wu¹, Yue-ting Deng¹, Jian-feng Feng^{2,3,5}, Wei Cheng^{1,2,3,5}, Jintai Yu¹

¹ Department of Neurology and National Center for Neurological Disorders, Huashan Hospital, State Key Laboratory of Medical Neurobiology and MOE Frontiers Center for Brain Science, Fudan University, China, ² Institute of Science and Technology for Brain-Inspired Intelligence, Fudan University, ³ Key Laboratory of Computational Neuroscience and Brain-Inspired Intelligence (Fudan University), Ministry of Education, ⁴ Department of Neurology, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao University, ⁵ Department of Computer Science, University of Warwick

Objective: Loneliness and social isolation are serious yet underappreciated public health problems, with their genetic underpinnings remaining largely unknown. Previous genome-wide association studies haven't fully captured the heritability estimated through twin design. Leveraging an extensive whole exome sequencing dataset of over 300,000 participants from the UK Biobank, our study seeks to uncover novel insights into the genetic foundations of these traits. **Methods:** Employing gene-based collapsing analyses and single-variant association analyses, we investigate the associations between genetic variants and loneliness and social isolation. Additionally, we conduct functional annotation analysis and phenome-wide association study to uncover the underlying mechanisms and potential impacts on other traits. **Results:** We identify six novel risk genes (*ANKRD12*, *RIPOR2*, *PTEEN*, *ARL8B*, *NFI*, and *PIMREG*) associated with loneliness and two (*EDARADD* and *GIGYF1*) with social isolation through rare coding variants. Common variant analyses reveal seven loneliness-related and four social isolation-related risk genes. Brain-wide association analysis uncovers *PTEEN*'s associations with enlarged frontal and temporal regions, critical in social processing. Phenome-wide association analysis establishes significant links between these genes and metabolic as well as inflammatory biomarkers. **Conclusions:** These findings advance our understanding of the genetic basis of loneliness and social isolation, offering potential insights into the well-documented connection between social relationships and health.

※O-03 is the session of 65th JSN meeting / AOCN2024 program

O-04-1 抗血栓薬内服における機械的血栓回収療法の安全性の検討

○渡邊 開斗¹、木村龍太郎¹、上田 颯夫¹、藤原史奈子¹、尾立樹一郎¹、中上 徹¹、新井 徳子¹、出口 一郎¹、林 健¹、高橋 慎一¹、加藤 裕司¹、芳村 雅隆²、神山 信也²、須田 智¹
¹埼玉医科大学国際医療センター 脳卒中内科、²埼玉医科大学国際医療センター 脳血管内治療科

【目的】近年、機械的血栓回収療法(MT)は主幹動脈閉塞を伴う急性期脳梗塞で有効性が示されている。抗血栓薬内服に対するMTの安全性と転帰に与える影響について検討した。【方法】対象は、当院で2017年4月から2023年5月にMTを施行した急性期脳梗塞患者とし、抗血栓薬内服群(A群)、抗凝固薬内服群(B群)、抗血小板薬・抗凝固薬内服併用群(W群)、抗血栓薬を内服していない群(N群)を比較検討した。【結果】466例(男288例(58.5%)、年齢77歳(中央値)、M1閉塞217例(44.1%)、ICA閉塞132例(26.8%)、BA閉塞39例(7.9%)、ATBI105例(21.3%)、CEI321例(65.2%))が登録された。A群88例(17.9%)、B群102例(21.9%)、W群16例(3.3%)、N群287例(62.1%)であった。4群間で年齢、性別、HT、DL、DM、閉塞血管、NIHSS、ASPECTS、発症から再開通までの時間、有効再灌注(TICI2B以上)に有意差を認めなかった。AFは、A群20例(27.4%)、B群65例(74.7%)、W群9例(60.0%)、N群91例(31.3%)であり、B群が多かった(p<0.001)。tPA併用は、A群27例(37.0%)、B群23例(26.4%)、W群2例(13.3%)、N群121例(41.6%)であり、N群が多かった(p=0.016)。MT後の頭蓋内出血(ICH)については、Any ICH(A群21例(15.1%) vs. B群27例(31.0%) vs. W群2例(13.3%) vs. N群89例(30.6%)、p=0.546)、PH(11例(15.1%) vs. 10例(11.5%) vs. 0例(0%) vs. 43例(14.8%)、p=0.372)、SAH(6例(8.2%) vs. 8例(9.2%) vs. 3例(20.0%) vs. 14例(4.8%)、p=0.069)であり、有意差を認めなかった。退院時mRS 0-2は、A群27例(37.0%)、B群22例(25.3%)、W群3例(20.0%)、N群80例(27.5%)であり、有意差を認めなかった(p=0.295)。退院時mRS 5-6は、A群19例(26.0%)、B群31例(35.6%)、W群6例(40.0%)、N群75例(25.8%)であり、有意差を認めなかった(p=0.219)。【結論】抗血栓薬内服はMT施行後のICH増加、転帰不良に関与しないことが示された。

O-04-3 rt-PA静注療法後の症候性頭蓋内出血発症の危険因子

○平嶺 敬人¹、河合 りら¹、重島 裕也¹、宮下 史生¹、井上 恵理²、森川 将行²、佐藤 雅紀²、細山 浩史²、石神 崇²、新納 忠明²、西牟田洋介²、時村 洋²、渡邊 修²
¹鹿児島市立病院 脳神経内科、²鹿児島市立病院 脳神経外科

【緒言】recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA)後の症候性頭蓋内出血発症率はNINDSでは6.4%、ECASSIIIでは7%と報告されており、転帰不良の原因となる。rt-PA投与後の症候性頭蓋内出血の危険因子について検討する。【方法】2019年4月~2023年9月に、当院でrt-PA静注療法を施行した症例を対象とした。なお血管内治療を行った症例は除外した。症候性頭蓋内出血の評価はrt-PA静注療法後24-36時間後の頭部単純CTまたは頭部MRIで評価した。症候性頭蓋内出血をStroke-Monitoring Study (SITS-MOST)の基準でPH2と定義し、出血群と非出血群において、年齢、性別、来院時血圧、病前mRS、来院時NIHSS、既往症、脳梗塞の病型、主幹動脈閉塞の有無、ASPECTS、前方後方循環領域の多発脳梗塞、Microbleedsの有無、来院時D-dimer値について、後方視的に比較・検討した。【結果】134例[年齢77.2±12.5歳、女性53例(40%)]が対象となり、症候性頭蓋内出血は7例(5.2%)であった(出血群)。出血群は非出血群に比し、来院時NIHSS[中央値22(IQR 15-24) vs. 9(5-15)、P=0.004]が高値で、来院時ASPECTS 7(6-9) vs. 9(8-10)、P=0.008]が低値だった。脳梗塞の既往(57.1% vs. 22.8%, P=0.040)、多発脳梗塞(57.1% vs. 3.2%, P<0.001)、腫瘍関連脳梗塞(28.6% vs. 0.8%, P<0.001)の割合が高値だった。年齢、ASPECTS、来院時NIHSS、多発脳梗塞、心房細動、脳梗塞既往、D-dimerで多変量解析を行うと、多発脳梗塞のみがOR 103(95%CI 6-1679, P=0.001)と独立した危険因子だった。【結論】腫瘍関連脳梗塞のような前方後方循環領域に多発する脳梗塞はrt-PA投与後の症候性頭蓋内出血の危険因子である可能性がある。

O-04-5 橈骨動脈穿刺の近位部と遠位部での術後閉塞の比較

○倉内 麗徳¹、恩田 敏之²、高橋 賢¹、稲村 茂²、野中 雅²、大坊 雅彦²
¹札幌白石記念病院 脳神経内科、²札幌白石記念病院 脳神経外科

【目的】Radial artery approachはfemoral arteryやbrachial arteryより患者負担の軽減が期待される。Distal trans-radial approach (DTRA)は、従来のconventional trans-radial approach (CTRA)よりもさらに負担の軽減が期待される。Radial artery approachは他の穿刺部位より合併症が少ないことが知られているが、術後に橈骨動脈閉塞をきたすことがある。今回その成績と安全性について検討した。【方法】当院で脳血管内検査および治療を行った2021年1月から2022年12月までの連続995例を対象とした。穿刺部位は、緊急性や穿刺部の触知、アクセスルートを加味して術者が各自判断した。検査の時には4Fr、11cmスーパース(メデキット)を使用し、治療時には4Frシースを挿入した後、3-6Frガイドディングシース(GS)、もしくは8Fr パルンガイドディングカテーテル(BSC)に交換した。術後の橈骨動脈閉塞の有無は血管造影により評価した。【結果】CTRAは423例で試みて410例で完遂(完遂率97%)、DTRAは191/223例(完遂率86%)だった。完遂した後に橈骨動脈閉塞の有無を評価できたのは161例(CTRA 100例、DTRA 61例)で、うち検査114例、治療47例であった。21/161例(13%)で橈骨動脈の閉塞を認めたが、いずれも無症候だった。検査後に閉塞したのはCTRAで7/77例(9%)、DTRAで2/37例(5%)みられた。治療後ではCTRAで10/23例(43%)、DTRAで2/24例(8%)と、CTRAの方が有意に閉塞が多かった(p=0.007)。治療に使用したのは3Fr GS 3例、4Fr GS 1例、6Fr GS 34例、8Fr BGC 9例だった。【結論】脳血管内治療において、CTRAはDTRAより術後radial arteryの閉塞率が高い。

O-04-2 当院でのCancer associated Strokeに対する血栓回収術の検討

○沼尾紳一郎¹、片野 雄大¹、佐治 銀河¹、塩田 順¹、高見 僚一¹、木戸 俊輔¹、吉村 隼樹¹、西 佑治¹、香名 章仁¹、鈴木健太郎¹、金丸 拓也¹、齊藤 智成¹、西山 康弘¹、木村 和美¹
日本医科大学付属病院 脳神経内科

【目的】機械的血栓回収術(MT)の普及に伴い、癌を合併した脳梗塞(cancer associated stroke)患者がMTを受ける機会が増加している。一般的にcancer associated strokeの転帰は不良とされているが、MTは劇的に転帰を改善する治療として知られている。そこでcancer associated stroke患者に対するMTの有効性について検討した。【方法】2011年12月から2023年9月までに当院に入院し、活動性の癌を有する脳卒中患者に対してMTを施行した患者を対象とし、背景因子、早期神経症候改善(ENI)、転帰に関する検討を行った。また癌ステージ分類を用い、症例をStage0-IIの患者群とStageIII-IVの患者群の2群に分類し、比較検討した。活動性癌の定義は「6ヶ月以内に診断されている」、「6ヶ月以内にがんの治療を受けている」、「再発または多臓器転移している」のいずれかを満たすものとした。またENIは24時間後のNIHSS10点以下と定義した。【結果】全症例は68例。男性41例(60%)、平均74±11歳、入院時NIHSS中央値は18点であった。癌のステージ分類はStage0 1例、StageI 16例、StageII 7例、StageIII 8例、StageIV 36例であった。有効再開通は59例(86%)で得られ、症候性頭蓋内出血は2例(3%)であった。24時間後のNIHSS10点以下は29例(42%)、90日後mRS0-3は23例(34%)であった。癌のステージ別比較では、ENI達成率は2群で有意差は認められず、90日後のmRS0-3はStage0-II群で12例(52%)、StageIII-IV群で11例(26%) (p=0.031)であった。【結論】ENIはStageに関わらず達成されているが、StageIII-IVの癌を有するcancer associated stroke患者では90日後転帰は不良であった。

O-04-4 アルゴトロバン併用抗血小板薬2剤併用療法を行った穿通枝領域梗塞の3か月転帰

○清水 夢基¹、永金 義成¹、徳田 直輝¹、山本 敦史¹、小椋 史織¹、前園 恵子¹、松浦 啓¹、松岡 千紘¹、濱中 正嗣¹
京都第2赤十字病院脳神経

【目的】当院では穿通枝領域梗塞の早期神経症候増悪(END)を軽減する目的でアルゴトロバン(Arg)併用抗血小板薬2剤併用療法(DAPT)を行ってきた。本研究ではArg併用DAPTをハイリスクの穿通枝領域梗塞に対する第一選択とした連続症例における3か月後転帰を明らかにすることを目的とした。【方法】2014年4月1日から2020年3月31日に前向きに登録した発症7日以内の脳梗塞患者連続例から、発症24時間以内のレンズ核線条体動脈(LSA)、橋傍正中枝(PPM)、前脈絡系動脈(ACh)の穿通枝領域梗塞例を対象とした。入院前mRSが2以上の例は除外した。入院時の初期治療別、血管領域別にEND(NIHSS≥1の増悪または抗血栓薬追加)と3か月後転帰(mRS)を調査した。【結果】穿通枝領域梗塞311例(男性204例、平均72歳、LSA群147例、PPM群75例、ACh群89例)を解析した。初期治療はArg併用DAPT 217例(70%)、その他の多剤抗血栓薬療法82例(26%)、単剤抗血栓薬5例(2%)、tPA静注療法例(2%)であった。ENDは115例(37%)に認められ、3か月後転帰良好(mRS 0-1)は208例(67%)であった。Arg併用DAPT例に限ると、それぞれ78例(36%)、141例(65%)であった。血管領域別の転帰良好は、それぞれLSA領域100例(68%)、PPM領域42例(56%)、ACh領域66例(75%)であった。Arg併用DAPT下のEND例では転帰良好が少なく(42%)、特にPPM領域で最も少なかった(33%)。【結論】Arg併用DAPTを第一選択とした急性期穿通枝領域梗塞連続例の2/3は3か月後転帰が良好であるが、治療抵抗性のENDでは転帰不良例が多い。

O-04-6 急性期に神経症候が増悪した頭蓋内脳動脈解離の臨床的特徴

○犬塚 諒子¹、吉村 壯平¹、小川 敦史¹、新垣 慶人¹、鴨川 徳彦¹、三輪 佳織¹、今村 博敏²、片岡 大治²、豊田 一則¹、古賀 政利¹
¹国立循環器病研究センター 脳血管内科、²国立循環器病研究センター 脳神経外科

【目的】頭蓋内脳動脈解離の増悪症例の要因や経過は不明である。頭蓋内脳動脈解離の急性期に神経症候の悪化をきたす症例の臨床的特徴を明らかにする。【方法】単施設前向きおよび後向き研究のデータベースに登録した連続症例より、2011-2018年に頭蓋内脳動脈解離の診断で入院し、当院以外を含む医療機関受診から急性期病院退院までにNIHSS10点以上の増悪があった症例を対象とした。【結果】頭蓋内脳動脈解離152例のうち、対象となる症候増悪例は6例(4%、年齢53.8±11.9歳、男性3例)であった。pre mRSは全例であり、既往歴は高血圧症4例、脂質異常症1例、片頭痛1例、脳動脈解離を含む脳卒中既往0例であった。喫煙歴はあり1例、なし3例、不明2例であった。受診経路は直接の救急搬送3件、他院からの紹介受診もしくは紹介搬送2件、単歩での来院1件であった。発症時全例で頭痛もしくは顔面痛を認め、神経症候は認知機能障害(近時記憶障害)を1例、失調・嚥下障害を1例で認めた。脳卒中病型は脳梗塞3例、くも膜下出血3例であった。脳梗塞は全例で抗血小板薬が施行され、うち1例で抗凝固薬が併用された。くも膜下出血は全例で外科的治療+血管内治療が施行された。解離部位は全例椎骨脳底動脈系で、2例は両側椎骨動脈解離であった。神経症候悪化の要因は、解離の進展2例、解離部からのA to A embolism 1例、解離性動脈瘤破裂3例であった。なお解離性動脈瘤破裂3例は、頭痛もしくは顔面痛のみで発症し、他医療機関を受診後に院外で破裂をきたしていた。退院時mRSは0-1が1例、2-5が5例で、急性期死亡はなかった。3ヶ月後mRS 2以上は3例(50%)で、うち脳梗塞が1例、くも膜下出血が2例であり、死亡はなかった。なお非増悪例の3ヶ月後mRS 2以上は20.3%であった。【結論】頭蓋内脳動脈解離の急性期に神経症候の悪化をきたす症例は4%と低頻度ではあったが、症候増悪例のうち半数は3ヶ月後の機能転帰に障がいを残した。

O-05-1 多発性硬化症患者脳脊髄液のCD8+ T細胞上のPD-1発現上昇が良好な長期予後と相関する

○古東 秀介、千原 典夫、城間 京香、辻 麻人、刀坂 公崇、西居 正法、の場 健人、赤谷 律、十河 正弥、関口 兼司、松本 理器
神戸大学大学院医学研究科 脳神経内科学

【目的】多発性硬化症 (MS) の炎症発作期には、メメルブレドニゾロン大量静注療法 (IVMP) などの免疫抑制療法が行われる。しかし、これらの治療に対する反応性や、その後の予後予測因子は未だ不明である。本研究では、炎症発作期の治療反応性や長期的な予後予測するバイオマーカーを検討した。【方法】MS患者およびClinical isolated syndrome (CIS) 患者から採取した末梢血単核球細胞 (PBMC) および脳脊髄液 (CSF) を用いて、疾患活動期のT細胞の表現型をフローサイトメトリーで解析した。特にProgrammed cell death 1 (PD-1) 発現に着目し、免疫療法への治療反応性とその後経過について評価した。【結果】症例は、女性19例、男性7例で、平均年齢37.7歳、検体採取までの平均罹病期間は16ヶ月であった。最終観察時の疾患修飾薬は、グラチラマー酢酸塩1例、フルマ酸ジメチル8例、オファツムマ3例、ナタリズマブ5例、無投薬9例であった。IVMP (1g/day, 3日間/週, 1-3回) の効果を、退院時のEDSS (Expanded Disability Status Scale) スコアが炎症発作前から悪化したかどうかで評価したところ、IVMPが奏効した患者 (N=12) では、奏効しなかった患者群 (N=14) と比較し、CSF中のCD8+ T細胞上のPD-1発現割合が高かった。また、平均40ヶ月の観察期間において、炎症発作期から最終観察時 (臨床的に寛解期) までのEDSSスコアの変化値 (100人年、N=26) は、炎症発作期のCSF中のCD8+ T細胞上のPD-1発現上昇と逆相関した。【結論】CD8+ T細胞上のPD-1発現上昇は多発性硬化症における炎症発作期の免疫抑制療法への良好な治療反応性の指標だけでなく、良好な長期予後の予測因子となりうる。

O-05-3 補体因子による視神経脊髄炎の予後予測

○宮本 勝一¹、井上 徳光²、伊東 秀文¹
¹和歌山県立医科大学 脳神経内科、²和歌山県立医科大学 分子遺伝学

【目的】視神経脊髄炎 (NMOSD) の予後予測は難しく、確立されたバイオマーカーは無い。NMOSDの病態には補体が深く関与しているが、補体第二経路の活性化が重要であることが明らかになった。NMOSDでは補体第二経路の制御因子であるH因子 (CFH) が低下しているため、活性化マーカーであるBaが上昇し、終末補体の活性化マーカーであるsC5b-9も上昇する。本発表では、これらの補体因子とNMOSD予後との関連について検討した。【方法】再発時に採血し、その後、バイオ製剤を使わず3年間フォローアップできたNMOSD20例 (女性19名、男性1名、平均年齢46.8歳、平均罹病期間5.3年、EDSS中央値5.0) について、予後予測因子となり得る検査項目について検証した。検査項目は血清中の補体因子と脳脊髄液検査 (細胞数、蛋白) を調べた。補体は前回のBa、sC5b-9、CFHを測定した。本研究は当施設の倫理委員会の承認を得た。【結果】再発時の重症度 (EDSS) と相関があったのは腫瘍因子と脳脊髄液蛋白であった。補体因子は、Baは1年後の再発回数と相関した。sC5b-9は1年後の再発回数と強く相関し、2-3年後の再発回数や2-3年間の年間再発率 (ARR) とも相関した。CFHは単独では予後と相関しなかったが、sC5b-9/CFH値は1年後の再発回数や2-3年間のARRと相関を示した。再発後1年間で再発のあった患者群 (12名) と再発のなかった患者群 (8名) を比較したところ、前者でBa/CFH値が有意に高値であった (再発あり 26.6 ± 48.7、再発なし 4.8 ± 1.8)。【結論】BaやsC5b-9などの補体活性マーカーは、その後の再発頻度と正の相関を認めた。また、Ba/CFH値は次の再発の予測マーカーとなり得る可能性がある。以上より、補体マーカーを組み合わせたバイオマーカーはNMOSDの予後予測や治療薬の選択に有用である可能性がある。さらなる症例数の蓄積が必要である。

O-05-5 NMOSDに対するIL-6 シグナル阻害治療は制御性ブラズマプラストを誘導する

○赤谷 律、千原 典夫、原 敦、辻 麻人、古東 秀介、松本 理器
神戸大学大学院医学研究科 脳神経内科学

【目的】インターロイキン 6 受容体 (IL-6R) 抗体療法 (サトラズマブ) は、視神経脊髄炎スペクトラム障害 (NMOSD) の再発予防薬として使用されるが、この治療のB細胞に対する影響の詳細は未だ明らかでない。本研究では、IL-6R抗体により通常、病態悪化因子とされるB細胞が抗炎症性サイトカインであるIL-10産生により免疫制御機能を獲得するのではないかと仮説を立て検証することとした。【方法】健康者およびNMOSD患者の末梢血単核球細胞 (PBMCs) を *in vitro* で刺激し、B細胞およびその亜分画であるdouble negative B細胞 (DNs : CD19⁺ IgD⁺ CD27⁺)、プラズマプラスト (PBs : CD19⁺ CD27^{hi} CD38^{hi}) の増多を誘導した。DNsはクラススイッチしたメモリーB細胞に似た発生的特徴をもつ細胞群で、PBsは抗体産生細胞として知られる。IL-6R抗体の存在下で培養後、B細胞あるいはDNsやPBsといった亜分画を分取しIL10 mRNA 発現を定量し、また制御性PBsのマーカー探索のためRNAシークエンスを行った。【結果】急性期NMOSD患者ではB細胞中のDNs と PBs亜分画の割合が増加していた。急性期NMOSD病態を模した *in vitro* モデルで、IL-6R抗体はB細胞におけるIL10発現を増加させた。また、B細胞亜分画の中では、PBsにおいてはIL10発現を増加させた。RNAシークエンスにより制御性PBsのマーカーとしてCD200を同定した。CD200⁺ PBsは、CD200⁻ PBsと比較してIL-10産生能が高く、さらにサトラズマブ治療中のNMOSD患者では、急性期の患者と比較してCD200⁺ PBsの割合が高いことが明らかとなった。【結論】IL-6 R抗体治療により、B細胞およびPBsは免疫制御機能を獲得することが示唆された。CD200⁺ PBsは、NMOSDの病態抑制あるいは治療反応性のマーカーとなる可能性がある。

O-05-2 日本人多発性硬化症患者における認知機能とQOL、疲労、抑うつとの縦断的解析

○新野 正明¹、福元 尚子²、宮崎 雄生³、三條 伸夫³、大橋 高志^{4,5}、竹内 英之^{6,7}、藤盛 寿一⁸、奥野 龍碩⁹、深浦 彦彰¹⁰、清水 優子¹¹、高橋 恵里¹、三船 恒裕¹²
¹国立病院機構北海道医療センター 臨床研究部、²九州大学 脳神経内科、³東京医科歯科大学 脳神経病態学、⁴鎌ヶ谷総合病院 脳神経内科、⁵東京女子医科大学八千代医療センター 脳神経内科、⁶国際医療福祉大学 脳神経内科学、⁷横浜市立大学 神経内科学・脳卒中医学、⁸東北医科薬科大学 脳神経内科、⁹大蔵大学 神経内科学、¹⁰埼玉医科大学総合医療センター 神経内科、¹¹東京女子医科大学 医療安全科・脳神経内科学、¹²高知工科大学 経済・マネジメント学群

【目的】多発性硬化症 (MS) における認知機能障害は、主要な症状の一つで、病初期から認められることが多く、進行や増悪のリスク因子の一つとされている一方、本邦では縦断的に認知機能を評価した研究はほとんどない。本研究では、日本人MS患者における認知機能障害、生活の質 (QOL)、疲労、抑うつを3年間追跡した。【方法】バッテリーとして、認知機能評価にSymbol Digit Modalities Test (SDMT)、California Verbal Learning Test-Second Edition (CVLT2)、Brief Visuospatial Memory Test Revised (BVMTR) からなるBrief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS)、疲労評価にFatigue Severity Scale (FSS)、抑うつ評価にBeck Depression Inventory-Second Edition (BDI-II)、疾患特異的QOL評価にFunctional Assessment of MS (FAMS) を用い、国内9施設、124名 (M/F=34/90) のMS患者 (以下平均値 : 年齢41.3歳、教育歴14.3年、発症年齢30.2歳) のデータを解析した。【結果】BICAMSにおける1年目と3年目のデータは以下の通り (平均 ± 標準偏差) : SDMT (54.82 ± 15.37; 56.91 ± 16.23)、CVLT2 (50.96 ± 12.67; 56.78 ± 13.49)、BVMTR (26.40 ± 7.21; 27.57 ± 7.98)、FSSでは37.11 ± 12.72; 37.45 ± 13.79、BDI-IIでは14.55 ± 10.47; 14.42 ± 11.00、FAMS totalでは117.10 ± 29.26; 114.94 ± 31.17であった。一方、EDSSでは2.37 ± 1.89; 2.35 ± 2.06であった。3年間の各項目の変化量においてEDSSとの相関を調べたところ、BICAMS、FSS、BDI-II、FAMS、いずれもほとんど相関を認めなかった。【結論】BICAMSでの評価では、3年の経過で必ずしも点数が下がるわけではなく、疾患修飾薬を適切に使用することで短期的には認知機能も安定した状態を維持できる可能性がある。一方、MSの障害度評価としてEDSSを用いられるが、認知機能や疲労やQOLに関してはEDSSでは推し量れない指標として重要であると考えられる。

O-05-4 抗AQP4抗体陽性NMOSDにおける再発予防治療下再発に関連するリスク因子の検討

○藤井ちひろ^{1,2}、小島 雄太²、芦田 真士²、石井 公美¹、篠藤 祐也¹、吉永 健二¹、峠 理絵¹、高田 真基¹、錦織 隆成¹、濱谷 美緒¹、薬師寺祐介³、近藤 啓之¹
¹関西医科大学総合医療センター 脳神経内科、²京都府立医科大学 脳神経内科、³関西医科大学 神経内科学講座

【目的】抗AQP4抗体陽性視神経脊髄炎関連疾患 (NMOSD) において、再発予防治療開始後の再発に影響を与える臨床関連のリスク因子を明らかにする。【方法】2020年4月から2023年9月までの期間に対象医療機関にて診療した63例のNMOSDの内、抗AQP4抗体陽性かつデータ欠損のない55例について、各施設での倫理審査手続きを経た上で診療録から後方視的に臨床情報を収集し、ステロイドや免疫抑制剤による再発予防治療開始後に再発をきたした症例と、再発無く寛解を維持できている症例の、臨床的特徴や治療の相違について解析した。【結果】再発予防治療開始後に再発を認めた再発群は30例 (54.5%)、再発予防治療開始後に再発のない非再発群は25例 (45.5%)。再発予防治療開始時において、再発群と非再発群では発症年齢 (中央値 42.5 vs 53.7, $p=0.0071$)、再発予防治療開始年齢 (44.5 vs 57.0, $p=0.013$)、初発から再発予防開始までの経過月数 (21 vs 20 , $p=0.0013$) に統計学的有意差が認められた。男女比、初発部位、他の自己抗体の陽性率、急性期治療内容、ステロイドの初期投与量、治療開始1年以内の免疫抑制剤の併用、発症2年目までのステロイド減量速度、最終観察時のEDSSについては2群間に明らかな差を認めなかった。初発から2ヶ月以上経過して再発予防治療を開始した遅延治療群では、平均年間再発率は治療前1.42から治療後0.17と有意に低下したが、初発から1か月以内に再発予防治療を開始した早期治療群の再発率0.079と比較して、再発予防治療開始後再発率は有意に高く、治療開始から初回再発までの期間も有意に短く、ステロイド10mg/日以上服用下や治療開始2年以降にも再発が多かった。【結論】抗AQP4抗体陽性NMOSDにおいて、若年者や再発予防治療の遅延がステロイドおよび免疫抑制剤による治療下での再発に関連する可能性がある。また、再発予防治療の遅延は再発予防治療開始後の治療抵抗性に関連する可能性がある。

O-05-6 視神経脊髄炎スペクトラム障害に対する生物学的製剤の有効性に関する検討

○山崎 直也¹、三須 建郎¹、山本 尚輝¹、梅澤 周¹、阪本 直広¹、生田目知尋¹、松本 勇貴¹、小野 青木²、金子 仁彦³、高井 良樹¹、黒田 宙^{1,2,3}、藤原 一男^{1,2,3}、疋田 正志¹
¹東北大学 脳神経内科、²一般財団法人脳神経疾患研究所多発性硬化症視神経脊髄炎センター、³福島県立医科大学 多発性硬化症治療学講座

【目的】視神経脊髄炎スペクトラム障害 (neuromyelitis optica spectrum disorder: NMOSD) は主に抗アクアポリン4 (AQP4) 抗体が関連する中枢神経炎症性疾患で、無治療では高率に再発するため免疫抑制剤 (immunosuppressants: IS) やプレドニゾロン (prednisolone: PSL) による再発予防治療が行われてきた。近年、生物学的製剤 (biologics: Bio) により予防戦略は転換期を迎えている。今回は従来治療と比したBioの有効性と安全性を示すことを目的とする。【方法】当院外来に1年以上通院歴がある抗AQP4抗体陽性NMOSD患者のうち、全再発数と再発時期の情報が抽出された。投薬内容が変化する度にその期間を①None群 (無投薬)、②PSL単剤群、③IS群 (単剤/PSL併用)、④Bio群 (単剤/PSLやIS併用) と定義し、30日以上期間を観察対象として観察期間を決定した。各群で期間内の年間再発率 (Annualized relapse rate: ARR) の平均値と95%信頼区間を算出した。再発をエンドポイントとして、年齢、性別、1年以内の再発を共変量としたCox回帰分析でNone群を対象とした各治療期間のハザード比 (Hazard ratio: HR) を算出した。有意水準は $p < 0.05$ とした。【結果】109例のAQP4抗体陽性NMOSDが対象となった。各群の症例数、観察期間数 (平均観察年数 ± 標準偏差)、ARRは以下の通りだった : ①None群 [41例, 68期間 (2.0 ± 3.1年)], 2.29 (1.93 ~ 2.65) ②PSL単剤群 [103例, 157期間 (4.4 ± 5.6年)], 0.41 (0.31 ~ 0.51) ③IS群 [45例, 58期間 (4.9 ± 5.0年)], 0.24 (0.11 ~ 0.36) ④Bio群 [28例, 29期間 (2.7 ± 2.3年)], 0.02 (0 ~ 0.06)。Cox回帰分析では各群のlog(HR) (95%信頼区間, P値) は以下の通りだった : PSL単剤群 -0.93 (-1.3, -0.56, $p < 0.001$)、IS群 -0.91 (-1.4, -0.56, $p < 0.001$)、Bio群 -3.4 (-5.4, -1.4, $p < 0.001$)。Bio群の2期間 (6.8%) で重度合併症 (消化管出血, 肺炎) を認めた。【結論】Bioは従来治療と比して再発リスクを大きく軽減した。

O-06-1 Spatiotemporal neural dynamics in kanji vs. kana reading: An electroencephalography (ECoG) study

○ Kazuo Katsuse^{1,2}, Kazuo Kakinuma¹, Shinichiro Osawa^{3,4}, Shoko Ota¹, Hana Kikuchi¹, Ai Kawamura¹, Kazushi Ukishiro¹, Kazuyo Tanji⁵, Chifumi Iseki¹, Shigenori Kanno¹, Masashi Hamada², Tatsushi Toda², Hidenori Endo³, Nobukazu Nakasato⁴, Kyoko Suzuki¹

¹Department of Behavioral Neurology and Cognitive Neuroscience, Graduate School of Medicine, Tohoku University, Japan, ²Department of Neurology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Japan, ³Department of Neurosurgery, Graduate School of Medicine, Tohoku University, ⁴Department of Epileptology, Graduate School of Medicine, Tohoku University, ⁵Department of Psychiatry, Koishikawa Tokyo Hospital

Aim: To compare neural dynamics for kanji/kana reading. **Methods:** In 14 epilepsy patients with left (Lt)-hemisphere language dominance, who underwent intracranial electrode implantation, we computed high gamma power (HGP) from the ECoG signal during a visual lexical decision task with 40 kana words and 40 kanji words. Their HGP differences were assessed by *t*-tests. (a) Electrode-wise analysis identified significant electrodes comparing average HGP for 1 sec post-stimulus onset. (b) Region-specific time series analysis, using all electrodes in each brain region, extracted significant time intervals lasting ≥ 50 ms. **Results:** (a) Of 912 electrodes, 356 showed activity, 36 had significantly higher HGP for kanji, and 31 for kana. Focusing on brain regions with ≥ 3 significant electrodes, kanji>kana involved right fusiform gyrus (FG), Lt FG, and Lt inferior lateral occipital cortex (LOC). Kana>kanji involved Lt FG, Lt supramarginal gyrus (SMG), Lt superior LOC, and Lt superior temporal gyrus (STG). (b) Kanji>kana regions included bilateral middle FG at 120 ms, Lt posterior inferior temporal gyrus at 150 ms, Lt SMG at 180 ms, Lt inferior frontal gyrus (IFG) at 260 ms. Kana>kanji regions involved Lt LOC at 300 ms, Lt SMG at 320 ms, Lt IFG at 330 ms, Lt posterior STG at 460 ms. **Conclusions:** ECoG showed activity in the ventral pathway for both scripts, with dorsal pathway dominance in kana. The right hemisphere involvement was distinctive to kanji. Time series analysis unveiled a temporal hierarchy, showing that dorsal processing, prevalent in kana, occurs later than ventral processing.

O-06-3 Reduction of the long-term potentiation-like plasticity in patients with mild cognitive impairment

○ Takenobu Murakami¹, Shotaro Moriyasu¹, Ryoji Nerei¹, Naoki Tokuda¹, Kenta Taneda¹, Takahiro Shimizu¹, Yoshikazu Ugawa², Ritsuko Hanajima¹

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

Objective: Short-latency afferent inhibition (SAI), which uses combination of peripheral median nerve electric stimulation and transcranial magnetic stimulation (TMS), reflects cortical cholinergic function, and reduction of SAI is reported in Alzheimer's disease (AD). Long-term potentiation (LTP)-like effect elicited by repetitive TMS is also impaired in AD. However, no consistent results have been reported in patients with mild cognitive impairment (MCI). **Methods:** Subjects were 20 amnesic MCI (aMCI), and 10 age-matched normal controls (NC). We performed SAI measurement and applied quadripulse stimulation with interstimulus interval of 5ms (QPS5), which can elicit consistent LTP-like synaptic plasticity. Motor evoked potentials were recorded from the right first-dorsal interosseous muscle. We compared SAI and QPS5 effect in patients with aMCI with those in NC. **Results:** There was no difference in age between two groups (aMCI; 72.1 ± 6.4 years old, NC; 69.5 ± 11.3 years old). Patients with aMCI had lower Montreal Cognitive Assessment (MoCA) scores than NC (aMCI; 22.6 ± 2.5 , NC; 27.9 ± 1.4). QPS5 induced the LTP-like effect in NC, but the LTP-like effect was reduced in patients with aMCI. SAI did not differ between the two groups. Regression analysis showed a significant positive correlation between the degree of QPS5-induced LTP-like plasticity and MoCA scores, but no significant correlation between SAI and MoCA scores. **Conclusions:** The present findings suggest that the LTP-like plasticity induced by QPS5 could be a better biomarker for aMCI than SAI.

O-06-5 Associations Between Sleep-Disordered Breathing, Slow-Wave Sleep, and Memory Consolidation

○ Yi-chun Kuan^{1,2,3}, Cheng-yu Tsai^{4,5}, Cheng-chang Yang^{3,6}

¹Taipei Neuroscience Institute, Taipei Medical University, Taipei, Taiwan, ²Department of Neurology, School of Medicine, College of Medicine, Taipei Medical University, Taipei, Taiwan, ³Department of Neurology, Shuang Ho Hospital, Taipei Medical University, New Taipei City, Taiwan, ⁴Department of Civil and Environmental Engineering, Imperial College London, London, ⁵Division of Pulmonary Medicine, Department of Internal Medicine, Shuang Ho Hospital, Taipei Medical University, New Taipei City, ⁶International Ph.D. Program in Gerontology and Long-Term Care, College of Nursing, Taipei Medical University, Taipei 110301

Objectives: Growing evidence links cognitive decline to sleep-disordered breathing (SDB), and slow-wave sleep (SWS) is crucial for memory consolidation. This study aims to compare pre- and post-sleep memory function and assess the association between memory consolidation and SWS, as well as SDB severity. **Methods:** We enrolled adults with sleep disturbance and memory complaints, conducting in-laboratory polysomnography (PSG) and the Word Sequence Learning Test (WSLT) as memory-related assessments before and after PSG. WSLT scores in recall, cued, and recognition were combined to calculate the memory consolidation index ($\Delta \text{recall} \times 3 + \Delta \text{cued} \times 2 + \Delta \text{recognition} \times 1$) and memory retention rate ($\Delta / \text{pre-PSG score} \times 100\%$). SWS details (duration, amplitude, slope, SWS index) were extracted. Multivariable linear regression models explored associations among PSG, SWS, and memory. **Results:** In the study of 51 participants (mean age: 59.04 ± 11.23 years, 24 males, 27 females), mean ODI-3% and AHI were 18.19 ± 14.34 events/hr and 13.77 ± 13.92 events/hr. Associations existed between memory consolidation index and SDB parameters (ODI-3%, AHI, NREM AHI) and SWS index, adjusting for age, BMI, and education years. ODI-3% and NREM AHI were negatively associated with memory retention rate. **Conclusions:** Recurrent hypoxic respiratory events, especially during NREM sleep, were linked to reduced memory consolidation, contrasting with the positive association between slow-wave sleep and memory consolidation. However, additional longitudinal studies are crucial to confirm causality.

O-06-2 Dynamics of Functional Connectivity Depend on the Position and Type of Wh-Interrogatives

○ Yu Kitazawa^{1,3}, Kazuki Sakakura^{3,5}, Hiroshi Uda^{3,6}, Naoto Kuroda^{3,7}, Riyo Ueda³, Ethan Firestone³, Masaki Sonoda^{3,8}, Shin-ichiro Osawa^{3,8}, Kazushi Ukishiro⁷, Makoto Ishida⁷, Kazuo Kakinuma⁹, Shoko Ota⁹, Yutaro Takayama¹⁰, Keiya Iijima¹⁰, Toshimune Kambara^{3,4}, Kyoko Suzuki⁹, Nobukazu Nakasato⁷, Masaki Iwasaki¹⁰, Fumiaki Tanaka¹, Eishi Asano³

¹Department of Neurology and Stroke Medicine, Yokohama City University, Japan, ²Department of Neurosurgery, Yokohama City University, ³Departments of Pediatrics and Neurology, Children's Hospital of Michigan, Detroit Medical Center, Wayne State University, USA, ⁴Department of Psychology, Hiroshima University, ⁵Department of Neurosurgery, Rush University Medical Center, ⁶Department of Neurosurgery, Osaka Metropolitan University Graduate School of Medicine, ⁷Department of Epileptology, Tohoku University Graduate School of Medicine, ⁸Department of Neurosurgery, Tohoku University Graduate School of Medicine, ⁹Department of Behavioral Neurology and Cognitive Neuroscience, Tohoku University Graduate School of Medicine, ¹⁰Department of Neurosurgery, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry

Objective: Prior intracranial EEG studies in English speakers characterized the neural dynamics during responses to questions beginning with *wh*-interrogatives. We determined the cortical and white matter connectivity dynamics supporting comprehension of questions starting and ending with *what*, *when*, and *where*. **Methods:** We studied 40 Japanese-speaking epilepsy patients undergoing surgery and recorded intracranial EEG during an auditory descriptive naming task. The task included questions where 'wh-interrogatives' either began or ended the sentence. Time-frequency analysis identified task-related high-gamma (HG) modulations. **Results:** We observed HG augmentation in bilateral superior-temporal regions during question listening, with enhanced inter-hemispheric functional connectivity. In the left inferior-frontal gyrus, HG was augmented at the 'verb' phrase offset, along with increased intra-hemispheric connectivity via the left arcuate fasciculus until response onset. HG was then augmented in bilateral Rolandic regions during verbal responses, coupled with enhanced inter-hemispheric connectivity. *What*-initiated questions augmented left inferior-frontal HG during the 'verb' phrase more than *when* or *where*-initiated ones. **Conclusions:** The left arcuate fasciculus might engage more slowly in processing questions starting with a *wh*-interrogative than those ending with one. Additionally, questions beginning with *what* appear to demand more processing from the left inferior frontal network than those starting with *when* or *where*.

O-06-4 Effects of gliomas on the contralateral hemisphere associated with delayed cognitive responses

○ Ryuta Kinno^{1,2}, Yoshihiro Muragaki³, Takashi Maruyama³, Manabu Tamura³, Kyohei Tanaka², Kuniyoshi L. Sakai²

¹Division of Neurology, Department of Internal Medicine, Showa University Northern Yokohama Hospital, Japan, ²Department of Basic Science, Graduate School of Arts and Sciences, The University of Tokyo, Japan, ³Department of Neurosurgery, Tokyo Women's Medical University

Objective: Patients with gliomas have been reported to show delayed responses while they performed a cognitive task with the same accuracy as healthy participants (Kinno et al., 2023). Here we clarified delayed cognitive responses associated with structural alterations. **Methods:** The current study reanalyzed the data from a previous study (Kinno et al., 2023), involving 28 left hemispheric glioma patients (patient group) and 23 healthy participants (control group). Response time (RT) was assessed by a picture-sentence matching task with simple sentences (e.g., *O and Δ run*) and a symbol matching task, where there were no significant differences in accuracy for both tasks between the two groups. In the former task, participants judged whether the action depicted in a picture matched the meaning of the sentence; in the latter task, the participants judged whether the two symbols in the picture matched those in a random string of letters. In both tasks, participants responded using buttons with their right hand. Cortical thickness (CT) was assessed by the surface-based morphometry (SBM) using 3D-MRI. **Results:** Group comparisons using SBM revealed global effects of left hemispheric gliomas on CT in both hemispheres (corrected $p < .05$). Moreover, the patient group showed significantly decreased CT in the right hemisphere, which degree was associated with the longer RTs for both tasks. **Conclusions:** These results suggest that the structural effects of gliomas on the contralateral hemisphere are associated with delayed cognitive responses, independent from delayed motor responses.

O-06-6 The characteristics of post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection focusing on attention features

○ Akinori Futamura^{1,2}, Ryuta Ochi³, Yuuki Hanazuka⁴, Hideyo Kasai², Takeshi Kuroda², Shin Ohta⁵, Sotaro Hieda^{2,6}, Satoshi Yano², Akihiko Tanaka⁷, Hironori Sagara⁷, Kenjiro Ono^{2,7}, Mitsuru Kawamura^{2,8}

¹Division of Neurology, Department of Internal Medicine, Showa University Fujigaoka Hospital, Japan, ²Division of Neurology, Department of Internal Medicine, Showa University School of Medicine, Japan, ³Department of Psychology, Graduate School of Letters, Chuo University, ⁴Faculty of Human Informatics, Aichi Shukutoku University, ⁵Division of Respiratory Medicine and Allergology, Department of Medicine, Showa University School of Medicine, ⁶Department of Neurology, Kawasaki Memorial Hospital, ⁷Department of Neurology, Kanazawa University Graduate School of Medical Sciences, ⁸Department of Neurology, Okusawa Hospital & Clinics

Background: Post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC) encompass various neurological symptoms and cognitive impairments. **Methods:** We surveyed 30 COVID-19 patients and assessed self-reported symptoms at discharge and three months post-discharge. During the three-month follow-up visit, we conducted general cognitive function tests (MMSE Japanese version), mental evaluations (Beck Depression Scale, Revised STAI State-Trait Anxiety Inventory - Form JYZ), attention function tests (Trail Making Test Japanese version and Continuous Performance Test), and fatigue assessments (Japanese version of the Brief Fatigue Inventory), comparing their scores with those of the healthy controls (HC). **Results:** Three months post-discharge, 13 out of 22 patients reported persistent symptoms, with 7 having olfactory/gustatory disturbances (α variant 2, δ variant 2), 10 experiencing fatigue (α variant 6, δ variant 2), and 1 reporting insomnia (δ variant). The patients exhibited prolonged reaction times in the CPT-AX compared to the healthy control group ($BF_{10} > 9.97$). In patients, BFI scores correlated with STAI and BDS scores (State anxiety, $BF_{10} = 60.0$; BDS, $BF_{10} = 1408.2$), whereas no correlation was found in the HC. The change in BFI scores before and after the assessments inversely correlated with the accuracy rate in the CPT AX condition in the patient group ($BF_{10} = 400.4$), but not in the HC. **Conclusion:** PASC showed decreased attention accompanying anxiety, depression, and overall fatigue as characteristic features.

※O-06 is the session of 65th JSN meeting / AOCN2024 program

O-07-1 Lower urinary tract symptoms are associated with gait disorder and fall in Parkinson's disease

○Shuro Kogawa, Hideki Wada, Naoki Okamoto, Ayami Tano, Takahito Hino, Tomohiro Tanaka
Kohka Public Hospital, Japan

[Objective] We evaluated the association between lower urinary tract symptoms (LUTS) and motor and non-motor symptoms in PD patients. [Methods] We reviewed clinical records of 208 patients with PD who has been referred to our hospital since January 2011 to October 2023. We extracted age at onset of PD, duration of PD, sex, falling, UPDRS pt. 3, fracture, psychosis and dysautonomia. As laboratory data, we extracted albumin, BNP, eGFR and total cholesterol. MMSE and FAB were also extracted. We selected VSRAD Z score, DAT quant of caudate, anterior portion and posterior portion of putamen and Fazekas's severity score of white matter lesion as imaging markers. [Results] 1. Eighty-six patients (43%) experienced nocturia. 2. Nocturia was observed more frequently in male patients more than female patients. 3. The patients with nocturia were older than without nocturia while age at onset and duration of PD were not different significantly. 4. FOG score, and UPDRS pt. 3 were higher in patients with nocturia than patients without nocturia. 5. Patients with nocturia experienced falling, constipation, orthostatic hypotension, motor fluctuation, hallucination, and fracture more frequently than patients without nocturia. 6. MMSE was lower in nocturia group than no-nocturia group while FAB was not different significantly. 7. DAT quant of bilateral caudate and right anterior putamen were significantly lower in patients with nocturia. [Conclusions] 1. In patients with PD, nocturia is associated with falling, gait disorder and various non-motor symptoms in PD patients.

O-07-3 Swallowing sound index analysis using electronic stethoscope artificial intelligence for PD patients

○Masahiro Nakamori¹, Megumi Toko¹, Hidetada Yamada¹, Tamayo Takahashi², Yoshitaka Shimizu², Mineka Yoshikawa³, Toshikazu Nagasaki⁴, Hirofumi Maruyama¹
¹Department of Clinical Neuroscience and Therapeutics Hiroshima University Graduate School of Biomedical and Health Sciences, Japan. ²Department of Dental Anesthesiology Hiroshima University Graduate School of Biomedical and Health Sciences. ³Department of Advanced Prosthodontics Hiroshima University Graduate School of Biomedical and Health Sciences. ⁴Department of Oral and Maxillofacial Radiology Hiroshima University Graduate School of Biomedical and Health Sciences

Purpose: Parkinson's disease (PD) stands out with an increasing frequency and dysphagia-related risk. Several novel and noninvasive tools assess swallowing disorders, including electronic stethoscope artificial intelligence (AI) analysis highlighted. This study investigated the swallowing sound index in PD patients. **Methods:** This investigation was implemented as part of a single-arm, open-label trial assessed the impact of cervical percutaneous interferential current stimulation on swallowing in PD patients. Stimulation was conducted for 8 weeks. Baseline data were used to examine the link between the swallowing sound index and indicators such as videofluoroscopy (VF). Furthermore, we examined changes in the swallowing sound index after the intervention. **Results:** Twenty-five patients (age 72.0±5.9, 9 female) were included. The swallowing sound index in PD patients was higher than that in those with amyotrophic lateral sclerosis, which we previously examined, but considerably lower than that in healthy controls. The number of patients with normal EAT-10 scores positively correlated with the swallowing sound index, whereas elevated C-reactive protein levels were negatively correlated with the swallowing sound index. However, the index displayed no correlation with other indicators, including the VF results. Despite the intervention, the index remained unchanged throughout the study. **Conclusion:** In PD patients, a decrease in the swallowing sound index suggests a potential association between swallowing disorders and the risk of aspiration pneumonia.

O-07-5 withdrawn**O-07-2 Randomized placebo-controlled trial of zonisamide in at-risk subjects of Lewy body disease**

○Keita Hiraga¹, Makoto Hattori¹, Yuki Satake^{1,2}, Daigo Tamakoshi¹, Taiki Fukushima¹, Maki Sato¹, Katsunori Yoko³, Keisuke Suzuki³, Yutaka Arahata⁴, Yoshino Ueki¹, Fumie Kinoshita⁵, Hiroshi Matsuda⁶, Akihiro Murata⁷, Masayuki Yamamoto⁸, Masakazu Wakai⁹, Noriyuki Matsukawa¹, Yukihiko Washimi³, Masahisa Katsuno¹
¹Nagoya University Graduate School of Medicine, Japan. ²Daido Hospital. ³National Center for Geriatrics and Gerontology. ⁴Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences. ⁵Nagoya University Hospital. ⁶Drug Discovery and Cyclotron Research Center, Southern TOHOKU Research Institute for Neuroscience. ⁷Nihon Medi-Physics. ⁸Kumiai Kosei Hospital. ⁹Chutoen General Medical Center

[Objective] To assess the efficacy and safety of zonisamide in high-risk subjects of Lewy body disease. [Methods] A multi-center, randomized, placebo-controlled, double-blind trial involved individuals with at least two of prodromal symptoms (dysautonomia, hyposmia, or REM sleep behavior disorder) with abnormalities in DaT-SPECT and/or cardiac MIBG. Participants were allocated to zonisamide or placebo group. The dosage of zonisamide was 50mg for four weeks and then 100mg for 92 weeks. The primary endpoint was the change in DaT SBR values at week 96 from baseline, analyzed via mixed-effects models for repeated measures. [Results] Five in the zonisamide group and one in the placebo group discontinued treatment. The analysis at 96 weeks showed an adjusted mean DaT SBR change of -0.321 (95% CI -0.760 to 0.118) for the zonisamide group and -0.439 (-0.879 to -0.001) for the placebo group (difference between groups 0.118; -0.504 to 0.741; p = 0.699). Differences in adjusted mean change in MDS-UPDRS Part 3 and MoCA-J between the groups were -0.437 (4.886 to 3.992; p = 0.838) and -1.349 (-4.335 to 1.637; p = 0.361), respectively. Two in the placebo group developed Parkinson's disease, whereas none did in the zonisamide group. Adverse events associated with treatment included somnolence in 6 and fatigue in 2 for the zonisamide group and somnolence in 3 for the placebo group. [Conclusion] Zonisamide did not show a significant effect in preventing the reduction of DaT SBR values over 96 weeks in high-risk subjects for Lewy body disease. Side effects included somnolence and fatigue.

O-07-4 Recognition, Assessment, and Management of Tardive Dyskinesia: A Southeast Asian Expert Consensus

Roongroj Bhidayasiri¹, Jin Kiat Ang², Kok Yoon Chee³, Roger Ho⁴, Ahmad Shahir Bin Mawardi⁵, Adhi Wibowo Nurhidayat⁶, Pongsatorn Paholpak⁷, Pornjira Pariwatcharakul⁷, Thitima Sanguanvichaikul⁸, Eng Khean Ung⁹, Natalia Dewi Wardani¹⁰, Brian Yeo¹¹, Christoph U. Correll^{12,13}
¹Chulalongkorn Centre of Excellence for Parkinson's Disease and Related Disorders, Chulalongkorn University, Thailand. ²Hospital Sultan Abdul Aziz Shah, Universiti Putra Malaysia. ³Hospital Kuala Lumpur. ⁴Yong Loo Lin School of Medicine, National University of Singapore. ⁵Dr. Soeharto Heerdjan Mental Hospital. ⁶Khon Kaen University. ⁷Siriraj Hospital, Mahidol University. ⁸Somdet Chaopraya Institute of Psychiatry. ⁹Adam Road Medical Centre. ¹⁰Diponegoro University. ¹¹Mount Elizabeth Medical Centre. ¹²Donald and Barbara Zucker School of Medicine at Hofstra/Northwell. ¹³Charité - Universitätsmedizin Berlin

Background: Tardive dyskinesia (TD), a movement disorder induced by dopamine receptor blocking agents (DRBAs), is not well recognized by most clinicians in Southeast Asia (SEA). Thus, guidance on assessment and management of TD is warranted. **Purpose:** This consensus study aimed to provide recommendations on the assessment and management of TD in SEA. **Method:** Thirteen experts from the fields of neurology, neuropsychiatry, and psychiatry participated in the consensus development via the Modified RAND-UCLA Appropriateness Method, consisting of a review of literature, drafting clinical scenarios with ratings (Likert Scale: 1-9), followed by a face-to-face meeting that led to the recommendations. **Results:** The expert panel recommended that patients taking DRBAs should be screened for TD every 6 months (Median [Mdn]: 9; Interquartile Range [IQR]: 9-9), regardless of the risk (Mdn: 8; IQR: 8-9). In case face-to-face physical consultation is not feasible, the panel agreed that TD could also be diagnosed (Mdn: 8; IQR: 7-9) or assessed (Mdn: 8; IQR: 8-9) during telemedicine video appointments. The panel also recommended vesicular monoamine transporter-2 inhibitors as the first-line treatment if available (Mdn: 9; IQR: 8-9). Other treatment options that are accessible in the region were also suggested, including dose adjustment or switch to (other) second-generation antipsychotics, with consensus against anticholinergics. **Conclusion:** These regional consensus recommendations provide practical guidance intended for busy clinicians in their assessment and management of patients with TD.

O-07-6 Phenomenology of Functional Movement Disorders in Children

○Ajith Cherian, Divya Kalikavil Puthanveedu
SREE CHITRA TIRUNAL INSTITUTE FOR MEDICAL SCIENCES AND TECHNOLOGY, India

Objectives: Study the phenomenology of functional movement disorders (FMD) in children. **Methods:** The study included 13 children (8 girls and 5 boys) from a tertiary-care centre. Diagnosis of FMD was based on Fahn and Williams criteria. Data included phenomenology, socioeconomic background, electrophysiological, and imaging investigations. **Results:** The mean age of onset was 12.1 (SD2.3) years. Sudden onset and triggers like minor injuries and stressors were common precipitants. 68% (PC) of the children were from urban areas. 61% (PC) belonging to low socioeconomic status and 61.5% (PC) with subnormal intelligence. 72% (PC) had a precipitating factor. Commonest phenomenology was myoclonus 38%, followed by tremor 30%, dystonia 23%, abnormal gait 15%. Clues to suggest a psychogenic etiology were isolated or predominant involvement of the dominant upper limb, distractibility, entrainment in case of tremor. Significant variability in frequency, amplitude, and distribution of the FMD by distracting manoeuvres were helpful in establishing the diagnosis. Tremor and dystonia were more common in girls, while myoclonus was more common in boys. A single movement disorder was present in 10 patients (76%); while 3 patients (24%) had a combination of 2 or more. 9 patients had other sensory symptoms most commonly headache. **Conclusions:** Prompt identification of the precipitating factors, psychiatric comorbidities will yield early remission. Consistent findings included disappearance of abnormal movements when the patients thought they were not being observed and satisfactory recovery after psychotherapy or suggestion.

※O-07 is the session of 65th JSN meeting / AOCN2024 program

O-08-1 全身型重症筋無力症に対するエフガルチギモド初回治療の反応性に関する検討

○吉川 正章、井上裕香子、田中 宏弥、津村 圭亮、星野 有紀、永石友公子、七條 千佳、井手 俊宏、鈴木 耕平、小池 春樹
佐賀大学脳神経内科

【目的】エフガルチギモドは新生児Fc受容体によるIgGリサイクルを阻害し、血清中のIgGレベルを低下させる。重症筋無力症 (myasthenia gravis: MG) に対する本剤の効果はランダム化比較試験で示されているが、リアルワールドデータの蓄積は十分ではない。今回我々は、当院でエフガルチギモドによる治療を施行した、抗アセチルコリン受容体 (acetylcholine receptor: AChR) 抗体または抗筋特異的チロシンキナーゼ (muscle specific kinase: MuSK) 抗体を有する全身型MG患者の初回治療における反応性を検討した。【方法】2022年12月~2023年9月までに当院でエフガルチギモドを投与した全身型MG患者8例を対象とした。6例は抗AChR抗体陽性、2例は抗MuSK抗体陽性であり、抗AChR抗体陽性例のうち4例は胸腺摘出術もしくは拡大胸腺摘出術を受けており、うち3例は胸腺腫を有していた。治療反応性はMyasthenia Gravis Activities of Daily Living (MG-ADL) スコアを用いて判定した。【結果】抗AChR抗体陽性群では、胸腺摘出術もしくは拡大胸腺摘出術を受けた4例中3例で治療開始から3週間以内にMG-ADLスコアが改善したが、手術後に胸腺腫が再発した患者ではステロイドパルス療法を併用したにも関わらず増悪がみられた。一方、抗AChR抗体陽性群で胸腺摘出術を受けなかった2例のスコアはほぼ不変であった。抗MuSK抗体陽性であった2例は治療前に比較的急性の経過で非侵襲的陽圧換気導入に至ったが、エフガルチギモド投与によって速やかな改善がみられた。【結論】エフガルチギモドに対する治療反応性はMGの病型や胸腺摘出術の有無により異なる可能性が示されたが、少数例での検討であり今後多数例での検証が必要である。

O-08-3 ADAPT/ADAPT+試験でエフガルチギモドを投与されたgMG患者におけるMSEとその背景因子

○村井 弘之¹、James F. Howard Jr.²、Srikanth Muppidi³、Glenn Phillips⁴、Cynthia Qi¹、Deborah Gelinis⁴、Edward Brauer⁴、Sihui Zhao⁴、Vera Brii⁵、John Vissing⁶
¹国際医療福祉大学医学部 脳神経内科学、²The University of North Carolina、³Stanford Health Care、⁴argenx、⁵University of Toronto、⁶University of Copenhagen

Objective: To assess incidence, characteristics, and changes in generalized myasthenia gravis (gMG)-specific scales in participants achieving minimal symptom expression (MSE; MG-ADL=0-1) in the phase 3 study of intravenous efgartigimod, ADAPT, and its open-label extension, ADAPT+. Methods: Post hoc analyses of AChR-Ab+ participants in ADAPT (total, n=129; Japanese, n=10) and ADAPT+ (total, n=111; Japanese, n=7) were performed. Results: In ADAPT, MSE was achieved in 44.6% of efgartigimod-treated participants vs 10.9% of participants given placebo any time during the study. In ADAPT+, 40.5% of participants achieved MSE. Eighty-one percent of participants from the efgartigimod arm who achieved MSE in ADAPT also achieved MSE during ADAPT+; 23% in the efgartigimod arm who had not achieved MSE in ADAPT did in ADAPT+. Baseline characteristics for efgartigimod-treated participants who achieved MSE during ADAPT were comparable to those who did not. Achieving MSE was associated with substantial improvements in QMG, MGC, MG-QoL15r, and EQ-5D-5L VAS mean scores of 11.4, 16.0, 12.4, and 28 points, respectively, from baseline to best score (across all visits in ADAPT+). Participants who achieved MSE also experienced sustained clinically meaningful improvements in these disease-specific and QoL measures over 60% of the visits during ADAPT. Conclusions: AChR-Ab+ participants who achieved MSE had substantial improvement across multiple disease measures and experienced QoL comparable to healthy populations.

O-08-5 免疫療法施行歴のある眼筋型重症筋無力症のMM or better status達成の予測因子

○小松 鉄平、三森 雅広、茂木 晴彦、佐藤 健朗、恩田 亜沙子、松野 博優、坂井健一郎、梅原 淳、三村 秀毅、井口 保之
東京慈恵会医科大学 内科学講座 脳神経内科

【目的】眼筋型重症筋無力症 (MG) は全身型MGに比べて軽症と位置づけられることが多いが、日常生活における患者QOLの障害は大きい。免疫療法の有効性が知られているが、治療開始時期の明確な基準は確立していない。免疫療法施行歴のある眼筋型MGのMinimal manifestations (MM) or better status達成に関連する因子を明らかにする。【方法】対象は当院外来に通院中で発症から2年以上経過した眼筋型MG診断例とした。免疫療法未治療例は除外した。MM or better status達成の有無の2群に分け、単変量、ROCおよびロジスティック回帰分析を行った。【結果】48例 (男性29例、発症年齢中央値55歳) を対象とし、抗アセチルコリン受容体抗体陽性例は39例、double seronegativeは9例、胸腺腫合併は3例、MM or better statusの達成は34例であった。MM or better status達成は、発症から免疫療法開始までの日数が関連し (30日 vs 1095日, $p < 0.001$)、発症年齢 (58歳 vs 56歳, $p = 0.856$)、抗アセチルコリン受容体抗体価 (9.3 nmol/L vs 5.0 nmol/L, $p = 0.763$)、胸腺腫合併 (9% vs 0%, $p = 0.544$) は関連がなかった。発症から免疫療法開始までの日数のカットオフ値を255日とした場合、MM or better status達成の感度、特異度は92.9%、91.2%であった (AUC = 0.986, 95% CI 0.962-1.000, $p < 0.001$)。発症から255日以内に免疫療法を開始した症例はMM or better statusの達成率が高かった (94% vs 6%, $p < 0.001$)。抗アセチルコリン抗体価を調整したロジスティック回帰分析では、発症から255日以内の免疫療法開始はMM or better status達成に関連する独立因子であった (OR 127.0, 95% CI 10.178-1584.827, $p < 0.001$)。【結論】眼筋型MGのMM or better statusの達成に、早期の免疫療法開始が関連するかもしれない。

O-08-2 gMG患者を対象としたエフガルチギモド皮下注射剤 ADAPT-SC+試験の中間解析結果

○高橋 正紀¹、James F. Howard Jr.²、Yuebing Li³、Tuan Vu⁴、Denis Korobko⁵、Sophie Steeland⁶、Benjamin Van Hooricke⁶、Jana Podhorna⁶、Moana Hodari⁶、檜沢 公明⁷、Francesco Sacca⁸、Jan L. De Bleecker⁹、Renato Mantegazza¹⁰
¹大阪大学大学院医学系研究科 神経内科・脳卒中科、²The University of North Carolina、³Cleveland Clinic、⁴Department of Neurology, University of South Florida Morsani College of Medicine、⁵State Budgetary Healthcare Institution of Novosibirsk Region "State Novosibirsk Regional Clinical Hospital"、⁶argenx、⁷総合花巻病院 脳神経内科、⁸NRSO Department, Federico II University of Naples、⁹Ghent University Hospital、¹⁰Department of Neuroimmunology and Neuromuscular Diseases, Fondazione Istituto Neurologico Carlo Besta

Objective: Evaluate long-term safety, tolerability, and efficacy of subcutaneous (SC) efgartigimod PH20 (coformulated with recombinant human hyaluronidase PH20) in participants with generalized myasthenia gravis enrolled in the ADAPT-SC+ open-label extension study. Methods: Efgartigimod PH20 SC 1000 mg was administered in cycles of 4 once-weekly injections. Subsequent cycles were initiated ≥28 days from the last dose based on clinical evaluation. Results: As of December 2022, 179 participants received ≥1 dose of efgartigimod PH20 SC, including 16 Japanese participants, with an average of ≈6 treatment cycles. Mean (SD) treatment and follow-up duration was 395 (116) days, resulting in 193 patient-years of follow-up. Adverse events (AEs) were predominantly mild/moderate. Most frequent AEs were injection site erythema (29.1%), COVID-19 (22.3%), and headache (20.1%). Injection site reactions were mild/moderate, did not lead to treatment discontinuation, and decreased in incidence with subsequent cycles from 34.6% (n=62/179, Cycle 1) to 11.5% (n=14/122, Cycle 6). Improvement from cycle baseline (mean [SE] improvement at Week 4) was observed in Cycle 1 in MG-ADL total score (-4.0 [0.24]), with consistent and repeatable improvements seen through Cycle 9. Results for the subpopulation of Japanese participants will be presented at JSN 2024. Observed improvements were similar to those seen with efgartigimod IV during ADAPT/ADAPT+. Conclusion: Treatment with multiple cycles of efgartigimod PH20 SC was well tolerated and efficacious, consistent with efgartigimod IV in ADAPT/ADAPT+.

O-08-4 Efficacy of zilucoplan in gMG without prior Ig or plasma exchange in RAISE study

○檜沢 公明¹、増田 真之²、Babak Borojerd³、Fiona Grimson⁴、James F. Howard Jr.⁵
¹総合花巻病院 脳神経内科、²東京医科大学 神経学分野 脳神経内科、³UCB Pharma Germany、⁴UCB Pharma UK、⁵Department of Neurology, The University of North Carolina at Chapel Hill

Objective: RAISE (NCT04115293) was a randomised, double-blind, placebo-controlled, Phase 3 study of zilucoplan, a macrocyclic peptide complement component 5 inhibitor with a dual mechanism of action, in patients with acetylcholine receptor autoantibody-positive (AChR+) generalised myasthenia gravis (gMG). RAISE showed clinically meaningful improvements in MG-specific outcomes in the overall population and the Japanese population. Here we assessed the efficacy of zilucoplan in the overall RAISE population with no previous immunoglobulin (Ig; either intravenous or subcutaneous [SC]) or plasma exchange (PLEX) treatment. Methods: Adults with AChR+ gMG were randomised 1:1 to daily, self-administered SC zilucoplan 0.3 mg/kg or placebo injections for 12 weeks. The primary efficacy endpoint was change from baseline (CFB) to Week 12 in Myasthenia Gravis Activities of Daily Living (MG-ADL) score. A secondary endpoint was CFB to Week 12 in Quantitative Myasthenia Gravis (QMG) score. We conducted a prespecified, descriptive efficacy analysis of a patient subgroup without prior Ig or PLEX. Results: Fifty patients without prior Ig or PLEX were randomised to zilucoplan (n=27) or placebo (n=23). Mean (SD) CFB in MG-ADL score were -4.22 (3.68) with zilucoplan compared with -2.61 (2.41) with placebo. Mean (SD) CFB in QMG score were -6.48 (4.56) with zilucoplan 0.3 mg/kg compared with -3.04 (4.52) with placebo. Conclusions: In line with the overall study population, gMG patients without prior Ig or PLEX treatment also showed relevant improvements in MG-specific outcomes with zilucoplan.

O-08-6 Burden of high-dose corticosteroid in myasthenia gravis: A database study

○寒川 真¹、紺野 晋吾²、鶴沢 顕之³、瀧 健太郎⁴、戸高 宏⁴、三代 泉⁴、白岩 邦彦⁴、大橋 陽平⁴
¹Department of Neurology, Kindai University Faculty of Medicine、²Department of Neurology, Toho University Ohashi Medical Center、³Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Chiba University、⁴UCB Japan

Objective: The initial treatment goal is defined as maintaining a postintervention status of minimal manifestations or better with an oral corticosteroid dose of ≤5mg/day (≤5OCS) in Japanese clinical guidelines for myasthenia gravis (MG) in 2014. The 2022 revision does not recommend high-dose OCS regimens. Method: To assess frequency of severe side effects in patients (pts) diagnosed with MG who achieved and did not achieve ≤5OCS in 2 years from the first day of immunotherapy, three insurance claims databases were selected; Late-stage Elderly Medical Service (LSE), National Health Insurance (NHI) and company health insurances (CHI). Results: Pts ≥ 16 years old (YO) at the first day of immunotherapy were derived. Those who started OCS and had 2 years of follow-up were analyzed. Achievement of ≤5OCS was defined if at least 90 days of consecutive ≤5OCS were observed. In pts of LSE with an average of 80 YO. Among did not achieve and achieved ≤5OCS, 25.9% (7/27) and 18.4% (16/87), respectively, had newly occurred diabetic complications while 29.0% (9/31) and 11.0% (10/91) experienced osteoporotic fracture. In the NHI and CHI groups, with average of 62 YO and 50 YO, those who did not achieve ≤5OCS had more frequent diabetic complications than those who achieved ≤5OCS [14.3% (7/49) vs 10.0% (7/70) and 12.3% (8/65) vs 1.4% (1/70), respectively]. Conclusion: Long term high-dose OCS in MG pts carries substantial risks of severe side effects. Treatment strategy to decrease the burden of high-dose OCS is desired to further improve the situation.

O-09-1 ALSの進行速度を表す新尺度FVC-DiPは髄液及び血清ニューロフィラメント濃度と相関する

○小早川優子^{1,2}、江 千里¹、グザリアイ ママティジャン³、吉良 潤一³、田代 匠¹、山崎 亮¹、磯部 紀子¹
¹九州大学大学院医学研究院神経内科学分野、²九州大学病院 ARO 次世代医療センター、³国際医療福祉大学大学院医学研究科トランスレーショナルニューロサイエンスリサーチセンター

【目的】FVC-DiP (Forced Vital Capacity Decline Pattern scale) は筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) 患者の努力肺活量低下パターンをスコア化した、疾患の進行速度を表す新規尺度である (J Neurol Sci 2022)。ALSの予後バイオマーカーとして報告されているニューロフィラメント重鎖 (neurofilament light, NFL) 及びリン酸化ニューロフィラメント重鎖 (phosphorylated neurofilament heavy, pNFH) と、FVC-DiPの相関性を検討する。【方法】2021年1月~2022年12月に当院を受診した孤発性ALS患者41例の血清と髄液を用いて、single-molecule arrayによりNFLを、enzyme-linked immunosorbent assayによりpNFHを測定した。FVC-DiPスコアは検体採取日直近の%FVC値と罹病期間から決定した。【結果】登録41症例の発症年齢 (平均±SD) は67±13歳、男性が20人 (49%)、発症部位は四肢が31人 (76%)、球症状が7人 (17%)、その他が3人 (7%) であった。血清NFLの中央値 (IQR) は112.9 (72.9-155) pg/ml、髄液NFLは7,503 (3,981-10,949) pg/ml、血清pNFHは747 (392-1,588) pg/ml、髄液pNFHは4,230 (2,019-6,168) pg/mlであった。FVC-DiPスコアは、血清NFL ($p=0.5857$, $p<0.0001$)、髄液NFL ($p=0.5881$, $p=0.0002$)、髄液pNFH ($p=0.4662$, $p=0.0042$) と有意な相関を認めた。改訂ALS Functional Rating Scale (ALSFRS-R) スコアの低下率も同様に、血清NFL ($p=0.5428$, $p=0.0002$)、髄液NFL ($p=0.6044$, $p<0.0001$)、髄液pNFH ($p=0.4909$, $p=0.0024$) と有意な相関を認めた。一方、ALSFRS-Rスコアの低下率が2点/月以上の急速進行例を除いた症例群では、ALSFRS-Rスコアの低下率は髄液NFL ($p=0.4410$, $p=0.0130$) とのみ相関を認めたが、FVC-DiPは血清NFL ($p=0.4326$, $p=0.0084$)、髄液NFL ($p=0.4215$, $p=0.0182$) と相関を認めた。【結論】FVC-DiPはALSの予後バイオマーカーとよく相関し、非侵襲的に疾患の進行速度を評価する尺度としての妥当性が確認された。

O-09-3 医療データに基づいた球脊髄性筋萎縮症に対するリユープロリン酢酸塩の有効性評価

○橋詰 淳^{1,2}、山田晋一郎²、伊藤 大輔²、岸本 祥之²、小森 祥太²、川瀬 崇広²、近藤 綾乃²、花澤 遼一³、佐藤 宏征³、平川 晃弘³、森田 光哉⁴、山本 知孝⁵、勝野 雅央^{1,2}
¹名古屋大学大学院医学系研究科 臨床研究教育学、²名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科学、³東京医科大学大学院医学総合研究科 臨床統計学分野、⁴自治医科大学医学部附属病院内リハビリテーションセンター、⁵東京大学医学部附属病院 脳神経内科

【目的】球脊髄性筋萎縮症 (spinal and bulbar muscular atrophy: SBMA) は、本邦の罹病患者数が約2,500名の稀少疾患であり、アンドロゲン受容体遺伝子上のCAG繰り返し配列の異常延長を原因とする。2017年8月にLH-RHアナログであるリユープロリン酢酸塩が「球脊髄性筋萎縮症の進行抑制」の追加効果を取得した。しかし、承認前に実施された試験における有効性評価は、限られた被験者数・試験期間で行われたものであり、リアルワールドにおけるエビデンスは乏しい。そこで、我々は、既に構築されたSBMA患者のデータベースを利用して、SBMAに対する長期投与の有効性を評価した。【方法】対象者は、現在も継続的に情報を収集している患者レジストリから選定した。経時的評価指標として、運動機能スケール (ALSFRS-R, SBMAFRSなど)、定量的運動機能評価 (6分間歩行、Timed walk testなど)、血液生化学 (血清クレアチニン、CKなど) の結果を収集した。リユープロリン酢酸塩長期投与群 (投与群) と非投与群 (対照群) の比較のために傾向スコアマッチング法を用い、経時測定データ解析には混合効果モデルを適用した。【結果】全体集団から、対象期間におけるアウトカムの変動がない例等を除外した95例を解析対象集団とし、その中から、発症年齢、CAG繰り返し配列数、血清クレアチニン値等による傾向スコアマッチングにより70例 (投与群35例、対照群35例) を抽出した。発症年齢は、それぞれ43.4±8.9歳、42.7±9.9歳、CAG繰り返し配列数は、それぞれ49.4±5.1、48.5±4.3であった。主たる評価項目であるALSFRS-RおよびSBMAFRSの経時的変化について、ベースラインから3.0年間の変化量の群間差 (95%信頼区間, p 値) は、ALSFRS-Rで1.356 (0.110-2.602, 0.033)、SBMAFRSで1.015 (-1.189-3.219, 0.366) であった。【結論】SBMAに対するリユープロリン酢酸塩の長期継続投与は、運動機能の維持に有効であることが示唆された。

O-09-5 多系統萎縮症におけるセロトニントランスポーター所見と臨床スコアとの関係

○長尾龍之介¹、大嶽い子¹、島 さゆり¹、水谷 泰彰¹、植田 晃見¹、伊藤 瑞規¹、尚 聡²、外山 宏²、渡辺 宏久¹
¹藤田医科大学医学部 脳神経内科、²藤田医科大学医学部 放射線科

【背景】多系統萎縮症 (MSA) では、脳幹セロトニン神経細胞脱落が自律神経不全や突然死に関連する。最近我々は、MSA患者の髄液5-HIAA低下が重症度を反映することを示した (Eur J Neurol 2023)。しかし、セロトニントランスポーター (SERT) と病態との関連は不明である。【目的】MSAのSERT画像と臨床スコアとの関係を検討する。【方法】対象はMSA 18例 (clinically probable 4例、clinically established 14例)、MSA-C 4例、MSA-P 14例、男性 9名、女性 9名、平均年齢 61.9±9.7歳、平均罹病期間 29.5±16.1ヶ月、髄液5-HIAA 8.6±5.0ng/mL) と健常群 17名 (男性 8名、女性 9名、平均年齢 60±9.2歳)。SERTの可視化については、¹²³I-IFP-CIT SPECTの撮像条件を最適化した (Ann Nucl Med 2023)。MRIはTitan 3T 3D T1強調画像、SPECTはGC-A-9300Rを用いた。SBR画像算出用の参照部位は後頭葉とし、MRIとSPECTの位置合わせ後、得られたROIをSPECT画像へ転送して計測し、脳幹全体、中脳、橋に分けて算出した。各部位におけるSERTのSBR総量と髄液5-HIAA、臨床スコアとの相関を検討した。【結果】橋のSBR総量は、健常群と比べてMSA群で有意に増加していた (MSA群 394.0±219.9、健常群 92.4±66.7, $P<0.0001$)。中脳橋比においては有意差をもってMSA群で低下しており (MSA群 2.6±2.5、健常群 15.3±13.4, $P<0.001$)、高い感度・特異度でMSAの鑑別が可能であった (AUC 0.93, cut off値 5.01、感度 0.94、特異度0.88)。髄液5-HIAAとSBR総量については相関する傾向を認めた。橋SBRはUMSARS Part 1・2・4、Part 1・2の体幹機能や自律神経不全に関する複数の下位項目で有意な負の相関を認めた ($-0.855\leq r\leq -0.562$)。【結論】MSAにおいて橋SERT画像のSBRは健常群に比べて有意に増加し、中脳橋比は有意に上昇している。MSAの初期には橋SERT発現が有意に進行に関連して低下する可能性がある。今後は病理学的な検討を含めて前方向的に検討していく予定である。

O-09-2 当院ALSセンター開設後 11 年間におけるALS患者像の変化について

○石崎 雅俊、永利知佳子、原 健太朗、藤本 彰子、俵 望、栗崎 玲一、西田 泰斗、前田 寧、上山 秀嗣
独立行政法人国立病院機構熊本再春医療センター 脳神経内科

【目的】当院では2009年にALS (筋萎縮性側索硬化症) センターが開設された。社会情勢や治療の変化とともにALS診療は変化しており、ALSセンター開設後から現在におけるALS患者像の変化について検討した。【方法】対象：2011年1月~2022年12月における当院で診療したALS患者257例 (男性 57.2%、平均年齢 67.8±11.3歳) において下記項目について後方視的に調査した。(1) 入院目的、(2) 胃瘻の実施、(3) 人工呼吸器装着の希望、(4) 緩和ケア目的のモルヒネ使用。【結果】(1) 主な入院目的：(2011-2018年) 胃瘻交換、レスパイト35%、エタラポン治療31%、身体症状悪化24%、精査4%、災害避難3%、(2019-2022年) 胃瘻交換、レスパイト29%、エタラポン治療50%、身体症状悪化14%、精査2%、災害避難2%、近年エタラポン治療目的の入院が増加している。(2) 胃瘻の実施：(2011-2014年) 56.5%、(2015-2018年) 42.9%、(2019-2022年) 65.7%。近年胃瘻の実施が増加している。(3) 人工呼吸器装着の希望、実施については：(2011-2014年) 呼吸器装着なし 33.9%、NPPVまで 33.9%、TPPVまで 32.3%、(2015-2018年) 呼吸器装着なし 54.7%、NPPVまで 17.0%、TPPVまで 28.3%、(2019-2022年) 呼吸器装着なし 66.7%、NPPVまで 20%、TPPVまで 13.3%。近年人工呼吸器装着を希望しない割合が増加し、TPPVまで希望する割合が減少している。(4) TPPV非施行で死亡した対象におけるモルヒネの使用：(2011-2014年) 45.9%、(2015-2018年) 31%、(2019-2022年) 49%、特に2021-2022年は67.9%であり、モルヒネの使用割合は増加している。【結語】11年前と比較し、ここ数年ではNPPVやTPPVといった人工呼吸器装着を希望されない例、モルヒネ投与が増加している。この要因として、患者や医療者におけるAdvance Care Planningや緩和医療に関する認知度が上がっていること、コロナウイルス感染症に伴う死生観の変化などが考えられる。

O-09-4 球脊髄性筋萎縮症における骨脆弱性の検討

○川瀬 崇広¹、橋詰 淳²、山田晋一郎²、伊藤 大輔¹、岸本 祥之¹、小森 祥太¹、近藤 彩乃¹、勝野 雅央¹
¹名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科学、²名古屋大学大学院医学系研究科 臨床研究教育学

【目的】球脊髄性筋萎縮症 (SBMA: Spinal and Bulbar Muscular Atrophy) は進行性の筋萎縮・筋力低下を呈し、代謝障害を併発しやすいことが知られている。また、近位筋優位の筋力低下によって転倒を繰り返すようになり、骨折に至った場合は深刻なADLの低下を惹起するが、骨折の頻度やその特徴は明らかでない。本研究では、SBMA患者の骨折の特徴や骨密度、骨代謝マーカーを検討する。【方法】SBMA患者および健常人 (HC: healthy control) を対象に骨折歴の聴取、運動機能評価、DEXA (Dual Energy X-Ray Absorptiometry)、血中骨代謝マーカーの評価を実施した。【結果】SBMA患者111人、HC21人を評価し、SBMA群では初回評価時に脆弱性骨折を多く認めた (SBMA群21例、HC群1例、 $p<0.05$)。SBMA群では中手骨や中足骨といった皮質骨優位の骨に骨折歴 (膝関節部の骨折62%、肋骨23%、手首以上遠15%) が多く、DEXAではそれに対応して上肢骨、下肢骨の骨密度が低下していたが、椎体骨の骨密度はHCと有意差を認めなかった。SBMA群において骨吸収マーカー (NTX, TRACP5b) が低下していた一方、骨形成マーカー (BAP, totalP1NP) は両群間に差がみられず、低回転型の骨代謝異常が示唆された。また、SBMA群では25-OHビタミンD値が有意に低下しており (SBMA, 15.3 ± 5.7ng/mL; HC, 19.40 ± 4.94ng/mL, $p<0.01$)、骨折歴を有する患者群では特に低値であった。【結論】SBMAでは四肢の皮質骨優位に骨折が多く、DEXAでは上肢骨、下肢骨の骨密度が低下していた。その機序としてSBMAでは低回転型の骨代謝異常が示唆され、骨脆弱性にはビタミンD値の低下も寄与していると考えられた。

O-09-6 Virtual realityデバイスを用いた上肢における定量的運動失調評価

○佐藤 正行¹、阿部 峰之²、青木 蕉¹、古田みどり¹、塚越 設貴¹、弓仲 康史²、池田 佳生¹
¹群馬大学大学院医学系研究科 脳神経内科学、²群馬大学大学院理工学府 電子情報部門

【目的】運動失調の重症度を正確かつ鋭敏に評価する簡便な方法はまだ確立していない。本研究はVirtual reality (VR: 仮想現実) デバイスを用いて、目視では評価困難なわずかな動きの変化を捉えることで上肢における運動失調の重症度を定量的に評価することを目的とした。【方法】2023年5月~11月に当院に通院ないし入院した患者を対象とした。対象者はヘッドマウントディスプレイを装着し、VR画面上に表示される基点と目標点の間を鼻-指試験の要領で左右それぞれの示指にて交互に往復した。基点と目標点を結ぶ最短距離と対象者の指先の軌跡 (実測距離) との差 (実測 - 最短距離の差) や比 (実測/最短距離で得られた比) を算出した。また測定障害により目標点を通り過ぎた際の最大距離や経路距離、往路・復路にかかる平均時間、指先の平均移動速度も算出した。運動失調群ではSARAやSARA上肢サブスケールについて本装置の各計測項目との相関性について解析した。【結果】対象者は30名で、運動失調群12名、コントロール群10名、パーキンソンズ群8名の3群に分けた。SARAスコアは平均13.8±5.6、上肢サブスケールは平均3.0±1.9であった。運動失調群は他2群に比べて実測・最短距離の差や実測/最短距離で得られた比、目標点を通り過ぎた際の最大距離や経路距離が有意に高値であり、運動分解や測定障害を反映していた。指先の平均移動速度はパーキンソンズ群で有意に低下していたが、他2群では差がなかった。実測/最短距離で得られた比や指先の平均移動速度における変動係数は運動失調群で有意に高く、運動のリズムにばらつきが大きいことが示唆された。また実測/最短距離で得られた比や指先の平均移動速度はSARA上肢サブスケールと有意な相関も認めた。【結論】VRデバイスを用いた鼻-指試験による評価は運動失調における運動分解や空間的・時間的な測定異常を反映し、運動失調の定量的評価に有用である可能性が示唆された。

○Pattarapol Kanjanapitakul¹, Thanaboon Worakijthamrongchai¹, Natthapon Rattanathamsakul², Tasanee Tantirittisak¹

¹Neurological Institute of Thailand, Thailand, ²Department of Medicine, Faculty of Medicine Siriraj Hospital

Objective:Endovascular treatment (EVT) for ischemic stroke with large vessel occlusion has been shown to improve the functional outcomes. However, clinical deterioration still occurs as a consequence of complications. Optic nerve sheath diameter (ONSD) is a non-invasive surrogate marker of intracranial pressure. We aimed to study the dynamics of ONSD over time among those with anterior circulation stroke. **Methods:**The prospective observation study was performed from August 2022 to February 2023. Patients with anterior circulation ischemic stroke in 24 hours after the onset and eligible for EVT were recruited. Brain CT were classified into 3 groups according to the progression of the ASPECTS: non-progression, early progression and late progression at 24 hours. Orbital ultrasonography was used to measure the ONSD and eye-transverse diameter (ETD) at 12, 24, 36 and 48 hours after EVT. **Results:**32 patients were included. Mean \pm SD ONSD at 24 hours after EVT was found to be lower in the non-progressors (4.725 ± 0.924 mm) than in the early progressors (5.555 ± 0.841 mm) and late progressors (5.783 ± 0.452 mm, $p=0.045$). The ONSD/ETD ratio at 24 hours may differentiate the non-progressors and the remaining groups ($p=0.061$) and also demonstrated moderate correlation with mRS at discharge. **Conclusion:**Ultrasonographic ONSD measurement within 48 hours after the onset of anterior circulation ischemic stroke receiving endovascular treatment, especially ONSD/ETD ratio at 24 hours after EVT could identify those with radiographic deterioration and predict the disability status at discharge.

O-10-3 Stroke Classification/Treatment Support System AI (SCTSS-AI) for usefulness of strokedagnosis

○Nobukazu Miyamoto¹, Yuji Ueno¹, Kazuo Yamashiro¹, Kenichiro Hira¹, Chikage Kijima¹, Naoki Kitora², Yoshihiko Iwao³, Kayo Okuda², Shouhei Mishima², Daisuke Takahashi², Kazuto Ono³, Mika Asari⁴, Kazuki Miyazaki⁴, Nobutaka Hattori^{1,4}

¹Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine, Japan, ²HACARUS INC., ³Ohara Pharmaceutical Co. Ltd, ⁴PARKINSON Laboratories Co. Ltd

Background. Early stroke classification is crucial for treatment, especially in regions grappling with a physician shortage. The integration of artificial intelligence (AI) holds promise, although the current correct rate hovers around 70%. In this retrospective study, our AI, employing computer-aided detection/diagnosis, aimed to assist physicians in stroke classification for optimal treatment. **Methods.** For the Stroke Classification and Treatment Support System AI, we trained on clinical data from 231 ischemic stroke patients (January 2016 to December 2017) and assessed diagnostic accuracy on 151 patients admitted for stroke (January 2018 to December 2018). **Results.** By utilizing multimodal data, such as DWI and ADC map images, as well as patient examination data, we were able to construct an AI that can explain the analysis results with a small amount of training data. Furthermore, by changing the classification to more practical that conforms to acute stroke treatment, such as CE, LAS, SVO/BAD, trousseau syndrome, and ESUS+dissection, the AI was able to classify with high accuracy (evaluation data 88.7%; validation data 86.1%). **Conclusion:** In the contemporary landscape, the increasing number and complexity of treatment options for cerebral infarction underscore the importance of aligning treatment with the initial diagnosis. This system might be showing promise for automated diagnosis and classification in hospitals lacking stroke-trained physicians, potentially improving the prognosis of cerebral infarction.

O-10-5 The association between the atherosclerotic stenosis of MCA and regional geometric morphology

○Yujia Yang, Zhao Zhang, Anling Luo, Xuqi Li, Yiting Deng, Li He, Muke Zhou
West China Hospital of Sichuan University, China

Objective: The asymmetric stenosis between the M1 segment of bilateral middle cerebral artery is common and traditional atherosclerosis risk factors do not satisfactorily explain it. The local arterial geometry contributes to the distribution of MCA plaques, while the geometric effects on the progression of MCA atherosclerosis are unclear. We aim to investigate the association between local vascular geometric features and MCA stenosis progression. **Methods:** This is a cross-sectional case-control study. We included patients who underwent DSA and CTA at a comprehensive stroke center between 2011 and 2022 with at least two traditional atherosclerotic risk factors and more than 50% stenosis of the unilateral MCA M1 segment. Patients with MCA stenosis caused by other diseases or any abnormality in the ipsilateral ICA were excluded. The diameter and tortuosity index of the M1, M1 morphology, bifurcation angles, and coplanarity were measured. **Results:** 133 paired MCAs were analyzed. The diameter of the M1 was smaller on the stenotic side (2.87 ± 0.46 mm vs. 3.00 ± 0.36 mm, $P < 0.05$), and the M1-A1 angle was greater ($116.53 \pm 16.57^\circ$ vs. $112.59 \pm 16.18^\circ$, $P < 0.05$). U-shaped M1 (odds ratio [OR] 5.813, 95% confidence interval [CI] 1.414-23.901) and M1 tortuosity index ([OR] 4.243, 95% CI 1.158-15.411) were independently associated with the progression of MCA stenosis. **Conclusion:** The geometric characteristics of the M1 segment of MCA are associated with the progression of MCA atherosclerosis stenosis.

O-10-4 Temporal changes in BNP levels predict paroxysmal atrial fibrillation in acute ischemic stroke cases

○Akihiro Kitamura^{1,2}, Nobuhiro Ogawa², Ryutarō Nakamura², Ryosei Nishimura², Haruka Katsura², Koichi Tanaka², Akane Yamada², Sayaka Terada², Toshika Hata², Shu Sasaki², Hideaki Katayama², Seiji Sugiyama², Syunya Kaneko², Ryota Tamura², Hiroyuki Yabata², Takahito Tsukamoto², Shuhei Kobashi², Yoshitaka Tamaki², Isamu Yamakawa², Tomoya Terashima², Makoto Urushitani^{1,2}

¹Department of Neurology, Clinical Neuroscience Research Unit, Molecular Neuroscience Research Center, Shiga University of Medical Science, Japan, ²Department of Neurology, Shiga University of Medical Science, Japan

[Background] Developing predictors for paroxysmal atrial fibrillation (PAF) easily applicable from an earlier stage of acute ischemic stroke (AIS) is an immediate need. Based on the fact that conversion from AF to sinus rhythm reduces plasma brain natriuretic peptide (BNP), we investigated whether early reduction of BNP indicates the presence of PAF in AIS. **[Methods]** We retrospectively analyzed AIS cases admitted to our hospital in 2022 in which BNP was measured twice on admission and within 48 hours. We compared the differences in BNP level (Δ BNP) and the differences in logarithmically transformed BNP (Δ Log BNP) between cardioembolic stroke (CES) due to PAF with sinus rhythm on admission (CES_PAF group), other CES cases (CES group), and non-CES group and examined their potential as predictors. **[Results]** 54 cases were eligible among 104 AIS cases. The mean Δ BNP (pg/mL) was -41.7 in the CES_PAF group (8 cases), +76.9 in the CES group (17 cases), and +32.3 in the non-CES group (29 cases). Δ Log BNP in the CES_PAF group was significantly lower (vs. CES: $p=0.007$, vs. non-CES: $p<0.001$). A multiple linear regression analysis demonstrated that after adjusting for multiple covariates associated with stroke Δ Log BNP remained significantly lower in the CES_PAF group ($p=0.040$). The AUC of Δ Log BNP for discriminating CES_PAF was 0.95 (95% CI: 0.88-1.0), which was clearly superior to other established predictors. **[Conclusion]** Δ BNP could be a valuable predictor of PAF in AIS cases with the advantage of being more convenient and readily applicable from an earlier stage of AIS treatment.

O-10-6 The length of the falx cerebri and anterior cerebral artery dissection: a case-control study

○Shuhei Egashira^{1,3}, Junpei Koge¹, Yoshiaki Morita², Takehito Kuroda^{1,3}, Kaori Miwa¹, Masafumi Ihara³, Kazunori Toyoda¹, Masatoshi Koga¹

¹Department of Cerebrovascular Medicine, National Cerebral and Cardiovascular Center, Japan, ²Department of Radiology, National Cerebral and Cardiovascular Center, ³Department of Neurology, National Cerebral and Cardiovascular Center, Japan

Objective: Unclear mechanisms of the anterior cerebral artery dissection (ACAD) may be explained by mechanical contacts with the anterior part of the falx cerebri. We aim to assess the association between the falx cerebri length and the occurrence of ACAD. **Methods:** This case-control study identified patients with ACAD and age- and sex-matched non-ACAD controls (case-control ratio, 1:1) with available 3D-T2-weighted images (3D-T2WI) and T1-weighted images (T1WI) from the 3D time-of-flight. The falx cerebri was identified as a low-intensity-membranous structure extending sagittally from the dura mater to the cerebral fissure on 3D-T2WI. The length of the falx cerebri and cranium were measured on the subcallosal line in the fusion image of 3D-T2WI and T1WI. A multivariable logistic regression model was created to assess the association of the falx cerebri length with the occurrence of ACAD adjusted for the cranium length. **Results:** Seven ACAD cases with stroke and seven controls with other cerebrovascular diseases like aneurysms (50% female; median age, 61 years for both groups) were analyzed. ACAD occurred in the A2 segment for six and in the A2.3 for the other one. The median falx length in ACAD and non-ACAD groups were 23.4 (interquartile range [IQR], 20.1-23.5) and 18.7 (IQR, 18.2-21.0) mm, respectively. Adjusted odds ratio of the falx cerebri length per 1mm increase for ACAD occurrence was 1.73 (95% confidence interval, 0.95-3.16). **Conclusions:** The falx cerebri length might be associated with an increased risk of ACAD although the small sample size underpowered our results.

※O-10 is the session of 65th JSN meeting / AOCN2024 program

O-11-1 脳小血管病患者において運動機能低下は生命予後および機能予後不良と関連する

○細谷 愛、遠井 素乃、関 美沙、星野 岳郎、吉澤 浩志、飯嶋 睦、北川 一夫
東京女子医科大学病院 脳神経内科

【目的】脳小血管病変とMDS UPDRS Part 3で評価される運動機能との関連を明らかにし、同スコアで評価される運動機能が、将来の全死亡、機能予後不良と関連するかどうかを明らかにすることを目的とした。【対象および方法】当科通院中患者で40歳以上の患者で、頭部MRI検査を過去1年以内に実施し、脳血管障害性変化が確認された者を対象としたTWMU CVD研究よりデータを抽出した。2015-2019年に登録した1011人から、運動機能評価に同意した586人を対象とした。評価法として、頭部MRIで白質病変、ラクナを評価し、運動機能評価として、MDS UPDRS PartIIIの総点数および下位項目として、固縮、振戦、寡動、姿勢/起立/歩行に分類して評価した。2023年まで追跡調査を行い、死亡、最終観察時の機能予後をmRSで評価し、mRS3以上を機能予後不良と定義した。【結果】平均年齢は71歳、男性59%、MDS UPDRS PART3の中央値は3点であった。MDS UPDRS PartIII総点と脳白質病変、ラクナ梗塞との関連については、いずれも有意な関連を認めなかった。MDS UPDRS PartIIIの下位項目と白質病変の相関については、寡動、固縮、姿勢/起立/歩行と統計学的に優位な関連を認めた。586人の予後調査において、平均フォローアップ期間は4.8年で、29人が死亡した。MDS UPDRS PartIIIの高値群(5点以上)は、低値群(0点)、中間値群(1に比較し、年齢、性別、危険因子、認知機能、脳小血管病変重症度で補正しても有意に死亡リスクが高かった(補正後HR 3.04, 95%CI 1.50-7.34, P=0.005)。最終観察時点での機能予後不良リスクは、MDS UPDRS PartIIIの高値群は、低値群、中間値群に比較し、年齢、性別、危険因子等で補正しても有意に高かった(補正後OR 1.86, 95%CI 1.02-3.41, P=0.043)。【結語】MDS UPDRS Part3の総点と脳小血管病変の関連を認めた。MDS UPDRS Part3スコアは将来の死亡リスク、ADL予後不良を予測することが示唆された。

O-11-3 2型糖尿病患者の持続血糖モニタリングにより評価した日内血糖変動と脳小血管病の関係

○岩本 創哉¹、田中 智賢¹、鷺田 和夫¹、江藤 太¹、肥塚 諒²、松原 正樹²、横野 久士²、豊田 一則²、細田 公則²、猪原 匡史¹
¹国立循環器病研究センター 脳神経内科、
²国立循環器病研究センター 糖尿病・脂質代謝内科、
³国立循環器病研究センター 脳血管内科

【目的】糖尿病は重要な心血管リスクとなるが、日内血糖変動自体が脳にどのような影響を与えるのかは解明されていない。今回、2型糖尿病患者における日内血糖変動の多寡と脳小血管病(Cerebral Small Vessel Disease: SVD)との関連について検討した。【方法】2018年6月から2020年3月に当院の糖尿病・脂質代謝内科を受診した65-85歳の2型糖尿病患者において、Montreal cognitive assessment (MoCA)で軽度認知機能障害(MoCA 17-25点)に該当した症例を対象とした。外来でFreeStyle Libre Pro持続血糖モニタリングシステム(Abbott社)を使用し、持続血糖モニタリングを7-14日間行った。登録時に治療歴、既往歴を含めた背景因子を収集し、頭部MRIを撮像した。SVDとして、無症候性ラクナ、脳微小出血、大脳白質病変(側室室周囲、深部白質でそれぞれFazekas scoreを算出した)、血管周囲腔を評価した。血糖変動の指標としては血糖振幅の平均(mean amplitude of glycemic excursions: MAGE)を用いた。【結果】登録された109例の内、頭部MRIを撮影できた101名(年齢中央値77歳(IQR: 72.0-81.0)、男性68例)を解析した。対象者をMAGEの中央値(92.9mg/dL)以上か未満かで2群に分け(MAGE高値群、MAGE低値群)、SVDについて比較した。年齢、性別、HbA1c等の背景因子には差は見られなかったが、MAGE高値群で大脳白質病変(側室室周囲)のFazekas scoreが有意に高値であった(MAGE低値群中央値1.00(1.00-2.00)、MAGE高値群中央値2.00(1.00-2.00)、p=0.028)。他のSVDについてはいずれも有意差を認めなかった。多変量解析でも、MAGE高値であることは大脳白質病変(側室室周囲)の増大の独立した予測因子だった(Adjusted Odds ratio 1.75(95%CI 1.04-3.06)、p=0.041)。【結論】2型糖尿病患者において日内血糖変動が大ききことは、頭部MRI所見における大脳白質病変(側室室周囲)の増悪に関連していることが示唆された。

O-12-1 早期アルツハイマー病に対する全体及び日本人集団におけるドナネマブの有効性と安全性

○佐藤祥一郎¹、Stephane Epelbaum²、畠山 直久¹、藤越 慎治¹、片桐 秀晃¹
¹Eli Lilly Japan. K.K. Kobe、²Eli Lilly and Company. Indianapolis

Objective: TRAILBLAZER-ALZ 2 (NCT04437511) assessed the effect of donanemab vs placebo (PBO) on clinical progression in participants (pts) with early symptomatic Alzheimer's disease (AD). Methods: The study, a multicenter, randomized, double-blind, PBO-controlled trial, enrolled pts with early symptomatic AD and amyloid and tau pathology. Pts (randomized 1:1) received donanemab (overall n=860, Japanese n=45) or PBO (overall n=876, Japanese n=43) intravenously every 4 weeks (w) for 72w. The primary outcomes of this study were change in Integrated AD Rating Scale (iADRS) score from baseline at 76w in either the combined (low/medium-tau and high-tau) or low/medium-tau populations (pop). Results: For the overall pop, the mean difference vs PBO in iADRS change at 76w was 2.92 (22.3% slowing; P < .001) in the combined pop and 3.25 (35.1% slowing; P < .001) in the low/medium-tau pop. The incidence of serious adverse events (AEs) was 17.4% (donanemab) and 15.8% (PBO), with 3 deaths among patients treated with donanemab who experienced serious ARIA. AEs included ARIA-E [donanemab (24.0%, 6.1% symptomatic)] and ARIA-H [donanemab (total 31.4%, isolated 12.7%); PBO (total 13.6%, isolated 12.4%)]. Amyloid clearance (<24.1 Centiloids) at 24w, 52w, and 76w was achieved in 29.7%, 66.1%, and 76.4% in the combined population with donanemab treatment. For Japanese pop, efficacy, safety, and biomarker results were generally similar to the overall pop. Conclusion: Donanemab treatment significantly slowed clinical progression at 76w and had a safety profile consistent with earlier studies.

O-11-2 本邦におけるABCC6 関連脳小血管病の臨床的・画像的特徴

○北原 匠¹、安藤昭一朗^{1,2}、上村 昌寛¹、島野 雄也¹、野崎 洋明³、板橋 亮⁴、廣澤 太輔⁵、野村 恵美⁶、大久保浩平⁷、宗兼 麻美⁷、田代 匠⁸、浅井可奈子⁹、山岡美奈子¹⁰、種田 朝音²、相澤 仁志^{11,12}、本間 温¹³、近藤 初¹⁴、若永 聡¹⁵、室田 浩之¹⁶、小野寺 理¹
¹新潟大学脳研究所 脳神経内科、²長岡赤十字病院 脳神経内科、³新潟大学医学部 大学院保健学研究科、⁴広南病院 脳血管内科、⁵大阪大学 脳神経内科、⁶岡山大学病院 脳神経内科、⁷川崎医科大学附属病院 脳神経内科、⁸JCHO九州病院 脳神経内科、⁹大阪急性期・総合医療センター 脳神経内科、¹⁰奈良県立医科大学 脳神経内科、¹¹東京病院 脳神経内科、¹²東京医科大学病院 脳神経内科、¹³公立昭和病院 脳神経内科、¹⁴安城更生病院 脳神経内科、¹⁵長崎大学病院 皮膚科・アレルギー科

【目的】本邦の成人発症白質脳症の調査結果から、弾性線維性仮性黄色腫(pseudoxanthoma elasticum: PXE)並びにABCC6変異キャリアは脳小血管病の重要なリスク因子であることが示唆されたが、その臨床像は明らかではない。今回、ABCC6変異陽性例の臨床的・画像的特徴の検討を行った。【方法】2010年10月-2022年2月にかけて全国から収集した脳小血管病例の内、60歳以下で発症し、かつFazekas grade 2/3以上の白質高信号所見を認める165例を対象とした。全エクソン解析によりABCC6変異陽性例を同定し、臨床所見の解析を行った。更に頭部MRI所見については側頭極病変の定性的評価(0-3の4段階評価)並びにラクナ梗塞と微小出血の数と分布を調査し、Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarct and Leukoencephalopathy(CADASIL)との比較を行った。【結果】ABCC6変異陽性例は7.9%(13例)認められ、ホモ接合性変異が2例、複合ヘテロ接合性変異が1例、ヘテロ接合性変異が10例であった。発症年齢は45.4±9.5歳で、高血圧を69.2%(9例)、出血性脳卒中を53.8%(7例)に認めた。頭部MRI所見では、8例で微小出血が10個超(最大524個)と多発していた。CADASIL(45例)と比較すると側頭極病変の重症度は軽度で(0.15±0.38 vs 1.33±1.30, p=0.004)、半卵円中心ラクナ梗塞数は低値であった(1.62±2.53 vs 4.42±4.69, p=0.016)。【結論】遺伝子検査を行なった60歳以下発症の脳小血管病性白質脳症の7.9%はABCC6変異陽性であった。ABCC6変異陽性例は、高血圧と出血性脳卒中、多発微小出血を高率に認めた。

O-11-4 脳出血における脳脊髄液バイオマーカー : Boston & Edinburghの両診断基準における相関

○池田 宗平^{1,2}、薬師寺祐介^{1,2}、田中 淳¹、西原 正志³、緒方 敦之⁴、吉川 正章¹、井手 俊宏¹、鈴山 耕平¹、小池 春樹¹、原 英夫¹
¹佐賀大学医学部 内科学講座 脳神経内科、
²関西医科大学 神経内科学講座、
³佐賀大学医学部 放射線医学教室、
⁴佐賀大学医学部 脳神経外科

【目的】脳出血の背景病理の推定はMRIによる方法(Boston criteria)とCTと遺伝子情報を用いた方法(Edinburgh criteria)によって行われており、本研究ではこれらの診断法の関係性と特徴について臨床情報、脳脊髄液バイオマーカーを用いて検証することを目的とした。【方法】2014年から2018年に当施設で行った脳卒中前向き観察コホート研究において、脳出血で入院し、ヘモシタリン感受性のMRイメージングと脳脊髄液の評価(AB40, AB42, 抗AB40抗体)が可能であった118人を対象とした。脳出血の背景病理の推定はBoston criteriaとEdinburgh criteriaの両者を用いて行った。それぞれの診断基準における脳アミロイド血管症とその他の脳出血に関して、臨床背景および脳脊髄液バイオマーカーを比較検討した。【結果】Boston criteriaでは脳アミロイド血管症は7例、その他の脳出血は111例で、Edinburgh criteriaでは脳アミロイド血管症は13例、その他の脳出血は105例であった。Boston criteriaとEdinburgh criteriaの両者で脳アミロイド血管症と診断された症例は6例であった。脳脊髄液の検討ではBoston criteriaによる脳アミロイド血管症の群では、その他の脳出血と比較して抗AB40抗体が高値であった。Edinburgh criteriaによる脳アミロイド血管症と診断された患者のうち、Boston criteriaでも脳アミロイド血管症と診断された群はそうでない患者と比較して、AB40の低値と抗AB40抗体の高値の両方が見られた。【結論】抗AB40抗体は脳出血患者において脳アミロイド血管症の診断に有用である可能性がある。Edinburgh criteriaを満たす脳アミロイド血管症の患者は原著で検証されているように脳アミロイド血管症だけでなく高血圧性の病態を含む混合型である可能性が示唆された。

O-12-2 アルツハイマー病における白質病変と脳脊髄液バイオマーカーの関連の検討

○五十嵐一也^{1,2}、春日 健作¹、月江 珠緒¹、清水聡一郎³、宮下 哲典¹、小野寺 理²、池内 健¹
¹新潟大学脳研究所 遺伝子機能解析学、²新潟大学脳研究所 神経内科学、
³東京医科大学病院 認知症疾患医療センター

【目的】ADに血管障害が合併することは稀ではない。抗Aβ抗体薬が承認され、治療効果に影響する可能性がある。本研究はアルツハイマー病患者における白質病変と脳脊髄液バイオマーカーの関連を明らかにすることを目的とした。【方法】2013年5月から2022年3月までに診断目的で当施設に解析依頼があった症例の内、臨床診断がアルツハイマー型認知症(ADD)、軽度認知障害(MCI)かつCSFバイオマーカーによるATNプロファイルがA+T+であり、MRIデータを解析することができた81例(平均年齢76.7±9.4歳、女性69.1%)を対象とした。CSF Aβ42、Aβ40、リン酸化タウ(pTau)、総タウ(tTau)、血小板由来増殖因子受容体β(PDGFRβ)、ニューロフィラメント軽鎖(NF)を測定した。白質病変(WML)はBrain Anatomical Analysis using Diffeomorphic deformation: BAADを使用して解析を行った。バイオマーカーと年齢、MMSEスコア、WMLとの相関を解析した。【結果】WMLは年齢(r=0.4991)、CSF Aβ42(r=-0.2202)、CSF pTau(r=-0.2651)、CSF NFL(r=0.2987)との間に有意な相関を認めた。一方、WMLとMMSEスコア、CSF Aβ42/40比、CSF tTau、CSF PDGFRβとの間に有意な相関は認められなかった。WMLとNFLについて年齢を共変量として多変量解析を行うと、年齢の影響によらずWMLとは関連していた。【結論】アルツハイマー病においてはWMLとCSF pTauの間に有意な負の相関を認め、白質病変が高度であることとタウ病変が軽度であっても臨床症状を呈しうると考えられる。また、NFLが白質病変の拡がりや反映するバイオマーカーとして有用であると考えられる。

O-12-3 アルツハイマー病の最初期病変を捉える3Dバーチャルリアリティナビタスクの開発

- 鳥 さゆり¹、大嶽い子¹、高島 明彦²、徳田 隆彦³、石垣 診祐⁴、畑 純一⁵、エビファニオ バガリナオ⁶、笠井 淳史⁷、水谷 泰彰⁸、植田 見広⁸、伊藤 瑞規⁹、渡辺 宏久¹
- ¹藤田医科大学医学部 脳神経内科、²学習院大学 理学部生命科学科、³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、⁴滋賀医科大学、神経難病研究センター、⁵東京都立大学 大学院人間健康科学研究科、⁶名古屋大学 大学院医学系研究科総合保険学専攻ヘルスケア情報科学、⁷MIG株式会社、⁸藤田医科大学 岡崎医療センター 脳神経内科、⁹藤田医科大学 ばんだね病院 脳神経内科

【目的】アルツハイマー病 (AD) では内側嗅内野病変出現が最初期変化とされる。同部位は、経路統合能 (自身が移動した距離と方向情報を基として現在地を推定し、出発点に戻る道のりを推定する自己ナビ機能) を担うことが動物でとヒトで報告されている。今回、我々が開発した経路統合能を評価する3Dバーチャルリアリティ (VR) ナビタスクの有効性を、健常者を対象として、経路統合能指標とAD関連バイオマーカーおよび脳MRI所見との関係を検討した。【方法】対象は、健常者113例 (55.1±12.3歳、22~79歳)。全例ACE-R 89点以上、MMSE 28点以上で、神経・精神疾患は無く、頭部MRIは正常であった。3D VRナビタスクでは出発地点と仮想アリーナ内を移動後に出発地点に戻ると被験者が判断した地点との距離の差をエラー距離 (Vm) とし、経路統合能の指標とした。血漿AD関連バイオマーカー (GFAP, neurofilament light chain (NFL), p-tau181, Aβ42/40) を測定するとともに、30T MRIで皮質厚を測定し、エラー距離との関係を検討した。【結果】エラー距離は、年齢 ($r=0.338, p<0.01$)、血漿GFAP ($r=0.318, P<0.001$)、NFL ($r=0.215, p<0.05$)、p-tau 181 ($r=0.292, p<0.01$) と有意な相関を示した。またエラー距離を5.78mmに設定すると、p-tau181が2.3pg/ml以上の症例をAUC=0.846、感度90.9%、特異度75.5%で検出可能であった。エラー距離は、嗅内野皮質厚と有意な相関を示し ($r=0.2213, p=0.019$)、嗅内野皮質厚と相関を示す大脳皮質領域 (楔前部、後部帯状回、脳漿膨大後部皮質、舌状回、紡錘状回、背外側頭頭野、前部帯状回、FDRcorr $p<0.05$) と有意な相関を示した。【結語】3D VR ナビタスクは、嗅内野の担う経路統合能を評価しうる。

O-13-1 Investigation of the pathomechanism of KCND3-related spinocerebellar ataxia 19/22

- Cheng-tsung Hsiao^{1,3}, Ssu-ju Fu^{1,2,3}, Chih-yung Tang², Yi-chung Lee¹, Chih-chiang Chan², Chung-jiuan Jeng^{3,4}
- ¹Department of Neurology, VGHTPE, Taiwan, ²Department of Physiology, College of Medicine, NTU, ³Brain Research Center, NYCU, Taiwan, ⁴Institute of Anatomy and Cell Biology, School of medicine, NYCU

Objectives: The clinical significance of *KCND3*-associated cerebellar ataxia have received considerable attention because its likely imperative roles in cerebellar network. Perturbation of Kv 4.3 function may contribute to cerebellar ataxia. However, pathomechanism and its implications of therapeutic strategies remained further elucidation. We aimed to develop the *Drosophila* model for *KCND3*-related cerebellar ataxia. Method: Patient fibroblast were examined for endogenous Kv 4.3 protein level. TEVC were carried out for evaluating the properties of human Kv 4.3 and *Drosophila* Shal channels. Biochemical features, subcellular localization and cellular morphology were analyzed in exogenous expression of Kv 4.3 and Shal. A *Drosophila* model was conducted for the phenotypic and functional assessments. Result: Aberrant Kv 4.3 expression and cytoplasmic localization were observed in SCA19/22 patients' fibroblast. The Kv 4.3 mutants were associated with significant reduction of Kv 4.3 and disrupted neurite morphology. Shal RNAi in flies exhibits significant locomotor deficit and attenuation of neural activities. The Kv 4.3-interacting chaperons demonstrate the rescue effects on the expression level of *Drosophila* Shal, as well as the climbing abilities, neuronal activities and the cellular loss of SCA19/22 flies. Conclusion: Our observations have demonstrated the disruption of Kv 4.3 proteostasis lead to neurodegeneration in patients, in vitro, and in vivo. We also validated Kv 4.3-interacting chaperon may be a molecular target for modifying the *KCND3*-related cerebellar ataxia.

O-13-3 Natural history of idiopathic cerebellar ataxia (IDCA) : 2-year follow-up study

- Akira Matsushima¹, Kunihiro Yoshida², Katsuya Nakamura^{1,3}, Yuji Takahashi¹, Hidehiro Mizusawa⁴
- ¹Shinshu University School of Medicine Department of Medicine (Neurology & Rheumatology), Japan, ²Department of Neurology, JA Nagano Koseiren Kakeyu Misayama Rehabilitation Center Kakeyu Hospital, ³Shinshu University Hospital Center for Medical Genetics, ⁴Department of Neurology, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry

【Objective】To investigate the rate of progression of symptoms in participants with idiopathic cerebellar ataxia (IDCA). 【Methods】Patients with IDCA, SCA6, SCA31, and MSA-C were enrolled. The patients with IDCA met the diagnostic criteria of IDCA (probable or possible). Using a newly developed questionnaire sheet (QS) with a score ranging from 0 to 30, we assessed the disability of ADL in the participants every 6 months. The QS consisted of 10 items: outside walking, standing, sitting on an examination table, transferring, speaking, going up and down the stairs, eating, putting on socks, urinary function, and the frequency of falls during the last month. SARA score was also evaluated in some participants. The maximum follow-up duration was 2 years. Chronological data was analyzed by the generalized linear mixed model. 【Results】Fifty-seven participants (IDCA, 14; SCA6, 12; SCA31, 17; MSA-C, 14) completed the first measurement. SARA score was evaluated in 43 participants. The correlation between the QS and SARA score was very strong ($r=0.825$). At present, the number of participants who completed the 1-year and 2-year follow-up was 36 (IDCA, 8; SCA6, 6; SCA31, 12; MSA-C, 10) and 10, respectively. The annual change of the QS and SARA score was 1.2 and 0.8 in IDCA, 0.6 and 1.3 in SCA6, 0.7 and 0.8 in SCA31, 4.5 and 7.8 in MSA-C, respectively. 【Conclusions】We developed a simple questionnaire sheet for the assessment of ADL and the severity of ataxia. With the sheet, the deterioration speed in patients with IDCA and the other subtypes of spinocerebellar ataxia was quantified.

O-12-4 CBDの臨床徴候を示した症例のArmstrong基準の適応の結果

- 森原 隆太、野村 恵美、中野由美子、柚木 太淳、武本 麻美、山下 徹、石浦 浩之
岡山大学病院 脳神経内科

【目的】大脳皮質基底核変性症 (CBD) はArmstrong基準ではCBD-CBS、CBD-FBS、CBD-naPPA、CBD-PPSPSの4つのサブタイプに分類されるが、実際の臨床では複数のサブタイプにまたがる徴候を示して分類が難しい場合も多い。また既報では臨床でArmstrong基準を満たしても病理学的にはCBDでなかった例も多いため、そこでCBDを疑う徴候を示した症例をArmstrong基準に当てはめることで、4つのサブタイプをどの程度満たすかを検討するとともに、髄液バイオマーカーによる検討を併せて行った。【方法】対象は、CBS、FTD、PPA、PSPを疑う徴候を呈して、当院で2018年から2023年に精査された117例で、うち21例は髄液Aβ42/40比とp-tauを測定した。【結果】全117例のうち9例 (8%) はArmstrong基準のいずれのサブタイプにも属さず、9例中7例が臨床的にPSPと診断された。残る108例 (92%) のうちCBD-CBSの臨床病型を満たしたのが47例 (40%)、CBD-FBSが56例 (48%)、CBD-naPPAが7例 (6%)、CBD-PPSPSが86例 (74%) だった。これら108例のうち1つのサブタイプのみ満たしたのは49例 (45%)、2つ満たしたのは34例 (32%)、3つ満たしたのは21例 (19%)、4つ全て満たしたのは4例 (4%) だった。髄液バイオマーカーを測定した21例のうち、髄液Aβ42/40比とp-tauの両方ともADマーカー陽性を示した症例はなかった。【結論】CBS、FTD、PPA、PSPの徴候を示す症例の9割以上がArmstrong基準を満たしており、その半数以上がArmstrong基準における2つ以上のサブタイプに当てはまっていた。Armstrong基準を満たしても病理学的にはCBDでない症例が相当数あることが推定されるとともに、CBDであってもCBD-mimicsであってもかなりの症例がArmstrong基準のサブタイプを重複して併せ持つことが分かった。本研究は後方視的な検討であり、今後は前方視的にも検討を行って知見を増やしていく予定である。

O-13-2 Function of NOP56 is essential for mammalian development and maintenance of cerebellar mobility

- Kosuke Matsuzono¹, Yasumitsu Nagao², Chihiro Sarai², Yuhei Anan¹, Takafumi Mashiko¹, Reiji Koide¹, Ryota Tanaka¹, Shigeru Fujimoto¹
- ¹Division of Neurology, Department of Medicine, Jichi Medical University, Japan, ²Center for Experimental Medicine, Jichi Medical University

【Objective】The hexa-nucleotide repeat expansion in NOP56 intron 1 induces SCA36. Because SCA36 exhibits a combination of cerebellar ataxia and motor neuron dysfunction, NOP56 may play significant roles in the CNS function. To date, the functions of mammalian NOP56 remain unclear. We thus studied mammalian NOP56 function using a SCA36 patient iPSCs, and transgenic NOP56 KO mice. 【Methods】First, we compared NOP56 mRNA expression levels between SCA36 and healthy controls using three clones each. Second, we established NOP56 KO mice using the CRISPR/Cas9 system. We analyzed mouse behavior using the Rotarod test and the grip test. Fifteen NOP56 KO mice and 15 wild type mice were used. The Animal Experimentation Committee of our university approved (No. 23014-01). 【Results】NOP56 expression in motor neurons differentiated from SCA36 patient iPSCs were significantly lower (up to 47%) compared to control ($p<0.05$). Establishing a line of NOP56 KO mice, we learned that no homozygous NOP56 KO mice were born and all fertilization events resulted in abnormal embryos by day 12. We analyzed the behaviors of heterozygous NOP56 KO mice. The rotarod test results for heterozygous NOP56 KO mice were significantly poorer, 47.8 ± 13.6 vs 71.2 ± 28.6 seconds ($p<0.05$) at 12-months. In contrast, the grip test showed no significant difference at 12-months. 【Conclusions】NOP56 function is essential for mammalian development. In SCA36 mutants, NOP56 expression is expected to decrease to approximately half, and heterozygous NOP56 KO mice show mobility dysfunction without motor neuron dysfunction.

O-13-4 Establishment of a registry for autoimmune cerebellar ataxia and an assay system of autoantibodies

- Shintaro Fujii¹, Hiroaki Yaguchi¹, Akihiko Kudo¹, Katsuki Eguchi¹, Taichi Nomura¹, Hisashi Uwatoko¹, Shinichi Shirai¹, Ikuko Iwata¹, Masaaki Matsushima¹, Hiroshi Hayashi², Keiko Tanaka³, Makoto Yoneda⁴, Akio Kimura⁵, Takayoshi Shimohata⁶, Yuji Takahashi¹, Hidehiro Mizusawa¹, Ichiro Yabe¹
- ¹Department of Neurology, Faculty of Medicine and Graduate School of Medicine, Hokkaido University, Japan, ²Section for Dental Innovation, Faculty of Dental Medicine and Graduate School of Dental Medicine, Hokkaido University, ³Department of Animal Model Development, Brain Research Institute, Niigata University, ⁴Faculty of Nursing and Social Welfare Sciences, Fukui Prefectural University, ⁵Department of Neurology, Gifu University Graduate School of Medicine, ⁶Department of Neurology, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry

【Objective】Autoimmune cerebellar ataxia (ACA) is a disease characterized by cerebellar ataxia as the main symptom in a background of diverse immune abnormalities. In 2022, Dalmau proposed diagnostic criteria for ACA, but the epidemiology and pathogenesis of the disease remain unclear. We therefore tried to establish an ACA registry in Japan. We also aimed to establish a measurement system for antibodies that are recommended to be measured in the ACA diagnostic criteria but have not been measurable in Japan. 【Methods】We first conducted an ACA survey at our hospital and then conducted a national survey of ACA between January 1, 2022 and December 31, 2022 at facilities accredited by the Japanese Society of Neurology (830 facilities). Autoantibodies were evaluated by a fixed cell-based assay (CBA) using CA patients' sera from Japan Consortium of Ataxias and our hospital. 【Results】The primary national survey was completed with responses from 452 (54.5%) of the 830 facilities. A total of 151 patients with ACA had been treated in 83 facilities (18.4% of the 452 facilities). A secondary survey is currently underway. We also established a measurement system for ACA-related antibodies including TRIM9, TRIM67, TRIM64, PKC-γ, ARHGAP26, and GluD2 by fixed CBA. These antibodies have not been detected in our measurement. We are now preparing to establish assay systems for CKB, CARP, ITPR-1, PRG5, and Homer3. 【Conclusions】We will continue to clarify ACA through national surveys and develop the antibody measurement system.

※O-13 is the session of 65th JSN meeting / AOCN2024 program

O-14-1 当院における神経筋疾患に対する着床前遺伝学的検査 (PGT-M)

○中岡 義晴¹、山内 博子¹、小西 晴久¹、庵前美智子¹、中野 達也¹、森本 義晴²
¹IVF なんばクリニック 産婦人科、²HORAC グランフロント大阪クリニック

【目的】わが国の遺伝性疾患に対する着床前遺伝学的検査 (PGT-M) は、デュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD) や筋強直性ジストロフィー (DM1) などの神経筋疾患が最も多く実施されている。PGT-Mの実施には日本産科婦人科学会 (日産婦) による承認が必要であり、2022年に承認の基準となる重篤性の定義は「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」に変更された。今回、PGT-M目的にて当院受診した神経筋疾患症例について報告する。【方法】2014年8月より2023年10月までの間に、当院を受診した神経筋疾患症例は55例であり、DMDが18例、DM1が17例、副腎白質ジストロフィーが6例と3疾患で全体の75%を占めた。日産婦への申請に至った症例は40例であり、承認を受けた症例は32例であった。非承認となった3症例はDM1が2例、ベッカー型筋ジストロフィーが1例であった。DMPK遺伝子のCTGリピート数が少ない未産婦の女性DM1症例、男性DM1症例、筋萎縮性側索硬化症を含めた5症例は現在審議中である。【結果】承認後にPGT-Mを実施し、胚移植に至った27症例の胚移植あたりの妊娠率は52.4%、流産率は33.3%であり、18例 (66.7%) に生児が得られている。【結論】日産婦が承認の有無を決めることができな症例は、日本神経学会などの関与する臨床倫理個別審査会が最終判断を行っている。適応基準の変更前には承認されていなかった成人発症の疾患、浸透率の低い疾患、表現促進現象が女性より顕著でない男性DM1などの症例に対してはPGT-Mの適応が議論されている。PGT-Mの臨床成績は、通常の体外受精と同様に女性年齢が大きく関与しているため、PGT-Mを実施する場合には可能な限り早期に行うことが重要となる。

O-14-3 長期経過で診断確定に至った中枢神経原発悪性リンパ腫症例における診断マーカーの検討

○鈴木 直人、大野 隼矢、佐藤 玄祐、富樫 淳、白藤 優成、川村玲衣奈、津津 静花、今関 良子、水間 敦士、安部 貴人、永田 栄一郎
東海大学医学部付属病院 脳神経内科

【目的】中枢神経原発悪性リンパ腫 (PCNSL) は病理診断に証明が困難な場合が度々あり診断に苦慮することがある。今回、当初診断確定に至らず長期経過でPCNSLの診断に至った症例における診断マーカーの有用性と予測因子について検討した。【方法】2020年から2023年に脊髄長大病変を指摘されて入院精査を行ない、抗AQP4抗体及びMOG抗体陰性であった6症例を対象とした (平均年齢 60歳 [44-72歳]、男女比 4:2)。各症例共に症状初発後に施行したステロイドパルス療法で一時的な症状の軽減が得られたものの、その後再発と症状の進行を認め、悪性リンパ腫の可能性を考慮して定期観察と診断マーカー提出をおこなった。診断マーカーとして血清検体マーカー (可溶性IL-2レセプター [sIL-2R])、脳脊髄液検体マーカー (sIL-2R、インターロイキン-10 [IL-10]、細胞表面マーカー) を評価した。【結果】いずれの症例も脳脊髄液細胞診所見含めて悪性腫瘍を疑う所見に乏しく、1例は脊髄生検を脳神経外科にて施行されたが診断確定には至らず、繰り返し行なった脳脊髄液細胞診と細胞表面マーカーより確定診断に至った。また1例ではCT検査にて当初指摘されていなかった腎腫大所見を認めたことから腎生検と骨髄生検を追加して最終的に悪性リンパ腫の診断に至った。診断確定には2ヶ月から約2年の経過を要して、sIL-2Rは脳脊髄液中で初期より異常高値を示す症例もあつたが病理学的診断が困難であった。脳脊髄液IL-10においても高値を示さない症例もみられた。【結論】従来有用とされてきた診断マーカーにおいて有意な所見を認めず、また初期のステロイド治療反応性を示した場合においても、その後の症状再燃や症状の進行を示す症例では繰り返し髄液検査や画像検査による他臓器の生検を検討することや積極的な骨髄生検を施行することが重要である。

O-15-1 Characteristics of mood disorders associated with cardiac sympathetic denervation in PD

○Tomoko Totsune¹, Toru Baba¹, Yoko Sugimura¹, Hideki Oizumi¹, Hiroyasu Tanaka¹, Toshiaki Takahashi¹, Masaru Yoshioka¹, Ken-ichi Nagamatsu², Atsushi Takeda¹
¹Department of Neurology, National Hospital Organization Sendai Nishitaga Hospital, Japan, ²Department of Neurosurgery, National Hospital Organization Sendai Nishitaga Hospital

[Objective] Parkinson's disease (PD) is a common neurodegenerative disorder characterized by motor and non-motor symptoms. Recently, we demonstrated that patients with cardiac sympathetic degeneration in the early stages of PD present widespread cortical atrophy and cardiac sympathetic denervation may be a strong marker of extra-nigral pathological progression (*Mov Disord*. (in press)). The current study examined whether cardiac sympathetic degeneration is associated with specific patterns of mood disorders in PD. [Methods] We analyzed sixty-four patients with a clinical diagnosis of PD who were registered to the local PD-patient database. Patients presenting decreased cardiac metaiodobenzylguanidine (MIBG) uptake within 5 years of disease onset were classified as g1 (n=19), patients with preserved MIBG uptake were classified as g2 (n=18), and the others as g3 (n=27) subtype. We compared mood disorder scale scores (apathy, anxiety and depression) among these 3 subtypes. [Results] The g1 subtype exhibited a significantly worse apathy scale score compared to the g2 subtype (17.63 ± 9.73, 11.78 ± 4.61; Kuruskal-Wallis p=0.049, post-hoc p=0.042). Anxiety and depression scales were not significantly different between g1 and g2 (p=0.058, 0.141), but g1 had a tendency to be more severe than g2 (anxiety 8.68 ± 4.12, 5.94 ± 3.64; depression 9.26 ± 3.98, 7.17 ± 2.92). [Conclusion] The cardiac MIBG scintigraphy abnormality in the early stages of PD is associated with a pattern of mood disorders characterized primarily by apathy.

O-14-2 神経型Wilson病 9例の臨床像と治療開始後の長期経過に関する検討

○羽尾 暁人^{1,2}、松川 敬志¹、三井 純³、濱田 雅¹、戸田 達史¹
¹東京大学医学部附属病院 脳神経内科、²三井記念病院 脳神経内科、³東京大学医学部附属病院 プレジジョンメディシン神経学講座

【目的】Wilson病はATP7B遺伝子変異による常染色体劣性遺伝性疾患で、銅排泄の阻害が銅沈着による臓器障害を引き起こし、多彩な臨床像を呈する。無治療では予後不良だが、早期の治療介入によって予後良好となりうる。今回、神経型Wilson病の臨床的特徴や治療開始後の長期経過を検討した。【方法】1966年~2018年に神経型Wilson病と診断された症例の臨床経過、検査所見、治療効果について、単施設で後ろ向きに検討を行った。【結果】症例は9例で、平均発症年齢20.0 ± 2.4歳 (10-33歳)、発症~診断の平均期間3.2 ± 1.1年 (0.9-10.8年)、平均観察期間22.4 ± 6.3年 (0.1-55.2年)であった。神経障害として、9例 (Parkinsonism 7例、Dystonia 6例) で錐体外路障害、7例で錐体路障害を来した。治療として、5例:D-ペニシラミン、1例:D-ペニシラミン+硫酸亜鉛、1例:トリエンチン、2例:トリエンチン+酢酸亜鉛が開始された。D-ペニシラミン導入例:3/6例、トリエンチン導入例:1/3例で初期増悪を来し、痙攣発作が3/4例を占めた。4例で投薬後の症状改善が確認でき、臨床経過を追跡できた8例中1例で意欲による増悪を来したが、同例を含む7例で病勢が安定した。残り1例では、症状進行のため、dystoniaに対する薬剤調整や胃瘻造設を要し、銅欠乏による高度貧血とneuromyelopathyのため、治療を中止した。頭部MRIでは、3例で広範な進行性大脳白質病変が検出され、投薬後もより拡大を続け、他病変と異なる経過を辿った。そのうち1例では、発症~診断に10.8年を要し、初診時に著明な脳萎縮を認めた。6例で治療後の所見を13.4 ± 4.4年間 (0.5-25.2年) 追跡したところ、3例で病変の不明瞭化が確認でき、意欲-進行性大脳白質病変の各1例を除いて、安定後の増悪や脳萎縮の進行なく経過した。【結論】殆どの症例で、治療導入後に病勢は長期的に安定したが、治療が遅れた症例では不可逆的な変化が目立ち、早期介入が重要と考えた。

O-14-4 肺癌による髄膜癌腫症の早期診断の重要性とその方法

○渡邊 緑¹、石黒 敬信¹、渡部 聡²、菊地 利明²、金澤 雅人¹、小野寺 理¹
¹新潟大学脳研究所 脳神経内科、²新潟大学医歯学総合病院 呼吸器・感染症内科

【目的】髄膜癌腫症 (meningeal carcinomatosis; MC) は診断と治療介入に難渋する病態である。しかし、TKI (tyrosine kinase inhibitor) のMCに対する有効性が示唆されている。本研究ではperformance status (PS) によって、本症へのTKI治療の有効性が左右されるかを検討し、早期診断に有用な指標について後方視的に検証した。【方法】2012年4月1日~2023年3月31日までに肺癌によるMCを発症した51例を対象とした。診断根拠は脳脊髄液 (CSF) 中の細胞診がclass IV以上、または頭部MRI検査で脳溝の造影効果、脳室拡大、水頭症の所見のいずれかとした。各症例で患者背景、肺癌組織型、MC診断時のPS、臨床症状、各種検査、診断後の治療と経過について検証した。【結果】腺癌が41/51例 (80%)、EGFR遺伝子変異陽性例は26/41例 (63%) であった。診断時PSは0:2/51例 (39%)、3:4:31/51例 (61%) であった。検査陽性例は、CSF細胞診19/29例 (66%); PS 0-2:69%、PS3-4:63%、CSF-CEA値11/15例 (73%); PS 0-2:71%、PS 3-4:75%、MRI 42/48例 (88%); PS 0-2:79%、3-4:93%であった。TKI使用群 (n=22) とそれ以外の化学療法使用群 (n=9) の生存期間、PS 0-2ではTKI使用群で6.7ヶ月延長を認めたが (p=0.021)、PS 3-4では認めなかった。【結論】MCはPS 良好群ではTKIによる生存延長が認められた。CSF検査における診断感度はPSによらず、CSF-CEA値が高かった。PS 0-2でMCと診断し、TKIを導入することにより生存期間を延長しうる。このため、早期にMCを診断することが重要である。

O-15-2 Dopamine transporter imaging predicts aspiration in patients with Parkinson's disease

○Jun Tanimura^{1,3}, Toshiyuki Yamamoto¹, Yoko Shigemoto², Yuji Takahashi¹
¹Department of Neurology, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry (NCNP), Japan, ²Department of Radiology, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry (NCNP), ³Department of Neurology, Aizawa Hospital, Japan

Objective: We aimed to predict dysphagia in patients with Parkinson's disease (PD) by specific binding ratio (SBR), derived from dopamine transporter imaging (DaT imaging). Methods: We analyzed 91 patients with PD (38 female; median age, 65 years; modified Hoehn & Yahr stage, 2; and disease duration, 8 years) who underwent videofluoroscopic swallowing examinations (VF). All patients' DaT imaging was evaluated within 12 months of VF. Patients were divided into aspiration and non-aspiration groups based on VF findings and compared using the Mann-Whitney U test. SBR was assessed as the mean striatal SBR value of both hemispheres (SBR_{mean}). Using logistic regression analysis, we analyzed the relationship between aspiration and SBR_{mean}, and using ROC analysis, we assessed SBR_{mean}'s predictive performance for aspiration. Results: Among 91 patients, 12 (13.2%) exhibited aspiration. Aspiration and non-aspiration groups showed median SBR_{mean} of 1.78 and 3.07, respectively (p = 0.002). Age, sex, disease duration, motor symptoms, nutritional status, cognitive function, and dysphagia awareness had no significant intergroup differences. Logistic regression analysis showed an adjusted odds ratio of 0.24 (p = 0.005) for SBR_{mean}. In ROC analysis, SBR_{mean} had an AUC of 0.77 for predicting aspiration, with sensitivity of 0.58 and specificity of 0.92 at the SBR_{mean} cutoff of 1.87. Conclusion: The decreased SBR_{mean} strongly correlated with aspiration during VF, indicating its potential as a predictive marker for aspiration complications in patients with PD.

※O-15 is the session of 65th JSN meeting / AOCN2024 program

O-15-3 Widespread cortical microstructural changes in early Parkinson's disease revealed by T1w/T2w ratio

○Kenji Yoshimura^{1,2}, Atsushi Shima^{2,3}, Akira Nishida², Ikko Wada², Yusuke Sakato², Haruhi Sakamaki-tsukita², Yuta Terada², Takahiro Mitsueda¹, Nobukatsu Sawamoto⁴, Ryoosuke Takahashi²
¹Department of Neurology, Osaka City General Hospital, Japan, ²Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan, ³Human Brain Research Center, Kyoto University Graduate School of Medicine, ⁴Department of Human Health Sciences, Kyoto University Graduate School of Medicine

Objective: Cortical degeneration is a pathological hallmark of Parkinson's disease (PD), though the features of cortical microstructural changes in early PD have not known well. Recently, T1w/T2w ratio has been proposed as a quantitative measure of the brain pathological changes. Here, we assessed the cortical change in early PD patients using T1w/T2w ratio and its associations between clinical data. **Methods:** Subjects were enrolled from the Parkinson's Progression Markers Initiative (PPMI). T1w/T2w ratio images were generated with MRTTool implemented in SPM12 on MATLAB R2018b, and AAL atlas-based cortical T1w/T2w ratio ROI values were extracted. The values were compared between PD and healthy controls (HCs), and partial correlation analysis between T1w/T2w ratio and clinical/biological data in PD patients were performed. **Results:** In total, 244 PD patients and 122 HCs were analyzed. PD patients showed higher cortical T1w/T2w ratio than HCs in all ROIs (Hedges' *g*, [0.32, 0.53]). Partial correlation analysis revealed mild to moderate associations between higher cortical T1w/T2w ratio and worse cognitive/motor functions, especially with SDMT (Pearson's *r*, [-0.27, -0.11]) and MDS-UPDRS3 [0.05, 0.25]. On the correlation with biological data, T1w/T2w ratio was mildly associated with CSF total tau [0.04, 0.16] and NFL [0.03, 0.21]. **Conclusions:** Our results suggest that widespread cortical microstructural change indicated by higher T1w/T2w ratio occurs even in early PD, and this change can be associated with clinical severity reflecting the underlying various pathological processes.

O-16-1 Pure amnesic seizure is caused by epileptic discharges involving bilateral mesial temporal lobes

○Norihiko Kawaguchi¹, Yushi Inoue¹, Kiyohito Terada^{1,2}, Naotaka Usui¹
¹National Epilepsy Center, NHO Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders, Japan, ²Yokohama Minoru Epilepsy & Developmental Clinic

[Background] Enduring anterograde amnesia is caused by lesions in bilateral mesial temporal lobes. However, whether transient dysfunction of bilateral mesial temporal regions induces reversible amnesia has not been proven. We investigated this association in patients with epilepsy and analyzed the electroclinical correlations during pure amnesic seizures (PAS). PAS are defined as seizures with anterograde amnesia as the only ictal manifestation, accompanied by preserved responsiveness and other cognitive functions. [Methods] We retrospectively searched our intracranial EEG database to find PAS, which was confirmed with immediate and comprehensive ictal examinations. [Results] Three patients with temporal lobe epilepsy (TLE) were identified to have PAS among 401 cases who underwent intracranial EEG recordings. The patients talked and behaved normally during the seizure, but did not remember the episodes afterwards. Ictal discharges were circumscribed in bilateral mesial temporal regions, with no or mild involvement of surrounding structures. Onset of low-voltage fast activities in bilateral mesial temporal regions corresponded to onset of the ictal anterograde amnesia. Two patients underwent resective surgery and became seizure-free with improvement of cognitive functions. [Conclusion] PAS is a rare ictal semiology in TLE. Bilateral mesial temporal regions play a critical role in memory encoding and are regarded to be the symptomatogenic zones for PAS.

O-16-3 OPTIMIZING EPILEPSY SELF-MANAGEMENT BY EDUCATIONAL PROGRAM IN VIETNAM: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL

○Minh-an T. Le^{1,2}, Ngan Q. Le², Thang C. Tran¹
¹University of Medicine and Pharmacy at Ho Chi Minh City, Vietnam, ²Nguyen Tri Phuong Hospital, Vietnam

Objectives: This study investigated the effectiveness of an educational intervention in optimizing self-management skills and psychological well-being in people with epilepsy (PWE) with an assessor-blinded randomized controlled design. **Methods:** A total of 59 participants were assigned randomly to an intervention group (*n*=32) or a control group (*n*=27). The intervention group received an educational program, including a self-management application and web-based education, while the control group was on the waiting list without any intervention. The participants were assessed at two time-points: T0: baseline, T1: 3 months after the intervention. The primary outcomes included self-management skills (Vietnamese Epilepsy Self-Management Scale - V-ESMS and subscales), depression (PHQ9), anxiety (GAD7), and quality of life (QOLIE-31). The outcomes were analyzed using change from baseline to post-intervention via analysis of covariance (ANCOVA). **Results:** Participants in the intervention group showed a significant reduction in GAD7 (*p*=0.006), significantly increasing the Information management (IM) subscale (*p*=0.005) and Overall Quality of life domain in QOLIE-31 (*p*=0.039) at T1 compared to the control group. **Conclusion:** An educational intervention showed effectiveness in reducing anxiety and improving self-management and quality of life in PWE.

O-15-4 In-vivo brainstem volumetry in iRBD underpinned by a high-resolution ex-vivo MRI atlas

○Masakazu Hirose^{1,2}, Kenji Yoshinaga², Yoshifumi Mori², Noritaka Wakasugi³, Hirohiko Imai¹, Yuji Takahashi², Ryoosuke Takahashi¹, Takashi Hanakawa²
¹Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan, ²Department of Integrated Neuroanatomy and Neuroimaging, Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan, ³Department of Advanced Neuroimaging, Integrative Brain Imaging Center, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry, ⁴Department of Systems Science, Kyoto University Graduate School of Informatics, ⁵Department of Neurology, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry

Background: Isolated rapid eye movement (REM) sleep behavior disorder (iRBD) draws attention as prodromal α -synucleinopathies. Exploring the brainstem pathophysiology underlying iRBD, as inferred from animal studies, is challenging in humans due to limitations in accurately mapping human brainstem microstructures with conventional MRI. **Objective:** We aimed to clarify brainstem pathological changes in iRBD by combining a novel brainstem MRI atlas with voxel-based morphometry (VBM) analysis in patients with iRBD. **Method:** We obtained high-resolution (78- μ m isovoxel) T1-weighted images from four ex-vivo gadolinium-immersed postmortem human brainstems on a 7-T MRI. Brainstem nuclei and reticular formations were manually delineated in each ex-vivo image, normalized to a standard MRI space, and averaged to construct a probabilistic brainstem atlas, including 65 volumes of interest. This atlas was applied to the results from a VBM analysis of 55 iRBD patients and 97 healthy controls. **Results:** VBM combined with our atlas revealed significant volume reductions in regions including the periaqueductal gray, pedunculopontine tegmental nucleus, and ventral part of laterodorsal tegmental nucleus in iRBD patients. These findings suggest neurodegeneration in key areas responsible for REM sleep regulation, offering potential biomarkers for iRBD and α -synucleinopathies. **Conclusion:** This study presents a novel approach to neuroimaging studies of neurological disorders, enhancing our understanding of iRBD pathophysiology and aiding in developing early diagnostic strategies of α -synucleinopathies.

O-16-2 Face-saving in patients with idiopathic generalized epilepsy: a matched multicenter study

○Shuichiro Neshige¹, Narumi Ohno¹, Megumi Nonaka¹, Hidetada Yamada¹, Haruka Ishibashi¹, Yoshiko Takebayashi¹, Megumi Toko¹, Hiroyuki Naito¹, Takamichi Sugimoto¹, Akiko Segawa¹, Takeshi Shishido³, Dai Agari⁴, Shiro Aoki¹, Yu Yamazaki¹, Koji Iida¹, Hirofumi Maruyama¹
¹Department of Clinical Neuroscience and Therapeutics, Hiroshima University Graduate School of Biomedical and Health Sciences, Japan, ²Hiroshima university hospital, epilepsy center, ³Department of Neurology, Hiroshima City North Medical Center Asa Citizens Hospital, ⁴Department of Neurology, Hiroshima City Hiroshima Citizens Hospital

Objective: Utilizing interictal manifestations for diagnosing epilepsy is challenging, particularly for adolescents and young adults (AYA). We investigated whether an interictal "head-turning sign" (indicative of dependence on others typically observed in Alzheimer's disease), can be a behavioral marker of idiopathic generalized epilepsy (IGE) in this age group. **Methods:** This multicenter study examined 357 consecutive patients (2019-2022) within the AYA age group (aged 15-39) without intellectual disability, who were categorized into four groups based on their ultimate diagnostic outcomes (IGE, non-IGE epilepsy, non-epileptic, and psychiatric conditions). We used propensity score matching to identify differences in the head-turning sign occurrence among the groups, and elucidated associated factors. **Results:** Post-matching, the head-turning sign was evident in IGE than non-IGE patients (14.6% vs. 4.5%; *P*=0.004); the specificity value for the sign was 94% for an IGE diagnosis. IGE diagnosis (*P*<0.0001), myoclonic seizure (*P*<0.0001), visited with a parent (*P*=0.017), and headache comorbidity (*P*=0.021) were associated with the sign. Multivariate analysis revealed that IGE (odds ratio: OR=2.80, *P*=0.028), visiting with a parent (OR=2.92, *P*=0.029), and comorbidity with headache (OR=4.06, *P*=0.016) were independently associated with the sign. **Conclusions:** There was a significant association between the interictal head-turning sign and IGE. This unique sign may reflect a tendency towards dependence on others in IGE, and may hold promise as a diagnostic marker for identifying IGE in the AYA.

O-16-4 Clinical presentation of 32 cases from 22 families newly diagnosed with BAFME1

○Miho Kawabe Matsukawa^{1,2}, Hiroyuki Ishiura³, Satoshi Kodama¹, Maya Tojima⁴, Hiromichi Motooka⁵, Norihito Yamada⁶, Yuko Okahisa⁶, Masaaki Kato⁷, Shoji Tsuji^{1,8}, Tatsushi Toda¹
¹Department of Neurology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Japan, ²Staff Wellness Consulting Room, The University of Tokyo Hospital, Japan, ³Department of Neurology, Okayama University, ⁴Department of Epilepsy, Movement Disorders and Physiology, Kyoto University Graduate School of Medicine, ⁵Department of Neuropsychiatry, Kurume University, ⁶Department of Neuropsychiatry, Okayama University, ⁷Musashino Kokubunji Clinic, ⁸Institute of Medical Genomics, International University of Health and Welfare

[Objective] The diagnosis of benign adult familial myoclonus epilepsy (BAFME) has been based on clinical findings. However, the gene responsible for BAFME was identified, enabling its genetic diagnosis. We summarize the clinical presentations of new cases of genetically diagnosed BAFME1. [Methods] We retrospectively examined the clinical presentations of 32 cases from 22 families genetically diagnosed with BAFME1 by repeat-primed PCR in our laboratory between October 2021 and June 2023. We analyzed the correlation of the TTTCa and TTTTA repeat lengths in *SAMD12* gene with the age at onset by Southern blot hybridization analysis. [Results] The age at onset of epilepsy was 40.1 \pm 13.7 years and that of cortical tremor was 35.5 \pm 16.4 years. Cortical tremor was progressive in 40% of cases, more than previously reported. There were two sporadic cases that did not meet clinical diagnostic criteria proposed in 2018. The use of perampanel for treatment has increased to 19% of cases and was effective for cortical tremor. The estimated lengths of TTTCa and TTTTA repeats were inversely correlated with the age at onset of epilepsy (*r*=-0.48 and *P*=9.7 \times 10⁻³) and also with that of cortical tremor (*r*=-0.41 and *P*=2.7 \times 10⁻²). [Conclusion] Genetic diagnosis has expanded the clinical spectrum of BAFME and some of the progressive or sporadic cases are found to be BAFME. The lengths of TTTCa and TTTTA repeats are inversely correlated with the age at onset of BAFME as reported previously, but further investigation is required to determine the relationship between repeat length and severity.

※O-15~O-16 is the session of 65th JSN meeting / AOCN2024 program

O-17-1 Clinical Profile and Outcomes of Tetanus Patients in the Philippines: A ten-year retrospective study

○ Pamela Danielle T. Lanuza¹, Jao Jarro B. Garcia¹, Christian Wilson R. Turalde^{2,3}, Mario Jr. B. Prado^{2,4}

¹ Division of Adult Neurology, Department of Neurosciences, College of Medicine and Philippine General Hospital, University of the Philippines Manila, Philippines, ² Department of Physiology, College of Medicine, University of the Philippines Manila, ³ National Teacher Training Center for the Health Professions, University of the Philippines Manila, ⁴ Department of Epidemiology and Biostatistics, College of Public Health, University of the Philippines Manila

Background Tetanus is a life-threatening but preventable neurologic disorder. Although its global incidence has been decreasing, it remains to be endemic in resource-limited settings such as the Philippines. **Objectives** This study aims to determine the incidence, demographics, risk factors, clinical presentation, management, complications, and outcomes of non-neonatal tetanus cases in a tertiary hospital in the Philippines. It also aims to compare the profile and outcomes between adult and pediatric subgroups. **Methods** This study used a retrospective cross-sectional design including all adult and pediatric non-neonatal tetanus patients admitted at our hospital from January 2012 to June 2023. Data was extracted from censuses and charts. **Results** One hundred thirty-eight cases were included. The incidence rate was 0.03%, while mortality rate was 29%. Majority were males with unknown vaccination status, presenting with trismus and spasms after a puncture wound or an otogenic infection. Chronic hypertension was associated with an increased hazard of death by 4.5 times ($p=0.004$), while magnesium sulfate treatment was associated with a reduced hazard of death by 35 times ($p=0.005$). The mode of infection and medications given differed between adults and children. **Conclusion** Although the total number of cases and deaths from tetanus has decreased over the past decade, it remains to have a high incidence and mortality rate. Increasing vaccination coverage, improving public awareness, and educating health professionals can help reduce morbidity and mortality from this disease.

O-17-2 Efficacy and safety of intrathecal immunoglobulin administration in adult patients with tetanus

○ Jao Jarro B. Garcia, Paul Matthew D. Pasco

University of the Philippines - Philippine General Hospital, Philippines

Background One management cornerstone of tetanus is the administration of tetanus immunoglobulin (TIG) to neutralize circulating neurotoxins. However, its optimal dose and route remain to be the subject of various discussions. **Objectives** This systematic review aims to determine the efficacy and safety of intrathecal (IT) administration of TIG in adults with tetanus. **Methods** The electronic databases of PubMed, Cochrane, ClinicalTrials.gov, Global Index Medicus, Web of Science, SCOPUS, and HERDIN were searched from the time of their inception until September 2023. All study designs were included provided they dealt with human subjects. Data regarding age- and sex-distribution, tetanus severity, treatment regimen, outcomes, and adverse events were gathered. Safety was assessed by determining adverse events whereas efficacy by determining mortality and duration of spasm, ventilatory support, intensive care unit (ICU), and hospital stay. **Results** From 141 articles identified, only two studies - one case-control and one randomized controlled trial - were included in the final review. A total of 289 patients, 29 to 75 years old, majority with Ablett score of II, were evaluated. Subjects were given 250-500 IU of TIG. Those who received IT TIG had lower mechanical ventilation period, ICU & hospitalization stay, and mortality; however, these did not differ significantly when compared to control. Very few side effects were also reported. **Conclusion** Although IT TIG is a safe intervention, current available data show no additional significant benefits when this route is utilized.

O-17-3 A Study in 9 Cases of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Experienced at Our Hospital

○ Kodai Kunisada¹, Emiko Horiuchi², Nobuhiro Tsukada¹, Kenshi Suzuki^{1,2}, Kojiro Yoshi³, Hideo Yoshida⁴, Kazuo Nakamichi⁵, Yoshiharu Miura⁶, Tadao Ishida^{1,2}

¹ department of hematology Japanese Red Cross Medical Center, Japan, ² Myeloma Amyloidosis Center Japanese Red Cross Medical Center, ³ department of Neurology Japanese Red Cross Medical Center, ⁴ department of Gastroenterology Japanese Red Cross Medical Center, ⁵ Virus Division I, National Institute of Infectious Diseases, ⁶ department of Neurology Cancer and infectious Diseases Center Komagome Hospital

[Introduction] Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) is a CNS infection caused by the JC virus. There is no established treatment for PML. **[Subjects and Methods]** We retrospectively evaluated 9 cases of PML diagnosed at our hospital between January 2005 and October 2023. 1 case was diagnosed pathologically by brain biopsy, 7 cases were diagnosed clinically as definite PML by cerebrospinal fluid (CSF) findings, and 1 case was diagnosed as possible PML. 4 cases coexisted hematologic diseases (3 out of 4 cases after hematopoietic stem cell transplantation), 2 cases of AIDS (Acquired immunodeficiency syndrome), and cirrhosis of the liver, hyper eosinophilia, and CKD (on peritoneal dialysis). **[Results]** There were 5 of 9 cases of severe renal dysfunction with eGFR<30. The median follow-up period was 64 days (18-2555days). Abnormal behavior and aphasia were the most common initial symptoms, and oligoclonal band was positive in 3 out of 5 cases tested. MRI findings were typical lesions in the white matter with low signal on T1-weighted images and high signal on T2-weighted images. There was no significant correlation between the JCV-PCR copy number of CSF (cut-off value: 2000 copies/mL), gender, presence of hematologic disease, or HIV infection at the time of initial onset and survival time. **[Discussion]** In addition to immunosuppression, the presence of renal dysfunction in the background may be a factor in the development of PML. In some patients, mirtazapine plus mefloquine treatment resulted in improvement of ADL and aphasia, and prolonged survival of more than 1 year.

O-17-4 Development of molecular-targeted drug for HTLV-1-associated myelopathy (HAM)

○ Daisuke Kodama^{1,3}, Masakazu Tanaka¹, Toshio Matsuzaki^{2,3}, Satoshi Nozuma³, Eiji Matsuura³, Hiroshi Takashima³, Shuji Izumo¹, Ryuji Kubota¹

¹ Joint Research Center for Human Retrovirus Infection, Kagoshima University, Division of Neuroimmunology, Japan, ² Medical Corporation Sanshukai Ohkatsu Hospital, Department of neurology, ³ Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Department of Neurology and Geriatrics, Japan

[Objective] HTLV-1 causes HTLV-1-associated myelopathy (HAM) and expands proviral load (PVL) via cell-to-cell infection *in vivo*. Here, we explored key molecules for HAM. **[Methods]** Using twelve RNA samples of CD4+ T cells from patients, carriers, and controls, microarray and pathway analysis by TRANSPath database were performed to search essential molecules for HAM. Similarly, we performed lectin array analysis to search molecules relevant to cell-to-cell infection. **[Results]** We found survival factor ABL tyrosine kinase gene included in 11 among 12 pathways which included upregulated genes only in HAM and were significantly associated with HAM at $P < 0.05$ by Fisher's exact test. Treatment of PBMCs with tyrosine kinase inhibitor 500 nM nilotinib or 100 nM dasatinib for 48 h actually reduced PVL significantly by 17.4% and 21.0%, respectively. Meanwhile, the significantly upregulated signals by lectin array for HAM were only chitin-binding heve in family lectins, STL, UDA, and LEL. The common glycan specificity of these lectins means that N-type disaccharide N-acetylglucosamine (LacNAc) is expressed on HTLV-1-infected cells. We hypothesized that LacNAc plays a role in cell-to-cell infection. LacNAc metabolic inhibitor 4-F-GlcNAc at 100 μ M for 48 h reduced 36.4% of conjugate formation and 78.1% of infectivity. **[Conclusion]** Thus, ABL and N-glycan LacNAc are involved in survival of HTLV-1-infected cells, and cell-to-cell infection via conjugate formation, respectively. TKI and 4-F-GlcNAc are potent molecular-targeted agents for HAM.

O-18-1 Lambert-Eaton筋無力症候群に対する 3,4-diaminopyridineの使用経験と臨床的検討

○ 上田 洲裕、藤原 昌、村松 恭祐、馬場 悠輔、大久保 颯、後藤 良司、前藤 篤史、小玉 聡、久保田 暁、濱田 雅、佐竹 渉、戸田 達史
東京大学医学部附属病院 脳神経内科

[目的] Lambert-Eaton筋無力症候群 (LEMS) に対する治療の第一選択としてガイドラインで3,4-diaminopyridine (3,4-DAP) が推奨されているが、本邦では未承認である。今回、当院で3,4-DAPを使用した LEMS症例の臨床的特徴を検討した。【方法】4例の臨床経過を検討した。【結果】全例で抗P/Q型VGCC抗体陽性かつ反復刺激試験異常所見を認め、悪性腫瘍合併はなかった。症例1:発症時50歳女性。全身筋力低下、腱反射低下あり。免疫グロブリン静注療法 (IVIg) 4回、免疫吸着療法3回、血漿交換療法3回、プレドニゾン (PSL) 20mg/日とアザチオプリン25mg/日内服を行うも増悪を繰り返した。54歳より3,4-DAPを開始し42mg/日で症状改善した。以後21年間有害事象なく安定し経過した。症例2:発症時60歳男性。全身筋力低下、腱反射低下あり。69歳時と71歳時IVIg計4回行うも改善せず。3,4-DAPを開始後45mg/日まで漸増し、臥床から自力で車椅子乗車まで改善した。悪化時PSL20mgから併用、漸減し比較的安定し経過した。症例3:発症時44歳女性。四肢筋力低下、腱反射低下あり。血漿交換療法5回行うも改善せず。3,4-DAPを開始後30mg/日まで漸増し、筋力改善した。以後3年間で80mg/日まで漸増し都度反応したが、病勢安定のためシクロスポリンと3か月毎のIVIgを併用した。症例4:発症時62歳男性。四肢筋力低下、腱反射低下、口渇あり。IVIg1回、PSL15mg/日内服するも改善せず。3,4-DAPを開始後30mg/日まで漸増し筋力は改善傾向であった。【結論】3,4-DAPを使用した LEMSの4例を報告した。初期治療では他の薬剤に比して症状改善した。維持治療では長期投与例でも安全に使用でき、難治例ではPSL、免疫抑制薬や定期IVIgとの併用で病勢は比較的安定した。3,4-DAPは欧米で既に医薬品承認を受けており、本邦では第3相臨床試験が進行中である。現状は各施設で倫理委員会の許可を得る必要があり、早期の医薬品承認が期待される。

O-18-2 日本人LEMS患者を対象としたアミファンプリジン (3,4-DAP) の臨床試験 (LMS-005 試験)

○ 本村 政勝、畑中 裕己²、森 まどか³、辻野 彰⁴、藤田 信也⁵、矢部 一郎⁶、五十嵐裕子⁷、檜沢 公明⁸

¹ 長崎総合科学大学工学部工学科医療工学コース、² 帝京大学病院 脳神経内科、³ 国立精神・神経医療研究センター病院 脳神経内科、⁴ 長崎大学病院 脳神経内科、⁵ 長岡赤十字病院 脳神経内科、⁶ 北海道大学病院 神経内科、⁷ タイローファーマ株式会社、⁸ 総合花巻病院 脳神経内科

[目的] ランバート・イートン筋無力症候群 (LEMS) 治療の第一選択はアミファンプリジン (3,4-DAP) による対症療法である。3,4-DAPは、痛の有無に関わらずLEMS患者に投与すべき薬理学的治療であり、重症筋無力症のコリンエステラーゼ阻害剤に相当するが、国内では医薬品として保険適応を受けていない。そこで、日本人LEMS患者に対するアミファンプリジン塩酸塩 (DYD-301錠) の有効性及び安全性を評価することを目的として試験 (LMS-005試験) を実施した。【方法】LMS-005試験は、無対照、単盲検 (被験者盲検)、多施設共同、長期投与試験である。目標症例数は10名とした。本剤15 mg/日から投与を開始し、原則3〜4日ごとに増量し被験者ごとの至適投与量を決定した。至適投与量の本剤を7日間投与後にQMG、SGI、及び、CGI-Iスコアを測定して有効性を評価した。【結果】本試験には有効性解析対象症例として10名の成人LEMS患者が組み入れられた。QMGスコアの平均値±標準偏差は、ベースラインが13.2±3.1、有効性評価時点が8.0±2.7で、QMGスコア変化量の平均値は、-5.2±2.8であった。すべての被験者でQMGスコアはベースラインより低下し、LEMS症状の改善が認められた。QMGスコアの低下の程度は1〜10と被験者により異なるものの、2点以上低下した被験者は10名中9名、3点以上低下した被験者は8名と、臨床的に意味のある改善が認められた。また、SGIとCGI-Iは平均値で、それぞれ1.7点と1.5点改善しており、共に本剤の治療効果を示唆するものであった。本剤の忍容性・安全性に大きな問題は認められなかった。【結論】QMGスコアなどの評価指標とした臨床試験の結果、本剤が日本人LEMSに対して有効な治療薬であることが示された。

※O-17 is the session of 65th JSN meeting / AOCN2024 program

O-18-3 糖代謝異常は重症筋無力症の予後に影響する

○安田 真人¹、鶴沢 顕之¹、大西 庸介¹、赤嶺 博行¹、鋸屋 悦子¹、半田 秀雄¹、小澤由希子^{1,2}、桑原 聡¹
¹千葉大学大学院医学研究院脳神経内科学、²成田赤十字病院 脳神経内科

【目的】2型糖尿病(DM)は重症筋無力症(MG)発症のリスク因子という報告がある。また、DMを合併しているMG患者では循環濾胞性ヘルパーT細胞が増加していることも報告されている。糖代謝異常がMGの発症や重症度へ影響を及ぼしているかどうか調査した。【方法】2016年1月から2020年12月までに当院を受診したMGに対する免疫治療導入歴がなく、糖代謝異常の有無が判定可能な108例を対象とした。他院でDMと診断され治療を受けている、もしくは初回評価時の血液検査でHbA1c 6.0%以上の患者群を糖代謝異常群と定義し、糖代謝異常合併の頻度や臨床パラメーターについて調査した。一般集団との比較には「令和元年国民健康・栄養調査」のデータを用いた。【結果】糖代謝異常を合併している患者は26% (28人)であった。50歳未満発症非胸腺腫合併MGでは8% (2人、うち1人は1型DM)、50歳以上発症非胸腺腫合併MGで37% (22人)、胸腺腫合併MGで17% (4人、うち1人は1型DM)の患者が糖代謝異常を合併していた。一般集団の年齢層別と比較して糖代謝異常合併の頻度は女性ではやや高く、男性では低かった。50歳以上発症非胸腺腫合併MGでは糖代謝異常群の方が初回評価時から1年後のMG-ADLスコアが高く (1 [0-5] vs. 0 [0-3], p = 0.016)、眼筋型を除き対象を全身型に限ると初回評価時のMGFAクラス (3 [1-5] vs. 2 [1-4], p = 0.012)、最重症時のMGFAクラス (3 [2-5] vs. 2 [2-4], p = 0.0004)、初回評価から1年後のMGFAクラス (1 [0-2] vs. 1 [0-2], p = 0.034)、MG-ADLスコア (1 [0-5] vs. 0 [0-2], p = 0.027) が高かった。またプレドニゾロンの1日あたりの最高服用量 (30 [0-50] mg/day vs. 10 [0-50] mg/day, p = 0.026)、初期評価1年後の服用量 (9.8 [0-20] mg/day vs. 3.8 [0-12.8] mg/day, p = 0.029) も多かった。【結論】糖代謝異常は50歳以上発症非胸腺腫合併MGの予後増悪因子の一つである可能性が示唆された。

O-18-4 免疫チェックポイント阻害薬による神経筋合併症の臨床学的検討

○野田 智子¹、石原 佑次¹、伊藤 理樹¹、伊藤 遙¹、田村 拓也¹、伊藤 宏樹¹、福島 曜²、麻生 裕紀²、末岡 智³、野田 成哉¹、村上あゆ香⁵、勝野 雅央⁵、樋口 理⁶、鈴木 重明⁷
¹一宮市立市民病院脳神経内科、²一宮市立市民病院呼吸器内科、³一宮市立市民病院外科、⁴国立病院機構橋鹿病院脳神経内科、⁵名古屋大学医学部神経内科、⁶国立病院機構長崎川棚医療センター臨床研究部、⁷慶応義塾大学医学部神経内科

【目的】免疫チェックポイント阻害薬(ICI)による治療が広く行われるようになり、免疫関連有害事象(irAE)として神経筋合併症の報告が増えている。またICI開始から1年以上経過して発症したDelayed irAEの報告も見られる。【方法・対象】当院にてirAEとして重症筋無力症(MG)・筋炎を発症した6例について検討を行った。【結果】年齢は58-79歳で男性4名、女性2名。基礎疾患は肺病4例(腺癌2例、扁平上皮癌2例)、悪性中皮腫1例、胃癌1例。使用したICIはペムブロリズマブ単剤4例、ニボルマブ単剤1例、ニボルマブ・イピリムマブ併用1例で、irAE投与後2~56週で発症した。MG・筋炎合併4例、MGのみ、筋炎のみが各1例であった。重症筋無力症関連自己抗体は、抗AChR抗体陽性3例、titin抗体、抗Kv1.4抗体、抗LRP4抗体陽性が各2例だった(重複陽性例あり)。筋炎例ではCKは3003-10333IU/Lまで著明に上昇したが、ステロイド治療後速やかに正常化した。筋生検を実施した3例ではいずれも炎症性機序を認めた。MG・筋炎合併例はいずれも重篤な経過をたどり、ステロイド治療、血漿交換、人工呼吸器管理が必要であったが、長期経過で徐々に回復した。3例が基礎疾患の悪化で死亡したが、irAE自体はいずれも改善が得られた。【結論】6例全てでMG関連自己抗体が陽性であった。ステロイド治療でCKは速やかに低下するが、MG・筋炎合併例は重篤な経過をたどり、クリード発症例には人工呼吸器管理下で血漿交換を行うことが有用であった。生命予後は左右するのは基礎疾患であり、機能予後は発症時のADL、治療意欲が影響する。

O-19-1 COMPARISON OF HEADACHE CHARACTERISTICS IN PATIENTS WITH AND WITHOUT AUTOIMMUNE DISEASE

○Elizabeth Albertin, Henry R. Sofyan, Irma S. Madjid, Chelsea Kristiniawati, Raymond Aris N. Alvonsius, Tiara Aninditha
Department of Neurology, Faculty of Medicine, Universitas Indonesia - Dr. Cipto Mangunkusumo Hospital, Indonesia

Objective We aim to describe the characteristics of headache patients with and without autoimmune disease. Methods We conducted a cross-sectional study using secondary data from January 1st to December 31st, 2022, with a consecutive sampling. Bivariate analysis was carried out using Independent T-Test, Chi-square, and Mann-Whitney. Results Among 210 headache patients, 22.4% had autoimmune diseases, primarily connective tissue-related. The subjects were predominantly female (77.6%) and aged 18-45 (50.5%). Over half of those with autoimmune diseases reported headaches after the autoimmune diagnosis, with a median onset of 4 years. Autoimmune patients experienced headaches with a median frequency of 14 times/month, duration of 4 hours, and intensity rating of NRS 5. Common triggers were fatigue (32.1%), frequent additional symptoms of nausea-vomiting (66.7%), mainly received non-specific abortive (83%) and prophylactic medications (70.2%). Patients without autoimmune predominantly had an atypical headache phenotype (40.7%), while the autoimmune patients mostly had a migraine phenotype (68.1%). Bivariate analysis showed a significant relationship between age, gender, headache characteristics, onset, and intensity with autoimmune disease status in headache patients (p<0.05). Conclusions The prevalence of headache patients with autoimmune disease was 22.4%. Our findings indicated a significant relationship between age, gender, headache characteristics, onset, and intensity in headache patients with and without autoimmune disease.

O-19-2 Atogepant for the Preventive Treatment of Migraine in Japanese Participants: Interim Analysis

○Toshimasa Yamamoto¹, Nobuaki Shinohara², Shigeya Tanaka³, Akihiro Takahashi⁴, Hikaru Doi⁵, Jia Bao⁶, Rosa De Abreu Ferreira⁶, Giovanna Forero⁶, Krisztian Nagy⁶, Fumihiko Sakai⁷
¹Department of Neurology, Saitama Medical University, Japan, ²Suzuki Kei Yasuragi Clinic, ³Tanaka Neurosurgical Clinic, ⁴Higashi-Sapporo Neurology and Neurosurgery Clinic, ⁵Doi Internal Medicine-Neurology Clinic, ⁶AbbVie, ⁷Saitama International Headache Center, Saitama Neuropsychiatric Institute

Objective: Evaluate the long-term safety and efficacy of atogepant for the preventive treatment of chronic migraine (CM) in Japanese participants. Methods: This interim analysis (cut-off October 11, 2022) of the open-label, 52-week, long-term safety and efficacy study evaluated atogepant for the preventive treatment of CM in Japanese participants who completed the Phase 3 PROGRESS trial. The study included a 52-week open-label treatment period of atogepant 60 mg once daily and 4-week safety follow-up period. The primary endpoint was the safety and tolerability of atogepant. Efficacy was an exploratory endpoint. Results: Of 155 Japanese participants, treatment-emergent adverse events (TEAEs) occurred in 88.4%. The most common TEAEs (>=10%) were pyrexia (33.5%), nasopharyngitis (11.6%), and constipation (11.0%). COVID-19 vaccination attributed to many TEAEs, including pyrexia. Serious TEAEs occurred in 4.5% of participants and none were considered by the investigator related to atogepant. AEs leading to discontinuation occurred in 5.8% of participants. ALT/AST >=3 x ULN occurred in 5.8% of participants; none met Hy's Law. Least square mean change from baseline in monthly migraine days was -6.38 days at Weeks 1-4 and was sustained over 52 weeks. Similar outcomes were observed for monthly headache days and monthly acute medication use days. Conclusions: The safety profile of atogepant in Japanese participants was consistent with the known safety profile in the global population. No new safety signals were identified. Reductions in efficacy outcomes were sustained over 52 weeks.

O-19-3 REPETITIVE TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION IN THE TREATMENT OF CHRONIC DAILY HEADACHES

○Tuan-anh Nguyen, Thi-bich-phuong Le, Thi-hung Nguyen
Van Hanh Medical Center, Vietnam

OBJECTIVE: To investigate the safety and efficacy of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in treating chronic daily headaches METHODS: Twenty-one patients participated in the study from August 2022 to April 2023. Treatment consisted of 12 high-frequency (5 Hz) rTMS sessions, delivered over the left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC), received every other day. Analysis parameters include frequency of the episodes per month (headache frequency), NRS, headache intensity, headache index (frequency * intensity), HIT-6 score, and PSQI score. RESULTS: Patients after rTMS stimulation showed a significant reduction in headache frequency, NRS, headache index, HIT-6 score (P < 0.001), and PSQI score (Sleep latency and Sleep disturbance, P < 0.05) compared to those before treatment. Headache intensity was reduced with 68.4% favorable analgesic response, 10.5% small analgesic response, and 21.1% no analgesic response. There were no serious adverse effects in any patient during or after rTMS, and all the patients tolerated it well. CONCLUSIONS: Although 31.6% of patients had small or no analgesic response, most patients achieved significant improvement in quality of life assessed using the HIT-6 score and the quality of sleep using the PSQI score (Sleep latency and Sleep disturbance). So, high-frequency rTMS is an effective adjunctive treatment for chronic daily headaches even without pain relief. Further, large-scale, double-blind, placebo-controlled trials are needed to confirm the therapeutic role of HF-rTMS over Lt-DLPFC in chronic daily headaches

O-19-4 Evaluation of upper lumbar neural activity using magnetoneurography

○Hisato Higashikawa¹, Shigenori Kawabata², Yuta Tanaka¹, Miho Akaza³, Yoshiaki Adachi¹, Taishi Watanabe⁵, Yuki Miyano⁵, Saeri Kamamata², Yusuke Yamamoto², Toshitaka Yoshi¹
¹Department of Orthopedic Surgery, Tokyo Medical and Dental University, Japan, ²Department of Advanced Technology in Medicine, Graduate School of Tokyo Medical and Dental University, ³Department of Clinical Information Applied Sciences, Graduate School of Tokyo Medical and Dental University, ⁴Applied Electronics Laboratory, Kanazawa Institute of Technology, ⁵Ricoh Futures Business Unit, Ricoh Company, Ltd.

Objective: Our group has developed a magnetoneurograph system that provides higher spatial resolution compared with conventional electrical potential measurements. We have previously reported that magnetospinography (MSG) can evaluate the neural function of the S1 and L5 nerve roots in response to tibial and peroneal nerve stimulation. In the present study, we successfully measured upper lumbar MSG after stimulation of the femoral nerve, saphenous nerve, and lateral femoral cutaneous nerve, and we visualized the electrical activity of the L2-4 nerve roots for the first time. Methods: We recorded MSG of 5 healthy volunteers at the dorsal lumbar spine after stimulation of the femoral nerve, saphenous nerve, and lateral femoral cutaneous nerve. Results: Neural activity could be visualized in all volunteers. The neural currents flowed into the L2-4 nerve roots after femoral nerve stimulation, into the L3-4 nerve roots after saphenous nerve stimulation, and into the L2-3 nerve roots after lateral femoral cutaneous nerve stimulation. The conduction velocities in the cauda equina were 74.61 m/s, 51.90 m/s, and 71.69 m/s, respectively. Discussion: The results of this study suggest that MSG could be used to evaluate neural function in terms of electrical activity in the upper lumbar nerve roots. Combined with tibial nerve and peroneal nerve stimulation, this technique is expected to allow evaluation of neural function in most lumbar spine diseases in the future. We plan to perform measurements in patients and confirm the clinical utility of MSG.

※O-19 is the session of 65th JSN meeting / AOCN2024 program

O-20-1 SNCA transcription in synucleinopathy

○Tomoya Kon^{1,2}, Shelley Forrest^{1,3}, Seojin Lee¹, Ivan Martinez-valbuena¹, Jun Li¹, Nasna Nassir⁴, Mohammed Uddin⁴, Anthony Lang^{3,5}, Gabor Kovacs^{1,3}
¹University of Toronto, Canada, ²Hirosaki University, Japan, ³University Health Network, ⁴Mohammed Bin Rashid University of Medicine and Health Sciences

Objective: *α*-Synuclein (*α*-syn) contributes to neurodegeneration in synucleinopathies. A gene-dosage effect from *SNCA* multiplication in familial Lewy body disease (LBD) supports this concept. However, *SNCA* transcripts in *α*-syn immunoreactive pathology are unknown. **Methods:** We evaluated *SNCA* transcript area densities in neurons and oligodendrocytes with and without *α*-syn immunoreactive pathologies in LBD (n = 5) and multiple system atrophy autopsy cases (n = 4). RNAscope combined with immunofluorescence for *α*-syn was used. Single-nucleus RNA sequencing elucidated cell-type specific *SNCA* expression in the non-diseased frontal cortex (n = 3). **Results:** *SNCA* transcripts were present in neuronal nuclei and cytoplasm in neurons without *α*-syn, with punctate *α*-syn, irregular-shaped compact inclusions, and LBs. Rarely, *SNCA* transcripts were found in *α*-syn immunoreactive LB areas. In neurons with punctate *α*-syn, total cell body *SNCA* transcript densities were preserved, but significantly reduced in neurons with compact inclusions. This reduction was also observed in the cytoplasm but not in the nucleus. Only single *SNCA* transcripts were detected in amygdala astrocytes and pontine oligodendrocytes with or without *α*-syn immunoreactivity. Single-nucleus RNA sequencing revealed *SNCA* transcript expression in excitatory and inhibitory neurons, oligodendrocyte progenitor cells, oligodendrocytes, and homeostatic microglia. Astrocytes largely lacked *SNCA* expression. **Conclusions:** Our findings have implications for therapy development targeting *SNCA* transcription in synucleinopathies.

O-20-3 3D characteristics of amyloid deposition in CAA: It extends from the cerebral surface

○Hideki Hayashi^{1,3}, Rie Saito¹, Osamu Onodera³, Kazuki Tainaka², Akiyoshi Kakita¹
¹Department of Pathology, Brain Research Institute, Niigata University, Japan, ²Department of System Pathology for Neurological Disorders, Brain Research Institute, Niigata University, ³Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University, Japan

Objective: In sporadic cerebral amyloid angiopathy (CAA), there is little understanding of how beta-amyloid (A β) accumulation spreads within the blood vessels. To investigate this, we have examined that A β deposition within the 3D vascular net in the brains of patients with CAA (JSN2022). In the present study, we conducted a more comprehensive evaluation of the spatial distribution of A β on cortical arteries and arterioles, in relation to the distribution of senile plaques. **Methods:** We evaluated the postmortem brains of 6 patients with CAA. For 3D analysis, highly cleared formalin-fixed 0.5-cm³ tissue blocks of the frontal and occipital cortices were prepared. Antibodies against smooth muscle actin and A β (17-24) were used for double-immunofluorescence labeling. We then assessed A β deposition on specific vessel segments, and examined differences in vessel size and the number of perivascular senile plaques between A β -positive and A β -negative vessels. **Results:** We identified 1105 A β -positive and 526 A β -negative vessels. Among the former, A β deposition was observed in 99% of the superficial branch after penetration into the brain parenchyma. A β -positive vessels were significantly larger in diameter than A β -negative vessels (p<0.001). There was no difference in the density of perivascular senile plaques between A β -positive or A β -negative vessels. **Conclusion:** Our findings suggest that A β deposition on vessels in patients with CAA may selectively extend from the cerebral surface and may differ from how A β accumulates in senile plaques.

O-21-1 Somato-Cognitive Coordination Therapy Enhances Physical Functions in Chronic Post-Stroke Hemiplegia

○Tatsuya Fujii¹, Masahiko Hara^{2,3,4}, Yuichiro Murakawa^{3,4,5}, Keito Shinmoto^{3,4}
¹Department of Neurology and Orthopedics, Anchor Clinic Funabori, Japan, ²Center for Community-Based Healthcare Research and Education, Shimane University Faculty of Medicine, ³mediVR Rehabilitation Center Tokyo, ⁴mediVR Rehabilitation Center Osaka, ⁵Department of Human Health Science, Kyoto University Graduate School of Medicine

Objective: To investigate the therapeutic effects of somato-cognitive coordination therapy (SCCT) using immersive virtual reality (VR) on improving physical functions in patients with chronic post-stroke hemiplegia. **Methods:** In a single-arm, multicenter, prospective interventional study (UMIN000041770), we enrolled 15 patients with hemiplegia for at least 12 months post-stroke. We administered SCCT using commercial immersive VR medical device mediVR KAGURA® with SCCT sessions conducted 1-2 times per week, each lasting about 40 minutes. Physical functions were assessed by the Fugl-Meyer Assessment (FMA), Timed Up & Go test (TUG), and 10-Meter Walk Test (10MWT). **Results:** The median age of patients was 59 years, including 8 males. The median duration from stroke onset to study enrollment was 35 months. There were 10 cases of cerebral hemorrhage and 5 cases of ischemic stroke. At the time of abstract submission, follow-up data were available for 9 patients. The interim analysis showed a median intervention duration of 4 months, with upper and lower limb functions improving by 10 points (upper limb) and 8 points (lower limb) on the FMA scale. Additionally, TUG improved from 46.9 to 22.5 seconds, and 10MWT from 34.8 to 20.2 seconds. **Conclusion:** Although this trial lacks a control group and requires cautious interpretation due to its initial findings, this interim analysis suggests that immersive VR-based SCCT may potentially improve upper limb and walking functions in patients with chronic post-stroke hemiplegia.

O-20-2 Tau filaments with the chronic traumatic encephalopathy fold in Guam and Kii ALS/PDC

○Yasumasa Kokubo¹, Chao Qi², Bert M Verheijen³, Yang Shi^{2,10}, Stephan Tetter², Alexey G Murzin⁴, Asa Nakahara¹, Satoru Morimoto⁵, Marc Vermulst⁶, Eleonora Aronica⁶, Yoshihumi Hirokawa⁷, Kiyomitsu Oyanagi⁷, Akiyoshi Kakita¹, Benjamin Ryskeldi-falcon², Mari Yoshida⁸, Masato Hasegawa⁹, Sjors H.w. Scheres², Michel Goedert²
¹Graduate School of Regional Innovation Studies, Mie University, Japan, ²MRC Laboratory of Molecular Biology, ³Leonard Davis School of Gerontology, University of Southern California, ⁴Department of Pathology, Brain Research Institute, Niigata University, ⁵Graduate School of Medicine, Department of Oncologic Pathology, Mie University, ⁶Department of Neuropathology, University of Amsterdam, ⁷Department of Brain Disease Research, Shinshu University School of Medicine, ⁸Aichi Medical University, Institute for Medical Science of Aging, ⁹Department of Brain and Neuroscience, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, ¹⁰MOE Frontier Science Center for Brain Science and Brain-machine Integration, School of Brain Science and Brain Medicine, Zhejiang University

Background: The amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism dementia complex (ALS/PDC) of the island of Guam and the Kii peninsula of Japan is a fatal neurodegenerative disease of unknown cause that is characterized by the presence of abundant filamentous tau inclusions in brain and spinal cord. **Objects:** The cerebral cortex of three cases of ALS/PDC from Guam and eight cases from Kii, as well as from the spinal cord of two of the Guam cases. **Methods:** We used electron cryo-microscopy (cryo-EM) to determine the structures of tau filaments. **Results:** In all cases, tau filaments had the chronic traumatic encephalopathy (CTE) fold, with variable amounts of Type I and Type II filaments. We also identified a novel Type III CTE tau filament, where protofilaments pack against each other in an anti-parallel fashion. **Discussion:** ALS-PDC is the third known tauopathy with CTE-type filaments, the others being CTE and subacute sclerosing panencephalitis. **Conclusion:** These findings support the hypothesis that ALS-PDC is caused by environmental factors

O-20-4 Pathological profiling of pro-hemorrhagic CADASIL due to NOTCH3 p.R75P mutation

○Hiroyuki Ishiyama¹, Kim Hyunjin², Satoshi Saito¹, Yumi Yamamoto¹, Kisaki Amemiya³, Yoshihiko Ikeda³, Seung-taek Oh², Kinta Hatakeyama³, Masafumi Ihara¹
¹Department of Neurology, National Cerebral and Cardiovascular Center, Japan, ²Department of Neurology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, ³Department of Pathology, National Cerebral and Cardiovascular Center

[Objective] The *NOTCH3* p.R75P mutation induces frequent cerebral bleedings without temporopolar lesions, distinguishing it as a unique phenotype separate from the conventional cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). We investigated the differences in vascular pathological findings between patients with the p.R75P mutation and the other mutations. **[Methods]** We included 6 Japanese and 5 Korean patients with CADASIL diagnosed through *NOTCH3* genotyping, with a skin biopsy sample. Paraffin sections were immunostained for NOTCH3 extracellular domain (N3ECD) using rabbit polyclonal anti-human N3ECD antibody. The intensities of immunostaining were evaluated for all observed vessels according to the following semi-quantitatively grade: none, 0; mild, 1; moderate, 2; and frequent, 3. We compared the immunostaining grade per one vessel between the patients with p.R75P mutation and other mutations. **[Results]** We evaluated 6 patients with the p.R75P mutation and 5 with other mutations (p.R133C, p.R141C, p.C174R, p.R182C, and p.R544C). The average age was comparable between the two groups (53 vs. 51 years; P=0.72). The immunostaining grade was significantly lower in the p.R75P mutation (35 vessels were evaluated) compared to the other mutations (36 vessels) (median [IQR], 0 [0-0] vs. 2 [1-2]; P<0.01). **[Conclusion]** The carriers of the p.R75P mutation show weaker vascular immunostaining for N3ECD compared to the conventional mutations, which could account for the pro-hemorrhagic phenotypes in this mutation.

O-21-2 Multicenter RCT investigating the effect of NIRS-mediated neurofeedback on post-stroke gait recovery

○Masahito Mihara¹, Kozo Hanayama², Ichiro Miyai³, Takatsugu Okamoto⁴, Hideki Mochizuki⁵, Yoshihide Sunada¹
¹Department of Neurology, Kawasaki Medical School, Japan, ²Department of Rehabilitation Medicine, Kawasaki Medical School, ³Neurorehabilitation Research Institute, Morinomiya Hospital, ⁴Nishi-Hiroshima Rehabilitation Hospital, ⁵Department of Neurology, Osaka University Graduate School of Medicine

[Objective] We investigated whether neurofeedback could augment recovery in post-stroke gait disturbance compared to usual rehabilitation by a multicenter, double-blind, randomized controlled trial. **[Methods]** We included 28 participants with hemiplegia by subacute subcortical stroke. They were allocated to intervention group with six 20-minute neurofeedback interventions, or control group with additional six 20-minute conventional physical therapy, and evaluated at 2, 4, 8, and 12 weeks after baseline. The primary endpoint was the percentage of patients who met both at 8 weeks: (1) at least 3 points gain on the Berg Balance Scale (BBS) and (2) at least 0.1 m/s gain on the gait speed. Secondary endpoints included changes over time in the 3-m Timed Up and Go Test (TUG), BBS and gait speed. **[Results]** The primary endpoint are achieved by 28.6% in the intervention group and 30.8% in the control group without statistically significance (p=0.90 χ^2 test). BBS and TUG also showed no significant group difference. Gait speed showed a significant group \times time interaction (F=3.21, p=0.027). Although gait speed at baseline and 12 weeks showed no group difference, more improvement in intervention group at 8 weeks. Safety evaluation showed no significant differences in the frequency of adverse events between the intervention and control groups. **[Conclusions]** Results showed that neurofeedback intervention was not superior but has similar effect as conventional physical therapy without safety concerns.

※O-20~O-21 is the session of 65th JSN meeting / AOCN2024 program

O-21-3 Effects of Robot-assisted treatment on gait ability and quality of life in ALS patients

○Takehisa Hirayama¹, Harumi Morioka¹, Tatsuki Sugisawa², Mari Shibukawa¹, Ayano Matsuoka¹, Makiko Ogawa¹, Hiromi Konaka¹, Junya Ebina¹, Sayori Hanashiro¹, Junpei Nagasawa¹, Masaru Yanagihashi¹, Ikuko Okuni², Satoru Ebihara³, Osamu Kano¹
¹Department of Neurology, Toho University Faculty of Medicine, Japan, ²Department of Rehabilitation Medicine, Toho University Faculty of Medicine, ³Department of Internal Medicine and Rehabilitation Science, Tohoku University Graduate School of Medicine

[Objective] Our objective was to evaluate the effects of Robot-assisted treatment using a hybrid assistive limb (HAL) on gait ability and quality of life (QOL) in patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS). [Methods] We conducted a single-center, single-arm, observational study. The inclusion criteria included patients with an unsteady gait with the ability to walk more than 10 m with assistance from a caregiver and/or a walker. Patients underwent HAL therapy once per day (20-40 minutes per session) for 9-10 days for at least 4 weeks. Gait ability was evaluated using the distance of the 2-minute walk test (2MWT), and the speed (m/sec), step length (m/step) and cadence (step/sec) of the 10-meter walk test (10MWT). As for QOL, we evaluated using Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey (SF-36). [Results] The average age of the 30 patients (14 males, 16 females) was 59.3 ± 13.2. ALSFRS-R and disease duration was 38.9 ± 4.7 and 47.2 ± 36.4 months, respectively. With 1 course of treatment, the 2MWT revealed a mean gait distance of 91.82 ± 39.5 m at baseline and 102.56 ± 42.5 m after treatment (P = 0.0002). The Speed, step length and cadence of the 10MWT remained unchanged. SF36 physical and mental component summary remained unchanged after treatment, however, Regarding MCS, it was equivalent to Norm-based scoring. [Conclusions] Our study suggests that HAL may be effective in maintaining gait ability and QOL in ALS patients.

O-22-1 MOGAD国際委員会基準の妥当性に関する検証

○山本 尚輝¹, 松本 勇貴¹, 高橋 利率², 金子 仁彦¹, 梅澤 周¹, 山崎 直也¹, 阪本 直広¹, 生田目知尋¹, 小野 紘彦¹, 高井 良樹¹, 黒田 宙^{3,4}, 藤原 一男^{3,4}, 三須 建郎¹, 青木 正志¹
¹東北大学 脳神経内科, ²国立病院機構米沢病院 脳神経内科, ³一般財団法人脳神経疾患研究所 多発性硬化症・視神経脊髄炎センター, ⁴福島県立医科大学 多発性硬化症治療学講座

【背景】昨年, Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease (MOGAD) の国際委員会 (IPMOGAD) による診断基準が提唱された。これは, 中核の臨床事象 (CF) と MOG抗体陽性を必須とし, 血清抗体価が低い, ないし髄液のみ陽性の場合, さらに支持的臨床画像的特徴 (SF) を満たし, AQP4抗体陰性であることを求めるものである。この診断基準の実臨床での妥当性は十分検討されていない。【目的】MOGADと特発性免疫性中枢神経疾患が疑われる症例におけるIPMOGAD基準の妥当性を後方視的に検討した。【方法】対象は2021年~2022年に当科でMOGAD疑いとしてMOG抗体を測定した402例であり, MOG抗体はLive CBA法で測定した。2次抗体はIgG-Fcを使用し $\geq 1:128$ を陽性とした。【結果】MOG抗体陽性群 (214例) は平均年齢28.7 ± 19.6歳で男女比7:10, 陰性群 (188例) は平均年齢45.8 ± 20.8歳で男女比1:1であった。CF毎の症例数 (括弧内は抗体陽性例数) は, 視神経炎111 (73) 例, 脊髄炎162 (81) 例, 急性散在性脳脊髄炎29 (26) 例, 大脳症52 (35) 例, 脳幹または小脳症52 (28) 例, 大脳皮質性脳炎44 (36) 例, 該当なし49 (12) 例 (重複あり) であった。CFに該当しないMOG抗体陽性例のうち, 最多の臨床型は脳炎 (6例) だった。MOG抗体陽性例は血清・髄液とも陽性が103例, 血清陽性・髄液陰性または未検が82例 (髄液未検67例), 髄液陽性・血清陰性または未検が29例 (血清未検1例) だった。髄液のみ陽性例のうち脳病変を有さない脊髄炎の6例中3例でSFを満たさなかった。SFのうち特に多発性の境界不明瞭な脳病変, 長大な脊髄病変, 視神経周囲鞘の造影効果などがMOG抗体陰性例に比して陽性例で有意に頻度が高かった (p<0.01)。【結論】IPMOGAD基準によるMOGADの診断は多くの症例で有用であり, SFはMOGADと特発性免疫性中枢神経疾患の鑑別に有用な項目を含んでいる。CFを満たさない抗体陽性例やSFを満たさない髄液単独陽性例の扱いについては今後の検討を要する。

O-22-3 アイザックス症候群の全国調査

○松井 尚子¹, 田中 恵子^{2,3}, 渡邊 修⁴, 石田 光代⁵, 松浦 英治⁵, 高嶋 博⁶, 佐藤 泰憲⁶, 桑原 聡⁶, 和泉 唯信¹
¹徳島大学大学院医学研究部臨床神経科学分野, ²新潟大学脳研究所モデル動物開発分野, ³福島県立医科大学多発性硬化症治療学講座, ⁴鹿児島市立病院脳神経内科, ⁵鹿児島大学大学院医歯学総合研究科神経病科学講座脳神経内科・老年病学, ⁶慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学, ⁷千葉大学大学院医学研究科脳神経内科学

【目的】神経免疫斑にて実施したアイザックス症候群の全国調査の結果を報告する。【方法】アイザックス症候群の診断基準は本研究班で渡邊らにより提唱された診断基準を用い, 2021年に6234名の脳神経内科専門医に一次調査 (2018年4月1日~2021年3月31日に診療した患者) を送付した。さらに症例のある49名の専門医に二次調査を行った。【結果】一次調査は1276名 (20.5%) より返信があり, そのうち49名の専門医から53名の患者が報告された。患者数は114.28人 (95%CI 89.3-138.92)人, 有病率は10万人あたり0.09人と推定された。二次調査票は38名 (79.6%) より返信を得た。合計49例の調査票を回収し, 44名を臨床像の解析に用いた。発症年齢の中央値は40歳 (17-78歳), 男性20例, 女性24例。罹病期間は24ヶ月 (1.372ヶ月)。筋電図による末梢神経の過剰興奮は40/44例 (91%) に認められた。血清のVGKC複合抗体検査例での陽性は11/20例 (55%), LGI1とCASPR2抗体が検査された中で, ともに陽性は3/28例 (11%), LGI1抗体単独陽性は3/28例 (11%) で, CASPR2抗体単独での陽性例はなかった。免疫療法による症状の軽減は36/40例 (90%) に認めた。治療前のmRSは2 (0-5), 治療後のmRSは1.5 (0-5) であった。9例は治療後のmRSが3以上で, 治療前の重症度が影響していた (オッズ比10.33, 95%CI 1.67-63.99)。【考察】アイザックス症候群関連の自己抗体の陽性率は低く, 大半の症例が, 電気生理学的検査, 免疫治療の反応性, 耐えがたい痛みや異常感覚が診断の根拠となっている点は, 既報告と類似していた。【結論】アイザックス症候群の疫学調査を行った。治療前重症度は予後に影響する可能性があり, 早期診断が重要である。

O-21-4 Rehabilitation therapy for Guillain-Barré Syndrome

○Junko Ikeda¹, Kazuki Muguruma¹, Satomi Kushitani¹, Tomoko Muguruma², Yumiko Kaseda³, Tatsuo Kohriyama⁴
¹Department of Neurology, Hiroshima city Rehabilitation Hospital, Japan, ²Hiroshima University Neuroscience & Therapeutics, ³Department of Rehabilitation Medicine, Suiseikai Kajikawa Hospital, ⁴Department of Neurology, Brain attack center, Ota Memorial Hospital

[Purpose] Rehabilitation therapy (RT) for Guillain-Barré Syndrome (GBS) is thought to be useful in recovering neurological function and improving ADL disability. There is no high level of evidence for the RT of GBS, and no RT reports on large numbers of GBS patients in Japan. We will discuss the effectiveness and prognosis of RT for GBS in the recovery period, and the issues to be addressed in providing RT. [Methods] We studied 141 cases (74 males and 67 females) with GBS who underwent inpatient RT. The effectiveness of RT was determined by Hughes functional grade (FG), Functional Independence Measure (FIM), and outcome of return to home or social reintegration. [Results] 139 of 141 patients received RT following acute care. Two cases were chronic phase GBS. In convalescent phase cases, median FG decreased from 4 on admission to 2 on discharge, and FIM improved from 92 to 119 after an average length of stay of 93 days. Ninety-nine cases (71.2%) returned home, and 40 cases (28.8%) were discharged except to their homes. Of the 40 cases, 31 (22.3%) were transferred because of continued RT (23 to a hospital for continued RT under medical insurance, and 8 to a geriatric health care facility for continued RT under long-term care insurance). [Conclusion] Inpatient RT during the recovery phase of GBS is effective in improving walking ability and ADL. When outpatient RT is added, many cases require long-term RT beyond the standard number of days for the rehabilitation fee.

O-22-2 自己免疫性小脳失調症の診断基準の有用性と限界についての検討

○竹腰 顕¹, 木村 暁夫¹, 大野 陽哉¹, 吉倉 延亮¹, 矢口 裕章², 矢部 一郎², 下畑 真良¹
¹岐阜大学大学院医学系研究科脳神経内科学分野, ²北海道大学大学院医学研究科神経病態学分野神経内科学

【目的】自己免疫性小脳失調症 (ACA) の診断基準の有用性を検討する。【方法】ACAが疑われ, 2018年1月から2023年10月までに抗神経抗体の検査依頼があった小脳性運動失調症451例を対象とし, Dalmaraが提唱したACAの診断基準の該当例と非該当例の臨床所見を検討した。【結果】451例のうち診断基準該当例は, Definite 21例 (4.7%), Probable 101例 (22.4%) であった。該当例及び非該当例の発症年齢の中央値は59歳 (2-85歳), 61歳 (1.5-87歳) で, 女性が61例 (50%), 165例 (51.2%) であった。該当例のうち24例 (19%) で既知の抗神経抗体が検出された。抗体の内訳は, 傍腫瘍性神経経路関連抗体9例, GAD抗体7例, mGluR1抗体6例, Sez612抗体2例, VGCC抗体1例, GluK2抗体1例であった。ステロイドパルス療法が70/122例 (57.4%), 免疫グロブリン静注療法が21/122例 (17.2%) で施行され (13例は併用), 計72例中46例 (63.9%) で免疫療法が有効であった。一方, 非該当例では, 既知の抗体陽性例は存在しなかったが, ラット脳凍結切片を用いた免疫組織染色で, 45.7% (150/328例) の血清および10.8% (17/158例) の脳脊髄液で染色性を認めた。またステロイドパルス療法が106/329例 (32.2%), 免疫グロブリン静注療法が38/329例 (11.6%) で施行され (29例は併用), 127例中74例 (58.3%) で有効であった。【結論】ACAの診断基準は, 免疫療法からの導入に有用である。しかし非該当例でも免疫療法が有効に存在するため, 免疫組織染色などの結果も踏まえ, ACAを診断する必要がある。

O-22-4 急性型神経ペーチェット病の重症度分類基準の策定

○廣畑 俊成^{1,2,4}, 菊地 弘敏², 沢田 哲治³, 東野 俊洋⁴, 河内 泉^{5,6}
¹信原病院, ²帝京大学医学部, ³東京医科大学, ⁴北里大学医学部, ⁵新潟大学医学部, ⁶新潟大学脳研究所

【目的】ペーチェット病診療ガイドライン2020では, 神経ペーチェット病の診断治療のアルゴリズムが記載されているが, どのような患者にどのような治療を行うべきかという具体的方針は示されていない。本研究では, 実臨床場において治療方針の決定に有用な重症度分類を策定することを目的とする。【方法】アルゴリズムの治療内容 (ステロイド [GC] の投与量など) とそれへの反応性に基づき治療強度を5段階に分類した。1: GCなし, 2: GC中等量, 3: GC大量, 4: GCパルス, 5: GCパルス無効で免疫抑制薬併用。実際のデータベースとしては, 平成23年から25年にかけて厚生労働省班会議で行った多施設共同研究で集積された急性型神経ペーチェット病 (ANB) 患者61例を用いた。評価項目として, 神経症状, 髄液所見, 脳MRI所見, 治療内容, 症状の改善程度, 発作の再発の有無を用いた。これらの評価項目がそれぞれの患者の治療強度とどのように関係するか後ろ向きに解析した。その結果に基づき重症度分類基準を策定した。【結果】アルゴリズムに基づく治療強度スコアが高いほど急性期発作からの回復が悪い傾向が見られ, 治療強度スコアが重症度を反映するものと考えられた。一方, 種々のパラメーターについての後ろ向き検討では, 治療強度スコアは脳局所症状・MRI所見 (高信号域 [HI]) の存在・脳幹病変 [BS] の存在) と有意の相関を示した。そこで, 脳局所症状 (FS) の有無とMRI所見の有無によりANBの重症度 (stage1-4) を策定した。Stage 1: FS (-), HI (-) 2: FS (+), HI (-) 3: FS (+), HI (+), BS (-) 4: FS (+), HI (+), BS (+)。この重症度分類基準でのstageが高いほど急性期発作からの回復が有意に悪く, またGCの使用量は多くなる傾向にあった。【結論】以上より, 脳局所症状の有無とMRIの高信号域の存在・脳幹病変の有無により策定したANBの重症度分類基準は, 治療方針の決定と予後の判定に有用と考えられた。

※O-21 is the session of 65th JSN meeting / AOCN2024 program

O-23-1 Duchenne型筋ジストロフィー患者死亡例における左室心筋障害の長期経過の検討

○藤本 彰子、原 健太郎、永利知佳子、俵 望、石崎 雅俊、栗崎 玲一、西田 泰斗、前田 寧、上山 秀嗣
NHO 熊本再春医療センター

【目的】近年、ステロイドを含む薬物治療と人工呼吸器治療などによりDuchenne型筋ジストロフィー患者の予後は延長しており、その主な死因は慢性心不全である。10歳前後で歩行不能となりADLは車いすあるいはベッド上臥床となるため心不全症状が出現しにくく、突然死となる症例も少なくない。今回、Duchenne型筋ジストロフィー患者死亡例の心機能評価の経過について調査し予後予測の可能性のある因子について検討した。【方法】2010年1月から2023年10月までに当院の外来通院歴ならびに入院歴のあるDuchenne型筋ジストロフィー患者で死亡した13症例の心機能評価（心エコーでの%FS、左室拡張末期径、BNP値、胸部レントゲンでの心胸郭比、心電図でのQRS幅）の経過について検討を行った。【結果】死亡時点からさかのぼり、%FS<10%、左室拡張末期径>55mm、BNP>200 pg/ml、心胸郭比>50%、QRS幅>100ms、を満たす症例の割合について経時的変化をみた。(1) %FS<10%：5年前0%、1年前15%、3か月前55%、1か月以内82%、(2) 左室拡張末期径 >55mm：5年前10%、1年前31%、3か月前45%、1か月以内45%、(3) BNP>200 pg/ml：5年前0%、1年前15%、3か月前62%、1か月以内92%、(4) 心胸郭比>50%：5年前50%、1年前55%、3か月前64%、1か月以内73%、(5) QRS幅>100ms：5年前38%、1年前40%、3か月前86%、1か月以内78%であった。%FS<10%とBNP>200 pg/mlの割合は他の心機能評価項目と比較して死期が近づくにつれ増加した。【結論】Duchenne型筋ジストロフィー患者において、心機能評価のうち特に%FS<10%とBNP>200 pg/mlは予後予測の指標として重要である可能性が考えられた。

O-23-2 筋ジストロフィー患者の歩行能喪失年齢と大動脈径との関連性の検討

○大屋祐一郎、渡嘉敷 崇、玉城 浩平、妹尾 洋、安富 大悟、藤原 善寿、藤崎なつみ、城戸美和子、諏訪園秀吾
NHO 沖縄病院 脳神経内科

【目的】長期歩行不能の筋ジストロフィー患者では腹部大動脈の低形成が生じるという報告がある。さらに、同疾患では、上腸管動脈閉塞症や下肢虚血などの血管合併症が生じることが知られている。本研究の目的は歩行能喪失年齢と大動脈径の関連について明らかにすることである。【方法】2023年10月に当施設に入院していた筋ジストロフィー患者のうち、過去に胸部から骨盤部のCTを撮影した男性患者31例を対象とした。大動脈径は右心耳、又は右心房上部レベル：A1/A4、大動脈弓直下レベル：A2/A3、腹腔動脈分岐直上レベル：A5、上腸管動脈分岐前：A6、腎動脈分岐前：A7、腎動脈分岐直下：A8、下腸管動脈分岐直下：A9、総腸骨動脈分岐直上：A10で測定し、測定値は最大径とそれと直交する径の平均値を使用した。腹部大動脈末端として、総腸骨動脈分岐直上の径を主要評価項目として、歩行能喪失年齢との相関を検討した。【結果】対象は年齢中央値47歳（四分位35-58歳）、歩行能喪失年齢中央値14歳（四分位10-42歳）、病型はDuchenne型12例（38.7%）、筋強直性9例（29.0%）、Becker型5例（16.1%）、肢体型4例（12.9%）、顔面肩甲上肢型1例（3.2%）であった。歩行能喪失年齢と総腸骨動脈分岐直上の大動脈径の相関係数は0.79と高値を示した。【結論】歩行能喪失年齢と総腸骨動脈分岐直上の大動脈径は強い相関関係を示した。これまで、筋ジストロフィー患者の血管径に注目した研究はほとんどない。大動脈の細さが血管合併症の原因となるか今回の研究では不明であるが、近年、ロボットスーツなど新たなリハビリ法が確立してきており、歩行能喪失年齢を遅延させることで、血管合併症を減らすことが可能かどうかさらなる検討が必要である。

O-23-3 免疫介在性壊死性ミオパシーの診断における問題点－EULAR/ACR診断基準を中心に

○小巻 奨吾¹、久保田 暁¹、前田 明子¹、北村明日香¹、清水 潤²、戸田 達史¹
¹ 東京大学大学院医学系研究科 神経内科学、
² 東京工科大学医療保健学部 リハビリ学科

【目的】免疫介在性壊死性ミオパシー（IMNM）は亜急性進行性筋力低下、高CK血症を呈する炎症性筋疾患であるが、時に慢性経過を取り、筋病理所見で炎症所見に乏しく遺伝性筋疾患との鑑別が難しい症例があり、正確に診断するニーズは高い。近年広く使用されるEULAR/ACR診断基準は炎症性筋疾患（IIM）の診断の感度・特異度に優れるが、一部のIMNMはIIMと診断できないと報告されている。今回我々は、EULAR/ACR診断基準においてIIMと診断できない群について臨床・病理学的特徴と予後について検討を行った。【方法】当院で病理診断を行った症例のうち、71例のHMGCR-IMNM、94例のSRP-IMNMを対象とした。EULAR/ACR診断基準でIIM診断基準を満たさない群（possible未満群）と満たした群（definite-possible群）の臨床・病理学的特徴について比較検討した。またpossible未満群について、筋生検後最大24か月までの追跡調査を行った。【結果】HMGCR-IMNM 26%（19例）、SRP-IMNM 20%（19例）においてEULAR/ACR診断基準でIIM診断基準を満たさず、possible未満群に分類された。臨床的特徴では、発症年齢や生検時の罹病期間には差がなかった。Possible未満群で有意に頸部屈筋群筋力低下・四肢近位筋筋力低下が少なかった。検査所見では、HMGCR-IMNM、SRP-IMNMいずれもpossible未満群で血清CK、血清aldolaseが低かった。筋MRIでの異常信号や針筋電図における異常所見に差はなかった。筋病理所見では、HMGCR-IMNM、SRP-IMNMいずれもpossible未満群で壊死線維・p2顆粒状陽性線維が少なかった。追跡調査可能だったpossible未満群の17例のうち、SRP-IMNMの2例以外は経過中にIIM診断基準を満たさなかった。【結論】臨床的・病理学的に軽症で、2年経過を追っても症状悪化が無く、EULAR/ACR診断基準でIIMと診断できない群が存在する。このような症例を臨床で診察した時にIMNMを疑って抗体検査を行うために新たな基準・指標が必要と考えた。

O-23-4 免疫チェックポイント阻害剤誘発筋炎における横隔膜機能障害の特徴

○渡邊 有史、関口 兼司、末廣 大知、的場 俊、野田 佳克、松本 理器
神戸大学大学院医学研究科・内科学講座・脳神経内科学分野

【目的】免疫チェックポイント阻害剤（ICIs）誘発筋炎では横隔膜が障害される報告例を散見する。本研究では、ICIs誘発筋炎における横隔膜障害の特徴を明らかにする。【方法】2018年から2023年の間に当科で診断したICIs誘発筋炎連続6症例（筋炎群）の臨床的特徴について検討する。横隔膜超音波検査結果（呼吸時横隔膜厚、thickening ratio：吸気終末横隔膜厚/呼気終末横隔膜厚）、横膈神経刺激による複合筋活動電位（CMAP）振幅を健常例10例（対照群）と比較した。各指標および呼吸機能検査結果（%VC）の経時的推移を比較検討した。【結果】筋炎群全例でCKの上昇を認め（4469±1893 U/L）、6例中2例で抗ACh-R抗体陽性、3例で抗Kv 1.4抗体陽性であった。全例、神経筋接合部異常を示唆する所はなかった。%VCは6例中5例で低下していた（58.0±19.4%）。初回検査時の呼吸時横隔膜厚は筋炎群と対照群で有意な差を認めなかったが（1.45±0.40 mm vs 1.66±0.29 mm）、thickening ratio（1.14±0.11 vs 1.68±0.43, p=0.003）とCMAP振幅（169.83±55.88 μV vs 419.13±145.43 μV, p=0.0002）は有意に筋炎群で低下していた。筋炎群全例でいずれかの指標の異常を認めた。全例でステロイド治療が施行され、経過を追えた5例では%VCが改善したが、超音波検査所見およびCMAP振幅の変化に一定の傾向は見られなかった。【結論】ICIs誘発筋炎では横隔膜が高頻度に障害される。障害パターンとして、吸気時の筋肥厚不全、横隔膜CMAP振幅低値が特徴であった。

O-24-1 Potential altered lysosomal enzyme dynamics in lymphocyte-to-blood transfer in Parkinson's disease

○Yasuaki Mizutani¹, Reiko Ohdake¹, Shunsuke Adachi¹, Konoka Kanda¹, Yuuji Tsujimura¹, Yousuke Kouno¹, Shouko Nakano¹, Soutarou Noda¹, Kazutaka Hayashi¹, Kunihisa Katou¹, Atsuhiko Higashi¹, Toshiki Maeda¹, Ryunosuke Nagao¹, Seiko Hirota¹, Sayuri Shima¹, Akihiro Ueda¹, Mizuki Ito¹, Shinji Ito¹, Tatsuro Mutoh², Hirohisa Watanabe¹
¹Department of Neurology, Fujita Health University School of Medicine, Japan, ²Fujita Health University Central Japan International Airport Clinic

[Objective] Peripheral lymphocytes are potent reservoirs of lysosomal hydrolases, enzymes crucial in the onset and progression of Parkinson's disease (PD). Our recent research highlighted reduced activity and protein concentration of serum α -galactosidase A (GLA) in PD. While evidence underscores the involvement of lymphocytes in PD, primarily through the immune system, the dynamic interplay between lysosomal enzymes in lymphocytes and blood remains unclear. [Methods] This study included 63 sporadic PD patients and 45 controls. We measured the enzyme activity of GLA and β -mannosidase in both serum and lymphocyte homogenates. The apparent Michaelis constant (Km) and maximal velocity (Vmax) were determined using Lineweaver-Burk plot analysis. [Results] Compared to controls, PD patients exhibited significantly lower serum activity and Vmax for both GLA and β -mannosidase but no change in the Km. The serum activities of both enzymes were positively correlated with cognitive scales and negatively correlated with plasma neurofilament light chain levels. No significant differences were noted in the lymphocyte homogenates regarding enzyme activity, Vmax, and Km for both enzymes. Additionally, the serum-to-lymphocyte ratio of enzyme activities significantly correlated positively between GLA and β -mannosidase in both groups. [Conclusions] Serum enzyme activities, in contrast to those in lymphocytes, were decreased and associated with disease severity in PD patients. The release of lysosomal enzymes from lymphocytes to blood might be impaired with progression in sporadic PD.

O-24-3 Peripheral immune profile in de novo Lewy body diseases

○Tadashi Umehara, Yoshitaka Nakayama, Juri Nomoto, Masahiro Mimori, Takeo Sato, Asako Onda, Hiromasa Matsuno, Teppei Komatsu, Kenichiro Sakai, Hidetaka Mitsumura, Yasuyuki Iguchi
 Department of Neurology, The Jikei University School of Medicine, Japan

[Objectives] Accumulating evidence suggests that peripheral inflammation is related to the pathogenesis of Parkinson's disease (PD). We examined peripheral immune profiles and their association with clinical characteristics in dementia with Lewy bodies (DLB) and PD. [Methods] We analyzed peripheral blood from 93 participants (de novo DLB, 31; de novo PD, 31; controls, 31). Absolute counts of leukocyte subpopulations, peripheral blood inflammatory indices and their associations with clinical characteristics and striatal dopaminergic denervation were examined. Correlations were calculated using Spearman's coefficient. [Results] Patients with DLB had lower basophil and lymphocyte counts than did age-matched controls (both; $p = 0.005$). Lower basophil counts were associated with more severe motor dysfunction ($p = 0.028$) and striatal dopaminergic denervation ($p = 0.007$) in DLB, and were associated with better cognition ($p = 0.046$) and cardiac sympathetic innervation ($p = 0.004$) in PD. Lower lymphocyte counts were associated with olfactory ($p = 0.028$) and motor dysfunction ($p = 0.019$) in PD. Elevated inflammatory indices were negatively associated with body mass index in both DLB and PD. All statistical significance remained after adjusting for covariates. [Conclusions] As in patients with PD, peripheral immune profiles are altered in patients with DLB. Some peripheral immune cell counts and inflammatory indices reflect the degree of disease progression. The findings may deepen the knowledge on the role of peripheral inflammation in the pathogenesis of Lewy body diseases.

O-24-5 Analysis of sleep architecture in alpha-synuclein inoculation mice into the olfactory bulb

○Takeo Nakayama, Naohiro Egawa, Rie Hikawa, Junichiro Ohira, Masashi Ikuno, Tomoyuki Ishimoto, Hodaka Yamakado, Akira Kuzuya, Ryosuke Takahashi
 Department of Neurology Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan

[Background] Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disease after Alzheimer's disease. The olfactory bulb (OB) is considered one of the first sites where alpha-synuclein pathology appears. It still remains unclear whether inoculation of alpha-synuclein preformed fibrils (α -Syn PFFs) into the OB could affect sleep phenotypes in rodent as PD model. [Objective] The aim of this study is to identify the sleep phenotypes of rodent model of PD whose pathology begin from OB, and to investigate the mechanism could underlie the prodromal sleep characters in PD patients. [Methods] We inoculated wild-type mice with α -Syn PFFs or PBS (each $n = 4$) into the bilateral OBs and assessed sleep architecture by electroencephalographic and electromyographic monitoring at 1 month post-inoculation. [Results] We found that mice inoculated with α -Syn PFFs showed significant decrease in REM sleep, accompanied by α -Syn pathological extension mainly to the amygdala. [Discussion] In general, the brainstem is recognized as the main region associated with REM sleep. We speculate that α -Syn pathology in the amygdala, which is involved in the initiation of REM sleep, may contribute to the alteration of REM sleep architecture and plan to elucidate the mechanism of the REM sleep alteration using genetic engineering method. These suggest that the decrease in the percentage of REM sleep could be the prodromal sleep feature of the PD patients whose pathology originates from the OB or the amygdala.

O-24-2 Lower Fat Mass in Parkinson's Disease: Indicative of a Metabolic Fuel Shift

○Atsuhiko Higashi¹, Yasuhiro Maeda², Reiko Ohdake¹, Syunsuke Adachi¹, Konoka Kanda¹, Yousuke Kouno¹, Yuuji Tsujimura¹, Shoko Nakano¹, Kazutaka Hayashi¹, Kunihisa Katoh¹, Ryunosuke Nagao¹, Toshiki Maeda¹, Seiko Hirota¹, Sayuri Shima¹, Yasuaki Mizutani¹, Akihiro Ueda¹, Mizuki Ito¹, Hirohisa Watanabe¹
¹Department of Neurology, Fujita Health University School of Medicine, Japan, ²Open Facility Center, Fujita Health University

[Objective] Weight loss is a crucial non-motor symptom in Parkinson's disease (PD), but the underlying mechanisms have not been evident. We recently reported that lower fat mass can be associated with weight loss in PD. This time, we investigated the relationships between body compositions and the plasma lipid pattern in PD patients. [Methods] We enrolled 85 PD patients (44 males, 41 females) and 47 healthy controls (HC; 22 males, 25 females). We measured 13 short-chain fatty acids (SCFA), three medium-chain fatty acids, and 83 phospholipids containing fatty acids composed of C14 ~ C22 using plasma with liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Then, we compared the relationships between plasma lipidomics profiling with body compositions, such as muscle mass and fat mass, analyzed by the bioelectrical impedance method. [Results] In SCFA, compared to HC, PD patients showed higher levels of 2-hydroxybutyric acid, 3-hydroxybutyric acid, acetic acid, and lower levels of lactic acid. PD patients also had lower levels of 4 of the 15 lysophosphatidylcholines (LPCs) in phospholipids. Regarding the associations with body compositions, muscle mass correlated with lactic acid positively and correlated 3-hydroxybutyric acid negatively in the PD group. Additionally, several LPCs correlated with fat mass positively. [Conclusions] PD patients exhibited various lipidomic changes in plasma, suggesting increased lipids utilization as an energy source. Plasma lipidomic alteration in PD could reflect the fuel shift mechanisms, which might cause weight loss related to decreased fat mass.

O-24-4 Nigral dopamine metabolites and alpha-synuclein are correlated during nigral electrical stimulation

○Tatsuya Yamamoto^{1,2}, Ryuji Sakakibara³, Tomoyuki Uchiyama⁴, Satoshi Kuwabara²
¹Department of Rehabilitation Sciences, Chiba Prefectural University of Health Sciences, Japan, ²Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Japan, ³Neurology Clinic, Tsudanuma, ⁴Department of Neurology, International University of Health and Welfare, Shioya Hospital

[Objective] Catecholaminergic neurons are known to degenerate in Parkinson's disease (PD). It has been suggested that dopamine metabolites may be involved in alpha-synuclein aggregation. Our previous study suggested that deep brain stimulation (DBS) might change the levels of catecholamine and alpha-synuclein in rats. However, the relationships between catecholamine and alpha-synuclein levels concerning DBS are poorly understood. We aimed to clarify the effect of DBS on the relationships between the levels of catecholamine and alpha-synuclein in rats. [Methods] Experiments were conducted in normal Sprague-Dawley rats ($n=4$). We stereotactically inserted a microdialysis probe attached to a tungsten electrode into the substantia nigra (SN). Electrical stimulation of the SN was performed. Extracellular fluid was collected from the SN before, during, and after stimulation. Catecholamine levels were measured by high-performance liquid chromatography, and alpha-synuclein levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Regarding the stimulation phase, we calculated the ratio to the basal levels of alpha-synuclein and catecholamine. [Results] Stimulation of SN did not significantly change the levels of alpha-synuclein and catecholamine. A tendency for a positive correlation between the dopamine metabolite HVA (homovanillic acid) and alpha-synuclein was observed during stimulation ($r=0.55$, $p=0.07$). [Conclusion] A positive correlation between HVA and alpha-synuclein in the SN is observed during electrical stimulation of the SN.

O-24-6 Can the peripheral sweat testing differentiate Parkinsonian disorders?

○Takahiro Shimizu¹, Shotaro Moriyasu¹, Kenta Taneda¹, Naoki Tokuda¹, Yoshikazu Ugawa², Ritsuko Hanajima¹
¹Division of Neurology, Department of Brain and Neurosciences, Faculty of Medicine, Tottori University, Japan, ²Department of Human Neurophysiology, Faculty of Medicine, Fukushima Medical University

[Objective] It is often a challenge to differentiate early stage Parkinsonian disorders, such as Parkinson's disease (PD), multiple system atrophy (MSA) and progressive supranuclear palsy (PSP). In PD and MSA, the dermal alpha synuclein depositions and loss of cutaneous small nerve fibers occur from early disease stage, while similar tau-associated skin pathology is not confirmed in PSP. Here, we evaluated peripheral sweat function using a new sweating test called SUDOSCAN in PD, MSA, and PSP to study its utility for differentiation of these disorders. [Methods] The participants were 40 PD, 22 MSA, 15 PSP patients and 20 healthy controls (HC). The electrochemical skin conductance (ESC), which reflects skin sweating, was measured at bilateral hands and feet using SUDOSCAN, and compared their results among the groups. [Results] Comparing with HC, ESC of the hands was decreased in PD (PD vs HC: hands $p=0.005$) and ESCs of both the hands and feet were in MSA (MSA vs HC: hands $p<0.001$, feet $p<0.001$). While, ESC was normal in PSP. When compared among disease groups, MSA showed significantly lower ESC than PSP either in hands or feet (MSA vs PSP: hands $p<0.001$, feet $p=0.019$), and PD did only in hands (MSA vs PD: hands $p=0.035$). Receiver operating characteristic (ROC) curve revealed that, with a cut-off value of 55.3 μ S for hand ESC, MSA could be differentiated from PSP with a sensitivity of 78.6% and specificity of 86.4%. [Conclusions] Peripheral sweat testing with SUDOSCAN may be useful to differentiate Parkinsonian disorders, particularly MSA from PSP.

※O-24 is the session of 65th JSN meeting / AOCN2024 program

O-25-1 本邦における代謝型グルタミン酸受容体1型抗体脳炎の臨床的特徴の検討

○吉倉 延亮¹, 木村 暁夫¹, 竹腰 顕¹, 安井 敬三², 山下 翔子³, 坂下 建人⁴, 二村 直伸⁴, 小出 玲爾⁴, 下畑 享良¹
¹ 岐阜大学大学院 医学系研究科 脳神経内科学分野、
² 名古屋第二赤十字病院 脳神経内科、
³ 近畿大学病院 脳神経内科、
⁴ 国立病院機構 兵庫中央病院 脳神経内科、
⁵ 自治医科大学内科学講座 脳神経内科学部門

【背景】代謝型グルタミン酸受容体1型 (metabotropic glutamate receptor type 1, mGluR1) 抗体脳炎は主に亜急性に小脳性運動失調を呈する疾患で、2023年11月現在、本邦からの2例を含み37例の報告がある。【目的】本邦における本疾患の臨床的特徴を明らかにする。【方法】5例の症例集積研究。【結論】5例の発症年齢は、51歳 [51-66] (中央値 [四分位範囲])、女性は2例、初発症状は4例で歩行時のふらつき、1例は浮動性めまい、発症から入院までの期間は2ヶ月 [0.5-5] であった。入院時に、全例で体幹および四肢の失調を認め、4例で失調症状に左右差を認めた。2例で味覚障害、1例で頭部から体幹の振戦 (titubation) を呈した。脳脊髄液検査では、細胞数 5/ μL [1.6-5]、タンパク値 33 mg/dL [23.8-54.3]、入院時の頭部MRIは5例とも正常であった。治療は、IVNP 5例、IVIg 3例、PEX 3例で、治療前後を比較するとmRS 3 [2.5-3.5] \rightarrow 2 [0.5-3.5]、SARA 16.8 [9.8-18.9] \rightarrow 6.8 [3.1-13] であった。症状消失 2例、有効 2例、無効 1例で、後者の3例は後遺症を呈した。2例で推定した2例では持続的に血清mGluR1抗体が陽性で、うち1例は繰り返し再発を認めて経過中に小脳萎縮を呈したものの、再発予防に対してリツキシマブが有効であった。【結果】titubation、味覚障害に加えて失調症状の左右差は本疾患の特徴である可能性がある。亜急性の小脳性運動失調にこれらの神経症候を認めた場合には本疾患を考える必要がある。mGluR1抗体は細胞表面抗原抗体であり、治療反応性は得られないもの、後遺症を残す場合がある。治療後も持続的に抗体が陽性である場合には、強力な免疫療法導入が予後改善につながる可能性がある。

O-25-3 単回免疫染色による髄液GluN1抗体価を予測するHIS scoreの臨床的意義

○飯塚 雅貴、長田奈緒美、金澤 直美、岩見 朋美、長島 誠、中村 幹昭、金子淳太郎、北村 英二、西山 和利、飯塚 高浩
北里大学医学部・脳神経内科学

【目的】抗NMDA受容体 (NMDAR) 脳炎はGluN1 subunitに対するIgG型の抗体によって生じる脳炎である。現在、本抗体は、GluN1/GluN2 subunitをHEK293細胞に発現させたliveあるいはfixed cell-based assay (CBA)、あるいはGluN1 subunitのみを発現させたfixed CBAで測定されている。髄液抗体価は、通常連続希釈法で測定されるため、抗体価測定には複数回免疫染色をする必要がある。当施設では、市販のキット (fixed CBA と immunohistochemistry [IHC]) を用いて1:2048倍の髄液抗体価を有する患者の髄液を4倍連続希釈 (1:2から1:2048) で間接免疫蛍光染色し、CBAとIHCの2つのpositive control panelを作成し、髄液抗体価を推測するH-intensity scale (HIS) score (0-6) を考案した。score 1, 2, 3, 4, 5, 6の抗体価は1.2, 1.8, 1.32, 1.128, 1.512, 1.2048と推測できる。本研究の目的は、HIS scoreの臨床的意義を明らかにすることである。【方法】GluN1抗体陽性79例の内、脳炎発症4週以内でかつ免疫療法開始前に採取した髄液で測定した42例を対象者に、各臨床項目における本scoreを評価した。【結果】HIS scoreは、主要な症候4つ以上を有する典型例は、4つ未満の不典型より有意に高かった。HIS scoreの中央値は、high NEOS score (4-5)、不随意運動、意識障害、自律神経障害/中枢性低換気、人工呼吸器装着、言語障害、前駆性頭痛、卵巣奇形腫、髄液細胞増加 (>20 個/ μL) のある群の方が少ない群に比し有意に高かったが、記録力障害・精神症状、痙攣発作あるいは性別や発症年齢では有意な差はなかった。HIS scoreが高くなるにつれて人工呼吸器装着率が高くなり、HIS scoreは1年後の機能予後にも有意な影響を与えることが示された。【結論】HIS scoreは単回の免疫染色により髄液抗体価を推定できる簡易な方法であり、脳炎発症後の臨床経過を予測する上でも重要な指標となる。不典型例では典型例に比し抗体価は低い可能性がある。

O-25-5 本邦における抗LGII1脳炎の特徴-自己免疫介在性脳炎・脳症の全国疫学調査-

○河内 泉¹, 佐治 越爾¹, 佐藤 泰憲², 飯塚 高浩³, 木村 暁夫⁴, 佐久間 啓⁵, 中嶋 秀人⁶, 大石真莉子⁷, 中島 章博⁸, 神田 隆⁹, 高橋 幸利¹⁰, 渡邊 修¹¹, 鶴沢 顕之¹², 桑原 聡¹³, 小野寺 理¹⁴
¹ 新潟大学 脳研究所 脳神経内科学、² 慶應義塾大学病院 臨床研究推進センター、³ 北里大学医学部 脳神経内科学、⁴ 岐阜大学大学院医学系研究科 脳神経内科学、⁵ 京都大学医学総合研究所 脳・神経科学研究分野、⁶ 日本大学医学部 脳神経内科学、⁷ 山口大学大学院 医学系研究科 臨床神経学、⁸ 独立行政法人国立病院機構静岡・てんかん神経医療センター 臨床研究部、⁹ 鹿児島市立病院 脳神経内科、¹⁰ 千葉大学大学院医学研究科 脳神経内科

【目的】抗leucine-rich, glioma inactivated protein 1 (LGII1) 脳炎はfaciobrachial dystonic seizureを特徴とする自己免疫介在性脳炎・脳症 (autoimmune encephalitis; AE) である。本邦の疫学および臨床的特徴を明らかにするため、全国疫学調査を行った。【方法】抗LGII1脳炎の診断基準と重症度分類を作成した。全国疫学調査は「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル 第3版」に基づき、一次および二次調査を行った。2021年4月1日から2022年3月31日に診療した患者を対象とした。【結果】一次調査で、のべ1,311施設から回答を得た (回収率: 47.0%)。重複や施設名の無記載などを除外し、抗LGII1脳炎の患者数は、97人 (うち新規 37人) であった。抗LGII1脳炎の推定患者数は 186人 (95%信頼区間: 153-219人)、うち新規 71人 (52.90人) と推定された。脳神経内科で診療している割合は98%で、女性の割合は38%と推定された。人口10万人あたりの推計粗有病率は、0.15人 (0.12-0.17人) で、推計粗罹患率は、人口10万人あたり、0.056人 (0.041-0.071人) と推定された。二次調査で診断基準を満たした60名のうち、modified Ranking Scale 3以上の割合は、初発ピーク時で73%、寛解期で16%であった。【結論】全国疫学調査で抗LGII1脳炎の推計粗有病率と推計粗罹患率を推定した。初発ピーク時および寛解期においても重症の障害を持つ症例が存在する。今後、抗LGII1脳炎の標準的な診療が提供できる体制を構築していく。

O-25-2 本邦における抗NMDA受容体脳炎の特徴-自己免疫介在性脳炎・脳症の全国疫学調査-

○佐治 越爾¹, 佐藤 泰憲², 飯塚 高浩³, 木村 暁夫⁴, 佐久間 啓⁵, 中嶋 秀人⁶, 大石真莉子⁷, 中島 章博⁸, 神田 隆⁹, 高橋 幸利¹⁰, 渡邊 修¹¹, 鶴沢 顕之¹², 桑原 聡¹³, 小野寺 理¹⁴, 河内 泉¹⁵
¹ 新潟大学脳研究所 脳神経内科学、² 慶應義塾大学病院 臨床研究推進センター、³ 北里大学医学部 脳神経内科学、⁴ 岐阜大学大学院医学系研究科 脳神経内科学、⁵ 京都大学医学総合研究所 脳・神経科学研究分野、⁶ 日本大学医学部 脳神経内科学、⁷ 山口大学大学院 医学系研究科 臨床神経学、⁸ 独立行政法人国立病院機構静岡・てんかん神経医療センター 臨床研究部、⁹ 鹿児島市立病院 脳神経内科、¹⁰ 千葉大学大学院医学研究科 脳神経内科

【目的】自己免疫介在性脳炎・脳症 (autoimmune encephalitis; AE) は、自己免疫の異常により急性もしくは亜急性に発症する脳炎・脳症の総称である。抗NMDA受容体脳炎を含む本邦のAEの実態を明らかにするため、全国疫学調査を行った。【方法】2016年に策定された「国際的診断アプローチ」を踏まえ、日本語版の抗NMDA受容体脳炎の診断基準と重症度分類を作成した。2021年4月1日から2022年3月31日の間に診療した患者を対象として、全国疫学調査の一次調査および二次調査を施行した。【結果】一次調査で、のべ1,311施設から回答を得た (回収率: 47.0%)。重複や施設名の無記載などを除外し、抗NMDA受容体脳炎の患者数は、312人 (うち新規 107人) であった。抗NMDA受容体脳炎の推定患者数は 603人 (527-679人; 95%信頼区間)、うち新規 212人 (175-249人) と推定された。脳神経内科71%、小児科21%、精神科5%が主要な診療科であった。女性の割合は73%と推定された。人口10万人あたりの推計粗有病率は、0.48人 (0.42-0.54人) で、推計粗罹患率は、人口10万人あたり、0.17人 (0.14-0.20人) と推定された。また、二次調査において診断基準を厳密に満たした202名のうち、modified Ranking Scale 3以上の割合は、初発ピーク時で95.9%、寛解期で17.4%であった。【結論】全国疫学調査で抗NMDA受容体脳炎の推計粗有病率と推計粗罹患率を推定した。初発ピーク時は重症で、寛解期においても後遺症が一定数残存していた。今後、抗NMDA受容体脳炎の標準的な診療が提供できる体制を構築していく。

O-25-4 本邦における抗GABA (A) 受容体脳炎の臨床的・疫学的検討

○岩見 朋美¹, 長田奈緒美¹, 金澤 直美¹, 荒木 周², 板垣 裕也³, 森下 直樹⁴, 森本 優子⁵, 藤井 明弘⁶, 小泉 健三⁷, 大平純一郎⁸, 仁紫了爾⁹, 今村 久司¹⁰, 西山 和利¹¹, 飯塚 高浩¹²
¹ 北里大学医学部・脳神経内科学、² 日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院 脳神経内科、³ 福島県立医科大学医学部・脳神経内科学、⁴ 焼津市立総合病院 脳神経内科、⁵ 近森病院 脳神経内科、⁶ 済生会滋賀泉病院 脳神経内科、⁷ 東京南科大学市川総合病院 神経内科、⁸ 京都大学大学院医学研究科 臨床神経学講座、⁹ 大同病院 脳神経内科、¹⁰ 福井赤十字病院 神経内科

【背景】抗GABA (A) 受容体 (GABAAr) 脳炎は稀な自己免疫性脳炎であり、臨床的・疫学的特徴について十分に検討されていない。【目的】GABAAr抗体測定用の市販のfixed cell-based assay (CBA) の有用性を検証し、本邦における抗GABAAr脳炎の臨床的特徴を明らかにする。【方法】2007年1月~2023年9月の間にDalmau Labで神経表面抗体を測定した連続70例の内、GABAAr抗体陽性あるいは抗GABAAr脳炎の疑いでfixed CBA (EUROMMUN社) を当科で実施した33例を対象に本CBAの有用性を検討し、本抗体陽性と確定した18例の臨床的特徴を評価した。【結果】本CBAの感度は100% (95% CI 81.5-100.0%)、特異度は93.3% (95% CI 68.1-99.8%) であった。GABAAr抗体陽性者は女性が9例 (50%)、発症年齢中央値は54歳 (27-78歳)、主な病型は脳炎が17 (94%)、AMPAr抗体とCV2抗体も検出された別な1例ではIsaacs症候群 (疑い) を合併していた。初発症状は頭痛が6例と最も多く、精神行動異常3例、痙攣発作3例であった。経過中16例 (89%) に痙攣発作を認め、15例 (83%) がてんかん重複状態 (12例 NCSE, 2例EPC, 1例CSE) に至り、3例 (17%) は人工呼吸器管理を要した。9例 (50%) に胸腺腫を、1例 (6%) に多発性骨腫瘍を認めた。17例 (94%) に多発性皮質・皮質下MRI病変を認め、2例 (11%) でMELASの脳卒中様発作類似のDWI高信号を大脳皮質に認めた。2例に高力性のGAD抗体、別な2例に高力性脳片状腺腫を認めた。髄液細胞数中央値は3/ μL (0.17/ μL) で3例 (3/17, 18%) に細胞増多を認めた。5例 (28%) にoligoclonal bandsを認めた。免疫療法を受けた17例のうち症状は改善したが、再発あるいは病果が自然消退する症例もいた。【結論】本CBAは診断上有用な検査法である。本邦では抗GABAAr脳炎の胸腺腫合併率が欧米の報告に比べ高いことが示唆された。多発性皮質・皮質下病巣は本疾患に特徴的な所見であるが、MELASの脳卒中様発作類似の病巣を生じることあり、診断に注意が必要である。

O-25-6 多施設共同観察研究から得られた本邦での自己免疫てんかんの臨床的特徴

○戸島 麻耶¹, 下竹 昭寬¹, 林 梢², 坂本 光弘¹, 原 敦³, 古東 秀介⁴, 千原 典夫⁵, 金澤 恭子⁶, 荒木 保清⁷, 郷治 洋⁸, 三枝 隆博⁹, 井内 盛遠¹⁰, 吉村 元¹¹, 向野 隆彦¹², 重藤 寛史¹³, 宇佐美清美¹⁴, 松本 理器¹⁵, 近藤 誉之¹⁶, 高橋 良輔¹⁷, 池田 昭夫¹⁸
¹ 京都大学大学院医学研究科 臨床神経学 / てんかん・運動異常学、² 神戸大学大学院医学研究科 脳神経内科学、³ 国立精神・神経医療研究センター病院 脳神経内科、⁴ 静岡てんかん・神経医療センター てんかん科、⁵ 愛知医科大学病院 精神神経科、⁶ 大阪市立総合医療センター 脳神経内科、⁷ 京都医療センター 脳神経内科、⁸ 神戸市立医療センター中央市民病院 脳神経内科、⁹ 九州大学病院 脳神経内科、¹⁰ 関西医科大学総合医療センター 脳神経内科

【目的】自己免疫性てんかんを背景とした自己免疫性てんかんの概念が2007年以降注目され、我々は後方的解析から診断アルゴリズムを提案した (Sakamoto et al, 2022)。自己免疫性てんかんの診断、治療についてさらに病態を明らかにするため、多施設共同で観察研究を行い、本邦での臨床的特徴を報告する。【方法】2011年4月~2023年3月に当院/共同研究施設で精査を行い、選定基準を満たした自己免疫性てんかんとして診療した患者を対象とした。選定基準は、前提条件として、1) 月以上の臨床同一発作型がある、または脳波2回以上のsubclinical seizureを認めてんかんが疑われ、かつ) 病歴上、急性~亜急性発症の発作 (6か月以内に頻度増加) で適切な抗発作薬を用いても持続する、または自己免疫性発作を示唆する臨床的特徴として、多彩な発作型/ faciobrachial dystonic seizures (FBDS)/ 自律神経症候群/自己免疫性てんかんの家族歴/悪性腫瘍の既往/ウイルスの先行感染、のいずれか1項目以上を持つ、2) 検査で自己免疫性発作を示唆する4項目異常所見 (髄液/脳液/脳MRI/脳FDG-PET) のいずれか1項目以上を認める、とした。症例の臨床的特徴を検討した。【結果】対象は76例 (中央値53.5歳) で、検査で自己免疫性発作を示唆する4項目異常所見のうち4/3/2/1項目陽性の症例が7% (30例)/26% (34例)/22% (29例) 例であった。抗神経抗体は抗LGII1抗体13例、抗NMDAR抗体6例、抗GAD抗体4例、他7例の計29例 (38%) で陽性だった。治療は74例 (97%) に抗発作薬、54例 (71%) に免疫治療が行われた。単変量解析では、抗体陽性群は陰性群に比して多彩な発作型/ FBDS、MRIのT2高信号域を有する傾向が多かった。【結論】多彩な発作型/ FBDS、MRIのT2高信号域を有する傾向が多かった。自己免疫性てんかんの診断と治療に関して引き続きの検証が必要である。



O-26-1 画像上BADが疑われた脳梗塞症例はTOAST心疾患を合併していると転帰不良である

○野本 樹里、坂井健一郎、奥村 元博、貴田 浩之、中田 遼志、北川 友通、佐藤 健朗、高津 宏樹、小松 鉄平、作田 健一、三村 秀毅、井口 保之
東京慈恵会医科大学 内科学講座 脳神経内科

【目的】画像上BAD (Branch atheromatous disease)が疑われるも、精査で塞栓源となりうるTOAST心疾患を認める症例を経験する。本研究の目的は画像上BADが疑われる症例がTOAST心疾患を有する場合、転帰に影響するかを明らかにすることである。【方法】2012年から2023年6月まで入院した脳梗塞患者のうち、画像上BADと診断した症例を抽出し解析した。画像上BADは、頭部MRI (拡散強調画像)でレンズ核線条体動脈(LSA)領域梗塞ではMRI水断層で3スライス以上 (頭部方向で20mm以上)にわたる脳梗塞、傍正中橋動脈(PPA)領域梗塞では、橋腹間に接して被蓋に向かって伸びる扇型の梗塞巣を呈するもので主幹脳動脈の50%以上の狭窄を認めないものと定義した。対象患者を転帰良好群 (3か月後mRS0-2)と転帰不良群 (3か月後mRS3-6)の2群に分けTOAST心疾患を含めた臨床背景と転帰について比較検討した。【結果】対象となった症例は162例 (年齢中央値68歳、男性69%、来院時NIHSSスコア中央値3)で、転帰良好群は117例 (72%)、転帰不良群は45例 (28%)であった。TOAST心疾患は25例 (15%)で認め、卵円孔閉存が11例、心房細動が5例、心房中隔瘤が4例、僧帽弁輪石灰化が3例、左室壁運動低下が2例であった。転帰不良群では年齢 (OR1.053, 95%CI1.01-1.10, p=0.014)、性別 (OR2.8, 95%CI1.01-7.80, p=0.049)、来院時NIHSSスコア (OR1.68, 95%CI1.33-2.12, p<0.001)、TOAST心疾患 (OR4.46, 95%CI4.0-14.2, p=0.011)、PPA領域梗塞 (OR3.94, 95%CI3.17-11.31, p=0.011)が転帰不良の独立した関連因子であった。【結論】画像上BADが疑われた脳梗塞症例においてTOAST心疾患は転帰不良因子である。

O-26-3 急性期脳梗塞におけるCYP2C19多型と虚血イベント再発の関連: NCVG Genome Registry

○吉本 武史¹、石山 浩之¹、阿部宗一郎¹、服部 頼都¹、豊田 一則²、古賀 政利²、猪原 匡史¹
¹国立研究開発法人国立循環器病研究センター 脳神経内科、
²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

【目的】本邦を含む東アジア人の約60%がCYP2C19 loss-of-function allelesを有しており、クロビドグレルに対して十分な代謝活性を有さない。本研究の目的は、NCVC Genome Registryを用いて、アテローム血栓性脳梗塞(LAA)例における、CYP2C19多型と虚血イベント再発の関連を明らかにすることである。【方法】NCVC Genome Registryは、CYP2C19多型検査の同意を取得した、発症7日以内の脳卒中患者を登録した多施設前観察研究で、研究期間は2018年から2022年とした。その内、LAAを対象とし、同多型型では、CYP2C19多型のpoor metabolizer (*2/*2, *3/*3, *2/*3)またはintermediate metabolizer (*1/*2, *1/*3)群 (PM/IM群)とextensive metabolizer (*1/*1)群 (EM群)に分類した。主要エンドポイントは脳梗塞/一過性脳虚血発作の再発とし、Coxモデルを用いて多型間でエンドポイント発生率に差があるかを検証した。【結果】急性期脳梗塞1612例の内、アテローム血栓性脳梗塞例は367例 (女性96例 [26.0%])、年齢中央値74歳 [IQR, 65-81歳]を対象とし、追跡期間中央値は3.1年であった。退院時のアスピリンは72.4%、クロビドグレルは56.9%、シロスタゾールは8.7%、プラスグレルは0.8%であった。PM/IM群 (n=81)は、EM群 (n=286)と比べて、退院時アスピリンが多かった (81.5% vs. 69.9%, P=0.05) 他は両群で有意差はなかった。多変量Cox回帰分析では、PM/IMは脳梗塞/一過性脳虚血発作の再発と関連する傾向を認めた (ハザード比 1.63; 95%信頼区間 0.78-3.46)。【結論】アテローム血栓性脳梗塞例において、poor或いはintermediate metabolizerは、extensive metabolizerと比べて、虚血イベント再発率が高い傾向があった。

O-26-5 京都北部にて脳主幹動脈閉塞症患者において直接搬送された例と転院搬送された例の特徴

○上田 凌大¹、木村 正志¹、水原 亮¹、井上 靖夫²、古丸裕二郎²、大井 雄太²、長谷川洋平²、中田 章弘²
¹独立行政法人国立病院機構 舞鶴医療センター 脳神経内科、
²独立行政法人国立病院機構舞鶴医療センター 脳神経外科

【目的】京都北部地方の脳主幹動脈閉塞症患者において当施設へ直接搬送された例と転院搬送された例の特徴を明らかにする。【方法】2022年1月から2023年8月に当施設で血栓回収術を実施した連続33例中、前方循環系の閉塞30例を対象とした。対象を当施設へ直接搬送された例 (D群)と他院から搬送された例 (T群)に分類し、背景因子、治療内容、治療成績を比較した。【結果】D群20例 (67%)、T群10例 (33%)であった。背景因子は年齢中央値69/79歳、男性12 (60%) / 8 (80%)例、入院前ADL良好 (mRS0-1) 16 (80%) / 10 (NIHSS中央値20 / 19点、DWI-ASPECTS中央値7 / 8点、発症-来院時間 (O2D) 中央値112.5 / 255分、来院-穿刺時間 (D2P) 中央値80 / 40分、tandem病変1 (5%) / 2 (20%)例、入院期間中央値29 / 30日、臨床病型として心原性脳塞栓症13 (65%) / 8 (80%)例、アテローム血栓性脳梗塞3 (15%) / 1 (10%)例、その他4 (20%) / 1 (10%)例、D群にて若年者が多く、男性例と入院前ADL良好が少なく、O2Dが短く、D2Pが長かった。治療内容はrtPA静注先行5 (25%) / 4 (40%)例、血栓回収術20 / 10例、頸動脈ステント留置術1 (5%) / 0例、pass回数中央値2 / 1回であり、両群にて差はみられなかった。治療成績は穿刺-再開通時間中央値46 / 56.5分、有効再開通 (TICI2b以上) 16 (80%) / 9 (90%)例、症候性頭蓋内出血2 (10%) / 1 (10%)例、退院時予後良好 (mRS0-2) 8 (40%) / 2 (20%)例、退院時独歩可能 (mRS0-3) 11 (55%) / 3 (30%)例、死亡1 (5%) / 1 (10%)例であり、D群にて退院時独歩可能例と退院時独歩可能例が多かった。【結論】D群ではT群と比較し、入院前ADL良好が少ないにもかかわらず、O2Dが短く、退院時予後良好例と退院時独歩可能例が多かった。脳主幹動脈閉塞症患者では速やかな再開通が転帰に直結するため、時間短縮のための最適な搬送モデルの模索が必要である。

O-26-2 虚血性脳血管障害急性期に合併した心不全と主要心血管イベント

○立石 洋平¹、山下 魁理¹、古田可奈子¹、長井 湧子¹、辻野 耕平¹、島村 大司¹、大塚 寛朗¹、富田 祐輝¹、平山 祐朗¹、島 智彰¹、吉村 俊祐¹、宮崎 慎一郎¹、岡村 宗晃²、諸藤 陽一²、辻野 彰¹
¹長崎大学大学院 脳神経内科、²長崎大学大学院 脳神経外科

【背景】慢性心不全は虚血性脳血管障害患者の予後不良や死亡に関連する。しかし、虚血性脳血管障害の急性期入院中に発症した心不全 (in-hospital heart failure [HF]) がその予後に関連するかどうかは明らかでない。【方法】2017年から2023年までに当院に入院した虚血性脳血管障害患者を検討した。心不全の定義は、心不全症候または所見があり、かつ、BNP上昇が客観的に肺うっ血もしくは全身の浮腫があることとした。来院時もしくは入院中に発症した心不全をin-hospital HFとした。in-hospital HF群とcontrol群で患者背景、血液検査データ、経胸壁心エコー、画像所見、3か月後modified Rankin scale (mRS) スコアを検討した。予後不良 (3か月後mRSスコア 3-6)を2群間で比較した。主要評価項目は3ヶ月後までの、虚血性脳血管障害再発、虚血性心疾患、心血管死を含む主要心血管イベント (Major adverse cardiovascular events: MACE) として、副次的評価項目は3か月までの全死亡と心不全とした。【結果】虚血性脳血管障害患者1591例のうち、in-hospital HFは79例 (5%)であった。in-hospital HFは3か月後の予後不良と関連していた (75% vs. 47%, p<0.001)。3か月後の脳梗塞再発は38例 (2.4%)、心不全は28例 (1.7%)、虚血性心疾患は3例 (0.2%)、心血管死は51例 (3.2%)、MACEは107例 (6.7%)であった。3か月後MACEの独立した予後因子はin-hospital HF (Odds ratio [OR] 2.74, 95% confidence interval [CI] 1.30-5.77, p=0.008)、年齢 (OR 1.03, 95%CI 1.00-1.05, p=0.028)、DWI-ASPECTS (OR 0.81, 95%CI 0.73-0.90, p<0.001)であった。in-hospital HFは3か月後までの心不全を予測する因子であったが (OR 4.32, 95%CI 1.56-12.01, p=0.005)、全死亡の予測因子ではなかった (OR 1.50, 95%CI 0.71-3.19, p=0.288)。【結論】in-hospital HFは虚血性脳血管障害における短期的なMACEと関連していた。

O-26-4 急性期脳梗塞における糖尿病の有病率と転帰に関する20年間のトレンド

○三輪 佳織¹、吉村 壮平¹、古賀 政利¹、和田 晋一²、宮崎 潤二²、塩澤 真之¹、江頭 裕平¹、新垣 慶人¹、上山 憲司³、吉田 享司¹、小林 智範⁵、矢澤由加子⁶、寺崎 修司⁶、波多野武人⁸、吉田 泰久⁹、城倉 健¹⁰、宮本 恵宏²、峰松 一夫¹¹、小林 祥泰¹²、豊田 一則¹
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国立循環器病研究センター 情報利用促進部、³社会医療法人仁会 中村記念病院 脳神経外科、⁴医療法人清仁会 ミズズ病院 脳神経外科、⁵社会医療法人 ジャパンメディカルライアンス 海老名総合病院、⁶一般財団法人広南会 広南病院、⁷熊本赤十字病院、⁸小倉記念病院、⁹医療法人 葵昌会 吉田病院、¹⁰横浜市立脳卒中・神経脊髄センター、¹¹医療法人医誠会 医誠会国際総合病院、¹²医療法人社団耕雲堂 小林病院

【目的】急性期脳梗塞における糖尿病の有病率と転帰不良の経年変化を明らかにする。【方法】2001年から2020年に日本脳卒中データバンクに登録した急性期脳梗塞症例を解析対象とした。登録項目から、糖尿病の有無を評価した。転帰不良は退院時modified Rankin Scale [mRS] ≥3と定義した。ロジスティック回帰モデルを用いて、糖尿病や転帰不良における暦年5年経過毎のオッズ比を共変量で調整後、評価した。共変量は年齢、性別、高血圧、脂質異常症、発症前mRS、NIHSS、再灌流法の実施を用いた。joint point regression modelを用いて、年齢別 (18-40, 40-50, 50-60, 60-70, 70-80, ≥90歳)に平均年間変化率を計算した。【結果】観察期間20年間の急性期脳梗塞154,182例のうち、糖尿病は42,538例 (27.6%)に認められた。糖尿病の有病率は、5年毎に3.2%の低下を認めた (OR, 0.968 [95% CI, 0.956-0.981] per 5 yr)。有病率の平均年間変化率は年齢別に50-60歳で1.45%、60-70歳で0.66%の有意な低下、一方で70-80歳で0.71%、80-90歳で1.72%、90歳以上で1.65%の有意な増加を認めた (all p<0.05)。転帰不良の頻度は5年毎に5.2%低下したが (OR, 0.948 [0.931-0.965] per 5 yr)、糖尿病群では有意な低下はなかった (OR, 0.976 [0.945-1.007] per 5 yr)。転帰不良の平均年間変化率は、非糖尿病群の70-80歳で1.06%、80-90歳で0.51%の有意な低下を認めたが、糖尿病群ではいずれの年齢別でも有意な変化を認めなかった。【結論】20年間で急性期脳梗塞全体における糖尿病の有病率は経年的に低下したが、70才以上の脳梗塞における糖尿病は増加した。時間の経過とともに、非糖尿病患者の転帰は改善したが、糖尿病患者では改善しなかった。

O-26-6 脳梗塞患者に生じる骨折について

○永金 義成、徳田 直輝、山本 敦史、小椋 史織、前園 恵子、松浦 啓、清水 夢基、松岡 千紘、小林 史弥、濱中 正嗣
京都第二赤十字病院 脳神経内科

【目的】脳梗塞患者は転倒しやすく、特に麻痺、感覚障害、注意力障害、視覚および空間認知の障害を有する患者は転倒しやすい。また、転倒による骨折は日常生活活動を著しく制限する。本研究では脳梗塞発症後の骨折が退院時の日常生活自立度 (mRS) と関連するかどうかを明らかにする。【方法】2014年4月1日から2017年3月31日に入院した急性期脳梗塞患者の前方追跡データから、発症3年後までに生じた骨折について調査した。40歳未満または90歳以上は除外し、発症前mRS>2と入院死亡例も除外した。退院時のmRSスコアごとの骨折の頻度を比較するとともに、自立・非自立、歩行可・不可に2分して評価した。【結果】生存退院した脳梗塞810例 (年齢中央値74歳、男性509例、女性301例)中、骨折は34例 (4.2%)に認められた。骨折部位は、大腿骨骨折20例、脊椎8例、脛骨/腓骨3例、橈骨/尺骨3例、手指1例であった (1例は複数を合併)。骨折は有意に高齢 (骨折あり群、中央値80歳 vs 骨折なし群、74歳, p=0.0021)で女性に多かった (女性20 / 301例6.6% vs 男性14 / 509例2.8%, p=0.0104)。退院時mRS毎の骨折頻度は、0が4.1%、1が3.2%、2が5.3%、3が8.5%、4が4.6%、5が0%であった。退院時自立・非自立 (mRS≤2 4.1%, mRS≥3 4.6%)や歩行可・不可 (mRS≤3 4.5%, mRS≥4 2.7%)で比較しても有意差はなかった。【結論】脳梗塞発症後の骨折は4%に見られ、mRS 3でやや多い傾向がみられるものの、退院時の日常生活自立度との有意な関連は認めなかった。後遺症の程度によらず骨折予防を行うことが重要と考えられる。

O-27-1 心房細動検出のための病棟心電図モニタリングアラームの有用性について

○富樫 淳、大野 隼矢、佐藤 玄祐、伊東 優一、島田 将明、加藤 瑛美、花野 秀行、中山 平、大貫 陽一、安部 貴人、永田 栄一郎
東海大学医学部 内科学系脳神経内科

【背景】潜性脳梗塞は脳梗塞の約2~3割を占めており、その多くが塞栓源不明の塞栓性脳梗塞 (ESUS) である。ESUSの塞栓源の特定は、適切な抗血栓薬の選定に重要である。入院当初は原因不明のことも多いが、精査中に心原性脳塞栓症と診断されることもある。ホルター心電図は有用な検査であるが、心房細動に対する検出率は決して高くはない。不整脈精査だけでは、病棟での心電図モニタリングの方が有用である。しかしながらモニター上で心房細動波形と思われたものが実際は異なったり、病棟で医師・看護師がチェックするには限界がある。【目的】当院で入院中の潜性脳梗塞患者に対する心電図モニタリングに質の高い心房細動検出アラートを導入し、心房細動の検出率の変化を検討した。【方法】当院で2022年1月から2023年9月までに入院加療した脳梗塞患者565名中、入院時に潜性脳梗塞疑いであった216名を対象とした。2022年6月より一部の病棟モニターに日本光電システムモニタ CNS6201の心房細動検出のアラートを導入しており、その前後での心房細動の検出率について後ろ向きに比較・検討した。【結果】潜性脳梗塞で入院した216名中、転院・退院までに心原性脳塞栓症の診断となった患者は58名、そのうち心房細動が検出されたのは37名であった。そのうちホルター心電図等での検出は4名、病棟心電図モニターで検出されたのは33名であった。アラート導入前後で検出人数はそれぞれ3名、30名であり、心房細動検出率は13.7%と18.2%であり増加傾向であった。【結論】病棟モニターで検出される心房細動はホルター心電図よりも多く、アラートの導入で心房細動検出数が増加した。アラートの導入により病棟スタッフの心房細動検出の見逃しを少なくできる可能性がある。心電図モニターアラートは心房細動の検出に優れた心原性脳塞栓症の検出に有用な可能性がある。

O-27-3 cerebral microbleedsと心房細動をあわせもつ心原性脳塞栓症の特徴

○安井 敬三、松本 俊平、鈴木絵理佳、布施絢史郎、柳澤 哲朗、浅野 剛平、荒木 周、両角 佐織
日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院 脳神経内科

【目的】高齢者は心房細動 (AF) の頻度が高い一方で、cerebral microbleeds (CMB) が多い特徴がある。AF患者ではCMBを伴っていても心原性脳塞栓症の再発予防に抗凝固薬を使用するため、こうした症例の特徴を明らかにして虚血性および出血性脳卒中の両者を見据えた再発予防を検討したい。まず本研究ではCMB陽性例の特徴を明らかにする。【方法】2021年に当院に入院した急性期脳梗塞516例のうち心房細動による心原性脳塞栓症と診断した100例を対象とし、T2*強調像におけるCMBが、臨床情報、頭部MRIおよびMRA画像、心房細動の持続時間と関連するの比較検討した。【結果】CMB陽性例は16例 (17%) にみられた。慢性AF22%に対して一過性AFでは7%で陽性であった。入院前に抗凝固薬と抗血小板薬を併用していた症例はどちらか単剤内服例に比してCMB陽性例が多かった。その他の既往のうち高血圧、糖尿病、喫煙習慣、脳梗塞既往とは無関係で、脂質異常症あり (30% vs 11%)、脳出血既往あり (33% vs 15%)、透折あり (67% vs 16%) ではCMB陽性例が多かった。画像所見では大脳白質スコアのうちのPVHスコアとは無関係であるが、DWMHスコアとは正の相関がみられ、出血性脳梗塞に転化する例が多かった (38% vs 18%)。経過では入院後にNIHSS点以上の悪化例 (25% vs 8%) はCMB陽性例が多かった。退院時mRS0-2割合は少なく (24% vs 36%)、回復期転院や介護転院が多かった。【結論】AFの罹病期間が長かったり、脂質異常症に伴うアテローム性病変を合併して抗血小板薬を併用している症例、透折例はCMB陽性例が多い。また、CMBがあると出血性転化したり、入院後悪化した退院時に歩行できない症例が増えるため予後が悪い。DWMHスコアは認知症との関連があるため、AFに伴うCMBにはアミロイドアンギオパチーを背景とするCMBが多く含まれるかもしれない。

O-27-5 活動性がん関連脳卒中における経頭蓋ドブラでの微小塞栓検出と短期死亡との関連

○遠井 素乃、樋口 瑛子²、細谷 愛²、新井 里子²、石塚健太郎²、水野 貴文²、星野 岳郎²、堤 由紀子^{2,3}、北川 一夫²
¹東京女子医科大学附属足立医療センター 内科、
²東京女子医科大学病院 脳神経内科、³聖路加国際病院 神経血管内治療科

目的：急性脳梗塞および活動性がん患者における経頭蓋ドブラ (TCD) での微小塞栓信号 (MES) の特徴と生存予測値を明らかにすること。方法：2017年-2022年の期間、発症後7日以内の急性脳梗塞1089例のうち、前方循環に脳梗塞を有する349例でTCDを施行し、33例は活動性がん患者であった。TCDは1時間の連続モニタリングを行った。主要アウトカムは3ヵ月後の脳卒中再発と死亡率とした。結果：対象の特徴：男性 75%、年齢 70 歳、BMI 21.6、入院時 NIHSS 3、退院時mRS 1であった。背景のがん種は、肺がん 24%、膵がん 24%、腸がん 18%の順で多かった。MES は 48.5% に検出され、MES検出およびMES数は、D-dimer (P<0.001) および CRP (P=0.012) と有意に関連した。さらに、MES検出は脳梗塞の多発性病変と関連していた。33例中 9例は3ヵ月以内に死亡した。脳卒中再発は1例であった。Kaplan-Meier解析では、死亡リスクは MES陰性群と比較し、MES陽性群で有意に高かった (log rank test P=0.037)。Cox多変量解析では、年齢、性別、NIHSS、DダイマーおよびCRP値を調整後もMESの存在は全死亡と有意に関連していた (調整HR 12.19、95%CI 1.45-216.85、P=0.020)。結論：活動性がん関連脳卒中患者において、MESの存在は D-dimerおよび CRP値、多発性病変と関連していた。さらに、MESはこの集団における短期生存を予測した。

O-27-2 潜性脳梗塞に対して植え込み型心電図記録計を留置した60例の比較検討

○河野 仁、武澤 秀理、田中 義大、阪口 和希、中島 大輔、藤井 明弘
済生会滋賀県病院 脳神経内科

【目的】当院では経食道心臓超音波検査を含む塞栓源検索を実施しても塞栓源が不明で、かつ同意を得られた症例に対して植え込み型心電図記録計 (ILR) の留置を行っている。ILRで発作性心房細動 (Paf) が検出された症例の臨床的特徴を後方視的に検討した。【方法】当院で潜性脳梗塞に対し発作性心房細動の検出目的にILRを留置した60例を研究対象とした。Pafが検出されたものをPaf群 (P群)、検出されなかったものをNon-Paf群 (N群) とした。経皮的脳血栓回収術の有無、血液検査、ホルター心電図、経胸壁・経食道心臓超音波検査結果を2群で比較した。【結果】P群は19例 (31.7%) であった。性別はP群では男性31.5%、N群では男性80.4%と差が見られた。年齢中央値 (四分位範囲) は、P群で69 (64-77) 歳、N群で62 (51-73) 歳と差はなかった。経皮的脳血栓回収術が実施された症例は11例で、P群は8例 (42%)、N群は3例 (7.3%) と有意にP群に含まれる割合が高かった。心房期外収縮 (PAC) 比 (%) の平均は、全体で0.33、P群で0.83、N群で0.10とP群で高い傾向にあった。BNP (pg/ml) の平均は、全体で58.1、P群で96.2、N群で40.1とP群で高い傾向にあった。Ddimer (ng/ml) の平均は、全体で0.85、P群で1.05、N群で0.76と差はなかった。左房径 (mm) の平均は、全体で36.1、P群で36.2、N群で36.1と差はなかった。左心耳入口部流入/流出速度 (cm/s) の平均は、全体で65.1/56.3、P群で60.9/49.2、N群で67.4/59.4と差はなかった。【結論】P群はN群と比較し女性の割合、BNP値、PAC比が高く、経皮的脳血栓回収術が実施された症例が多く含まれていた。経胸壁、経食道心臓超音波検査による左房径、左心耳入口部速度、Ddimer値では差は見られなかった。

O-27-4 頸部貼付型超音波による経皮的卵円孔閉鎖術中の微小栓子信号評価

○三村 秀毅¹、貴田 浩之¹、田邊 真希¹、佐藤 健朗¹、小松 鉄平¹、作田 健一¹、坂井健一郎¹、窪田 純¹、水間 啓太²、望月 泰秀³、村上 秀友²、新家 俊郎³、井口 保之¹
¹東京慈恵会医科大学 内科学講座 脳神経内科、
²昭和大学医学部 内科学講座 脳神経内科、
³昭和大学医学部 内科学講座 循環器内科、⁴橋本電子工業株式会社

【目的】頸部貼付型超音波を用いて経皮的卵円孔閉鎖 (PFO) 閉鎖術中に認められる微小栓子信号 (MES) の特徴を明らかにする。【方法】対象は経皮的PFO閉鎖術を行う脳梗塞患者で、頸部貼付型超音波 (FURUHATA, 橋本電子工業) を用いて術中の総頸動脈血流を連続モニタリングした。手術手技をカテーテル操作 (CI: 穿刺・挿入、CS: 中隔通過、CB: サイジングバルーン挿入・拡張)、デバイス操作 (DI: 挿入、DL: 左房ディスク展開、DR: 右房ディスク展開、DF: 固定・リリース) に分類し、これらの操作中に認められるMESの出現頻度と個数を手技別に解析した。手技終了から3分以上経過してMESが認められた場合はU (手技との関連不明) とした。更にデバイスの種類別 (Amplatzer群とGore群) で手技操作中のMES出現頻度と個数に差があるかを検討した。また、全例で術後2時間以内に頭部MRIを施行し、拡散強調画像 (DWI) 高信号の有無とMESの関連を解析した。【結果】10症例 (平均年齢56歳、男性8例) を解析した。使用したデバイスはAmplatzerが5例、Goreが5例であった。1例 (10%) でDWI高信号を認めた。MESの出現頻度はDL (100%)、CS (90%)、DR (62%)、DI (54%) の順で高く、個数 (中央値、四分位範囲) はDL (39, 10.5-65)、CS (3, 1-25)、DR (2, 0-3.5)、DI (1, 0-10) の順で多かった。Amplatzer群に比してGore群の方がDI時のMES出現頻度 (25% vs. 100%、p=0.021) と個数 (中央値: 0 vs. 15、p=0.003)、およびDF時の個数 (中央値: 0 vs. 2、p=0.05) が有意に多かった。UでMESが出現した1例にDWI高信号を認めたが、手術中のMES総数はDWI陰性例と比較し多くはなかった (DWI高信号例: 46、DWI陰性例の中央値、四分位範囲: 65, 31.5-200.5)。【結論】頸部貼付型超音波で評価した経皮的PFO閉鎖術中MES出現頻度と個数はデバイスや手技操作による差があったが、術中MES総数と術後DWI高信号に関連はなかった。

O-27-6 日本人脳梗塞患者におけるPITX2 遺伝子と心房細動および心原性脳塞栓症との関連性

○下山 隆¹、松田 浩一²、鎌谷洋一郎³、山口 博樹⁴、木村 和美¹
¹日本医科大学 脳神経内科、²東京大学大学院新領域創成科学研究科メディカル情報生命専攻クリニカルシークエンス分野、³東京大学大学院新領域創成科学研究科メディカル情報生命専攻複雑形質ゲノム解析分野、
⁴日本医科大学 血液内科

【目的】PITX2遺伝子は心房細動の強力な感受性遺伝子座であると同時に脳梗塞発症の関連遺伝子座でもある。日本人脳梗塞患者においてPITX2遺伝子のリスクアレル頻度や心房細動および心原性脳塞栓症との関連について検討を行った報告はない。【方法】バイオバンク・ジャパン (BBJ) データベースに登録された脳卒中患者21404症例のうち、脳梗塞関連遺伝子検査を行った19702症例 (男性12241例、女性7261例、年齢中央値71歳) を解析対象とした。PITX2遺伝子 (rs13143308) リスクアレル: T、非リスクアレル: G) のgenotypeに応じてG/G、G/T、T/Tの3群に分類した。G/GをreferenceとしG/T、T/Tにおける危険因子および脳梗塞発症に対する調整オッズ比 (aORs) と95%信頼区間 (95%CI) を推定した。【結果】PITX2遺伝子のgenotypeはG/G (n=1966; 10.0%)、G/T (n=8431; 42.8%)、T/T (n=9305; 47.2%) であった。危険因子に関する検討ではG/Gと比較してG/TおよびT/Tで心房細動と有意な関連性を示した (G/T: aORs 1.44, 95%CI 1.05-1.98, T/T: aORs 2.68, 95%CI 1.97-3.64)。その他の危険因子とPITX2遺伝子との間に関連性はなかった。TOAST分類により脳卒中病型が特定された症例 (n=6608) においては、G/Gと比較してG/T (aORs 1.081, 95%CI 0.80-1.46) では有意差は認めなかったが、T/Tで有意な関連性を認めた (aORs 1.35, 95%CI 1.01-1.81)。PITX2遺伝子はラクナ梗塞、アテローム血栓性脳梗塞、その他・原因不明脳梗塞との間に関連性はなかった。【結論】日本人脳梗塞患者において、PITX2遺伝子 T/Tは心房細動および心原性脳塞栓症と関連があった。

O-28-1 本邦のGBSおよびGBS亜型における脳神経障害の臨床像と抗糖脂質抗体との関連性

○山岸 裕子¹、桑原 基¹、寺山 敦之¹、吉川 恵輔¹、寒川 真¹、楠 進^{1,2}、永井 義隆¹
¹近畿大学医学部 脳神経内科、²独立行政法人地域医療機能推進機構 本部

【目的】ギラン・バレー 症候群 (GBS) では脳神経障害がしばしばみられるが、脳神経障害に着目した研究は少ない。そこで、本研究では本邦のGBSおよびGBS亜型例における脳神経障害の臨床像ならびに抗糖脂質抗体との関連性について検討した。【方法】2016年から2017年の2年間のGBSおよびGBS亜型1019例を対象とした。四肢筋力低下を主徴とするclassical GBS、筋筋麻痺と運動失調を呈するフィッシャー症候群 (FS)、その他のGBS亜型に分類した。脳神経障害は、筋筋麻痺・顔面神経麻痺・球麻痺・その他に分類し評価した。抗糖脂質抗体 (IgG-GM1, GD1a, GD1b, GQ1b, GalNAc-GD1a, Gal-C, GT1a抗体) は、当院にてELISA法で測定した。【結果】Classical GBSは809例、MFSは197例、その他のGBS亜型は13例であった。GBS・GBS亜型1019例中、脳神経障害は55% (565例) でみられ、筋筋麻痺35% (357/1014)、球麻痺27% (279/1017)、顔面神経麻痺21% (211/1009)、その他3% (26/1009) の順に多くみられた (データ未記載分除く)。Classical GBSでは球麻痺30% (245/807) が最多であった。顔面神経麻痺を呈する例は、顔面神経麻痺がない例に対し人工呼吸器装着例が多かった (24% vs 7%; $p < 0.001$)。球麻痺を呈する例は、球麻痺がない例に比べて人工呼吸器装着例が多かった (33% vs 3%; $p < 0.001$)。6ヶ月後独歩不能例も多かった (13% vs 4%; $p < 0.001$)。筋筋麻痺を呈した例は筋筋麻痺がない例に比べ、IgG-GQ1b抗体が高頻度に検出され (75% vs 8%; $p < 0.001$)、球麻痺を呈した例は球麻痺がない例に比べ、IgG-GT1a抗体が高頻度に検出された (74% vs 62%; $p = 0.03$)。主な3つの脳神経障害では、60%で単独の、29%で2つの、11%で3つの障害が認められた。【結論】本邦のGBS・GBS亜型における脳神経障害では筋筋麻痺が最多で、FSが多いことよると考えた。一方でclassical GBSでは球麻痺が最多であった。IgG-GQ1b抗体は筋筋麻痺と、IgG-GT1a抗体は球麻痺との関連が認められた。

O-28-3 ギラン・バレー症候群でのsnRNP抗体の臨床的意義

○清水 文崇¹、古賀 道明¹、水上 洋一²、渡邊 健司²、中森 雅之¹
¹山形大学大学院 医学系研究科 臨床神経学、
²山形大学総合科学実験センター資源開発分野 (遺伝子実験施設)

<目的>ギラン・バレー症候群 (GBS) では、血液神経関門 (BNB) の破綻が認められ、発症・増悪に関与する。我々はこれまでに急性期GBS患者由来免疫グロブリンG (GBS-IgG) がヒトBNB構成上皮細胞株のsnRNPを低下、NF- κ Bを活性化させ、claudin-5低下、CXCR5の増加をきたし、BNBを破綻させることを示してきた。本研究の目的は、(1)GBSでのsnRNP抗体の臨床的意義を明らかにすること、(2)snRNP抗体陽性GBS患者由来免疫グロブリンG (GBS-IgG) のBNB透過性及びその影響を明らかにすることである。<方法> (研究1) 77例のGBS患者、26例のCIDP患者 (典型的CIDP、多発性CIDP)、28例の疾患対照患者、16例の健康成人患者の血清からsnRNP抗体を測定した。snRNP抗体と臨床情報の相関を統計学的に検討した。(研究2) snRNP抗体陽性GBS 20例と、対照として健康者10例からそれぞれ血清IgGを精製し、我々が樹立したヒトBNB構成上皮細胞とペリサイトからなる共培養モデルに作用させてBNB透過性の変化を確認した。<結果> (研究1) snRNP抗体陽性率はGBSで36% (28/77)、CIDPで0% (0/28)、疾患対照で7% (2/28)、健康成人で0% (0/16) とGBSで有意に高かった。snRNP抗体とピーク時GDS、 Δ GDS (ピーク時GDS-入院時GDS)、先行感染、ガングリオシド抗体陽性率との間に有意な相関は無かった。一か月後の血液検査が可能であったGBS 4例のうち3例で経時的にsnRNP抗体が陰性化した。(研究2) GBS-IgGはBNBモデルで透過性を増加させた。<結論> GBSではsnRNP抗体陽性率が有意に高かった。少数例であるが、snRNP抗体は経過中に陰性化した。snRNP抗体陽性GBS-IgGはBNB透過性を増加させた。GBSではsnRNP抗体がBNB破綻に関与する可能性が考えられた。

O-28-5 急性発症CIDPと脱髄型GBSとの急性期における鑑別：臨床的、免疫学的解析

○山元 正臣、古川 義浩、宮内 敦生、門間 一成、王子 聡、傅法 倫久、箕輪 智己、海田 賢一、埼玉医科大学総合医療センター 脳神経内科

【目的】急性発症CIDP (以下A-CIDP) の中に、初発時にギラン・バレー症候群 (GBS) と診断される症例が存在する。急性期におけるA-CIDPとGBSの鑑別点を明らかにするため、両者を臨床的、電気生理学的および免疫学的に解析した。また、GBSを脱髄型、軸索型に分け解析した。【方法】当院のA-CIDP 6例と脱髄型GBS (以下AIDP) 16例の臨床所見、神経伝導検査 (NCS) 所見を比較した。髄液interleukin-8 (IL-8) を残余検体のあるA-CIDP 4例、AIDP 13例、軸索型GBS (以下AMAN) 11例で測定した。【結果】A-CIDP 6例は平均発症年齢60.8歳で、発症から入院までの期間は平均8.7日であった。4例はピーク時に独歩不能で、2例に脳神経障害があり、全例で人工呼吸器装着を要さなかった。AIDP 16例は平均発症年齢56.2歳で、12例に脳神経障害を認め、14例はピーク時独歩不能で、6例は人工呼吸器を装着した。初回NCSでSural-sparing pattern (SSP) はA-CIDP 2例、AIDP 8例に認められた。髄液IL-8はA-CIDPと比しAIDPで有意に高く ($p = 0.00336$)、ROC曲線のAUCは0.77、髄液IL-8のカットオフ値は87.9 pg/mlであった。AMANと比しAIDPで有意に高かった ($p = 0.0276$)。【結論】脳神経異常を伴わず人工呼吸器を要さない点、初期NCSでSSPを認めない点はA-CIDPを示唆する。急性期の髄液IL-8高値はAIDPを示唆し、A-CIDPとの鑑別に加えて、AMANとの鑑別にも有用なバイオマーカーとなる可能性がある。

O-28-2 Guillain-Barré症候群におけるSulfatide関連IgG抗体の検討

○寺山 敦之¹、桑原 基¹、吉川 恵輔¹、山岸 裕子¹、寒川 真¹、楠 進^{1,2}、永井 義隆¹
¹近畿大学病院 脳神経内科、²地域医療機能推進機構 本部

【目的】Guillain-Barré症候群 (GBS) では急性期に約60%で糖脂質抗体が検出される。ガングリオシドはシアル酸を含む酸性糖脂質で、GBSとの関連が知られている。一方Sulfatide (Sul) はミエリンに局在する硫酸基を含む酸性糖脂質だが、GBSとの関連は検討が不十分である。今回Sul単独やSulを含む糖脂質複合体に対する抗体 (Sulfatide関連抗体) 陽性例の臨床的特徴を検討した。【方法】2020年に糖脂質抗体を測定し、詳細な臨床情報が得られたGBS2例 (Brighton診断基準でLevel 1 or 2) を用いた。単独抗原: GM1・GQ1b・Gal-C・GD1b・Sul、および混合抗原: GM1/Sul・GQ1b/Sul・Gal-I/C/Sul・GD1b/Sulに対するIgG抗体をELISAで測定した。SulはOD \geq 0.15 (正常対照者26例の平均+3SD以上) を陽性とした。【結果】GBS 2例中26例が次のSulfatide関連抗体陽性の1つ以上に該当した。①Sul単独陽性は3例。②単独のSulを含む糖脂質は全て陰性だが、混合抗原で新規に陽性 (OD \geq 0.15) は13例 (GM1/Sul:8例・GQ1b/Sul:1例・GD1b/Sul:5例)。③Sul以外の糖脂質が陽性で、Sulは陰性だが、混合抗原で増強 (混合抗原OD \geq 糖脂質OD+0.2) は13例 (GM1/Sul:10例・GD1b/Sul:5例)。④Sul以外の糖脂質とSulが両方陽性で、混合抗原でさらに増強 (混合抗原OD \geq 糖脂質OD+Sul OD) は2例 (GM1/Sul:1例・GQ1b/Sul:1例)。Sul単独陽性は3例全例がAIDPで、GQ1b/Sul関連抗体陽性2例全例が感覚性運動失調と外筋麻痺を呈した。Sulfatide関連抗体陽性例では同抗体陰性例に比較し、次の特徴があった: 1) 発症からピークまで短い (day 5 vs. 10, $p = 0.001$)。2) 消化器感染が多い (65.3 vs. 22.2%, $p = 0.001$)。3) 自律神経障害が少ない (15.4 vs. 38.8%, $p = 0.04$)。4) 脳脊髄液総蛋白濃度が低値 (44 vs. 64 mg/dl, $p = 0.03$)。【結論】Sul単独陽性例の臨床像はSulのミエリンに局在に合致している。一方、混合抗原陽性例の臨床像は共存する糖脂質の局在と関連する可能性がある。

O-28-4 CMV感染に起因して発症したギラン・バレー症候群の臨床像及び有効となる治療法

○柳井 健作、桑原 宏哉、鈴木 基弘、松村龍之介、土居龍一郎、齋藤真一郎、河合ほなみ、服部 高明、西田陽一郎、横田 隆徳、東京医科歯科大学大学院 脳神経内科

【目的】サイトメガロウイルス (CMV) 感染に起因して発症するギラン・バレー症候群 (GBS) は、重症度が高いことが多く、またステロイドによる治療が有効となる症例が報告されている。CMV感染に起因して発症したGBS症例につき、臨床像及び有効となる治療法について検討する。【方法】2006年1月から2023年10月までに当院に入院し、CMV感染に起因して発症したGBSの3例につき、進行経過、重症度、電気生理検査所見、CMV感染プロファイル、治療経過といった臨床的特徴を検討した。【結果】患者の年齢は19~31歳 (平均23歳) であり、全て男性であった。病状の悪化がピークに達するまでの日数は17~27日 (平均22日) であり、既報のCMV感染に起因して発症したGBSより長い傾向にあった。Hughesの機能グレード尺度にて、2例はFG 5 (補助換気を要する)、1例はFG 4 (ベッド上に限定) にまで進行した。神経伝導検査では全例で脱髄型を示した。髄液蛋白は1例で2134 mg/dlにまで著明に上昇した。いずれの症例においても、病的意義の示唆される抗ガングリオシド抗体は検出されなかった。血液のCMV-IgM抗体およびCMV-PCRが全例で陽性であり、髄液のCMV-PCRは全例で陰性であった。全例で免疫グロブリン大量静注療法および血漿交換療法の併用を行った。ステロイドを追加した2例やガンシクロビル点滴静注を追加した2例では、その後の病状改善が早まる傾向があった。【結論】CMV感染に起因して発症するGBSでは、CMVの持続感染により、病状の悪化がピークに達するまでの日数が長く、重症化するAIDP病態を呈しやすい可能性がある。特にGBS発症後も血液CMV-PCRが陽性となる症例では、ステロイドやガンシクロビルによる治療が有効となる可能性がある。

O-28-6 CIDPレジストリ (Japan Neuro-Immunology Association) による本邦の診療実態調査

○青埴 佑弥、三澤 園子、水地 智基、大櫛 萌子、澁谷 和幹、諸岡美里恵、大谷 亮、桑原 聡、千葉大学医学部附属病院 脳神経内科

【目的】稀少疾患である神経免疫疾患は自然歴や治療後の長期予後などのエビデンスとなる臨床研究は少ない。今後の神経免疫疾患の治療のさらなる発展に必要なエビデンス構築に向けた体制の確立を目的とし、慢性炎症性脱髄性多発神経炎 (CIDP) のレジストリを構築した。2022年1月から登録が開始されており、現在までの進捗を報告する。【方法】本レジストリでは登録時の初回調査と年一回の追跡調査による縦断研究である。生体試料として血清、血漿、DNA、株化リンパ球を収集している。患者登録は研究協力機関として登録された複数の施設から行われており、この研究協力機関は随時募集している。【結果】2023年10月末時点で8施設の研究協力機関、108名の患者が登録をされている。今回の解析では調査票を受領した94名 (うち45名が追跡調査済み) を解析対象とした。登録患者の54%が男性、発症年齢中央値は47歳と本邦の全国疫学調査の結果と差はなかった。臨床病型はmultifocal CIDPが28%と全国疫学調査と比較して多かった。CIDP disease activity statusでは60%の患者が「治療中もしくは病勢が不安定」であった。ONLS、MRC sum score、I-RODSなどの臨床症状は登録時から1年後まで変化がなかった。QOL指標であるEQ5D5Lでいずれかの項目で「中等度の問題あり」と回答した患者は47%にのぼり、「かなり問題あり」と回答した患者は31%であった。【結論】CIDPレジストリの進捗及び登録患者の現状を明らかにした。1年間の追跡調査では臨床症状・病勢の改善は乏しく、QOLも良いとは言えない。現行の治療法では改善が不十分な患者の存在が示された。今後、臨床情報と生体試料を活用した病態研究やレジストリに登録された難治の患者を対象とした新規治験リクルートにつながることを目指す。

O-29-1 Inositol pyrophosphate IP7 elevation in the spinal cord in amyotrophic lateral sclerosis

○Eiichiro Nagata¹, Masatoshi Ito², Natsuko Fujii¹, Saori Kohara¹, Masayuki Tanaka³, Masaki Takao⁴, Ban Mihara⁵, Yuko Saito⁶, Akiyoshi Kakita⁷

¹Department of Neurology, Tokai University School of Medicine, Japan, ²Department of Legal Medicine, St. Marianna University School of Medicine, ³Support Center for Medical Research and Education, Tokai University, ⁴Department of Clinical Laboratory, National Center of Neurology and Psychiatry, National Center Hospital, ⁵Department of Neurology, Mihara Memorial Hospital, ⁶Department of Neuropathology, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital and Institute of Gerontology, ⁷Department of Pathology, Brain Research Institute, Niigata University

Background: Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a progressive motor neurons impairment-associated fatal neurodegenerative disorder. Although the involvement of inositol pyrophosphate IP₇ in ALS has been reported, no direct experimental evidence supports this notion. Herein, we analyzed inositol pyrophosphate IP₇ and its precursor IP₆ in ALS to directly assess whether IP₇ levels and/or its metabolism are altered. **Methods:** We used a liquid chromatography-mass spectrometry protocol designed for IP₆ and IP₇ analyses. We measured the abundance of these molecules in postmortem ALS spinal cords (n=5). Cerebrospinal fluid (CSF) and peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) from ALS (n=25) were also analyzed to determine whether the IP₇ status in these biofluids is ALS-associated. **Results:** We observed significantly elevated IP₇ level and its product-to-precursor ratio (IP₇/IP₆) in the postmortem ALS spinal cord, suggesting enhanced enzymatic activity of IP₇-synthesizing kinases in the ALS spinal cord. However, CSF did not contain detectable IP₆ and IP₇ levels; neither the IP₇ levels nor the IP₇/IP₆ ratio in the PBMCs could differentiate ALS from age-matched healthy individuals. **Conclusion:** By directly analyzing IP₇ in the CNS of ALS patients, we have provided direct evidence that IP₇ levels and/or the enzymatic activity of IP₇-generating kinases IP6Ks are elevated in ALS spinal cords. Conversely, IP₇ may be unsuitable for biofluid-based ALS diagnosis.

O-29-3 ALS-associated RNA-binding proteins and REST converge on UNC13A transcription

○Yasuaki Watanabe^{1,2}, Naoki Suzuki², Tadashi Nakagawa³, Masashi Aoki², Keiko Nakayama¹

¹Division of Cell Proliferation, Tohoku University School of Medicine, Japan, ²Department of Neurology, Tohoku University School of Medicine, Japan, ³Department of Clinical Pharmacology, Sanyo-Onoda City University

[Objective] Although many ALS-related genes have been identified, a unified explanation of the pathogenesis of the disease has not yet been elucidated. While nuclear clearance of TDP-43 is the most frequent pathological feature of ALS, other RNA-binding proteins (RBPs) encoded by ALS-causative genes, such as FUS, hnRNP A1, MATR3, are also reported to be lost from motor neuron nuclei in some ALS patients. These observations directed us to identify the common downstream effect pathway provoked by the nuclear loss of these RBPs. **[Methods]** We generated four RBPs-depleted SH-SY5Y cell lines by knocking out *TARDBP*, *FUS*, *MATR3* and *hnRNP A1*, respectively. We performed RNA sequencing to search for genes whose expression is regulated by these RBPs. **[Results]** The expression of *UNC13A*, an ALS risk gene critical for synapse function, is drastically downregulated in all four RBPs knockout (KO) cell lines. In *TARDBP*-KO cells, *UNC13A* cryptic exon is inserted resulting in the degradation of *UNC13A* mRNA, whereas in other three RBPs-depleted cells, *UNC13A* pre-mRNA is significantly reduced. Intriguingly, we unveiled the repressor element-1 silencing transcription factor (REST) is expressed more in the RBP-KO cells. Additionally, we found that highly expressed-REST binds the *UNC13A* promoter and suppresses *UNC13A* transcription in those RBP-KO cell lines. **[Conclusions]** This study elucidates that *UNC13A* is a common target gene transcriptionally regulated by ALS-related RBPs and REST, thereby suggesting the loss of function of these proteins reduces *UNC13A* protein, contributing to ALS pathomechanism.

O-29-5 Dysregulation of stress granule dynamics by DCTN1 deficiency promotes TDP-43 pathology in ALS/FTD

○Tetsuhiro Ueda^{1,3,4}, Toshihide Takeuchi^{2,3}, Nobuhiro Fujikake⁵, Toshiaki Mizuno⁴, Yoshitaka Nagai^{1,2,3,5}

¹Department of Neurology, Kindai University Faculty of Medicine, Japan, ²Life Science Research Institute, Kindai University, ³Departments of Neurotherapeutics, Osaka University Graduate School of Medicine, Japan, ⁴Department of Neurology, Kyoto Prefectural University of Medicine, Japan, ⁵Departments of Degenerative Neurological Diseases, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry

[Objective] Although TDP-43 is aberrantly accumulated in the neurons of most patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and frontotemporal dementia (FTD), how TDP-43 forms cytoplasmic aggregates remains unknown. Under stress conditions, TDP-43 transiently forms cytoplasmic condensates called stress granules (SGs) and disrupted dynamics of SGs is presumed to induce TDP-43 aggregation. The deficiency of dynactin1 (DCTN1), a subunit of microtubule-associated motor protein complexes, is associated with ALS and Perry syndrome, which is one of TDP-43 proteinopathies. We hypothesized that deficiency of DCTN1 perturbs the dynamics of SGs and induces TDP-43 cytoplasmic aggregation. **[Methods]** We analyzed the effects of DCTN1 knockdown on TDP-43 pathology in *Drosophila* models expressing human TDP-43 (n=7-10) and on dynamics of TDP-43 after formation of SGs in heat-stressed human cells (n ≥ 400, 3 experiments). **[Results]** In *Drosophila* models, knockdown of DCTN1 and components of other microtubule-associated motor proteins induced ubiquitin-positive cytoplasmic TDP-43 aggregation and neurodegeneration, indicating that intracellular transport along microtubules plays a key role in TDP-43 pathology. In cell cultures, DCTN1 knockdown delayed disassembly of SGs and increased ubiquitin-positive cytoplasmic TDP-43 aggregation, indicating that DCTN1 deficiency triggers TDP-43 aggregation by disturbing SGs dynamics. **[Conclusion]** Our results indicate that a deficiency in DCTN1, as well as disruption of intracellular transport along microtubules, promotes TDP-43 pathology through the dysregulation of SGs dynamics.

O-29-2 CGG repeat expansion in LRP12 in amyotrophic lateral sclerosis

○Kodai Kume¹, Takashi Kurashige^{1,4}, Keiko Muguruma², Hiroyuki Morino³, Mai Kikumoto^{1,4}, Masahiro Nakamori¹, Ayumi Nishiyama⁵, Rumiko Koizumi⁶, Masashi Ogasawara⁶, Nobuyuki Eura⁶, Yoshiaki Nakayama⁷, Hidefumi Ito⁸, Masataka Nakayama⁸, Yuichi Riku⁹, Yasushi Iwasaki⁹, Hirofumi Maruyama⁴, Ichizo Nishino⁶, Yuishin Izumi¹⁰, Masashi Aoki³, Hideshi Kawakami¹

¹Department of Molecular Epidemiology, Research Institute for Radiation Biology and Medicine, Hiroshima University, Japan, ²Department of IPS Cell Applied Medicine, Graduate School of Medicine, Kansai Medical University, ³Department of Medical Genetics, Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences, ⁴Department of Clinical Neuroscience and Therapeutics, Hiroshima University Graduate School of Biomedical and Health Sciences, ⁵Department of Neurology, Tohoku University Graduate School of Medicine, ⁶Department of Neuromuscular Research, National Institute of Neuroscience, National Centre of Neurology and Psychiatry, ⁷Department of Neurology, Wakayama Medical University, ⁸Department of Neurology, Kansai Medical University, ⁹Department of Neuropathology, Institute for Medical Science of Aging, Aichi Medical University, ¹⁰Department of Neurology, Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima

[Objective] This study aims to identify a causative variant of familial amyotrophic lateral sclerosis (ALS). **[Methods]** We included two ALS families and 1039 individuals with ALS in our cohort, 40 families with ALS in the another cohort, 15 individuals with OPDM, and 853 healthy control participants. Long-read sequencing was performed using a MinION. Repeat-primed PCR and fluorescence amplicon length analysis PCR were performed as described in a previous report. To generate iPSC cell-derived motor neurons (iPSMN), the iPSCs were transfected with ePB-Bsd-TT-NIL, an enhanced piggyBac transposable inducible expression vector containing the *Ngn2*, *Isl1*, and *Lhx3* transgenes. **[Results]** We identified CGG repeat expansion in *LRP12* in two families with ALS. Screening for 40 ALS families identified two families with the repeat expansion. Screening for ALS in our cohort revealed that three out of 1039 ALS individuals had repeat expansion. The repeat length of individuals with ALS was from 61 to 100. iPSMN from ALS individuals showed phosphorylated TDP-43 accumulation and more RNA foci than iPSMN from individuals with oculopharyngodistal myopathy. Immunohistochemistry revealed that MBNL1 was accumulated only in OPDM muscles. **[Conclusions]** CGG repeat expansion in *LRP12* causes ALS via a toxic gain-of-function mechanism. Differences in the levels of toxic RNA and MBNL1 dysfunction, in turn dependent on repeat length, may determine whether the affected individual develops ALS or OPDM.

O-29-4 Neuronal TDP-43 regulates myelin formation via neurexin 1 mRNA stabilization

○Jiayi Li, Yohei Iguchi, Kunihiko Araki, Satoshi Yokoi, Madoka Iida, Yoshinobu Amakusa, Yu Kawakami, Takashi Yoshimura, Ryo Chikuchi, Masahisa Katsuno
Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Japan

Objective: Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a fatal progressive neurodegenerative disease that affects both the upper and lower motor neurons. Progressive gray-matter demyelination and TDP-43 aggregates were detected in neuron and oligodendrocyte (OLG) in ALS patients. Investigating the role of TDP-43 in neuron-OLG interactions may provide new therapeutic insights for ALS. **Methods:** To study the role of neuronal TDP-43 on OLG we performed immunohistochemistry, immunoblotting, electron microscopy, electrophysiology and behavioral tests using neuron-specific TDP-43 knock-out (TDP-43cKO) mice. We further screened for targets of TDP-43 that mediate neuron-OLG interactions by RNA-sequencing. Additionally, we supplemented TDP-43 and targeting factor by stereotactic injection of AAV into the mouse brain. **Results:** Hypomyelination was detected in TDP-43cKO mouse (N=4), and this impairment was restored by cytoplasmic TDP-43 supplementation in neurons (N=3). Neuron-specific transcriptome analysis revealed that neurexin 1 (NRXN1) is the regulatory target of TDP-43, which promotes myelin formation. The hypomyelination of TDP-43cKO mice was also restored by NRXN1β supplementation in neurons (N=4). We further confirmed that TDP-43 stabilizes NRXN1 mRNA by binding to the *Nrxn1* 3'UTR. **Conclusions:** This study demonstrates the novel neuron-oligodendrocyte interaction mediated by neuronal TDP-43 via neurexin 1 mRNA stabilization. These findings shed light on neuron-oligodendrocyte interaction in the disease mechanisms of ALS.

O-29-6 Proximity labeling reveals the interactome of mutant FUS under stress recovery

○Akiyuki Ohno¹, Naoki Suzuki¹, Yuichi Shichino², Noriyoshi Isozumi³, Saki Saitoh¹, Ryuhei Harada¹, Naoko Nakamura¹, Shio Mitsuzawa¹, Tomomi Shijo¹, Kensuke Ikeda¹, Hitoshi Warita¹, Eiichiro Mori³, Shintaro Iwasaki², Masashi Aoki¹

¹Department of Neurology, Tohoku University Graduate School of Medicine, Japan, ²RNA Systems Biochemistry Laboratory, RIKEN Cluster for Pioneering Research, ³Department of Future Basic Medicine, Nara Medical University

Objective: Fused in sarcoma (FUS) is the second most common causative gene of familial ALS in Japan. FUS localizes from nucleus to cytoplasm under stress and is recruited into stress granules. Previous studies indicate that cells harboring ALS mutant FUS exhibit a prolonged disassembly of stress granules following stress alleviation compared to those with wild-type FUS. Hence, we hypothesized that the residual FUS droplets persisting after stress removal contain key proteins crucial for maintaining motor neuron homeostasis. These sequestered proteins within FUS droplets may fail to localize appropriately and function at the appropriate time, thereby contributing to neurodegeneration. **Methods:** We conducted the proteome analysis by proximity labeling using APEX2 fused ALS mutant FUS (FUS P525L). (Three technical replicates) **Results:** In four cellular conditions (Basal - no stress, Stress - 0.5mM sodium arsenite 1hr, Recover 1hr - 1hr after stress removal, Recover 4hr - 4hr after stress removal), APEX proximity labeling coupled with LC-MS/MS revealed candidate proteins interacting with ALS mutant FUS. Notably, we detected 9 proteins identified on Recover 1hr and Recover 4hr. Of these, one, identified as protein A, was confirmed to colocalize with ALS mutant FUS during both stress and stress recovery. **Conclusions:** We identified a novel protein A that localized in the vicinity of ALS mutant FUS under stress and stress recovery. The protein holds potential significance as a key protein for motor neuron homeostasis and regulate ALS mutant FUS liquid-liquid phase separation (LLPS).

※O-29 is the session of 65th JSN meeting / AOCN2024 program

O-30-1 Distinctive Gut Microbiome and Blood Metabolite Profiles in Multiple Sclerosis

○Jinzhou Feng

The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, China

Little is known about the interactions between gut microbiome and blood metabolome, and how they affect the disease-modifying therapy (DMT) in multiple sclerosis (MS). Here, the structure and composition of the gut microbiota from fecal samples in relapsing-remitting MS (n=154) and healthy controls (HC; n=81) were evaluated using 16S rRNA gene sequencing. Results showed MS is characterized by increased α -phylogenetic diversity and significantly disturbed serum glycerophospholipid metabolism. Compared to MS in the acute phase (AMS), α -phylogenetic diversity in the chronic phase (CMS) was significantly decreased. Significant differences were found in serum glycerophospholipid metabolism between AMS and CMS. A combination of two increased genera (*Slackia*, *Lactobacillus*) and five glycerophospholipid metabolism-associated metabolites (increased: GPCho (22.5/20.3), PC (18.2 (9Z,12Z)/16.0), PE (16.0/18.2 (9Z,12Z)), PE (18:1 (11Z)/18.2 (9Z,12Z)); decreased: PS (15.0/22.1 (13Z))) would enable distinguishing MS from HC; and a biomarker panel consists of four microbial genera (decreased: *Lysinibacillus*, *Parabacteroides*, *UBA1819*; increased: *Lachnoanaerobaculum*) and two glycerophospholipid metabolism-associated metabolites (increased: PE (P-16:0/22:6); decreased: CL (i-12:0/i-16:0/i-17:0/i-12:0)) would discriminate CMS from AMS. DMT drugs inhibit the development of AMS via downregulating *UBA1819* and upregulating CL (i-12:0/i-16:0/i-17:0/i-12:0). Our findings provide a deep insight into the roles of microbiome and metabolome in MS and support potential biomarkers and promising therapeutic agent.

O-30-3 CLEC16A-driven mitophagy limits disease-promoting astrocyte responses

○Atsushi Kadowaki^{1,2}, Michael Wheeler^{2,3}, Li Zhaorong², Alain Ndayisaba⁷, Stephanie Zandee¹, Himanish Basu⁵, Chun-cheih Chao², Joao Mahler², Wendy Klement⁴, Dylan Neel¹, Brian Andersen², Veit Rothhammer², Scott Soleimanpour⁶, Isaac Chiu⁵, Alexandre Prat¹, Vikram Khurana¹, Francisco Quintana^{2,3}

¹Department of Neurology, Osaka University School of Medicine, Japan, ²Ann Romney Center for Neurologic Diseases, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, USA, ³Broad Institute of MIT and Harvard, ⁴Neuroimmunology Research Lab, CRCHUM and Department of Neurosciences, Faculty of Medicine, Université de Montreal, ⁵Department of Immunology, Harvard Medical School, ⁶Division of Metabolism, Endocrinology and Diabetes and Department of Internal Medicine, University of Michigan Medical School, ⁷Harvard Stem Cell Institute

[Objective] Astrocytes are abundant glial cells in the central nervous system, with important roles in the pathology of multiple sclerosis (MS). We sought to identify a regulator of disease-promoting astrocyte responses in MS. [Method] We performed genome-wide CRISPR screening using astrocytes from NF- κ B reporter mice. Then, we performed genetic and small molecule perturbation studies in mouse primary astrocytes and in human embryonic stem cell (hESC)-derived astrocytes in combination with live-cell imaging, metabolic, and bulk and single-cell transcriptional analyses. Furthermore, we utilized experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE), a preclinical model of MS, in astrocyte specific conditional knock out mice. Moreover, we investigated the MS patient astrocytes. [Results] In a CRISPR-screen we identified *CLEC16A*, a gene linked to MS susceptibility, as a suppressor of astrocyte disease-promoting activities. Studies in mouse primary and hESC-derived astrocytes established that CLEC16A promotes mitophagy, limiting the accumulation of mitochondrial products that activate NF- κ B, the NLRP3 inflammasome and gasdermin D. Astrocyte-specific *Clec16a* inactivation increased NF- κ B, NLRP3 and gasdermin D activation *in vivo*, worsening EAE. Moreover, we detected disrupted mitophagic capacity and gasdermin D activation in astrocytes in MS. [Conclusion] These findings identify CLEC16A-driven mitophagy as a suppressor of astrocyte pathologic responses and a candidate therapeutic target in MS and other neurological diseases.

O-30-5 withdrawn

O-30-2 Igaratimod blocks Th17 migration through directly affecting CNS vascular endothelial cells

○Satoshi Nagata, Ryo Yamasaki, Ezgi Ozdemir Takase, Kotaro Iida, Kaoru Kashi, Mitsuru Watanabe, Katsuhisa Masaki, Noriko Isobe
Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Japan

Objective: We reported the efficacy of iguratimod (IGU), an anti-rheumatic drug, on acute, and chronic experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE). We aimed to elucidate the effects of IGU on blood brain barrier in EAE model. **Methods:** Immediately after conventional EAE was induced by injecting MOG₃₅₋₅₅ peptide subcutaneously, EAE mice were administered with IGU for 14 days postimmunization and western blotting (WB) was performed. For the migration assay, primary brain endothelial cell (BEC) cultures were prepared from the brains of newborn WT mice. After the upper transwell chambers were seeded with BEC, they were incubated with stimulants and IGU for 24 hours. Then CD4⁺ T cells from EAE mice were loaded in the upper chamber and CCL21 was added in the lower chamber. After incubation, migrated T cells to the lower chambers were counted. Microarray analysis were performed using BEC incubated with stimulants and IGU. **Results:** EAE scores were markedly attenuated in IGU-treated mice in acute phase (p<0.05). The migration assay disclosed reduction of Th17 migration by IGU treatment (p<0.05). Microarray analysis revealed integrin β 3, which is reported to be associated with Th17 migration, was significantly downregulated by IGU treatment. Integrin β 3 downregulation was confirmed by WB using cultured BEC with IGU (p<0.05). KEGG enrichment pathway analysis unveiled chemokine signaling and cell adhesion pathways displaying significant differences in IGU treatment. **Conclusion:** IGU mitigates EAE severity in acute phase by suppressing Th17 migration through its direct effect on BEC.

O-30-4 Progression independent of relapse activity in patients with relapsing multiple sclerosis in Japan

○Hiroaki Yokote^{1,4}, Yusei Miyazaki², Juichi Fujimori³, Yoichiro Nishida¹, Shuta Toru⁵, Yoshiharu Miura¹, Masaaki Niino², Ichiro Nakashima³, Takanori Yokota⁴

¹Department of Neurology, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital, Japan, ²Department of Neurology, Hokkaido Medical Center, ³Department of Neurology, Tohoku Medical and Pharmaceutical University, ⁴Department of Neurology and Neurological Science, Tokyo Medical and Dental University, Japan, ⁵Department of Neurology, Nitobe Memorial Nakano General Hospital

Introduction: Recent studies have revealed that progression independent of relapse (PIRA) is surprisingly common in Caucasian patients with relapsing and remitting multiple sclerosis (RRMS). However, there is limited knowledge about the characteristics of PIRA in Asian individuals with RRMS. **Objectives:** The study aims to determine the prevalence of PIRA in Japanese patients with RRMS and its association with brain volume reduction and treatment strategies. **Methods:** We included patients aged 18 years or older with RRMS who visited our institutions and underwent at least two brain MRI scans two years apart during April 2016 and September 2022. We retrospectively analysed the clinical and radiological progression of the study patients between the first and second MRI scans. **Results:** PIRA was observed in three (3.2%) out of 95 patients with RRMS during a 2.0 \pm 0.23-year observation period. Patients with PIRA were characterized by their young age and high T2 lesion volume. There were trends indicating a greater reduction in whole-brain, cortical, and subcortical volume in patients with PIRA compared to clinically stable patients. However, a smaller percentage of patients with PIRA (33.3%) were treated with high-efficacy drugs compared to those with no evidence of disease activity (NEDA) -3 (60.7%). **Conclusions:** PIRA was observed in Japanese patients with RRMS. Despite having highly active disease, fewer patients with PIRA were treated with high-efficacy drugs.

O-30-6 Clinical features of eight cases with Baló's concentric sclerosis

○Katsuhisa Masaki¹, Kazunori Iwao^{1,2}, Eizo Tanaka¹, Yuu-ichi Kira¹, Koji Shinoda^{1,3}, Mitsuru Watanabe¹, Takuya Matsushita^{1,4}, Noriko Isobe¹

¹Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Japan, ²Department of Anatomy and Cell Biology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, ³Department of Neurology, Iizuka Hospital, ⁴Department of Neurology, Kochi University

Background: Baló's concentric sclerosis (BCS) is a rare demyelinating disease characterized by concentric rings of alternating demyelinated and intact myelin layers. BCS is considered a rare variant of multiple sclerosis (MS); however, we know little about its clinical features. **Objective:** We aimed to describe the clinical features of cases presenting with concentric lesions. **Methods:** We investigated cases at our hospital from 2010 to 2022 that showed concentric lesions on brain MRI and identified 8 cases for further investigation of their characteristics. The genotypes of *HLA-DRB1* and *HLA-DPB1* alleles were also analyzed. **Results:** All cases fulfilled the 2017 McDonald criteria. Median age at onset was 29.5 years, and concentric lesions were observed in one to four lesions per individual. In cerebrospinal fluid, the white cell count was elevated in 6 (75%) cases and protein level was elevated in 2 (25%) cases. Oligoclonal IgG bands were detected in 87.5%. Neither anti-aquaporin 4 nor anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies were detected in all cases tested. Corticosteroid was effective in all cases during relapse phase. Several cases treated with dimethyl fumarate or fingolimod showed new lesions on MRI during treatment course. After switching to natalizumab or ofatumumab, no further relapses were confirmed. Carrier frequencies of *HLA-DRB1*15:01* and *HLA-DPB1*05:01* alleles were 50% and 75%, respectively. **Conclusion:** Patients with BCS had clinical characteristics similar to conventional MS, and both natalizumab and ofatumumab might be effective in this condition.

※O-30 is the session of 65th JSN meeting / AOCN2024 program

O-31-1 Personality traits and brain health: a large prospective cohort study

○Yaru Zhang, Yue-ting Deng, Yu-zhu Li, Wei Cheng, Jin-tai Yu
Department of Neurology and Institute of Neurology, Huashan Hospital, Shanghai Medical College, Fudan University, National Center for Neurological diseases, Shanghai, China

Objective: Personality has recently emerged as a critical determinant for multiple health outcomes. However, the evidence is less established for brain health, and the underlying mechanisms remain unclear. **Methods:** Utilizing data of 298,259 participants from the UK Biobank, five personality traits including warmth, diligence, nervousness, sociability, and curiosity were constructed, and their relationships with brain disorders were examined with Cox regression and Mendelian randomization analyses. **Results:** The results revealed consistent deleterious roles of nervousness, while the protective roles of warmth, diligence, sociability, and curiosity in brain disorders. Neuroimaging analyses highlighted the associations of personality traits with critical brain regions including the frontal cortex, temporal cortex, and thalamus. Exploratory analyses revealed the mediating effects of neutrophil and high-density lipoprotein, indicating the contribution of inflammation and lipid metabolism to the associations between personality and brain health. **Conclusions:** This study provides a foundation for personality-oriented interventions in brain health, and it is necessary to validate our findings in other populations.

O-31-3 ABO blood type is associated with large artery atherosclerosis stroke via the cholesterol metabolism

○Lan Gou¹, Haowen Li², Yingyu Jiang^{2,6}, Yang Liu^{1,2,4}, Hongqiu Gu^{2,6}, Zhe Xu^{1,2,4}, Weina Jin^{2,3}, Lanxin Li¹, Yanfeng Shi^{1,2,4}, Jie Zhang¹, Xia Meng^{1,2}, Yong Jiang^{1,2}, Hao Li^{1,2,4}, Yongjun Wang^{1,2,4,5,7}, Si Cheng^{1,2,4,5,7}

¹Department of Neurology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, China, ²China National Clinical Research Center for Neurological Diseases, ³Advanced Innovation Center for Human Brain Protection, Beijing Tiantan Hospital, ⁴Center of excellence for Omics Research (CORE), Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, ⁵Clinical Center for Precision Medicine in Stroke, Capital Medical University, ⁶National Center for Healthcare Quality Management in Neurological Diseases, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, ⁷Changping Laboratory

Objective: Prior studies indicate higher cardio-cerebrovascular disease risk in non-O blood types, yet without experimental validation, precise biological processes remain unclear. We aim to explore the potential mechanisms between ABO blood types and stroke. **Methods:** We used ABO gene loci (c.261G>del, c.802G>A, c.803G>C, c.1061C>del) to infer the ABO blood types of 7,368 first-ever-strokes patients in the Third China National Stroke Registry. The healthy population was derived from the 1000 Genomes Project. Patients were categorized by the Causative Classification System (CCS) etiological subtypes. Key pathways were identified through volcano plot and gene ontology (GO) analyses. HT29 and SW480 cell lines with downregulated ABO gene expression were generated to assess their impact on cholesterol uptake and efflux. **Results:** Non-O blood types were more prevalent in patients than in controls. Significant blood type differences were observed among CCS subtypes ($P = 0.0001$), with non-O blood types mainly classified as LAA. Different blood type patients showed significant variations in lipid levels and coagulation parameters. GO analysis indicated proteins differentially expressed between O and non-O blood types are exclusively associated with lipid metabolism pathways. In vitro experiments confirmed that reduced ABO gene expression lowers cholesterol uptake and increases efflux. **Conclusions:** Higher LAA stroke risk in non-O patients, possibly tied to cholesterol metabolism, suggests potential risk reduction with lipid-lowering medications like ezetimibe in non-O individuals.

O-31-5 A possible rescue mechanism by recoding nonsense mutation in senile-onset SELENON-related myopathy

○Koyo Tsujikawa^{1,2}, Jun Sawada³, Shinji Miyagawa⁴, Yoshihiko Saito⁵, Tomoki Hirunagi², Masashi Watanabe⁶, Tsuyoshi Matsumura⁷, Yutaka Suto⁸, Akira Sugiura⁹, Hiroshi Nishida¹⁰, Satoko Hirano¹¹, Ayuka Murakami¹, Seiya Noda¹, Kentaro Sahashi², Yuki Miyasaka¹², Tamio Ohno¹³, Tomoo Ogi¹⁴, Ichizo Nishino⁵, Masahisa Katsuno^{2,14}

¹Institute for Advanced Research, Nagoya University, Japan, ²Department of neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Japan, ³Department of Neurology, Asahikawa Medical University Hospital, ⁴Department of Neurology, The Jikei University Kashiwa Hospital, ⁵Department of Neuromuscular Research, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry, ⁶Department of Neurology, Ehime Prefectural Central Hospital, ⁷Department of Neurology, NHO Osaka Toneyama Medical Center, ⁸Department of Neurology, Japanese Red Cross Matsue Hospital, ⁹Department of Neurology, NHO Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders, ¹⁰Department of Neurology, Gifu Prefectural General Medical Center, ¹¹Department of Neurology, NHO Suzuka National Hospital, ¹²Division of Experimental Animals, Nagoya University Graduate School of Medicine, ¹³Department of Genetics, Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya University, ¹⁴Department of Clinical Research Education, Nagoya University Graduate School of Medicine

Backgrounds: TGA is recognized as a stop codon, but, in exon 10 of SELENON, is exceptionally recoded as selenocysteine (UGA/Sec). Although other TGA nonsense mutations in SELENON typically cause infant-onset congenital myopathy, we have experienced senile-onset cases carrying the TGA nonsense mutation and explored the underlying mechanism to delay the onset of myopathy. **Methods:** We performed clinical, histopathological and multi-omics analysis of 11 cases from eight Japanese families carrying SELENON c.565T (CAG to TGA) nonsense mutations in exon 5. **Results:** The mean age at onset is 58.5 ± 4.3 years in the cases with homogeneous C565T mutation ($n=6$) and 38.2 ± 2.7 years in the cases with compound heterozygous mutations including the C565T ($n=5$). All cases developed respiratory failure and needed ventilation while ambulant. Their skeletal muscle biopsies showed multi-minicore, similar to those with the infant-onset cases. RNA-sequencing for their muscles showed the global similarity of gene expression profiles between the senile-onset cases and infant-onset ones. We found that the C565T mutant SELENON mRNA was not subject to nonsense-mediated decay through the analysis of muscles of patients and Seleon knock-in mice with the mutation. Furthermore, the patient muscles expressed the small amount of full-length SELENON protein, but not the truncated proteins resulted from the nonsense mutation. **Conclusion:** Our results suggest a novel readthrough of nonsense mutation, similar to the UGA/Sec recoding.

O-31-2 Subtype-specific association of mitochondrial DNA copy number with stroke outcomes in 10241 patients

○Si Cheng¹, Yi Jiang², Yanfeng Shi¹, Zhe Xu¹, Huihui Wang², Yanran Li¹, Yang Liu¹, Yong Jiang¹, Xia Meng¹, Shanshan Cheng², Hao Li¹, Chaolong Wang², Yongjun Wang¹
¹China National Clinical Research Center for Neurological Diseases, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, China, ²Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology

Objective: We aimed to explore the associations of mitochondrial DNA copy number (mtDNA-CN) with post-stroke outcomes in 10241 patients. **Methods:** We conducted a prospective cohort analysis on 10241 patients with ischemic stroke or transient ischemic attack enrolled in the Third China National Stroke Registry. We applied Cox proportional hazards models to assess the association of mtDNA-CN with stroke recurrence and mortality, and logistic models to assess the association with the modified Rankin Score (mRS) during a 12-month follow-up. All models were adjusted for sex, age, physical activity, NIH Stroke Scale at admission, history of stroke and peripheral arterial disease, diagnosis of small artery occlusion, and interleukin-6 level. **Results:** The associations of mtDNA-CN with outcomes were specific to patients aged less than 65 years. Lower mtDNA-CN was associated with stroke recurrence in 12 months (HR 1.15 per SD lower mtDNA-CN, 95% CI 1.04-1.27; $p=5.2 \times 10^{-3}$) and higher mortality in 3 months (HR 2.19, 95% CI 1.41-3.39, $p=5.0 \times 10^{-4}$), while showing a nearly significant association with higher mRS at 3-month (OR 1.09, 95% CI 0.99-1.19, $p=0.083$). The associations of mtDNA-CN with stroke recurrence were specific to undetermined cause subtype (SUC) (HR 1.28, 95% CI 1.11-1.48, $p=6.6 \times 10^{-4}$). The association with mRS was specific to embolic stroke of undetermined source (ESUS) (OR 1.53, 95% CI 1.20-1.94, $p=5.4 \times 10^{-4}$). **Conclusions:** Lower mtDNA-CN is associated with higher stroke recurrence rate, all-cause mortality, and mRS at follow-up, especially among SUC, ESUS, and younger patients.

O-31-4 Development of a multi-omics database, GeneMap, and its clinical and research-oriented usefulness

○Yuji Takahashi¹, Hidetoshi Date¹, Shoji Hisada², Yuki Iwai², Taichi Katayama², Tomoaki Sato², Hidehiro Mizusawa¹
¹Department of Neurology, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry, Japan, ²Fujitsu Co. Ltd.

[Objective] To develop multi-omics integrative database, GeneMap, and demonstrate its clinical and research-oriented usefulness. **[Methods]** GeneMap integrated 12 databases including NCBI Gene, ClinVar, gnomAD, GWAS Catalog, GTEX Portal, UniProt, InterPro, HPO, GO, Pubmed/MEDLINE, MeSH, TCGA and HGNC, with the Resource Description Framework (RDF) format. Clinical usefulness was exemplified by retrieving tissue-specific gene expression in the cerebellum and representing the schematic view of mutation localization in genes of interest. Research-oriented usefulness was illustrated by predicting mutation pathogenicity registered in ClinVar database adopting 10 machine-learning algorithms in 10 disease categories including amyotrophic lateral sclerosis, ataxia, brain cancer, cardiomyopathy, Charcot-Marie-Tooth disease, epilepsy, muscular dystrophy, Parkinson's disease, retinitis pigmentosa and spastic paraplegia. **[Results]** GeneMap database architecture consisted of 692M triples with 105Gb data volume. Top 100 highly-expressed genes in the cerebellum were easily retrieved, in which genes associated with ataxia were significantly highly represented ($c2=26.0$, $p=3.34 \times 10^{-7}$). Mutations registered in ClinVar were mapped onto the schematic views of gene structure, thereby allowing clinicians to access relevant bibliographical information user-friendly. Mutation prediction demonstrated that the best-performance accuracy data for each disease ranged from 66.6% to 83.5%. **[Conclusions]** GeneMap provides a helpful guide for clinicians and researchers to explore vast omics data space.

O-31-6 RFC1 repeat expansions in neuroimmunological and neurodegenerative diseases

○Makito Hirano¹, Yuko Yamagishi¹, Motoi Kuwahara¹, Makoto Samukawa¹, Kanako Fujii¹, Nobuyuki Oka², Misako Kaido³, Toshihide Takeuchi¹, Kazumasa Saigoh¹, Yusaku Nakamura³, Susumu Kusunoki¹, Hiroshi Takashima⁴, Yoshitaka Nagai¹
¹Kindai University Faculty of Medicine, Department of Neurology, Japan, ²NHO Minami-Kyoto Hospital, Department of Neurology, ³Sakai City Medical Center, Department of Neurology, ⁴Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Department of Neurology and Geriatrics

[Objective] Cerebellar ataxia, neuropathy, and vestibular areflexia syndrome (CANVAS) has recently been attributed to biallelic repeat expansions in RFC1. We examined RFC1 repeat expansions in neuroimmunological and neurodegenerative diseases. **[Methods]** RFC1 repeat expansions in neuroimmunological and neurodegenerative diseases. We examined RFC1 repeat expansions in 986 patients: 301 with acute or chronic neuropathies (113 with Guillain-Barré syndrome [GBS] or related disorders, 79 with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, and 109 with other types), 178 with cerebellar ataxia, 307 with Parkinson's disease (PD) and related disorders, and 200 with amyotrophic lateral sclerosis (ALS). Genomic DNA was first examined by short-range PCR, followed by repeat-primed PCR for AAGGG, ACAGG, and AGGGC (pathogenic), AGAGG and AAGGC (possibly pathogenic), AAAGG (variable penetrance), and AAAAG, AAAGG, and AAGAG (likely non-pathogenic) repeat configurations. **[Results]** Biallelic RFC1 mutations were found in three patients with immune-mediated neuropathy, such as GBS with anti-ganglioside antibodies, MAG neuropathy, and idiopathic sensory ataxic neuropathy, one with sensory autonomic neuropathy (SAN), one with PD, and one with ALS. Sural nerve biopsy in the patient with SAN revealed subclinical Schwann cell abnormalities. **[Conclusions]** We for the first time found RFC1 mutations in treatable immune-mediated neuropathy. A possible mechanism includes the vulnerability of the nerves themselves or that of Schwann cells to autoantibodies, which was partly supported by the biopsy finding. RFC1 mutations in PD and ALS suggest their considerable involvement of the motor system.

※O-31 is the session of 65th JSN meeting / AOCN2024 program

O-32-1 HIV関連進行性多巣性白質脳症と免疫再構築症候群についての検討

○松田 準弥¹、中道 一生²、小林泰一郎³、森 紘一郎³、新井 秀雄⁴、横手 裕明⁵、鄭 瑞雄²、田中 勝²、福島 一彰²、今村 顕史²、浜口 毅⁶、阿江 竜介⁷、水澤 英洋⁸、山田 正仁⁹、高尾 昌樹¹⁰、三浦 義治¹
¹東京都立駒込病院 脳神経内科、²東京都立駒込病院感染症科、³東京都立駒込病院放射線科、⁴東京都立駒込病院病理科、⁵国立感染症研究所ウイルス第一部、⁶金沢医科大学脳神経内科学、⁷自治医科大学公衆衛生学教室、⁸国立精神・神経医療研究センター病院、⁹九段坂病院脳神経内科、¹⁰国立精神・神経医療研究センター病院臨床検査部

【目的】進行性多巣性白質脳症 (PML) の基礎疾患には、HIV感染症 (AIDS) がよく知られており、治療開始後に免疫再構築症候群 (IRIS) が起こりやすいことが知られている。またこれまでHIVを基礎疾患とした発症したPMLのうち、免疫再構築症候群を併発した症例 (HIV-PML-IRIS) の定義は確立したものがなく、今回その病態を中心に調査し、明確な診断作成案を作成することを目的とした。【方法】2012年以降日本国内PMLサーベイランスに登録されたPML (疑い) 症例および当院にて診察したPML患者のうち、基礎疾患がHIV感染症 (AIDS) の症例を解析した。【結果】HIV-PMLは55例で、平均年齢は48.3歳、男性51例、女性4例であった。糖尿病合併は5例、B型肝炎合併は2例、他栗粒結核、陈旧性心筋梗塞・帯状疱疹、ニューモシスチス肺炎・CMV感染症、高血圧、梅毒などの合併例がみられた。52例の平均CD4数は133.1/μLであった。14例で脳MRI検査上ガドリニウム増強効果があった。48例で抗レトロウイルス療法が施行され、5例でミルタピビン併用療法、4例でメフロキン併用療法が行われていた。経過中に4例が死亡した。10例がIRISを併発し、6例でステロイド治療を施行していた。【結論】HIV-PMLはここ数年で増加傾向にあり、今後のPML診療に重要な疾患である。本研究から、近年のHIV-PML-IRISの発症状況が確認された。今後明確な基準を作成し、さらにPML-IRISの診断基準へと応用したい。

O-32-3 髄膜刺激徴候と臨床所見は相関するか

○畠 星羅、永山 寛、林 俊行、木村 和美
日本医科大学付属病院 脳神経内科

【目的】髄膜刺激徴候は髄膜炎の診断に必須の診察法であるが、その方法毎の有用性の違いに関する報告は少ない。今回我々は、髄膜刺激徴候と、髄液所見や臨床症状との関連を髄膜炎症例で評価した。【方法】2012年1月から2023年6月までに当科に入院し、細菌性髄膜炎、無菌性髄膜炎と診断された症例を対象とし、後ろ向きに評価した。評価項目は年齢、性別、髄液所見発症から入院までの日数、入院時の症状として頭痛、発熱、項部硬直、Kernig徴候、Bruzinski徴候、Jolt accentuationの有無とした。【結果】対象は146例で平均年齢は40歳、男性は83例 (57%) であった。無菌性髄膜炎は128例 (88%) であった。項部硬直は62例 (42%)、Jolt accentuationは76例 (52%)、Kernig徴候は30例 (21%)、Bruzinski徴候は7例 (5%) で認められた。細菌性と無菌性に分けた比較では、項部硬直とKernig徴候は細菌群で有意に多かった (72% vs 38% p=0.01, 47% vs 18% p=0.02)。Bruzinski徴候とJolt accentuationは2群間に差を認めなかった。発熱の有無は項部硬直 (p=0.02)、Kernig徴候 (p=0.02) と関連したがBruzinski徴候とJolt accentuationは関連しなかった。項部硬直の有無で分けた比較では、項部硬直あり群で発症から入院までの日数が短かった (6日 vs 19日 p=0.03)。髄液所見 (細胞数、蛋白、糖) に差はなかった。【結論】項部硬直は髄液所見と関連性を認めなかった。細菌性と無菌性の鑑別には項部硬直やKernig徴候が有用な可能性がある。

O-32-5 佐賀県におけるGerstmann-Sträussler-Scheinker 病の自然歴に関する検討

○鈴木 耕平¹、江里口 誠²、井手 俊宏³、北本 哲之³、小池 春樹¹
¹佐賀大学医学部内科学講座 脳神経内科、²佐賀県医療センター好生館 脳神経内科、³東北大学大学院医学系研究科・病態神経学

【目的】佐賀県はGerstmann-Sträussler-Scheinker 病 (GSS) の集積地として知られている。本研究では当科でGSSと診断された症例の自然歴を検討する。【方法】2002年4月から2019年10月に当科でプリオン遺伝子変異P102Lを確認し、GSSと診断された24例 (19家系、男性12例、女性12例) を検討した。【結果】平均年齢60.6±8.9歳 (mean±SD) がGSSと診断された。佐賀市の発症率は年間3.32/100,000に相当した。同様の症状の家族歴は21例に見られたが、4例は脊髄小脳変性症と診断されていた。初発の症状は歩行障害または構音障害などの小脳失調が19例 (79%)、認知機能低下3例 (13%)、下肢感覚障害2例 (8%) だった。追跡した21例中20例 (95%) が認知症に至った。観察期間中に18名 (75%) が死亡し、生存期間の中央値は65±23か月だった。女性 (72±29か月) が男性 (62±19か月) よりも (p=0.038)、発症年齢61歳以下 (76±17か月) が62歳以上 (48±21か月) よりも (p=0.041) 生存期間に長かった。初発症状別では小脳失調型60±21か月 (14例)、下肢感覚障害型87±21か月 (3例)、認知機能低下型78か月 (1例) だった。【結論】GSSの初発症状は多様であったが、経過とともに類似した認知機能低下を呈する傾向があった。性と発症年齢は生存期間に影響する因子であることが示唆された。

O-32-2 基礎疾患不明の進行性多巣性白質脳症 (PML) 症例におけるPML発症関連要因の検討

○三浦 義治¹、中道 一生²、阿江 竜介³、高橋 健太⁴、森 紘一郎²、浜口 毅⁵、高橋 和也⁶、雪竹 基弘⁷、松田 準弥¹、横手 裕明¹、三條 伸夫¹¹、中原 仁⁹、水澤 英洋¹³、山田 正仁⁸、高尾 昌樹¹⁰
¹東京都立駒込病院 脳神経内科、²国立感染症研究所 ウイルス第一部、³自治医科大学 公衆衛生学教室、⁴国立感染症研究所 感染病理部、⁵金沢医科大学 脳神経内科学、⁶医王病院 神経内科、⁷高木病院 脳神経内科、⁸九段坂病院 脳神経内科、⁹慶応義塾大学医学部 神経内科、¹⁰国立精神・神経医療研究センター病院 臨床検査部、¹¹東京医科大学 脳神経内科、¹²駒込病院病理科、¹³国立精神・神経医療研究センター病院

【目的】進行性多巣性白質脳症は主に免疫低下者に発症する中枢神経系疾患である。ここで免疫低下をきたす疾患は基礎疾患とも呼ばれ、HIV感染症 (エイズ)、血液疾患 (血液系悪性腫瘍)、膠原病などの自己免疫疾患、臓器移植後、固形癌、原発性免疫不全症、多発性硬化症、人工透析・ネフローゼ症候群などの腎疾患、特異性CD4リンパ球減少症が知られている。また、これらの疾患に対する治療薬もPML発症に関連することが知られている。これら以外に免疫低下をきたすような状況は、糖尿病、肝硬変などの肝疾患、外傷、熱傷、低栄養、アルコール多飲や、また医療行為 (手術、放射線照射など)、高齢者や新生児、未熟児、人工呼吸器装着やカテーテル類使用中などが一般的に考えられているが、これまでははっきりとしたデータはない。本研究では上記基礎疾患、およびその治療薬以外にPML発症に関連する要因を検討した。【方法】2012年以降日本国内PMLサーベイランスに登録されたPML (疑い) 症例のうち基礎疾患不明例について解析した。【結果】基礎疾患不明は84例 (平均年齢66.2 男性39/女性45) であった。このうち糖尿病11例、肝疾患9例 (C型肝炎・肝硬変・自己免疫性肝炎・アルコール性肝炎・特異性門脈圧亢進症・肝臓病) 炎症性腸疾患3例、気管支疾患 (喘息・拡張症) 3例、脳神経筋疾患3例 (自己免疫性脳炎・脊髄炎・重症筋無力症) 3例、てんかん手術後1例であった。このうち27例では末梢血リンパ球数は1000/μL以下 (7338±240.0) であった。また、6例で末梢血CD4リンパ球数は300/μL以下 (127.0±95.4) と一過性低値を認めた。【結論】PMLの基礎疾患が不明である場合には、末梢血リンパ球数やCD4陽性細胞数に留意しつつ、特異性CD4リンパ球減少症の可能性も検討し、さらに糖尿病、肝疾患、炎症性腸疾患、気管支疾患、神経筋疾患や飲酒歴・手術歴にも注意する必要がある。PML発症関連要因の一部と考えられた。

O-32-4 COVID-19 感染後に初回脊髄MRI検査で正常所見を示す脊髄炎の臨床的特徴と機能予後

○鈴木 基弘¹、石黒 太郎¹、叶内 匡¹、三條 伸夫^{1,2}、西田陽一郎¹、横田 隆徳¹
¹東京医科大学 脳神経内科、²九段坂病院 脳神経内科

【目的/方法】COVID-19感染症に伴う神経合併症として脊髄炎が知られている。初回脊髄MRI検査で異常信号のない症例があるが、その機能予後についての報告はない。今回、我々は当院に入院した5症例における臨床的特徴、及び機能予後について検討した。【結果】平均年齢は56.6歳、全て男性で、COVID-19の症状はいずれも軽症だった。感染後平均16.4日目で脊髄炎を発症し、発症から入院までは平均21.0日であった。1例を除き上肢筋力は正常で、全ての症例で両側下肢筋力低下及び排尿障害を認めた。初回髄液検査にて細胞上昇は2例、蛋白上昇は3例、oligoclonal band陽性は2例でみられた。2回目以降の脊髄MRI検査で、3例に髄体位位に異常信号が出現した。全ての症例で下肢体性感覚誘発電位 (SEP) にて脊髄～大脳の経路で伝導障害が指摘された。また、視覚誘発電位検査により視神経障害が1例で、末梢神経伝導検査にて軸索性末梢神経障害を1例で認め、脊髄以外にも障害を併発していた。治療は、全例でステロイドが行われ、4例で免疫グロブリン療法 (IVIg) が、2例で血漿交換が追加された。また、IVIgはいずれも反復して投与された。発症10ヶ月が経過しても、3例で歩行に支持が必要で2例は歩行も困難であったが、1例は免疫治療を繰り返すことにより両下肢完全麻痺から自力歩行まで改善した。【結論】画像は異常がなくても、COVID-19感染後に両側下肢筋力低下、排尿障害がある場合は、脊髄炎を考慮する必要がある。電気生理検査や脊髄MRI検査で髄体路優位の高信号の出現が診断の一助となる。一方で、機能予後は、積極的な免疫治療に関わらず決して良好とは言えないが、繰り返す免疫治療により症状が劇的に改善する症例もあり試みる価値がある。

O-32-6 当科で経験した遺伝性プリオン病症例の検討

○平 佑貴、柚木 太淳、中野由美子、松岡 千加、小坂田陽介、河野 智仁、武本 麻美、森原 隆太、山下 徹、石浦 浩之
岡山大学病院 脳神経内科

【目的】プリオン病の代表的型であるクロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) は、急速な認知機能低下をきたす。しかし、その他のプリオン病の一部には、自律神経症状が初発症状となるものや、小脳失調が主体となり初期には認知機能低下が目立たないGerstmann-Sträussler-Scheinker 病 (GSS) 等がある。今回、我々が経験した遺伝性プリオン病について報告する。【方法】2009年～2023年の入院記録より、A大学または当院でプリオン遺伝子検査が施行された29家系30例のうち、遺伝性プリオン病と診断された6家系7例について検討した。【結果】内訳は、V180I変異の78歳と79歳と81歳の女性CJD 3例、codon178の2 bp欠失変異を持つ34歳姉と33歳弟の姉弟、P102L変異を持ち父に類症のあるGSSの58歳女性、M232R変異の38歳男性であった。V180I変異の3例は認知機能低下を主訴とし、頭部MRIで皮質にDWI高信号あり、PSDはなく比較的緩徐進行と典型的な経過であった。Codon178の2 bp欠損の姉弟は膀胱直腸障害で発症し、頭部MRIは軽度の萎縮程度であったが、神経伝導検査では一部の運動・感覚神経で振幅低下や導出不良を認め、2例とも30代で死亡した (Matsuzono, 2013)。P102L変異 GSS症例は、50代でふらつきが生じ徐々に構音障害や四肢運動失調も生じた。頭部MRIで小脳萎縮は目立たず、腱反射は低下しているものの神経伝導検査は正常。M232Rの男性は進行性の認知機能低下を呈し、頭部MRIで両側頭頂葉にDWI高信号あり、PSDは認めなかった。当科ではプリオン病家系の21%が遺伝性プリオン病で、うち50%をV180I変異が占め、本邦全体と同様の頻度であった。なお、7例中5例で髄液NSEは高値 (平均86.7 ng/mL, 9.4-176.7 ng/mL) であり、NSE高値はcodon178の2 bp欠失症例が見出される契機となった。【結論】家族歴のある自律神経異常や小脳失調で経過が早い例は、プリオン病を考慮する必要がある。髄液NSEはプリオン病診断の一助となり得る。

O-33-1 病巣・ネットワーク解析を用いた、脳卒中による書字障害の神経基盤についての検討

○伊東 毅¹、東山 雄一¹、小林絵礼奈¹、森原 啓介¹、浜田 智哉^{2,3}、浦野 雅世⁴、林 紀子⁵、宮地 洋輔⁶、木村 活生⁵、岸田 日帯⁵、土井 宏¹、上田 直久⁵、城倉 健⁶、田中 章景¹
¹横浜市立大学附属病院 神経内科学・脳卒中医学、²横浜新都市脳神経外科病院 リハビリテーションセンター、³日本福祉教育専門学校 言語聴覚療法学科、⁴東京工科大学 保健医療学部リハビリテーション学科言語聴覚学専攻、⁵横浜市立大学附属市民総合医療センター 脳神経内科、⁶横浜市立脳卒中・神経脊髄センター 脳神経内科

【目的】日本語は漢字・仮名という異なった表記システムを有しているが、局所脳損傷による読み書き障害では、漢字と仮名で障害の程度に差が生じる事が報告されている。症例報告の蓄積や、健常者脳機能画像研究から、仮名では大脳背側経路による音韻系の情報処理が、漢字では腹側経路による意味・形態系の情報処理が重要とする、二重回路モデルが提唱されている。しかし、仮名・漢字の神経基盤の違いについて、多数例での検討はこれまで行われていない。そこで我々は、多数の脳卒中症例を対象に、従来の病巣解析に加え、病巣と白質ネットワークの関係に注目したdisconnectome解析を用い、漢字と仮名字書障害の神経基盤の差異について検討を行った。【方法】2017年1月から2023年3月に入院となった初発の脳梗塞・脳出血症例(連続例)のうち、標準失語症検査を実施した202例(脳梗塞126例、脳出血76例)を対象とした。症例ごとに解剖学的標準化を行った病巣マップを作成し、健常者大規模研究から得られた白質ネットワークアトラスを用いて、病巣により障害された白質線維を描出した障害白質マップを作成した。続いて、画像統計解析ソフトを用いて、漢字・仮名字書障害スコアと有意に相関する、病巣領域・障害白質領域を検出した。【結果】病巣解析の結果、仮名字書は左島皮質・弁蓋部が有意領域として検出され、漢字書字の有意領域は検出されなかった(uncorrected, $p < 0.005$)。一方、disconnectome解析では、仮名字書障害は主に左弓状束、左上縦束といった背側経路の障害が、漢字書字障害は主に左下・中縦束、左下前頭後頭束といった腹側経路の障害が有意領域として検出された(FWE corrected, $p < 0.05$)。【結論】仮名字書障害は音韻処理を担う背側経路の障害が、漢字書字障害は形態・意味処理を担う腹側経路の障害と関連する事が明らかとなった。本結果は、書字の二重回路説の妥当性を示すものと考えられる。

O-33-3 非流暢/失文法型原発性進行性失語 (naPPA) の下位分類とその症候

○大槻 美佳¹、中川 賀嗣²、奥水 修一³、緒方 昭彦³、新保 和賢⁴、水戸 泰紀⁵、田島 康敬⁶、濱田 晋輔⁶、浦 茂久⁶、金藤 公人⁷、保前 英希⁸、赤池 瞬⁹、岩田 育子⁹、松島 理明⁹、矢口 裕章⁹、矢部 一郎⁹
¹北海道大学大学院 保健科学研究科、²北海道医療大学リハビリテーション科学部、³北海道脳神経外科記念病院脳神経内科、⁴市立札幌病院脳神経内科、⁵北松会神経内科病院脳神経内科、⁶旭川赤十字病院脳神経内科、⁷社会医療法人北斗斗病院脳神経内科、⁸帯広厚生病院脳神経内科、⁹北海道大学大学院医学研究科神経病態学分野神経内科学

【目的】原発性進行性失語(PPA)のうち、非流暢/失文法型(naPPA)を下位分類し、その症候・予後を検討。【方法】対象:naPPAと診断された患者76名(男41、女35、発症53~90歳)。方法:神経学的所見、言語評価、発語評価[発語失行(AOS)をa音の連結障害、b音のみの程度で3分類(大概2005)]a>b、a<b、a=bと吃の4群に分類、各群の発症平均年齢、脳血流SPECT、ドパミントランスポートシンチ(DAT)、予後を検討。【結果と結論】1.4脳床類型に分類。発語失行を伴わない進行性失文法型失語(PAA)7名(発症年齢平均62.7歳)、PAA+AOS12名(73.8歳)、進行性発語失行(PPAOS)42名(72.0歳)、進行性前部弁蓋部症候群(pFCM)5名(71.0歳)。発症年齢から、PAA群の背景疾患は他とは異なる可能性あり。2. PAA群では71%にシラリアを認め、5年以上フォローしえた例では、発症から3~5年以内に80%が前頭葉症候(立ち去り行動、便秘等)を呈した。3. PPAOS群は発語失行の分類で、a>b群42.9%、a<b群28.6%、a=b群21.4%、吃群7.15%で、a>b群では脳血流SPECTの低下が(右6/18、左10/18、両側2/28)、b<a群では(8/12、2/12、2/12)で、発語失行の要素の相違と血流低下の左右差が関連している可能性あり。または全例で病初期からDATで低下。3. pFCM群は、2年以上フォローしえた13名のうち、12例が2年以内に嚥下障害進行し、経口接種が困難となった。3例の病理所見では、2例TDP-43プロテインオパチ、1例ALS。2年以内に進行しなかった1例は10年後にALS発症し、MNDとの関連性が示唆された。

O-33-5 腫瘍様脱髄性病変と脳腫瘍との鑑別における methionine PET の有用性について

○池口亮太郎
東京女子医科大学大学院 脳神経内科

【目的】中枢神経性病変の鑑別において、脳腫瘍とMRIで脳腫瘍によく似た所見を呈する腫瘍様脱髄性病変(tumefactive demyelinating lesion: TDL)との鑑別にはしばしば時間を要する。脳腫瘍と非腫瘍性病変の鑑別にはmethionine-PET(M-PET)が有用であることが知られているが、脳腫瘍とTDLとの鑑別においては、その有用性は明らかでない。本研究は、TDLと脳腫瘍との鑑別におけるM-PETの有用性を明らかにすることを目的とする。【方法】本研究は後ろ向き研究である。2017年1月から2018年12月の間に、当院に入院もしくは外来受診しM-PETを施行した脳腫瘍患者、TDL患者、その他腫瘍様脱髄性病変患者を対象とした。神経腫瘍79名(75名が高悪性度)、悪性リンパ腫6名、TDL7名、その他良性疾病10名を対象とした。M-PETは全てBiograph mCT(Siemens社)で行った。M-PETで脳病変のtarget-to-normal-tissue ratio (TNR)、maximum standardized uptake values (SUVmax)を解析し、各疾患間で比較した。ロジスティック回帰分析およびROC曲線解析を行い、各項目の疾患マーカーとしての感度、特異度、AUCを算出した。【結果】神経腫瘍群のTNRがTDL群よりも有意に高かったが、高悪性度神経腫瘍群、低悪性度神経腫瘍群、TDL群間の比較では、高悪性度神経腫瘍群のTNRがTDL群および低悪性度神経腫瘍群よりも有意に高かった。ロジスティック回帰分析では、TNRが高悪性度神経腫瘍を示唆する因子として抽出された(高悪性度神経腫瘍群とTDL群間および低悪性度神経腫瘍群間)。高悪性度神経腫瘍群とTDL群間におけるTNRのAUCは0.960、感度は80%、特異度は100%であった。【結論】M-PETはTDLと高悪性度神経腫瘍との鑑別に有用である可能性が示唆された。

O-33-2 原発性進行性失語症におけるBouba-Kiki効果と、その神経基盤についての検討

○小林絵礼奈¹、東山 雄一¹、伊東 毅¹、森原 啓介¹、林 紀子²、宮地 洋輔⁶、木村 活生⁵、岸田 日帯⁵、土井 宏¹、上田 直久²、田中 章景¹
¹横浜市立大学 神経内科学・脳卒中医学、²横浜市立大学附属市民総合医療センター

【目的】Bouba-Kiki効果は無意味音と無意味図形という異種感覚情報を抽象的概念で関連付ける能力を示した現象と考えられているが、その神経基盤は明らかになっていない。一方で、意味型原発性進行性失語(svPPA)は、側頭葉前方の変性により概念知識の障害をきたすが、これは多様的な意味ネットワークの中心(hub)が側頭葉前方にあるためと理解されている。異種感覚情報を関連付けるという点で両者には共通点があることから、svPPAではBouba-Kiki効果がみられにくいのではないかと考えた。そこで、svPPAを含めた神経変性疾患患者と健常者においてBouba-Kiki効果を評価することでこの仮説の検証を試み、さらにBouba-Kiki効果の神経基盤を明らかにするために脳画像解析を行った。【方法】svPPAを含む神経変性疾患患者38例と健常者12例を対象にBouba-Kiki課題を行った。課題は既報告と同様のものを用いた。基本的な視覚障害や保続による影響を除外するために対照課題や図形模写も実施した。さらに脳MRIを用いたvoxel-based morphometry (VBM)解析を行い、Bouba-Kiki課題の成績と関連する脳萎縮領域を検索した。【結果】神経変性疾患38例中、対照課題や図形模写での失点が目立った9例を除外した神経変性疾患29例(svPPA 7例、非流暢型PPA (nfPPA) 6例、その他16例)で解析を行った。Bouba-Kiki課題は16点満点中、svPPA群10(8-12)点、nfPPA群13(13-15)点、その他14(12.5-14.5)点、健常群15(14-16)点であり、svPPA群と健常群間・その他の変性疾患群間で有意差を認めた($p < 0.001$, $p = 0.029$)。VBMの結果、Bouba-Kiki課題の失点と左側頭葉前方の萎縮との間に有意な相関を認めた。【結論】svPPA患者では健常者およびその他の神経変性疾患患者よりBouba-Kiki効果がみられにくいことが明らかになった。また、Bouba-Kiki効果の成立には左側頭葉前方が一定の役割を果たしていることが示唆された。

O-33-4 脳ドックの大量データを用いた白質病変と脂肪代謝の関連性の研究

○森 進¹、恩田 健吾²、赤座 遼³、鈴木 利昭³、池田 幹昌³、Zay Yar Myint Khin⁴、日景 潤⁵、田口 淳一⁵
¹ジョンズホプキンス大学、²東京医科歯科大学、³リポートトラスト株式会社、⁴アドバンスメディカルケア株式会社、⁵東京ミッドタウンクリニック、⁶慶応大学

目的白質病変は認知症や脳梗塞のリスクと知られ、生活習慣により影響を受けると考えられている。しかしながら、その発生メカニズム、頻度、影響因子については依然不明なことが多い。以前の研究から高血圧の影響が示されていたが、その他の因子については複雑な影響が考えられ、その解析には大量のデータが必要となっている。本研究では、大量に蓄積されている脳ドックデータを用い、AIによる白質病変体積測定を行い、脂質代謝と白質病変量について調べた。方法ミッドタウンクリニックで2015-2022年にかけて受診した14,891例のFLAIR画像をMVisionを用いて解析し、白質病変体積を求めた。各例の健診データから得た、血圧、中性脂肪、総コレステロール、LDL、内臓脂肪量およびアディポネクチン量との相関を調べた。結果LDL上昇は男女ともに50、60代において白質病変増加と有意に相関した。内臓脂肪と中性脂肪は40、50代において低値において60代では高値において、白質病変が増える傾向がみられた。LDLおよび総コレステロール値においても40代において弱いながらも低値と白質病変の相関がみられた。アディポネクチン量は、男女ともに40代では高値が白質病変の増加と相関したのに対し、60代女性では逆の相関がみられた。結論高血圧が白質病変増加につながることは、本研究でも確認された。その一方で中性脂肪、内臓脂肪、総コレステロール、LDLにおいては、40-50代で低値において白質病変が増えやすい傾向がみられた。これに伴い、アディポネクチン量も40代の高値が白質病変増加と相関がみられた。高脂血症およびアディポネクチン低値が動脈硬化症に関係していることは知られているが、脳の白質病変及び萎縮との関連は不明である。壮年期における過度の脂肪不足が脳の健康に与える影響について、今後精査する必要がある可能性が示唆された。

O-33-6 生体センサによる睡眠は脳内アミロイド蓄積量と縦断的関連を示す

○木村 成志、増田 曜章、中道 淳仁、水上 健、安高 拓弥、伊東 秀幸、松原 悦朗
大分大学医学部 神経内科学講座

【目的】これまでに地域高齢者を対象としたウェアラブル生体センサを用いた前向きコホート研究の横断的検討を行い、歩数、睡眠時間、会話時間と認知機能、睡眠時間と脳内アミロイド蓄積および脳糖代謝との関連を明らかにした。今回は、3年間のデータを用いて縦断的検討を行い、生活習慣因子とPiB-PETおよびFDG-PETの関連を明らかにする。【方法】65歳以上の軽度認知障害118例(男女=52:66、平均年齢75.7±5.8歳)を対象とした。ウェアラブル生体センサを約7日間、3カ月ごとに3年間装着し、1年ごとにPiB-PETとFDG-PETを施行した。2年目は95例、3年目は57例で生活習慣因子とPET画像データが収集された。PET画像は前頭葉、側頭葉、頂葉、楔前部、小脳皮質にROIを設定してSUVrを算出した。3年間の生活習慣因子(身体活動と睡眠)とPiB-PETおよびFDG-PETの関連を線形混合モデルで解析した。【結果】睡眠時間と脳内アミロイド蓄積量、特に前頭葉(global estimate, 0.00057; standard error, 0.00029; $p = 0.049$; frontal: estimate, 0.00065; standard error, 0.00028; $p = 0.0255$)と正の関連、睡眠効率は前頭葉のアミロイド蓄積量と負の関連(estimate, -0.02116; standard error, 0.00944; $p = 0.0267$)を示した。身体活動とPET画像との関連はなかった。【考察】地域高齢者では、脳内アミロイド蓄積により時間睡眠が長くなり、睡眠効率が低下する。従って、生体センサによる睡眠の評価は脳内アミロイド蓄積の予測法の開発に繋がる可能性がある。

O-34-1 Efgartigimod Alfa in generalized myasthenia gravis: Real-world insights from our institution

○Kiichi Yanagisawa, Tatsuhito Ishii, Ai Sugie, Takuya Saito, Kazunari Homma, Yoshiyuki Kondo, Keishiro Sato, Tsuyoshi Uchiyama, Toshihiko Ohashi
Department of Neurology, Seirei Hamamatsu General Hospital, Japan

Objective: While Efgartigimod Alfa (EFG) has shown efficacy in generalized myasthenia gravis (gMG), the optimal application of EFG in real-world settings still needs to be determined. The study aimed to identify features linked to medium-to-long-term benefit from EFG treatment. **Methods:** We conducted a retrospective analysis of gMG cases treated with EFG at our institution from January 2022 to October 2023. We defined Group A (GA) as cases that did not undergo plasmapheresis, intravenous immunoglobulin, or intravenous methylprednisolone and also achieved a reduction in prednisolone (PSL) dose following EFG administration. Group B (GB) comprised the remaining cases. We compared age, sex, subtype, PSL dose, duration of illness, and number of prior relapses at the initial EFG administration between the two groups. **Results:** We administered EFG in 16 cases, excluded 2 cases who did not complete a cycle, and analyzed 14 cases. GA and GB comprised 6 and 8 cases, respectively. GA did not exhibit significant differences compared to GB in mean age (years; 53 vs. 55; $p=0.77$), sex (female; 5 vs. 7; $p=1.0$), subtype (AChR+MG; 2 vs. 6; MuSKMG; 3 vs. 1; SNMG; 1 vs. 1; $p=0.25$), and median PSL dose (mg; 11.25 vs. 7.5; $p=0.12$). In GA, the median duration of illness (years; 2 vs. 9; $p<0.01$) and the median number of prior relapses (times; 0.5 vs. 9.5; $p=0.01$) were significantly lower than in GB. **Conclusions:** EFG showed a sustained reduction in PSL, particularly in cases with a shorter duration of illness and fewer prior relapses. EFG might play a pivotal role in facilitating earlier maintenance.

O-34-3 Diaphragmatic CMAP amplitude can be a monitoring marker for treatment in MG

○Hiroto Suehiro, Kenji Sekiguchi, Yoshikatsu Noda, Shun Matoba, Shunsuke Watanabe, Yushi Watanabe, Riki Matsumoto
Division of Neurology, Kobe University Graduate School of Medicine, Japan

[Introduction] Assessment of respiratory function is important in myasthenia gravis (MG). Respiratory muscles including diaphragm should be susceptible in MG, because they were forced to work all day long throughout the lifetime. However, there are no studies regarding objective neurophysiological biomarker indicate respiratory dysfunction and its association with disease severity in MG. We investigated whether the diaphragmatic compound muscle action potential induced by phrenic nerve stimulation (DCMAP) amplitude could be a monitoring marker for MG. **[Methods]** We analyzed consecutive patients with MG who underwent nerve conduction studies of their right diaphragm during 2013 - 2023. We evaluated (1) correlation between DCMAP amplitude and the severity of MG (MGFA classification, MG-ADL score, and QMG score), (2) differences in the DCMAP amplitude among normal control (NC), ocular MG (OMG), and generalized MG (gMG), and (3) changes in DCMAP amplitudes before and after treatment in gMG. **[Results]** There were 20 patients with OMG and 43 patients with gMG. (1) DCMAP amplitude was correlated with MGFA classification ($p<0.0001$, $rs=-0.5358$), MG-ADL score ($p<0.0050$, $rs=-0.4638$), and QMG score ($p=0.0019$, $rs=-0.4557$). (2) There were significant differences in three groups (368.0 μ V in NC, 355.5 μ V in OMG, and 210.0 μ V in gMG, $p<0.0001$, ANOVA). (3) DCMAP in gMG were increased from 194.0 μ V to 332.0 μ V after treatment ($p=0.0026$, t -test). **[Conclusion]** DCMAP amplitude can be a monitoring marker for treatment in MG.

O-35-1 Quantitative MRI and their relationship to muscle histopathology and clinical function in DMD

○Yanyu Lu¹, Liang Yin², Chang Liu¹, Qingyue Yuan¹, Yunlong Lu¹, Siwei Chen¹, Yawen Zhao¹, Meng Yu¹, Yiming Zheng¹, Lingchao Meng¹, Wei Zhang¹, Zhaoxia Wang¹, Jiangxi Xiao³, Yun Yuan¹, Zhiying Xie¹
¹Department of Neurology, Peking University First Hospital, China, ²Department of Interventional Radiology, The First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China, ³Department of Radiology, Peking University First Hospital

Objective To investigate the correlation of muscle MRI abnormalities using iterative decomposition of water and fat with echo asymmetry and least-squares estimation quantitation (IDEAL-IQ) sequence with histopathological changes and ambulatory clinical function in Duchenne muscular dystrophy (DMD), which is largely unknown. **Methods** In 18 patients with myopathies we correlated the muscle fat fraction (FF) on IDEAL-IQ MRI with the histopathological fatty infiltration of muscle biopsies. IDEAL-IQ MRI images were acquired from 133 DMD patients and 41 healthy controls to determine muscle FF of 19 individual muscles. Ambulatory function including 3 timed function tests and North Star Ambulatory Assessment (NSAA) were performed in the 133 DMD patients. The spatial distribution of fatty infiltration within 8 individual muscles were investigated. **Results** A significant positive correlation between muscle FF on MRI and histopathological fatty infiltration was found ($p=0.97$, $p<0.0001$). There was a significantly mild to moderate correlation of the 19 individual muscle FF except the sartorius and gracilis muscles with the 3 timed function tests and NSAA total scores, respectively. Thigh and calf muscles in DMD showed a distinct and inhomogeneous fatty infiltration pattern spatially. **Conclusions** Our study supports the significant relationship between muscle FF on IDEAL-IQ MRI and histopathological fatty infiltration, as well as ambulatory clinical function in DMD, which demonstrates the value of IDEAL-IQ MRI as a reliable tool for fat quantification in clinical trials.

O-34-2 Myasthenic crisis with invasive thymoma treated with ravulizumab

○Anna Suzuki¹, Akihiko Mitsutake¹, Yusuke Baba¹, Keisuke Kimura¹, Kentaro Iwasaki², Seisuke Nagase², Aeru Hayashi², Nobue K. Iwata¹
¹Department of Neurology, International University of Health and Welfare, Mita Hospital, Japan, ²Respiratory Diseases Center, International University of Health and Welfare, Mita Hospital

[Objective] This study aimed to investigate clinical features of thymoma-associated myasthenia gravis (gTAMG) with myasthenic crisis treated with ravulizumab. **[Methods]** We reviewed clinical data of two patients admitted to our hospital in 2023 who had myasthenic crisis with invasive thymoma. **[Results]** Both patients had recurrent, inoperable thymomas with pleural recurrences without prior MG diagnosis. Patient 1, a 27-year-old man with a six-year history of thymoma, and Patient 2, a 46-year-old woman with a two-year history of thymoma, presented with dyspnea, bulbar and ocular symptoms, and proximal limb weakness. Both patients showed waning on repetitive nerve stimulation test and positive anti-AChR antibodies (160 and 51 nM/L, respectively). They were diagnosed with gTAMG. Patient 1, with a forced vital capacity of 40%, required nocturnal non-invasive mechanical ventilation. Patient 2, with a 37% capacity, needed intubation under intensive care management immediately after admission. Standard therapies including plasma exchanges showed limited responses for both patients. Ravulizumab, administered on days 34 and 17, respectively, resulted in rapid improvement: Patient 1 achieved minimal manifestation with 5 mg of prednisolone (MM-5mg) in 16 days, while Patient 2 in 13 days (Patient 2 was extubated 3 days after administration). **[Conclusion]** Phase III trials of ravulizumab excluded gTAMG. Myasthenic crisis with invasive thymoma was successfully treated with ravulizumab resulting in rapid achievement of MM-5 mg. Early ravulizumab administration is an option for gTAMG.

O-34-4 Factors influencing the severity of myasthenia gravis: Comparison of studies in 2006 and 2018

○Hiroaki Yoshikawa¹, Yumi Adachi¹, Yosikazu Nakamura², Nagato Kuriyama³, Hiroyuki Murai⁴, Yoshiko Nomura⁵, Yasunari Sakai⁶, Kazuo Iwasa⁷, Yutaka Furukawa⁸, Akitaka Higashi¹, Makoto Matsui⁹, Satoshi Kuwabara¹⁰, Neuroimmunology Taskforce¹⁰
¹Kanazawa University, Japan, ²Utsunomiya City, Public Health Center, ³Shizuoka Graduate University of Public Health, ⁴International University of Health and Welfare, ⁵Yoshiko Nomura Neurological Clinic for Children, ⁶Kyushu University, ⁷Ishikawa Prefectural Nursing University, ⁸Kanazawa Medical Center, ⁹Houju Memorial Hospital, ¹⁰Chiba University

[Objective] To compare factors affecting clinical severity of myasthenia gravis (MG) using a 2006 and 2018 dataset. **[Methods]** We used nationwide epidemiological studies performed in 2006 and 2018 in Japan. Both studies were performed under the same instruction. We detected the prevalence of MG and revealed clinical pictures. We investigated clinical factors (sex, onset age, initial symptoms, acetylcholine receptor antibody, muscle specific antibody [MuSKAb], edrophonium test, repetitive nerve stimulation test [RNST], thymoma [Tm], and comorbidities) that were associated with the most severe MG Foundation of America (MGFA) clinical classification. **[Results]** The dataset of 2006 involved 866 patients and that of 2018 had 1191. In the 2006 study, higher onset age, bulbar weakness, neck and extremities weakness, dyspnea, MuSKAb (+), edrophonium test (+), and RNST (+) were significant factors associated with a severe MGFA classification. In the 2018 study, female sex, bulbar weakness, neck and extremities weakness, dyspnea, MuSKAb (+), RNST (+), and Tm (+) were significantly associated with a severe MGFA classification. On the other hand, blepharoptosis was significantly correlated with a milder MGFA classification in 2006 and 2018, and diplopia was significantly correlated with a milder MGFA classification in 2006. The overall score of MGFA classification was higher in 2018. **[Conclusions]** Bulbar weakness, neck and extremities weakness, dyspnea, and RNST (+) were shared factors related to severe MGFA classification in 2006 and 2018. Furthermore, higher onset age and edrophonium test (+) in 2006 and female sex and Tm (+) in 2018 were significant factors.

O-35-2 BMD mouse having severe-form exon deletion showed early muscle degeneration with type-IIa reduction

○Daigo Miyazaki^{1,2}, Mitsuo Sato^{1,5}, Naoko Shiba³, Takahiro Yoshizawa⁴, Akinori Nakamura^{1,6}
¹Department of Medicine (Neurology and Rheumatology), Shinshu University School of Medicine, Japan, ²Intractable Disease Care Center, Shinshu University Hospital, Japan, ³Institute for Biomedical Sciences, Shinshu University, ⁴Research Center for Supports to Advanced Science, ⁵Department of Brain Disease Research, Shinshu University School of Medicine, ⁶Department of Clinical Research, NHO Matsumoto Medical Center

[Objective] Based on the natural history of Becker muscular dystrophy (BMD) by Nakamura et al. (Ann Clin Transl Neurol, 2023), we produced BMD mice having ex45-47 del: the most frequent deletion, ex45-48 del: the second most frequent and mild phenotype, and ex45-49 del: the severer phenotype than others, in *DMD* gene, and we examined the phenotypes of these BMD mice. **[Methods]** We compared muscle strength and muscle pathology among three BMD mice, littermate wild type (WT) mice, and age-matched dystrophin-lacked *mdx* mice ($n=3$). **[Results]** In ex45-49 del. and *mdx* mice, weakness on grip strength started earlier than other exon deletions. Muscle pathology of tibialis anterior (TA) demonstrated that dystrophic changes were observed earlier in ex45-49 del. and *mdx* mice compared with other exon deletions. Further, all BMD mice showed site-specific muscle degeneration that is stronger in inner than outer of TA muscle, unlike *mdx* mice that causes diffuse muscle degeneration. Immunohistochemical fiber typing revealed type-IIa and -IIx domination in inner of TA at WT mice, and type-IIa decrement in all BMD and *mdx* mice. In addition, these type-IIa decrement started earlier in ex45-49 del. mice compared with other exon deletions. **[Conclusion]** In this study, we firstly found that muscle weakness and muscle degeneration started earlier in ex45-49 del. mice compared with other exon deletions, accompanied by type-IIa reduction at earlier stage. Type IIa fibers might be vulnerable to muscle degeneration, and the proportion of fiber-types may affect the pattern of muscle impairment in BMD.

※O-34~O-35 is the session of 65th JSN meeting / AOCN2024 program

O-35-3 A novel dysferlin-binding kinase promotes plasma membrane repair of skeletal muscle

○Naoko Nakamura¹, Naoki Suzuki¹, Hiroya Ono¹, Shin-ichiro Kanno², Rei Yamanaka³, Rumiko Izumi¹, Toshiaki Takahashi¹, Yukino Funayama¹, Saki Saitoh¹, Ryuhei Harada¹, Akiyuki Ohno¹, Shio Mitsuzawa¹, Tomomi Shijo¹, Kensuke Ikeda¹, Hitoshi Warita¹, Katsuya Miyake³, Masashi Aoki¹
¹Department of Neurology, Tohoku University Graduate School of Medicine, Japan, ²IDAC Fellow Laboratory, The Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University, ³Institute of Basic Medical Research, International University of Health and Welfare, ⁴National Hospital Organization Sendai-Nishitaga National Hospital

[Purpose] Dysferlinopathy is a progressive, recessively inherited muscular dystrophy caused by *dysferlin* mutations. One of the important functions of dysferlin protein is plasma membrane repair. We aimed to reveal function of dysferlin in detail by identifying and characterizing new binding partners of dysferlin. [Methods] We explored binding partners of dysferlin "second region", in which most of functional domains are concentrated, using affinity purification methods combined with LC/MS/MS. To evaluate plasma membrane repair capacity, we performed laser injury experiments using ex vivo flexor digitorum brevis (FDB) muscles from C57BL/6 (n=5) and Bla/J mice (n=5), stable knockout (sKO) C2C12 cells. We also examined ATP repair assay in sKO C2C12 cell. Lastly, we conducted phosphoproteomics for detecting substrate of phosphorylation in C2C12 cell. [Results] A novel kinase Y was detected as dysferlin binding protein. Kinase Y accumulated to injury site with dysferlin. sKO C2C12 cells showed impaired plasma membrane repair in both laser injury experiments and ATP repair assay. Moreover, muscle fiber overexpressing kinase Y showed improved plasma membrane repair. Kinase Y was likely to phosphorylate Annexin A1, which was reported to bind dysferlin in the process of plasma membrane repair. [Conclusions] Kinase Y promotes plasma membrane repair and possibility of promoting by phosphorylating Annexin A1. Kinase Y is enabled to treatment target of dysferlinopathy.

O-35-5 Novel TUBA4A Variant Cause Congenital Myopathy with Focal Myofibrillar Disorganization

○Yalan Wan, Wei Zhang, Yun Yuan, Jianwen Deng, Zhaoxia Wang
 Peking University First Hospital, China

Purpose Congenital myopathies are a clinical, histopathological and genetic heterogeneous group of inherited muscle disorders. Although there have been at least 33 different genetic causes, a significant percentage of congenital myopathies remain genetically unresolved. The present study aimed to report a novel autosomal dominant *TUBA4A* variant in two Chinese pedigrees. Methods A comprehensive strategy combining laser capture microdissection, proteomics and whole-exome sequencing were performed to identify the candidate genes. In addition, the available clinical data, pathological changes associated with muscle biopsies, electrophysiological examinations and thigh muscle MRIs were also reviewed and studied. A cellular model was established to assess the pathogenicity of the *TUBA4A* variant. Results We identified a recurrent novel heterozygous *de novo* c.679C>T (p.L227F) variant in the *TUBA4A*, encoding tubulin alpha-4A, in two probands with clinicopathologically diagnosed congenital myopathy. The prominent myopathological changes in both patients were muscle fibers with focal myofibrillar disorganization and vacuoles. Immunofluorescence showed ubiquitin-positive TUBA4A protein aggregates in the muscle fibers with vacuoles. Overexpression of the L227F mutant TUBA4A resulted in cytoplasmic aggregates which colocalized with ubiquitin in cellular model. Conclusion Our findings expanded the phenotypic and genetic manifestations of *TUBA4A* as well as tubulinopathies, and added a new type of congenital myopathy to be taken into consideration in the differential diagnosis.

O-36-1 脳波位相同期指数と機械学習による脳卒中後日常生活活動 (ADL) の回復評価

○河野 遼司¹、服部 憲明^{1,2}、宇野 裕³、島中めぐみ¹、矢倉 一¹、藤本 宏明¹、北城 圭一^{3,4,5}、宮井 一郎¹
¹森之宮病院 神経リハビリテーション 研究部、
²富山大学 学術研究部医学系 リハビリテーション科、
³理化学研究所 脳神経科学研究センター CBS-トヨタ連携センター、
⁴生理学研究所 システム脳科学研究領域 神経ダイナミクス研究部門、
⁵総合研究大学院大学・先端学術院・先端学術専攻・生理科学コース

[目的]我々は頻用されている10-20法により記録した脳波と、脳領域間結合性指標であるPhase Synchrony Index (PSI) を組み合わせで神経ネットワーク機能を評価し、広域の半球間PSIが脳卒中後の日常生活活動 (ADL) 指標と相関を示すことを見出した (NNR.2017.2020)。本研究の目的は、PSIがADLの回復予測に有用かを検討することである。【方法】回復期リハビリテーション (リハ) 病棟に入院した皮下病変を有する初発脳梗塞患者を対象とした。ADLの評価はFunctional Independence Measure motor scale (FIMm) を用い、回復の指標として最大可能利得に対するリハ後利得の比率 (FIMm effectiveness) を用いた。従来の知見に基づき非病変半球内の運動野を中心としたPSIを関心PSIとして設定し、入院時に計測した脳波より得られたPSI値とFIMm effectivenessとの相関をSpearmanの順位相関係数を用いて検討した。ついでROC曲線を用いてFIMm effectivenessが50%を超える患者 (回復良好群) の予測を行った。更にPSIと他の臨床指標を組み合わせ機械学習 (決定木のアンサンブル学習法であるrandom forest) による予測を試みた。【結果】対象患者は117名 (年齢67.0歳) で脳波測定は発症後31.5日、リハ期間は101.0日であった (中央値)。FIMmの利得は入院時FIMm高値群で天井効果を示し、患者全体ではPSIと有意な相関は認めなかったが、入院時FIMm70未満の群 (n = 73) ではPSI (β帯) と有意な正の相関を示し、感度58%、特異度100%で回復良好群を判別できた。全ての患者を対象にrandom forest解析を実施したところ、PSIと年齢、発症後日数の組み合わせは正解率0.75で回復良好群を判別することができた。【結論】非病変半球内PSIはADL回復予測に有効であったが、回復指標としたFIMmの天井効果という特性上、適応する患者群は限られていた。機械学習手法を導入することで、ADL回復良好群を予測することが可能であった。

O-35-4 COASY variant as a new genetic cause of riboflavin-responsive lipid storage myopathy

○Yilei Zheng^{1,2}, Tongling Liufu², Bing Wen³, Chao Zhou⁴, Lingchun Liu⁵, Xin Lu⁶, Jianwen Deng², Zhaoxia Wang², Daojun Hong¹
¹The First Affiliated Hospital of Nanchang University, China, ²Peking University First Hospital, China, ³Qilu Hospital of 456 Shandong University, ⁴Chinese Academy of Sciences, ⁵First people' hospital of yunnan province, ⁶China-Japan Friendship Hospital

Objective: More than 10 genes have been associated with hereditary lipid storage myopathy (LSM). However, some clinicopathologically confirmed LSM cases still have unknown genetic causes. Methods: Whole-exome sequencing was performed in 291 LSM patients with riboflavin responsiveness from five independent neuromuscular centers. The pathogenic impact of the *COASY* variant was investigated through cellular and *Drosophila* models. Results: We observed a homozygous *COASY* variant (c.1112A>G, p.Lys371Arg) in 13 individuals, accounting for 52% (13/25) of riboflavin-responsive LSM cases with unidentified genetic etiology from five neuromuscular centers. The mutant *COASY* protein was reduced by about 50% in the muscle of the patients, and had complete inactivation of dephospho-CoA kinase (DPCK) domain. Both cellular model with *COASY* knockdown and knock-in *Drosophila* model harbouring this homozygous variant showed lipid droplets accumulation in the cytoplasm. Riboflavin supplement could increase the level of p.Lys371Arg mutant *COASY*, decrease the storage of lipid droplets in *COASY*-knockdown cells, and alleviated the motility defect in knock-in flies. Conclusions: Our study indicates that the novel homozygous *COASY* variant causes riboflavin-responsive LSM, which broadens the clinical spectrum of *COASY*-related disorders. The distinct phenotypes of *COASY*-related disorders may be related to the variant protein stability.

O-35-6 withdrawn

O-36-2 嚥下時に食道内に陰圧を形成する嚥下法「バキューム嚥下」を獲得した症例の臨床的特徴

○國枝 賢二郎^{1,2}、岡本 圭史³、鈴木 砂織³、長沼 里恵³、吉倉 延亮¹、下畑 享良¹、藤島 一郎²
¹岐阜大学大学院医学系研究科脳神経内科学分野、
²浜松市リハビリテーション病院リハビリテーション科、
³浜松市リハビリテーション病院リハビリテーション部

【背景】我々は、嚥下時に吸気筋を用いて食道内に陰圧を形成し、食塊の咽頭通過を改善させる嚥下法を「バキューム嚥下 (Vacuum Swallowing, VS)」と命名し報告した。VSは嚥下時に吸気努力を行うことで胸腔内に強い陰圧が形成され、その結果食道内に陰圧が形成される。高解像度マノメトリ (High-resolution manometry, HRM) を用いた食道内圧検査では、嚥下時の食道内の陰圧形成と、横隔膜の収縮を反映した下部食道括約筋 (Lower esophageal sphincter, LES) 圧の上昇が特徴的である。【目的】本検討の目的は、HRMでVSが確認された症例の臨床的特徴を明らかにすることである。【方法】対象は、2015年8月から2023年9月の間に、HRMにより嚥下時に食道内の陰圧形成が確認された7例で、その臨床的特徴を検討した。【結果】平均年齢46.1±5.1歳 (男性7例)、原疾患は延髄外側症候群5例、脊髄性筋萎縮症1例、脳腫瘍 (脳幹) 1例、10段階の摂食状況のレベル (Food Intake LEVEL Scale, FILS) は8 [3-8] で、1例は経管栄養を行っていた。HRMでは嚥下時の食道内の陰圧形成と、LES圧の上昇が観察された。自然に獲得していた4例のうち2例は、嚥下造影で食塊が咽頭から食道内に一気に流入していた。指導によりVSを獲得した3例は、延髄外側症候群2例と脊髄性筋萎縮症1例で、VSにより梨状窩残留が食道内に入っていた。脳腫瘍 (脳幹) の1例は、喉頭蓋管形成術後で気管切開があった。【結論】VSを獲得した症例は、比較的若年で脳幹病変による球麻痺が多かったが、神経変性疾患や気管切開を有する症例でも獲得できる可能性がある。VSは、梨状窩残留の除去にも有効である。VSは、指導によって獲得できる新しい嚥下法となりうるが、その適応と有効性については今後の検討が必要である。

※O-35 is the session of 65th JSN meeting / AOCN2024 program

O-36-3 Long COVID headacheの臨床的特徴の検討

○秋山 久高、山野 嘉久
聖マリアンナ医科大学 脳神経内科学

【目的】Long COVID headacheの病態生理は未だに明確に解明されておらず、診断基準や治療方針も確立されていない。今回、我々はLong COVID headacheの臨床的特徴を検討した。【方法】COVID-19感染症に罹患し急性期後12週を経過するも慢性頭痛を呈し、2023年6月までに当院外来で加療中のlong COVID-19 headache13症例を対象とし臨床的特徴を診療録より後方視的に調査した。【結果】全対象の平均年齢は39.5±13.0歳で、女性は9例(69.2%)、頭痛既往ありが8例(61.5%)と多く、COVID-19感染症罹患の急性期から頭痛が持続しているのが9例(69.2%)であった。頭痛出現側は片側1例(7.7%)、両側12例(92.3%)で、頭痛性状は非拍動性のみ7例(53.8%)、拍動性のみ4例(30.8%)、非拍動性および拍動性2例(15.4%)であった。頭痛部位は頭全体5例、後頭部5例、前頭部3例、こめかみ3例、眼窩後部2例、さらに眉間部、側頭部、耳介後部が各々1例で、頭部前方として前頭部、こめかみ、眉間部をあわせて7例(53.8%)で頭部前方、後頭部、頭全体の順に多かった。また、頭痛随伴症状は視覚/聴覚/嗅覚過敏を認め、通常の体動で頭痛が増悪8例(61.5%)、日常生活支障が高度12例(92.3%)で片頭痛様の徴を呈する症例が多かった。感染症後遺症の随伴全身症状は全例で認め、倦怠感が6例と多かった。頭部CT/MRI施行は13例(100%)で有所見例はなく、脳SPECT (IMP) 施行は5例(38.5%)で有所見は4例(80.0%)であった。治療はトリプタン系、漢方、カルシウム拮抗薬、SNRI、バルプロ酸、アセトアミノフェン等が主に多数使用され治療抵抗性であった。ステロイドや抗CGRP関連抗体薬の使用も散見されたが十分な効果は得られない、または効果が持続しなかった。【結論】Long COVID headacheの臨床的特徴は、若い女性に好発、後遺症随伴全身症状を伴い頭部前方、後頭部に片頭痛様の頭痛性状をもち、各種治療薬に抵抗性を示した。

O-36-5 片頭痛の負担：日本人患者におけるTRIUMPH研究の中間ベースライン結果

○團野 大介¹、小森 美華²、植田 要³、丹治 由佳²、蔡 志銘²、
立岡 良久³、竹島多賀夫¹
¹社会医療法人寿会富永病院頭痛センター、²日本イーライリリー株式会社、
³医療法人立岡神経内科

Objectives: TRIUMPH (Preventive Treatment of migraine: oUtcome Mes for Patients in Real-world Healthcare Systems) is a global observational study which aims to evaluate the long-term effectiveness and economic outcomes of migraine treatments. The objective of this baseline analysis is to describe the burden of migraine for Japanese patients and to compare the galcanezumab (GMB) group with the other treatment classes at the time patients are initiated on preventive migraine treatment. Methods: TRIUMPH is an ongoing, prospective, multicenter, multinational, observational study. This baseline analysis includes patients enrolled from September 8, 2021 to February 9, 2023 in Japan. Demographic characteristics and patient-reported health-related outcomes are described. Results: Of the 653 Japanese patients analyzed, 316 were on traditional oral migraine preventive medications (TOMP), 264 on GMB, and 73 on other CGRP mAbs. The mean age (SD) was 41.6 (12.15) years, 85.1% were female, and had an average (SD) of 13.7 (7.50) monthly migraine headache days. The GMB group reported a numerically higher mean MIDAS summary score (30.5) versus the TOMP group (20.3) and similar to that in other CGRP mAbs group (30.4). The GMB group reported similar MSQ v2.1 domain scores as the other CGRP mAbs group and lower than the TOMP group. Conclusion: All Japanese patients presented high levels of burden of migraine. Patients initiating GMB or other CGRP mAb treatments perceived their disease as more severe, and tended to have similar levels of migraine disability, worse than those initiating TOMP.

O-37-1 Decoding HLA-specific regulation of the T cell receptor repertoire in Parkinson's disease

○Tatsuhiko Naito^{1,2,3,4}、Ricardo Vialle⁵、Kazuyoshi Ishigaki⁶、
Yukinori Okada^{3,4,7}、David Knowles^{2,8}、Towfique Raj¹
¹Icahn School of Medicine at Mount Sinai, USA, ²New York Genome Center, USA,
³Department of Statistical Genetics, Osaka University, Japan, ⁴Laboratory for Systems Genetics, RIKEN, Japan, ⁵Rush University Medical Center, ⁶Laboratory for Human Immunogenetics, RIKEN, ⁷Department of Genome Informatics, the University of Tokyo, ⁸Columbia University

[Objective] Despite the accumulating evidence supporting the involvement of adaptive immune systems in the pathogenesis of Parkinson's disease (PD), as exemplified by the risk-association of human leukocyte antigen (HLA) with PD, the T cell receptor (TCR) repertoire associated with PD has not been well characterized. This is primarily due to the high diversity of the TCR repertoire resulting from different HLA types and the lack of sufficient resources. [Methods] We performed TCR repertoire reconstruction from blood RNA-seq and HLA allele imputation from genotype data for 1,127 PD cases and 700 controls. We conducted a comprehensive association and interaction analysis between HLA alleles of all classical HLA genes and TCR gene counts to evaluate how specific HLA features influence the TCR repertoire, specifically in PD. [Results] The strongest interaction was identified at HLA-DRB1*04 and TRAV13*2*01 among TRA genes and TRBV14*01 among TRBV genes ($P = 6.42 \times 10^{-7}$ and 4.30×10^{-4} , respectively). Notably, HLA-DRB1*04, the known protective HLA allele for PD (Mov Disor 2021 and NPJ Parkinsons Dis 2021), exhibited the highest enrichment in a significant interaction with various TCR genes. Furthermore, longitudinal analysis detected TCR features that significantly changed in PD cases stratified by HLA alleles. [Conclusions] These findings present evidence supporting the role of PD risk-associated HLA alleles in shaping the TCR repertoire in a disease-specific manner. Additionally, specific TCR genes might serve as potential markers for the duration and progression of PD.

O-36-4 神経変性疾患における音声障害の臨床的検討

○橋本 里奈¹、伊藤 陽子²、坪井 丈治³、小林 孝輔³、田中 康博⁴、
西尾 直樹⁵、曾根三彦⁵、坪井 崇⁶、勝野 雅夫⁶、饗場 郁子¹
¹国立病院機構東名古屋病院脳神経内科、²国立病院機構東名古屋病院耳鼻咽喉科、
³国立病院機構東名古屋病院リハビリテーション部、
⁴愛知学院大学健康科学部健康科学科、⁵名古屋大学耳鼻咽喉科、
⁶名古屋大学神経内科

【目的】神経変性疾患における音声障害の臨床像について明らかにする。【方法】2021年6月から2023年10月の間に当院に入院した神経変性疾患患者を対象とし、症状や移動能力、認知機能、呼吸機能検査、カフビークフロー、喉頭内視鏡評価、各種音声機能検査との関連を前方視的に観察した。喉頭内視鏡所見については耳鼻咽喉科専門医2名による評価を行った。【結果】同意を得られた神経変性疾患62例(年齢72±9.4歳、男性37例、女性25例)について検討を行った。疾患内訳は進行性核上性麻痺24例、パーキンソン病17例、球脊髄性筋萎縮症6例、脊髄小脳変性症6例、筋萎縮性側索硬化症5例、多系統萎縮症4例であった。嚙声や小声、構音障害、吃音などの声に関する自覚症状を有するものは53例であった。パーキンソン症を有する症例(進行性核上性麻痺、パーキンソン病および多系統萎縮症の全例、全体の71%)では最大声量の低下を認め、すくみ足を有する症例(全体の36%)でもカフビークフローおよび最大声量の低下を認めた。嚙声および小声の有無は、それぞれ肺活量や最大声量、兵頭スコアとの有意な関連を認めなかった。MMSEやMoCA-J、FAB、RCMPなどの認知機能は肺活量と相関を認めた。進行性核上性麻痺ではパーキンソン病と比較して認知機能、肺活量、カフビークフロー、最大声量の低下を認め、カフビークフロー実施困難例を複数認めた。音声障害の自覚症状も強い傾向にあった。喉頭内視鏡では進行性核上性麻痺において仮声帯過内転を認める点が特徴的であった。【結論】神経変性疾患において音声障害を呈する頻度は高い。呼吸機能や認知機能、喉頭機能などの要因が考えられ、疾患によっては特徴的な音声障害を呈する可能性が示唆された。

O-36-6 脳死下臓器提供における脳死判定実施臓器提供施設の負担軽減へむけた取組

○川本 未知¹、尾原 信行¹、吉村 元¹、幸原 伸夫¹、瀬尾龍太郎²、
有吉 孝一²、佐々木一朗³、松下 隆史³
¹神戸市立医療センター中央市民病院 脳神経内科、
²神戸市立医療センター中央市民病院 救急部、
³神戸市立医療センター中央市民病院 臨床検査部

【目的】本邦の脳死下臓器提供は2022年現在諸外国に比してまだ少ないが、本人意思16例、家族同意77例と増加している。意識変化による脳死下臓器提供数は今後増加すると考えられ、臓器提供施設の業務負担を軽減することは重要である。脳死判定に纏わる業務軽減を目指し、体制作りを行った当院の経験を報告する。【方法】体制づくりと業務負担の見直しは臓器提供対策会議メンバー、集中治療医、脳神経内科医が中心となり実施した。【結果】初期の脳死判定は1回4時間前後要し、脳神経内科医は「脳死とされる状況」の診断から2回目の脳死判定終了までの数日間拘束された。見直しでは、potential donorが出現した時点で、業務時間内にまず神経内科当番医による神経診察、通常感度での脳波、ABRを実施し「脳死とされる状況」判定を行い、十分な質的担保を行った。法的脳死判定の判定医は脳外科、麻酔科、救急科、脳神経内科から平等に分担。脳死判定手技は完全にマニュアル化し、初めての医師も容易に実施できるようにした。脳波の疑義がに備え遠隔脳波判読体制も整えた。関係者多数が出席する臓器提供対策室会議はWEB開催とした。脳死判定実施場所は環境整備を標準化し、高感度脳波測定に要する時間を短縮した。また判定は原則平日朝9時に実施することで人手を確保しやすく超過勤務の発生も抑えられた。脳死判定は医師、検査技師、看護師が各2名、事務1名、コーディネーター1名で2時間以内に終えることが可能となり、システム化された結果、月2回の実施も通常業務としてスタッフへの負担なく実施できるようになった。【結論】体制を整えマニュアル化を徹底することで、脳死判定は神経内科医の過重労働なしに実施可能な手技と考えられた。今後は集中治療ベッドの長期占有についての対策、事務職員の負担軽減、検査技師不足の施設における対応などの検討が必要と考えられる。

O-37-2 Immunobiochemical Signature In Encephalomyelodradiculoneuropathy, EMRN

○Tatsuro Mutoh¹、Akihiro Ueda²、Yoshiki Niimi³、Hirohisa Watanabe¹、
Shota Sakai¹
¹Fujita Health University Hospital, Japan, ²Fujita Health University Okazaki Medical Center, ³University of Tokyo Hospital, Unit for Early and Exploratory Clinical Development, ⁴Faculty of Pharmacy, Hokkaido University

[Objective] Glycolipids are now known to be rapidly converted to mediators of neuroinflammation or signaling molecules that control inflammation in the central nervous system. Here we aimed to explore whether disturbed glycolipid metabolism in the nervous system is present in patients with encephalo-myelo-radiculo-neuropathy (EMRN), because EMRN cases usually exhibit anti-neutral glycolipid antibodies. [Materials and methods] We recruited 8 patients with EMRN, 6 patients with Parkinson's disease (PD), and 20 neurologically normal controls (NCC) for the determination of the active fragment of C5 complement levels. For shingolipids determination with LC-MS/MS in CSF, we recruited 8 patients with EMRN, 6 PD cases, 6 NCC. ELISA for activated C5 complement were performed in both sera and CSF. Moreover, all sera were subjected to Far-Eastern blot analyses employing neutral glycolipids as antigens. [Results and Conclusion] The data clearly showed a significant accumulation of species-specific ceramides but not other glycolipids in CSF. Furthermore, we observed anti-neutral glycolipid antibodies, especially anti-Lactosylceramide antibodies in all EMRN cases but not others, resulting in the abnormal complement activation, although the molecular basis for the occurrence to autoantibodies against neutral glycolipids remains to be elucidated currently. The present results also implicate the new therapeutic strategy for anti-ceramide and anti-complement therapies.

※O-37 is the session of 65th JSN meeting / AOCN2024 program

O-37-3 AEVs regulated by microglia show increased expression of CD9 and CD63 and improve stroke recovery○Chikage Kijima¹, Toshiki Inaba¹, Kenichiro Hira¹, Nobukazu Miyamoto¹, Kazuo Yamashiro², Takao Urabe², Yuji Ueno³, Nobutaka Hattori^{1,4}¹Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine, Japan, ²Department of Neurology, Juntendo University Urayasu Hospital, ³Department of Neurology, University of Yamanashi, ⁴Neurodegenerative Disorders Collaborative Laboratory, RIKEN Center for Brain Science

[Objective] We showed astrocyte-derived Extracellular vesicles (AEVs) improve stroke recovery by microglial inflammatory responses. We explored the functional characteristics of these AEVs. [Methods] We subjected adult rats to middle cerebral artery occlusion (MCAO). Cultured microglia and astrocytes were obtained from neonatal rats, and were subjected to oxygen-glucose deprivation (OGD). Cultured astrocytes was treated with microglia-conditioned medium (MCM) and P2Y₁ receptor antagonist (P2Y₁R-ANT). AEVs were administrated into the peri-infarct area after MCAO (day7). MicroRNA expression of EVs were analyzed. AEVs were incubated on ExoView kit microarray chips with antibodies for CD63, CD81, and CD9 to analyze tetraspanin expression. [Results] AEVs treated with P2Y₁R-ANT and MCM displayed significant improvements 56 days after MCAO in neurological deficits, in addition to increasing the expression of A2-like (protective) astrocyte and pNFH⁺ axons in the peri-infarct area (N=6-7, p<0.05). *In vitro*, astrocytes treated with P2Y₁R-ANT and MCM downregulated the expressions of A1-specific genes and altered A2-specific genes. mRNA analysis showed suppression of MAPK/NF-κB/TNF-α or IL-1β signaling (N=8, p<0.05). AEVs treated with P2Y₁R-ANT and MCM were enriched in miR-146a-5p (N=4, p<0.05), also exhibited a higher level of tetraspanin expression compared to OGD EVs, with a particularly significant increase in the expression of CD9 and CD63 (N=3, p<0.05). [Conclusions] AEVs regulated by microglial inflammatory responses contained more miR-146a-5p, and CD9 and CD63 tetraspanins.

O-37-5 Pathologic changes in NIID are linked to aberrant FUS interaction under hyperosmotic stress○Jianwen Deng¹, Hui Wang¹, Yilei Zheng^{1,2}, Daojun Hong², Yun Yuan¹, Zhaoxia Wang¹¹Peking university first hospital, China, ²The First Affiliated Hospital of Nanchang University

Objective CGG repeat expansion in NOTCH2NLC is the genetic cause of neuronal intranuclear inclusion disease (NIID). Previous studies indicated that the CGG repeats can be translated into polyglycine protein (N2CpolyG) which was toxic to neurons by forming intranuclear inclusions (IIs). This study aimed to uncover the factors governing polyG IIs formation as well as its molecular pathogenesis. **Methods** A neuronal cell model expressing N2CpolyG was established. Different stresses were applied to this cell model, including heat stress, oxidative stress and hyperosmotic stress. Immunofluorescence was performed on cells, brain and muscle tissues. Serum microRNA was analyzed in control and NIID patients. **Results** Our results revealed that under hyperosmotic stress, N2CpolyG translocated from the cytoplasm to the nucleus and formed IIs in SH-SY5Y cells, recapitulating the pathological hallmark of NIID patients. Furthermore, N2CpolyG interacted/ co-localized with an RNA-binding protein FUS in the IIs of cellular model and NIID patient tissues, thereby disrupting stress granule formation in cytoplasm under hyperosmotic stress. Consequently, dysregulated expression of microRNAs was found both in NIID patients and cellular model, which could be restored by FUS overexpression in cultured cells. **Conclusions** These findings indicate a mechanism of stress-induced pathological changes as well as neuronal damage, and a potential strategy for the treatment of NIID.

O-37-4 Unraveling molecular mechanisms of astrocyte morphology in Alzheimer's disease○Fumito Endo^{1,6}, Joselyn Soto¹, Viviana Gradinaru⁴, James Wohlschlegel³, Riki Kawaguchi³, Baljit Khakh^{1,2}¹Department of Physiology, David Geffen School of Medicine, University of California, Los Angeles, USA, ²Department of Neurobiology, David Geffen School of Medicine, University of California, Los Angeles, ³Department of Biological Chemistry, David Geffen School of Medicine, University of California, Los Angeles, ⁴Division of Biology and Biological Engineering, California Institute of Technology, ⁵Center for Neurobehavioral Genetics, Semel Institute for Neuroscience and Human Behavior, David Geffen School of Medicine, University of California, Los Angeles, ⁶Department of Neuroscience and Pathobiology, Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya University, Japan

Background: Astrocytes are morphologically complex and diverse between different brain regions. However, little is known about its molecular mechanism and relation to phenotypic changes of astrocytes in Alzheimer's disease (AD). **Methods:** We quantified morphology of astrocytes by expressing GCaMP6f and assessed astrocytic transcriptome profiles by RNA-seq to identify genes correlated with morphological complexity. We knocked down candidate genes by CRISPR-Cas9 strategies and assessed astrocyte morphology. Finally, we assessed astrocyte morphological properties by sparse labeling with Lck-GFP and by scRNA-seq in APP/PS1 mice. To investigate roles of astrocytic Gi-GPCR activation in morphological complexity, we developed PHP.eB viruses for Gi-GPCR activation within astrocytes in APP/PS1 mice. **Results:** We found that several module eigengenes were highly correlated with astrocyte morphological complexity and also comprised AD risk genes. Knocking down of candidate genes reduced astrocyte morphological complexity and resulted in cognitive deficits. We found that astrocytes displayed smaller sizes and genes related to astrocyte morphological complexity were significantly downregulated in APP/PS1 mice. We also found that astrocytic Gi-GPCR activation improved reduced astrocyte morphological complexity in APP/PS1 mice. **Conclusions:** These findings suggest convergence of molecular mechanisms controlling astrocyte morphological complexity between brain regions with those that control astrocyte morphological changes in AD, which might be partially mediated by Gi-GPCR signaling.

O-37-6 S1PR2 inhibition modulates microglial activation pathway in diabetic rats to improve cognition

○Dharmendra K. Khatri, Anika Sood

National Institute of Pharmaceutical Education and Research Hyderabad, India

Aim: In study we explore the role of Sphingosine-1-phosphate receptor 2 (S1PR2) modulation and associated molecular pathways affecting neuron glial interaction using Fingolimod and JTE013 used to assess S1PR2 inhibition affected cognition in high-fat diet (HFD) and streptozotocin-induced diabetic mice. Microglial activation and polarisation routes were examined. **Methods:** We used a chronic high-fat diet and streptozotocin mice model of type 2 diabetes to study the role of sphingolipid signalling modulation on cognitive ability. Mice were treated with fingolimod or JTE013 for 30 or 15 days, respectively. We further assessed the behavioral parameters biochemical and molecular studies like western blot, immunofluorescence, qPCR for the protein and gene expression for glial activation and pro-inflammatory and anti-inflammatory markers check. **Results:** JTE013 (10 mg/kg) upregulated psd95 and synaptophysin to promote synaptic plasticity and reduce cognitive decline and neuroinflammation. It elevated Arg-1, CD206, and YM-1 and lowered iNOS, CD16, and MHCII in the hippocampus and PFC, enhancing anti-inflammatory microglia. TIGAR, TP53-induced glycolysis and apoptosis regulator, may help anti-inflammatory microglia. However, blocking p53 could benefit TIGAR suppression. S1PR2 inhibition elevated p-Akt and TIGAR and decreased p53 in the PFC and hippocampus of type 2 diabetes rats, lowering apoptosis. **Conclusion:** In type 2 diabetic mice, inhibiting S1PR2 enhances cognitive performance and skews microglia towards anti-inflammatory phenotype, suggesting a neuroinflammation treatment.

O-38-1 Structural dynamics of A β protofibrils and action of lecanemab by high-speed atomic force microscopy

○Kenjiro Ono¹, Takahiro Nakayama², Mayumi Tsuji³, Kenichi Umeda², Tatsunori Oguchi⁵, Hiroki Konno², Moeko Shinohara¹, Yuji Kiuchi³, Noriyuki Kodera², David B. Teplow⁴
¹Department of Neurology, Kanazawa University Graduate School of Medical Sciences, Japan, ²WPI Nano Life Science Institute (WPI-NanoLSI), Kanazawa University, ³Pharmacological Research Center, Showa University, ⁴Department of Neurology, David Geffen School of Medicine at UCLA

[Objective] Amyloid- β (A β) aggregation intermediates, including oligomers and protofibrils (PFs), have attracted attention as neurotoxic aggregates in Alzheimer's disease. However, due to the complexity of the aggregation pathway, the structural dynamics of aggregation intermediates, and how drugs act on them, have not been clarified. The main purpose is the observation of A β 42 PF and its interaction with lecanemab, an anti-A β PF antibody with the positive results from Phase 3 Clarity AD. [Methods] Here we used high-speed atomic force microscopy mainly in order to observe the structural dynamics of A β 42 PF at the single-molecule level and the direct effect of lecanemab. [Results] PF was found to be a curved nodal structure with stable binding angle between individual nodes. PF was also dynamic structures that associate with other PF molecules and undergo intramolecular cleavage. Lecanemab remained stable in binding to PFs and to globular oligomers, inhibited the formation of large aggregates, and reduced cytotoxicity. [Conclusions] Our results provide direct evidence for a mechanism by which lecanemab interferes with the A β 's cytotoxicity and its aggregation process.

O-38-3 Identifying Modifiable Risk Factors and Their Joint Effect on Dementia risk in the UK Biobank

○Yi Zhang¹, Shidong Chen¹, Wei Cheng², Jintai Yu¹
¹Department of Neurology and Institute of Neurology, Huashan hospital, Fudan university, China, ²Institute of Science and Technology for Brain-Inspired Intelligence, Fudan University

Objective: To identify modifiable factors for dementia with a systematic and agnostic approach and evaluate their joint effects on dementia prevention. **Methods:** This prospective cohort study analyzed data from the UK Biobank. An exposure-wide association study was first conducted. Factors associated with dementia were further combined to generate composite scores for different domains, and joint associations with dementia were evaluated in a multivariate Cox model. The potential impact of eliminating unfavorable profiles was evaluated by the population-attributable fraction. **Results:** This study included 344,324 adults (186,720 [54.2%] female; mean [SD] age, 56 [8.04] years). Over a mean (SD) of 8.81 (2.85) years of follow-up, 4,654 participants (1.35%) developed dementia. In the exposure-wide association study, 62 (29.5%) risk factors across six domains were identified. Worse profiles of physical measures (HR [95% CI]: 1.85 [1.62-2.10]), lifestyles (1.62 [1.49-1.76]), medical history (1.52 [1.41-1.64]), socioeconomic status (1.29 [1.18-1.41]), psychosocial factors (1.18 [1.09-1.28]), and local environment (1.16 [1.07-1.26]) independently increased the risk of dementia. Through population attributable fraction modeling, we estimated that up to 46.7%-72.6% of dementia cases could be prevented, and lifestyle (16.6%), medical history (14.0%), and socioeconomic status (13.5%) were the top contributing domains. **Conclusions:** This study identified multidomain risk factors for dementia, with lifestyles, medical history, and socioeconomic status contributing to the majority of cases.

O-38-5 Clinical phenotypes and CSF phospho-tau in NOTCH2NLC-related neuronal intranuclear inclusion disease

○Masanori Kurihara¹, Renpei Sengoku¹, Satoru Morimoto¹, Akihiko Mitsutake², Hiroyuki Ishiura², Mana Higashihara¹, Aya Midori Tokumaru³, Kazutomi Kanemaru³, Yuko Saito⁴, Shigeo Murayama^{1,4}, Atsushi Iwata¹
¹Department of Neurology, Tokyo Metropolitan Institute for Geriatrics and Gerontology, Japan, ²Department of Neurology, Graduate School of Medicine, the University of Tokyo, ³Department of Diagnostic Radiology, Tokyo Metropolitan Institute for Geriatrics and Gerontology, ⁴Department of Neuropathology (Brain Bank for Aging Research), Tokyo Metropolitan Institute for Geriatrics and Gerontology

[Objective] After the identification of *NOTCH2NLC* CGG repeat expansions in neuronal intranuclear inclusion disease (NIID), patients are increasingly diagnosed especially from east-Asian countries, expanding the clinical spectrum. We have recently identified characteristic cerebrospinal fluid (CSF) profile, increased CSF phospho-tau (p-tau181) and normal amyloid-beta 42 (A β 42) in NIID. The objective was to further clarify the association between clinical phenotypes and CSF p-tau181 in *NOTCH2NLC*-related NIID. [Method] We retrospectively reviewed all patients diagnosed with NIID from 2000 to August 2023. [Results] We identified 18 patients. All were adult onset (age at onset 65.6 \pm 5.9 years old) and 72% were female. Two patients were neuropathologically confirmed at autopsy and 16 were diagnosed based on brain MRI and skin biopsy findings. Genetic analysis was available in 11 and all showed *NOTCH2NLC* CGG repeat expansions. The chief complaint was cognitive impairment in 10 (55%), gait disturbance in 4 (22%; most often due to cerebellar ataxia), paroxysmal neurological symptoms in 3 (17%), and sensory disturbance due to neuropathy in 1 (6%). CSF was available in 17. CSF p-tau181 was elevated in 14 despite normal CSF A β 42 in 12 of them. The difference in CSF p-tau181 level between cognitive-dominant and non-dominant patients was nonsignificant (76.1 [IQR 58.5-94.8] vs. 65.6 [IQR 49.6-71.1] pg/mL [cut-off 50.0]). [Conclusion] Although adult-onset NIID can present with multiple clinical phenotypes, CSF p-tau181 was elevated in both cognitive-dominant and non-dominant phenotypes.

O-38-2 tRNA-derived fragments function as tau binders, accelerating tau aggregation in Alzheimer's disease

○Ami Kobayashi¹, Lien Nguyen¹, Yanhong Zhang¹, Evgeny Deforz¹, Allison Williams², Pavel Ivanov², Anna Krichevsky¹
¹Ann Romney Center for Neurologic Diseases, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, USA, ²Division of Rheumatology, Inflammation, and Immunity, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School

[Objective] Alzheimer's disease (AD) is characterized by abnormal tau aggregation in neurons induced by chronic stress. tRNAs, recently proposed as tau-binders, are cleaved into tRNA-derived fragments (tRFs) under persistent stress. We aim to uncover the unknown role of tRFs in relation to tau in neuronal functions. [Methods] Small RNAs were isolated from human AD brains (n=18) and Tau P301S Tg mice (PS19 mice) hippocampus (n=3). CLIP coupled with smRNAseq and array were performed. Human iPS-derived neurons (hiNs), including the Tau P301S mutant model (P301S hiNs), were utilized to explore intracellular mechanisms with newly developed *in situ* imaging technology (tRF FISH). [Results] Elevated levels of specific tRFs were consistently observed in human AD brains, PS19 mice hippocampus, P301S hiNs, and stressed WT hiNs. CLIP sequencing and array data revealed the specificity of certain tRFs, including 5-Glu^{CTC}, binding to phosphorylated tau. Furthermore, FISH combined with IHC demonstrated co-localization of 5-Glu^{CTC} and tau aggregates, showing changes in their levels with chronic stress and in Tau P301S mutant models. Transfection of synthetic 5-Glu^{CTC} increased intracellular oligomeric tau. Additionally, inhibiting 5-Glu^{CTC} in P301S hiNs and stressed WT hiNs decreased oligomeric tau protein levels and intracellular tau aggregates. [Conclusion] Specific tRFs, functioning as selective and physiological tau-binders, are key regulators of tau aggregation, which can be a potential innovative target for prophylactic and therapeutic strategies against AD and other tauopathies.

O-38-4 Sleep, physical activity, sedentary behavior, and risk of incident dementia

○Shu-yi Huang¹, Yu-zhu Li², Zhang Ya-ru¹, Cheng Wei², Yu Jin-tai^{1,2}
¹Department of Neurology and Institute of Neurology, Huashan Hospital, State Key Laboratory of Medical Neurobiology and MOE Frontiers Center for Brain Science, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai, China, ²Institute of Science and Technology for Brain-Inspired Intelligence, Fudan University, Shanghai, China

Objective To investigate independent and joint associations of these three modifiable behaviors with dementia risks. **Methods** A total of 431,924 participants (median follow-up 9.0 years) without dementia were included. Multiple Cox regressions were used to estimate adjusted hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CIs). Models fitted with restricted cubic spline were conducted to test for linear and nonlinear shapes of each association. **Results** Sleep duration, leisure-time physical activity (LTPA), and screen-based sedentary behavior individually associated with dementia risks in different non-linear patterns. Sleep duration associated with dementia in a U-shape with a nadir at 7 hours/day. LTPA revealed a curvilinear relationship with dementia in diminishing tendency, while sedentary behavior revealed a J-shaped relationship. The dementia risk was 17% lower in the high LTPA group (HR [95%CI]: 0.83 [0.76-0.91]) and 22% higher in the high sedentary behavior group (1.22 [1.10-1.35]) compared to the corresponding low-level group, respectively. A combination of seven-hour/day sleep, moderate-to-high LTPA, and low-to-moderate sedentary behavior showed the lowest dementia risk (0.66 [0.56-0.78]) compared to the referent group (longer or shorter sleep/low LTPA/high sedentary behavior). Notably, each behavior was non-linearly associated with brain structures in a pattern similar to its association with dementia. **Conclusions** Our findings highlight the potential to change these three daily behaviors individually and simultaneously to reduce the risk of dementia.

O-38-6 A Natural History Study of Prion Diseases for Clinical Trials and Research

○Tadashi Tsukamoto¹, Reiko Saika¹, Masaki Takao², Nobuo Sanjo³, Hidehiro Mizusawa¹
¹Department of Neurology, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry, Japan, ²Department of Clinical Laboratory, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry, ³Department of Neurology, Tokyo Medical and Dental University

Background:JACOP (Japanese Consortium of Prion Diseases), founded in 2013, collaborates with the Prion Disease Surveillance Research Group to study prion diseases' natural history, vital for clinical trials and research. Prion diseases are rare, rapidly progressing, and diverse, making randomized trials challenging. **Methods:**Patients' and families' consent for the study is obtained alongside physician consent for surveillance. Medical Research Council (MRC) scale, which combines the Barthel Index and CDR-SB, measures natural history via monthly assessments. Data collected from various sources continues until diagnosis denial or patient demise, following the prion disease surveillance committee's results. Ethics committee approval is granted. **Results:**Initially 65 enrollees in March 2017, but enrollment exceeded 2000 by October 2023 with revised consent methods. The MRC scale revealed stark differences in the clinical course between sporadic Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) and genetic CJD V180I. **Conclusion:**JACOP's natural history studies of prion diseases provide valuable insights for clinical trials and research.

※O-38 is the session of 65th JSN meeting / AOCN2024 program

O-39-1 未治療早期パーキンソン病におけるパレイドリアは患者QOLの不良に関連する

○三森 雅広、梅原 淳、松野 博優、恩田亜沙子、中山 義貴、野本 樹里、佐藤 健朗、小松 鉄平、坂井健一郎、三村 秀毅、井口 保之
東京慈恵会医科大学 脳神経内科

【目的】進行期パーキンソン病(PD)における幻視は、認知症をはじめ様々な非運動症状や運動症状との関連性が明らかであるが、認知症を伴わない早期PD患者におけるパレイドリアの臨床的意義は確立されていない。今回パレイドリアと早期PD患者のQuality of Life (QOL)の関連性を検討した。【方法】parkinsonism精査目的に当科に入院した患者のうちPDと診断し、認知症を伴わなかった(Mini Mental State Examination \geq 26) 全例を対象とした。同入院内にノイズパレイドリア試験とParkinson's Disease Questionnaire-39 (PDQ-39)を施行し、錯視数とPDQ-39合計スコアおよび下位項目との関連性を検討した。【結果】全133例(男性85例)が対象となり、入院時年齢中央値68歳、運動症状出現から入院までの中央値1.93年であった。単回帰分析では、錯視数の増加は高齢(Spearman's $r=0.184$, $p < 0.034$)、長期罹病期間($r=0.212$, $p < 0.034$)、PDQ-39合計スコアの高位と関連した($r=0.285$, $p < 0.001$)。また年齢および罹病期間を考慮した重回帰分析においても、錯視数はPDQ-39合計スコア($p=0.02$)およびその下位尺度である日常生活動作($p=0.02$)・コミュニケーション($p < 0.005$)・認知スコア($p < 0.005$)と、有意な関連性を認めた。一方で、運動機能・情緒的健康・恥辱・社会的支援・身体的不快感の下位項目とは関連性を認めなかった。【結論】認知機能低下を伴わない早期PD患者におけるパレイドリアは、日常生活動作・コミュニケーション・認知を中心とするQOLの不良に関連しており、患者QOLの簡易的評価方法として有用と思われる。

O-39-3 Parkinson病における錯視は眼窩前頭皮質・側頭皮質・右基底核の萎縮と関連する

○小澤 正和^{1,2}、白石 朋毅^{1,2}、吉丸 大輔²、佐藤 健朗¹、恩田亜沙子^{1,2}、松野 博優^{1,2}、小松 鉄平^{1,2}、坂井健一郎、梅原 淳、三村 秀毅¹、井口 保之¹
¹東京慈恵会医科大学 内科学講座 脳神経内科、
²東京慈恵会医科大学 再生医学研究部

【目的】Parkinson病(PD)では錯視が出現し、進行とともに日常生活に支障を来すことが知られている。今回PDにおける錯視と脳萎縮との関連を検討する。【方法】2019年から2022年に当院でMRI検査とNoise Pareidolia testを行ったDe novo PD 82例(男53例、女29例、年齢 67.1 ± 11.0 歳、罹病期間 2.0 ± 2.0 年)を対象に、Free Surferを用い、皮質厚と皮質下灰白質容積を部位毎に算出した。錯視回数と各評価スコアとの関連をPearsonの積率相関係数で比較した。また、灰白質萎縮に寄与する因子を検索するために、年齢、性別、全脳容積を考慮した重回帰分析を行った。最後に、錯視回数と関連する皮質領域をsurface-based morphometry (SBM)を用いて探索し、統計的有意差をモンテカルロ法で補正後 $p < 0.01$ とした。【結果】錯視回数と年齢($r=0.305$, $p=0.005$)は正の相関を認めたが、性別、罹病期間、MMSE、全脳容積は錯視回数と有意な相関を認めなかった。皮質下灰白質容積についての重回帰分析では、錯視回数と右視床($\beta=0.23$, $P < 0.001$)、右被殻($\beta=0.26$, $P=0.006$)、右淡蒼球($\beta=0.27$, $P=0.009$)、右海馬($\beta=0.21$, $P=0.010$)の容積が有意に相関していた。SBMにおける皮質厚解析では、錯視回数と内側眼窩前頭皮質、外側眼窩前頭皮質、上側頭回、中側頭回の皮質厚減少が関連していた。【結論】De novo PDにおける錯視は眼窩前頭皮質、側頭回皮質、右視床、右被殻、右淡蒼球、右海馬の萎縮と関連する。

O-39-5 パーキンソン病患者におけるイストラデフィリン治療の服薬アドヒアランスパターン

○中西 悦朗¹、深澤 俊貴^{2,3}、篠田 克己⁴、下田 浩央¹、伊藤 智^{1,5}、浅田 真治¹、吉田 都美²、田中佐智子^{2,3}、水野佳世子^{2,3}、川上 浩司¹、高橋 良輔¹
¹京都大学大学院医学研究科 脳神経内科、
²京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系専攻 薬剤学分野、
³京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系専攻 デジタルヘルス学講座、
⁴協和キリン株式会社メディカルアフェアーズ部、
⁵協和キリン株式会社ファーマコビジランス本部

【目的】アデノシンA_{2A}受容体拮抗薬イストラデフィリン(IST)の経時的な服薬アドヒアランスパターンを同定するとともに、それらに関連する患者特性を明らかにする。【方法】本邦の病院の診断群分類包括評価(DPC)データベースを用いて、縦断的記述疫学研究を実施した。IST治療を開始した21-99歳のパーキンソン病患者を対象とした。Group-based trajectory modeling (GBTM)を用いて、proportion of days covered (アドヒアランスの評価指標)を30日間隔で経時的にモデリングし、360日間のアドヒアランスパターンが類似しているサブグループを同定した。さらに、単変量多項ロジスティック回帰により、GBTMで同定された各アドヒアランスパターンに関連するベースラインの患者特性を評価した。【結果】解析対象者は2,088人であり、年齢中央値74.0歳、女性53.8%であった。GBTMにより、アドヒアランスパターンは①高維持(56.8%)、②急速低下(25.8%)、③緩徐低下(8.5%)、④低下後回復(9.0%)の4つに分類された。①と比較して、他のグループにはアドヒアランス低下に関連する以下の特徴が認められた：②はドパミン agonist (63.8% vs. 69.4%)、モノアミン酸化酵素B (MAOB)阻害薬(26.8% vs. 31.6%)、カテコール-O-メチル基転移酵素阻害薬(31.6% vs. 37.0%)の処方割合が低く、不安/気分障害(29.9% vs. 24.6%)の有病割合が高かった；③はMAOB阻害薬(22.5% vs. 31.6%)、アマタジン(8.4% vs. 16.1%)の処方割合が低く、認知症(27.0% vs. 18.8%)の有病割合が高かった；④は不安/気分障害(34.2% vs. 24.6%)の有病割合が高かった。【結論】ISTの経時的なアドヒアランスに異質性があり、各アドヒアランスパターンの患者特性に違いがあることが明らかとなった。アドヒアランスパターンとそれらに関連する患者特性を理解することで、ISTのアドヒアランスを向上させることが可能になるとと思われる。

O-39-2 情報技術を用いたパーキンソン病の視覚認識機能の解明

○植松 高史^{1,3}、坪井 崇¹、平賀 経太¹、玉腰 大悟¹、福島 大喜¹、佐藤 茉紀¹、西田 一貴²、横田 秀夫³、勝野 雅夫¹
¹名古屋大学大学院医学系研究科 神経科学、
²名古屋大学大学院医学系研究科 先端医療開発部、
³理化学研究所 量子工学研究センター 画像情報処理研究チーム

【目的】パーキンソン病(PD)は、運動症状と非運動症状を特徴とする神経変性疾患である。PD患者ではしばしば様々な視覚障害が認められる。我々は、PDには絵画の手がかりの認識障害を介した三次元知覚の障害があるのではないかと仮説を立てた。PDでは固視時間の延長があると言われていたが、本研究において視線情報がどのように画像認識課題に関与しているかを検証した。【方法】コホート研究に参加したPD患者と健常対照者で、運動機能と認知機能を評価し、新規に作成した画像認識課題であるCube Recognition Test (CRT)を行った。CRTでは、被験者にはTobii Spectrum[®]に表示されたテキストチャッピングされた図を識別する課題を課し、その間の視線情報を収集した。視線情報はTobii Pro Lab[®]で解析した。統計解析はR 4.3.2およびPython 3.11を用いた。【結果】42名のPD患者と26名の健常者を分析対象とした。平均年齢はそれぞれ67.5歳と65.4歳であった($p=0.101$)。CRTの正答率はそれぞれ76.9%と92.3%であった($p < 0.001$)。PD群でCRTの正答率と相関したのはLine Orientation Test ($r=0.352$, $p=0.002$)、MMSE ($r=0.312$, $p=0.044$)、MoCA ($r=0.308$, $p=0.048$)であり、健常群でCRTの正答率と相関したのは1固視点あたりの時間($r=-0.361$, $p=0.018$)、固視点数($r=0.459$, $p=0.018$)であった。各群でCRTの正答率に影響の大きいパラメータを検証するためRandom Forestを行いSHAP値を求めた。1固視点あたりの時間や固視点数は2群間で重要度が異なり、また逆方向の効果であることが示唆された。交互作用項を用いた線形回帰を行うと、1固視点あたりの時間や固視点数は2群間で有意に異なった($p=0.013$, $p=0.004$)。【結論】PD患者では、絵画の手がかりによる3次元物体の認識に障害が起こり得ると考えられた。CRTの正答率に対する固視パラメータの影響は群間で異なり、固視時間の延長は代償的に働いている可能性が示唆された。

O-39-4 パーキンソン病の痛覚閾値とその特徴についての検討

○川崎 一史、逆井 佑太、藤田 宗吾、横山 立、瀬尾 和秀、伊藤 康男、山元 敏正
埼玉医科大学病院 脳神経内科

【目的】パーキンソン病(PD)の患者はしばしば痛みを訴える。その原因として中脳辺縁系ドーパミン経路や下行性疼痛抑制系の障害が生じていることで、痛みに過敏になっている可能性が指摘されている。そこで我々はPD患者の痛覚閾値を測定し、その特徴を検討した。【方法】対象は、MDSの診断基準(2015年)によりclinically probable PDと診断した12例(年齢 71.3 ± 10.5 歳; mean \pm SD)と年齢と性別を一致させた健常者群12例(年齢 64.6 ± 10.3 歳)である。痛覚閾値は、Pain Vision[®](ニプロ社)を使用し、両側の前腕内側で測定し、神経症状の左右差、年齢、性別、DAT-SPECT SBR値との関係について検討した。【結果】PD群では、男性の平均閾値は右前腕 $105.4 \mu A$ 、左 15.14 だった。女性の平均閾値は右 76.1 、左 8.60 であり、閾値はともに左で低値であったが、女性で有意に低下していた($p=0.007$)。健常者群では、男性の平均閾値は右 105.7 、左 105.7 、女性では右 92.0 、左 91.4 であり、健常者群では性別による有意差はなかった。またPD群と健常者群との間で閾値に有意差はなかった。PD群でSBRのより低下している側と、その反対側(症状優位側)の閾値は、回帰係数 2.263 となり、有意な正の相関がみられた($p=0.03$)。【結論】PD群の痛覚閾値は、女性で低下しており、健常者に比し性別の影響を受けやすいことが示唆された。痛覚閾値にPDと健常者群との比較では差はみられなかったが、SBRの低い側とその対側の痛覚閾値には、正の相関がみられた。このことから、PDではSBRがある値より低下すると、痛覚閾値が低下し始める可能性が示された。

O-39-6 GBA1 変異がパーキンソン病の脳機能ネットワークへ与える影響

○佐光 亘¹、須田 晃充¹、小川 昭利²、長田 貴宏²、鎌形 康司³、波田野 琢¹、王子 清¹、萩庭 春奈¹、吉野 浩代^{1,4}、李 元哲¹、船山 学¹、小西 清貴¹、青木 茂樹¹、服部 信夫^{1,5}
¹順天堂大学医学部 神経学講座(脳神経内科)、
²順天堂大学医学部 生理学第一講座、
³順天堂大学医学部 放射線診断学講座、
⁴順天堂大学 老人性疾患病態 治療研究センター、
⁵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

【背景】ゴーシェ病の原因遺伝子であるGlucocerebrosidase遺伝子(GBA1)変異を伴うパーキンソン病(GBA-PD)は、上記遺伝子変異陰性のパーキンソン病(WT-PD)と比較して比較的認知機能障害が強く進行が早く予後不良とされている。GBA-PDの表現型を説明しうるネットワークレベルでの変化を同定することを目的として本研究を行った。【方法】健常群、WT-PD、GBA-PDそれぞれ20、20、10名を対象として(健常群、男:女 = 8:12、平均年齢 61.2 ± 8.18 才; WT-PD、8:12、 60.8 ± 6.51 才; GBA-PD、5:5、 57.9 ± 7.40 才)、3T MRIを用いて安静時脳機能MRIを撮像し、Human Connectome Project pipelineを用いて前処理後、機能的結合性(FC)を解析した。Network-based statistics (NBS)とblock-level analysisを行い、共通して見出されたネットワーク変化を有意な所見とした。さらにグラフ理論解析も行った。【結果】健常群との比較では、WT-PD・GBA-PDの両群で小脳-感覚運動ネットワーク変化が認められる一方、GBA-PD群のみで視覚-感覚運動ネットワーク変化が見出された。またグラフ理論解析では、WT-PDでクラスタリング係数の減少と全体効率の増加が認められたが、GBA-PDでは健常群との差はなかった。【結論】小脳を含むネットワーク変化が両群に共通し、PDにおける小脳の重要性を示唆している。GBA-PDのみで皮質間ネットワーク変化を認め、認知機能障害が強いGBA-PDの臨床表現型を説明しうる。GBA-PDでは認められず、WT-PDにのみ見られる脳全体の機能分離の低下と統合度の増加は代償機転の可能性もある。

O-40-1 急性期脳梗塞初療時における体幹部を含めた造影CT検査の有用性についての検討

○木本 和希、大山 直紀、三浦 人詩、道勇 慧到、岩本 高典、松崎 丞、岡崎 知子、八木田佳樹
川崎医科大学 脳卒中医学教室

【目的】当院では新型コロナウイルス感染症の流行以来、救急搬送された急性期脳梗塞患者に対する画像診断として原則CTファーストのプロトコール（頭部単純CT、心尖部から頭頂部までのCT血管造影、体幹部造影CT）を運用している。頭頸部主幹動脈閉塞の診断に加え、臨床病型の推定やアクセスルートの評価、精査・治療を要する偶発病変の発見などしばしば有益な情報がえられる。一方で造影剤による副作用や被曝リスクにさらされる負の側面もある。本研究では頭頸部主幹動脈閉塞性病変以外に治療方針に影響するCT異常所見、およびその割合について調査した。また造影剤使用後の急性腎障害やアレルギー症状の出現率についても検討した。【方法】2020年4月から2023年9月に当院へ入院した急性期脳梗塞（一過性脳虚血発作（TIA）患者1167例のうち、初療時にCTファーストのプロトコールを運用した130例の画像所見を後方視的に検討した。【結果】男性は62.3%、平均年齢は75.5歳であった。TOAST分類に準じた病型別の割合は心原性脳塞栓症 61例（47%）、アテローム血栓性脳梗塞 21例（16%）、小血管閉塞 9例（7%）、ラクナ梗塞およびびくろ腫瘍）、その他の原因 13例（10%）、原因不明の脳梗塞 20例（15%）、TIA 6例（5%）であった。急性期脳梗塞の治療方針に影響を与えられた所見は29例（22.3%）あり、頭頸部動脈の閉塞性病変以外に塞栓物が指摘された 8例（6.2%）、体幹部に悪性腫瘍を認めた 17例（13.1%）、アクセスルートの異常所見 10例（7.7%：動脈瘤 6例、動脈閉塞 4例）であった。造影剤使用後に急性腎障害を認めた症例は3例（2.3%）あったが、造影剤に対するアレルギー症状が出現した症例はなかった。【結論】初療時に体幹部を含めた造影CTを施行することは治療方針に影響する様々な情報をえられ有用である。ただし、えられる情報量が多いため、超急性期再灌流療法を実施する前に画像所見を十分に確認する必要がある。

O-40-3 腸内細菌のエンテロタイプによる分類と脳梗塞患者の特徴についての検討

○緒方 利安^{1,2}、川添 美紀³、坪井 義夫²、有馬 久富³
¹福岡赤十字病院 脳神経内科、²福岡大学病院脳神経内科、³福岡大学衛生・公衆衛生学

【目的】Bacteroides属やPrevotella属に着目して患者の腸内細菌を3つのタイプに分類するエンテロタイプというカテゴリ化が報告されている（Yamashita T: J Atheroscler Thromb 2017）。今回我々は脳梗塞患者の腸内細菌叢の解析から、患者のエンテロタイプに分類し、動脈硬化リスクファクター、脳梗塞の病型や重症度などとの関連性を検討した。【方法】2020年10月から2021年12月までに、当院脳神経内科に急性期脳梗塞の診断で入院し、便検体より腸内細菌を調べ得た100例（年齢73.4±11.3歳、男性62人、女性38人）が対象。便検体を得る際は、すべての症例で患者もしくはその家族から同意を得た。脳梗塞患者については、年齢、性別、動脈硬化リスク、脳梗塞の病型やその既往、入院時神経学的重症度や予後についてカルテよりその情報を取得した。対象者の便検体の解析は生体技術に依頼し、次世代シーケンサーを用い、各検体より抽出した16SrRNA遺伝子（V3-V4領域）の系統解析を行い、腸内の各細菌属種を定量的に測定した。そして各細菌の腸内細菌叢における個数を抽出した。既報のごとくBacteroides属が全体の30%以上の症例をタイプI、Prevotella属が15%以上をタイプII、それ以外をタイプIIIと分類した。各種脳梗塞患者の背景因子や重症度、頸動脈エコー所見などが、エンテロタイプごとに違いがあるかについて統計学的検討を行った。【結果】タイプIは33例、タイプIIは10例、タイプIIIが57例で重複はなかった。タイプI、IIはタイプIIIと比較して脂質異常症の割合が低く（I vs II vs III: 36% vs 20% vs 58%、P=0.028）、入院時NIHSSスコアが低く（I vs I vs 4（中央値）、P=0.025）、退院時modified Rankin Scaleが低い傾向（I vs I vs 2（中央値）、P=0.094）があった。【結論】脳梗塞患者においては、エンテロタイプは患者の重症度に関連している可能性がある。

O-40-5 婦人科良性疾患合併若年性脳卒中の臨床的特徴

○岡崎 知子、大山 直紀、三浦 人詩、道勇 慧到、木本 和希、宮里 紗季、岩本 高典、松崎 丞、八木田佳樹
川崎医科大学 脳卒中医学

【目的】近年、婦人科良性疾患（子宮筋腫・子宮腺筋症・子宮内膜症）と動脈硬化性疾患の関連が報告されている。しかし若年性脳卒中における婦人科良性疾患合併率やその臨床的特徴については十分に検討されていない。【方法】2015年1月1日から2022年12月31日までに当科に入院した55歳以下の急性期脳卒中患者を後ろ向きに検討した。患者背景因子、入院検査データは診療録より抽出し、脳梗塞病型はTOAST分類に従った。脳卒中病型、脳卒中危険因子合併率、入院時血液データ、発症2年後までの機能予後などを性差で比較した。女性においては婦人科疾患合併について、子宮内膜症・子宮腺筋症合併群（EA群）、それらの合併がない子宮筋腫合併群（F群）、3疾患の合併なし群（N群）に分類し比較した。【結果】対象期間中の脳卒中患者は2812例であり、そのうち55歳以下急性期脳卒中患者は287例（10.2%）で女性89例であった。高血圧と脂質異常症の合併、喫煙、飲酒は男性で多く、貧血（10.1% vs 27.0%、P<0.01）とDダイマー高値（ $\geq 1.0\mu\text{g/ml}$ ）（13.6% vs 29.2%、P<0.01）は女性で多かった。脳梗塞病型では、原因が確定されない脳梗塞が女性で有意に多く（19.2% vs 40.4%）、入院時・退院時NIHSS、発症2年後までのmRSに性差はなかった。女性ではEA群12例、F群19例、N群58例と34.8%の症例で婦人科良性疾患が合併していた。スタチン服用歴のない症例での入院時LDL値がF群で140.1±46.5mg/dlと他の2群（EA群129.3±25.1mg/dl、N群127.4±45.8mg/dl）よりも高値であったが、有意差はなかった。脳卒中病型には群間差を認めなかった。【結論】若年性脳卒中患者の34.8%に婦人科良性疾患が合併しており、男性に比し原因が確定されない脳梗塞が多かった。今回の検討からは若年女性の脳卒中発症と婦人科良性疾患との関連を示すことはできなかった。

O-40-2 椎骨・脳底動脈系動脈解離に対するSWIの有用性

○中山 義貴、小松 鉄平、松野 博優、三村 秀毅、野本 樹里、三森 雅広、佐藤 健朗、恩田亜沙子、坂井健一郎、梅原 淳、井口 保之
東京慈恵会医科大学 内科学講座 脳神経内科

【背景・目的】脳動脈解離では解離血管のintramural hematomaを示すT1-Sampling Perfection with Application optimized Contrast using different flip angle Evolution (T1-SPACE) での高信号が有用である。T1-SPACEと比較しSWIにおけるintramural hematoma signの有用性を検討した。【対象・方法】2016年4月から2023年9月までにspontaneous cervicoccephalic arterial dissections study Japanの診断基準を満たした椎骨・脳底動脈系の動脈解離の症例を対象とした。発症28日以内にSWIとT1-SPACEを同時に撮像していない症例は除外した。SWIにおけるintramural hematoma signは①動脈壁に接している偏心円もしくは同心円状の低信号域 ②SWIでの低信号域に一致したphase mapでの高信号域 ③頭部CTで石灰化を示す低吸収域がないと定義した。【結果】61例（男性44例、年齢中央値48歳、入院時NIHSS中央値0）を対象とした。SWIによるintramural hematomaの検出は52例（85%）、T1-SPACEは56例（92%）であった。SWIとT1-SPACEの両方でintramural hematomaを検出した群（Group A）は48例（79%）、SWIのみ群（Group B）は4例（7%）、T1-SPACEのみ群（Group C）は8例（13%）と一致度は低かった（ $\kappa=0.042$ 、 $p=0.730$ ）。発症からMRI検査までの日数はGroup間で差がなかった（5日 vs 3日 vs 5日、 $p=0.331$ ）。【結論】SWIとT1-SPACEのintramural hematomaの検出に一定の傾向はなく、解離を診断する際は両sequenceを評価することが肝要である。

O-40-4 Ghost Infarct Coreを呈する患者の特徴

○山本 伸昭、黒田 一駿、和泉 唯信
徳島大学病院 脳神経内科

【背景】近年、機械的血栓回収術は脳主幹動脈閉塞患者において標準の治療となっている。術前に虚血コアとペナブラ領域を評価して、治療適応を決定するが、近年CT perfusion (CTP)が行われる機会が増えている。CTPで評価した際に虚血コアと判定された領域が有効な再開通が得られた術後のMRIで虚血巣が縮小、消失した患者（Ghost Infarct Core）が散見される。【対象・方法】2022年4月から2023年10月の間にCTP（iSchema View RAPID®）で術前評価され、機械的血栓回収術が行われた患者で、有効再開通が得られた46例。術前のCTPと術後のDWIを比較してCTPでのIschemic coreよりDWIでのCoreが小さくなったGhost Infarct Coreがあった患者（Group G）、術前CTPのIschemic coreと術後DWIでのIschemic coreの解離無し、もしくは術後のIschemic coreが大きくなっていった症患者（Group NG）に分類し、Group Gの因子を検討した。【結果】Group Gは12例（24.0%）であった。3か月後のmRSに差はなく、Onset to Reperfusion time（123 vs 5.313分、 $p=0.021$ ）、Penumbra territoryを意味するTMAX>6s Volumeに有意差がみられた（215 vs 125mL、 $p=0.018$ ）。また、Collateral statusを示すHypoperfusion indexや近位部閉塞（内頸動脈）には差がみられなかった。【考察】早期再開通が得られた場合にはCTPでIschemic coreと判断された領域もReversibleである可能性があると考えられた。またCTPでのIschemic coreやPenumbra territoryは、CBFやTMAXをパラメーターとしており、DWIとは異なることも一因と考えられる。

O-40-6 原発性脳室内出血の臨床的特徴と転帰

○新垣 慶人^{1,2}、三輪 佳織¹、塩澤 真之¹、小川 敦史^{1,2}、犬塚 諒子^{1,2}、碓井 遼^{1,2}、鴨川 徳彦¹、片岡 大治¹、豊田 一則¹、猪原 匡史²、古賀 政利¹
¹国立循環器病研究センター 脳血管内科、²国立循環器病研究センター 脳神経内科、³国立循環器病研究センター 脳神経外科

【目的】原発性脳室内出血（PIVH）は出血源不明の脳室内出血（IVH）を指すが、成人発症は稀で、病態は明らかでない。本研究はPIVHの臨床的特徴を検討した。【方法】2010年12月～2022年12月に脳出血で入院し、単施設前向きデータベースに登録した連続症例から抽出されたPIVHを対象とした。PIVHと脳実質内出血（非PIVH）の臨床情報を比較した。年齢、性別、単変量解析で $p<0.10$ の項目で調整し、ロジスティック回帰分析でPIVHの関連因子を評価した。脳室内血腫の評価のため、IVHスコアで分類した。PIVHの転帰不良（退院時mRS4-6、発症前mRS4/5は退院時mRS $\geq 5/6$ ）の関連因子を評価した。【結果】脳出血2,310例（71±13歳、女性1,000例）のうち、非IVHは2,285例（98.9%）、IVHは25例であり、IVHはPIVH 23例（1.0%）と続発性IVH 2例（もやもや病1例、海綿状血管腫1例）に分類された。PIVHは非IVHと比し、年齢、女性、高血圧、脂質異常症、喫煙歴、飲酒歴に差はなく（各 $p>0.05$ ）、糖尿病（PIVH 34.8% vs 非PIVH 16.2%、 $p=0.017$ ）、心房細動（34.8% vs 12.5%、 $p=0.001$ ）、発症前抗血栓薬内服（65.2% vs 27.4%、 $p<0.001$ ）が多かった。収縮期血圧は差がなく、拡張期血圧 [中央値91 [75-103] vs 99 [84-112]、 $p=0.048$] は低かった。来院時NIHSS [4 [0-11] vs 13 [5-23]、 $p<0.001$] は低く、退院時mRSはいずれも中央値4と差はなかった。抗血栓薬の内服は、抗血小板薬5例、抗凝固薬9例、抗血小板薬と抗凝固薬併用1例であった。IVHスコアは [6-14] で、保存的加療91.3%、脳室ドレーナージ8.7%であった。発症前抗血栓薬がPIVHの独立した関連因子であった（調整オッズ比3.44、95%信頼区間1.21-9.80）。PIVHにおける機能転帰不良には、来院時NIHSS（転帰良好1 [0-4] vs 転帰不良10 [5-20]、 $p=0.007$ ）とIVHスコア [6 [6-9] vs 14 [9-27]、 $p=0.024$] が関連した。【結論】PIVHは脳出血例の1.0%に認め、発症前抗血栓薬内服が独立して関連した。転帰不良には来院時神経学的重症度と脳室内血腫量の関連が示唆された。

O-41-1 The pathology of MCAM-positive TH17/Tc17 cells in neuromyelitis optica spectrum disorder lesions

○Fumihiro Yanagimura^{1,5}, Akihiro Nakajima¹, Etsuji Saji¹, Takashi Nakajima², Hiroshi Shimizu², Yasuko Toyoshima^{2,8}, Akiyoshi Kakita², Hitoshi Takahashi^{6,7}, Masatoyo Nishizawa^{4,7}, Osamu Onodera¹, Izumi Kawachi^{1,3}

¹Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University, Japan, ²Department of Pathology, Brain Research Institute, Niigata University, ³Comprehensive Medical Education Center, Niigata University School of Medicine, ⁴Niigata University of Health and Welfare, ⁵Department of Neurology, NHO Niigata National Hospital, Japan, ⁶Niigata Neurosurgical Hospital, ⁷Brain Research Institute, Niigata University, ⁸Agano Hospital

Background: Neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) is an autoimmune disease of central nervous system characterized by the autoantibody against water channel aquaporin-4 (AQP4), severe optic neuritis, and longitudinally extensive transverse myelitis. In NMOSD, AQP4-specific interleukin-17-producing helper T (T_H17) cells increase in the peripheral blood and can support autoantibody secretion. However, the presence of T_H17 cells in NMOSD lesions remains unknown. **Objective:** To elucidate the dynamics of T_H17 cells in NMOSD lesions. **Methods:** We investigated the autopsy specimens of 10 cases with NMOSD and 9 cases with control diseases by immunohistochemical studies (AQP4, activated complement C9neo, CD3, CD4, CD8, melanoma cell adhesion molecule (MCAM)). MCAM are highly expressed on T_H17 cells and interleukin-17-producing cytotoxic T (Tc17) cells. The lesions were classified into initial lesions (IL), early active lesions (EA), late active lesions (LA) and inactive lesions (IA). **Results:** Neutrophils, eosinophils, macrophages, CD3⁺ T cells, CD4⁺ T cells, CD8⁺ T cells and MCAM⁺ cells infiltrated into IL/EA of NMOSD. The frequency of MCAM⁺ T cells (IL/EA 73%, LA 15.4%, IA 0.2%, P<0.0001) and MCAM⁺ CD4⁺ T_H17 cells (IL/EA 14.1%, LA 0.59%, IA 0.0%, P<0.0001) were significantly high in IL/EA. The frequency of MCAM⁺ CD8⁺ T_H17 cells (IL/EA 2.8%, LA 0.49%, IA 0.53%, P=0.6485) were quite low. **Conclusions:** MCAM⁺ T_H17 cells might contribute to early lesion formation in NMOSD.

O-41-3 Different activation pattern of late complement pathway in the CSF between MOGAD and AQP4+NMOSD

○Kimihiko Kaneko¹, Hiroshi Kuroda^{1,2,3}, Yuki Matsumoto^{1,2,4}, Naohiro Sakamoto¹, Shu Umezawa¹, Naoki Yamamoto¹, Naoya Yamazaki¹, Chihiro Namatame¹, Hirohiko Ono¹, Yoshiki Takai¹, Toshiyuki Takahashi^{1,5}, Juichi Fujimori⁶, Ichiro Nakashima⁶, Yasuo Harigaya⁷, Kazuo Fujihara^{2,5}, Tatsuro Misu¹, Masashi Aoki¹

¹Department of Neurology, Tohoku University Graduate School of Medicine, Japan, ²Southern TOHOKU Research Institute for Neuroscience Southern TOHOKU General Hospital, ³Department of Multiple Sclerosis Therapeutics, Fukushima Medical University, ⁴Department of Neurology, NHO Miyagi National Hospital, ⁵Department of Neurology, NHO Yonezawa National Hospital, ⁶Department of Neurology, Tohoku Medical and Pharmaceutical University, ⁷Department of Neurology, Japanese Redcross Maebashi Hospital

Background: Aquaporin-4 IgG-positive neuromyelitis optica spectrum disorder (AQP4-IgG+NMOSD) and myelin oligodendrocyte glycoprotein IgG-associated disease (MOGAD) are inflammatory CNS disease whose clinical symptoms overlap and main autoantibodies belong to IgG1 subclass. Although AQP4-IgG+NMOSD is known as a complement-dependent disease, the role of complement in MOGAD is unclear. **Methods:** We measured levels of C3a, C4a, C5a, and C5b-9 in the cerebrospinal fluid (CSF) from patients with MOGAD, AQP4-IgG+NMOSD, multiple sclerosis (MS), and non-inflammatory neurologic disease (NIND). **Results:** A total of 32 patients including MOGAD (n=13), AQP4-IgG+NMOSD (n=12), MS (n=5), and NIND (n=2) were enrolled. CSF from MOGAD and AQP4-IgG+NMOSD were obtained during acute phase; intervals from onset to sampling were not different. C3a, C4a, C5a levels were not different between MOGAD and AQP4-IgG+NMOSD. However, C5b-9 levels were significantly higher in AQP4-IgG+NMOSD compared to MOGAD. To assess the late complement pathway progression, we evaluated C5b-9/C5a ratios; those were higher in AQP4-IgG+NMOSD compared to MOGAD. A fraction of patients with MOGAD showed mild elevation of C5b-9; those with severer attack (EDSS worsening>3.0) showed higher values of C5b-9 compared to those with milder attack (EDSS≤3.0). **Conclusions:** Late complement pathway progression is mild in the majority of MOGAD compared to AQP4-IgG+NMOSD.

O-41-5 Linking Infections, Mitochondrial Dysfunction, and Neuroinflammation

○Davide Cossu^{1,2}, Yuji Tomizawa¹, Leonardo A. Sechi², Nobutaka Hattori¹

¹Juntendo University, Japan, ²Sassari University, Italy

Purpose: This study aims to elucidate the intricate relationship between mitochondrial dysfunction, infections, and neuroinflammation within the context of autoimmune demyelinating diseases. **Methods:** Patients diagnosed with Multiple Sclerosis (MS) (N=40), NMOSD (N=20), and Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disease (MOGAD) (N=20) were screened for the presence of antibodies against pathogenic epitopes of Epstein-Barr Virus (EBV) and the endogenous retrovirus HERV-W. Additionally, we investigated the impact of these peptides in mouse models with mitochondrial deficiencies, in comparison to control mice, both before and after active experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) induction. **Results:** Our findings revealed a significant presence of antibodies against EBV in patients with MS and MOGAD when compared to healthy individuals. Notably, we observed a robust correlation between EBV and HERV-W peptides. Furthermore, when we immunize mice with EBV peptides in complete Freund's adjuvant, we observed symptoms resembling EAE, but only in *PARK2* (N=10) and *LRRK2* (N=10) knockout mice, not in the placebo controls (N=20). **Conclusions:** These results support the involvement of EBV in the pathogenesis of MS and potentially MOGAD, suggesting its role in the reactivation of HERV-W. It appears that the retrovirus HERV-W may not be a primary cause of MS but could contribute to disease progression. Importantly, the presence of mitochondrial dysfunction appears to render individuals more susceptible to infections and exacerbates the levels of neuroinflammation.

O-41-2 Cerebrospinal fluid contactin-1 levels in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders

○Takayuki Fujii, Yuka Inoue, Mitsuru Watanabe, Katsuhisa Masaki, Noriko Isobe

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

[Objective] Contactin-1 (CNTN1) is an axonal protein that anchors paranodal myelin and is involved in myelin formation. Recent studies showed the reduced cerebrospinal fluid (CSF) CNTN1 levels in patients with relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS), reflecting axonal dysfunction. In this study, we aimed to clarify whether the CSF CNTN1 levels in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) also decrease. **[Methods]** We enrolled 29 NMOSD patients with anti-aquaporin 4 autoantibodies and 26 RRMS patients who underwent CSF collection and brain and spinal cord (SC) MRI scans during relapse. We also collected their clinical data and measured CSF CNTN1 levels by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **[Results]** NMOSD patients were older at disease onset and CSF sampling and demonstrated higher Kurtzke's expanded disability status scale (EDSS) scores and CSF protein concentrations than the RRMS patients with statistical significance. The CSF CNTN1 levels were significantly lower in the NMOSD patients than in the RRMS patients (mean ± standard error (SE), ng/ml; 33.1 ± 1.8 vs 46.7 ± 1.9, respectively, *p* < 0.0001), even after adjusted for age and EDSS scores. Moreover, CSF CNTN1 levels tended to be lower in the NMOSD patients with SC lesions than in the NMOSD patients without SC lesions (mean ± SE, ng/ml; 30.9 ± 2.1 vs 37.9 ± 3.1, respectively, *p* = 0.0942). **[Conclusions]** NMOSD patients showed reduced CSF CNTN1 levels. CSF CNTN1 levels may be a potential biomarker for axonal dysfunction in NMOSD.

O-41-4 Exosome connexin 43-truncated isoforms, 29k and 11k, respectively relate to mitigation of MS and NMO

○Jun-ichi Kira^{1,2,3}, Guzailiayi Maimaitijiang², Ayako Sakoda^{1,2}, Mitsuru Watanabe¹, Satoshi Nagata¹, Ezgi Ozdemir¹, Katsuhisa Masaki¹, Ryo Yamasaki¹, Noriko Isobe¹, Xu Zhang², Tomohiro Imamura^{2,5}, Yuri Nakamura^{2,5}

¹Department of Neurology, Brain and Nerve Center, Fukuoka Central Hospital, International University of Health and Welfare, Japan, ²Translational Neuroscience Research Center, Graduate School of Medicine, International University of Health and Welfare, Japan, ³School of Pharmacy at Fukuoka, International University of Health and Welfare, Japan, ⁴Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

Aim: Astroglia connexin (Cx) 43 is lost in acute multiple sclerosis (MS) and neuromyelitis optica (NMO) lesions. *GJA1* coding Cx43 (43k) produces truncated isoforms upon stress, which lose channel function but act on nuclear transcription. We aimed to clarify relation of these isoforms in blood exosomes (Ex) to neuroinflammation. **Methods:** Serum Ex extracted from 48 MS [34 relapsing remitting (RR), 14 secondary progressive (SP)], 35 NMO (aquaporin-4-IgG⁺ in 27), 20 other inflammatory neurologic diseases (OIND), and 17 healthy controls (HC) were used for quantitative western blots for CD63 (Ex marker) and Cx43, and single molecule array for neurofilament L (NFL) and glial fibrillary acidic protein (GFAP). **Results:** Ex29k was higher in MS than NMO, OIND, and HC, and higher in NMO than OIND and HC (*p*<0.01). 11k was lower in NMO at relapse than HC. In MS, 29k was highest in SP (SP>remission>relapse>HC, *p*<0.001). In HC and OIND, 43k showed a positive correlation with Ex-GFAP (*r*=0.56 and 0.71, *p*<0.05) but this correlation was lost in MS and NMO. 43k showed a positive correlation with Ex-NFL in SPMS (*r*=0.69, *p*<0.05), suggesting association with axonal damage. 29k and 11k respectively showed a negative correlation with Ex-NFL in RRMS in remission and NMO at relapse (*r*=-0.62 and -0.63, *p*<0.05), suggesting protective roles. In NMO, 29k/11k ratio had a positive correlation with EDSS scores at relapse (*r*=0.66, *p*<0.05), supporting a protective role of 11k. **Conclusion:** Among Cx43-truncated isoforms in Ex, 11k that decreases at NMO relapse and 29k that increases in MS relate to neuroprotection.

O-41-6 Infliximab in Neurosarcoidosis: A Systematic Review and Meta-analysis

○Siwakorn Chaianarm¹, Piraya Satiraphan¹, Natnasak Apiraksattayakul², Jiraporn Jitprapaikulsan^{2,3}, Weerapat Owattanapanich⁴, Tarinee Rungrijajitranon⁴, Witsarut Nanthasi⁵

¹Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Thailand, ²Siriraj Neuroimmunology Center, Division of Neurology, Department of Medicine, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, ³Division of Neurology, Department of Medicine, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, ⁴Division of Hematology, Department of Medicine, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University

Objective: This review aimed to evaluate the clinical outcomes and relapse rates in neurosarcoidosis patients administered infliximab. **Methods:** A systematic review was conducted using the MEDLINE, EMBASE, SCOPUS, and Cochrane Library databases. The search included studies from their inception to March 2023. We included case-series studies with at least 10 neurosarcoidosis patients undergoing any treatment type. Studies were also required to report at least one of the following outcomes: response rate, overall survival rate, or relapse rate. A random-effects model facilitated the analysis of proportional treatment outcomes. **Results:** Seven studies comprising 237 patients with neurosarcoidosis were included in the analysis. Of these patients, 184 (77.6%) received treatment with infliximab. The pooled proportion of patients showing clinical improvement after infliximab treatment was 0.74 (95% CI 0.64-0.84, *I*² = 49.73%). Relapse rates, derived from four studies, stood at 0.38 (95% CI 0.22-0.55, *I*² = 56.92%). Most studies reported successful tapering or cessation of corticosteroid dosage in patients receiving infliximab. Adverse effects were reported in 52 (29.4%) patients, of which 39 out of 54 events (72.2%) were linked to infections. **Conclusions:** Infliximab demonstrated potential improvement in clinical outcomes for patients with refractory neurosarcoidosis and showed potential for reducing the dosage of concurrent corticosteroids. However, a degree of relapse was observed, with infections being the primary concern for adverse events.

※O-41 is the session of 65th JSN meeting / AOCN2024 program

O-42-1 てんかん発作時/発作間欠期ASL subtraction解析 (SIACOM) による発作焦点の推定

○佐藤 達哉¹、片桐 匡弘²、鳥越 光義³、井上 智之¹、久保 智司¹、佐藤 恒太¹、姫野 隆洋¹、寺澤 由佳¹
¹脳神経センター大田記念病院 脳神経内科、²脳神経センター大田記念病院 脳神経外科、³脳神経センター大田記念病院 放射線課

【目的】てんかん発作焦点推定のための画像検査として、血流に関連した画像にictal SPECTがあるが救急現場における利用は現実的でない。近年Arterial spin labeling (ASL) 法を利用しててんかん発作を診断する試みが報告されているが、神経救急現場において多用される1.5T MRIでは3T MRIと比べペラベリング効果の持続が短く得られる画像の質は下がりやすい。てんかんの診断及び発作焦点の推定に関して、1.5T MRIで発作時ASL画像から発作間欠期ASL画像を差し引いて血流上昇域を解析するsubtraction of ictal-interictal ASL images co-registered to MRI (SIACOM) の有用性を検討することを目的とした。【方法】対象は2019年4月～2023年10月の間に1.5T MRIでてんかん発作の24時間以内及び発作間欠期にASLを含むMRIを実施した19例。SIACOM画像を作成し発作時ASL画像及び脳波所見と比較検討した。【結果】発作時ASLでは19例全例で皮質信号上昇を認めた。SIACOMに関して、19例中9例で発作時ASLと比較してより局所的な信号上昇が検出された。残る10例のうち9例ではSIACOMの所見は発作時ASLとほぼ同程度の範囲の信号上昇があり、1例では発作時ASLで局所的な信号上昇がみられたもののSIACOMでは不明瞭で焦点の推定が困難だった。発作時MRI撮像と同時期に脳波検査を実施した15例に関して、14例でSIACOMと脳波検査で確認されたてんかん性放電の個性は一致した。14例中4例ではSIACOMの方がより局所的な所見が得られ、9例ではSIACOMと脳波検査で概ね同一領域の異常(焦点の局在)が推定された。2例では脳波検査の方がSIACOMと比較してより局所的な所見が得られた。1例はSIACOMと脳波検査から推定される焦点の個性が一致しなかった。【結論】SIACOMでは発作時ASL単独と比較して、より正確な発作焦点の推定に寄与する可能性がある。またSIACOMと脳波検査所見との比較については概ね一致がみられ、一部の症例ではより局所的な所見が得られた。

O-42-3 CAR-T細胞療法に伴い非痙攣性てんかん重積状態を呈した3例

○向野 隆彦¹、松本 航¹、山口 高弘¹、緒方 英紀¹、中垣 秀隆²、陳之内文昭²、山内 拓司²、加藤 光次²、渡邊恵利子³、酒田あゆみ^{3,4}、赤司 浩一²、磯部 紀子¹、重藤 寛史¹
¹九州大学大学院医学研究院神経内科学、²九州大学大学院医学研究院病態修復内科学、³九州大学病院検査部、⁴九州大学大学院医学研究院保健学部検査技術科学分野

【はじめに】CAR-T細胞療法は、白血病やリンパ腫の革新的な治療法として近年施行数が増加している。しかし、施行施設は限られており、病態や合併症の情報が十分共有されていないと言われている。当院でCAR-T細胞療法導入後、非痙攣性てんかん重積状態(NCSE)を呈した3症例を経験したため、啓発も含めて報告する。【症例1】50代女性(再発難治性CD19陽性びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、DLBCL)。CAR-T輸注後、Day3より意識障害が出現し、Day4にはJCS 20まで意識障害が増悪した。脳波検査で3Hzのgeneralized periodic dischargesを認め、NCSEの診断に至った。Midazolam持続投与を計4日間行った。その後症状の再燃を認めず経過した。【症例2】20代女性(再発難治性CD19陽性B細胞性急性リンパ芽球性白血病)。CAR-T輸注後、Day3から記憶障害を認め、Day35に全身痙攣発作、意識障害を認め、MRI画像から、辺縁系脳炎と考えられた。脳波検査では、右後頭部にevolving patternを伴うlateralized periodic dischargesを認め、NCSEの診断に至り、気管挿管の上、全身麻酔薬による治療を要した。髄液中HHV-6陽性が判明し、HHV-6脳炎と診断された。【症例3】50代女性(DLBCL)。CAR-T輸注後Day7から一過性に発話緩慢が見られたが改善した。Day13から変動する軽度の意識障害を認め、脳波検査で全般性のevolving patternを認め、NCSEの診断に至った。しばらく意識障害が遷延したが、抗てんかん薬増量により症状の改善を認めた。【考察・結論】CAR-T細胞療法中の中枢神経合併症としてNCSEを呈する症例を認めた。治療開始前および治療後早期の脳波評価と適切な治療介入が重要である。

O-42-5 超音波エラストグラフィによる筋萎縮性側索硬化症の定量的・非侵襲的評価方法の検討

○柳川 香織¹、池 真樹子¹、青山あずさ¹、横尾 健³、寺井 崇二⁴、林 孝文²、小野寺 理¹
¹新潟大学脳研究所 脳神経内科、²新潟大学大学院 医歯学総合研究科 顎顔面放射線学分野、³新潟大学大学院 医歯学総合研究科 健康長寿延伸・消化器疾患先制医学講座、⁴新潟大学大学院 医歯学総合研究科 消化器内科学分野

【目的】筋萎縮性側索硬化症 (ALS) は中年期以降に発症し、上位及び下位運動ニューロンに選択的変性をきたす致死的な疾患である。しかし、その初発部位や進展形式、進行速度は極めて多彩であり、早期診断がしばしば困難となっている。近年、超音波検査において、組織弾性を定量的に測定できるせん断波超音波エラストグラフィ (SWUS) が開発され、頭頸部・肝疾患領域などに応用されている。今回我々は、SWUSを用い、ALSにおける運動神経系変性に伴う筋組織の経時的変性を非侵襲的・定量的に捉え、本症の診断及びサロゲートマーカーとしての有用性を検証した。【方法】2022年4月から2023年11月までの当院入院症例のうち、本研究についてのインフォームドコンセントを行い、同意を得られた40名に対してSWUSを施行した。被検筋は舌下神経支配筋である、オトガイ舌筋 (GG) およびオトガイ舌骨筋 (GH) とし、下顎アプローチにて行った。【結果】ALS症例24例(平均年齢67.7歳)、ALS疑いにて入院検査し、ALSが否定された非ALS症例7例(平均年齢64.5歳)、他疾患(末梢神経障害、筋炎症例)のコントロール9例(平均年齢69.3歳)にて施行した。GGでのせん断弾性率はALS群10.49±4.16 kPa (キロボアスカル)、非ALS群14.85±7.41 kPa、コントロール群15.13±5.65 kPa、GHでのせん断弾性率は、ALS群12.84±4.9 kPa、非ALS群17.26±6.16 kPa、コントロール群19.65±7.2 kPaであり、コントロール群に比しALS症例では優位に低下していた (GG: P=0.02, GH: P=0.02, Mann-Whitney U test) さらには、ALS群では、初発症状別のGGせん断弾性率が、球麻痺発症型で優位に低下していた (P=0.01, Kruskal-Wallis test)。【結論】SWUSにて筋弾性の定量的評価は可能であり、ALSの神経原性組成変化による弾性的変化を捉えているものと考えられ、本症の診断及び病勢進行の非侵襲的・定量的評価方法として用いることができる可能性を示唆するものと考えられた。

O-42-2 機能的スコアが悪化した難治性てんかん重積例の臨床的特徴

○加藤 拓真¹、今井 啓輔¹、山田 丈弘¹、沼 宗一郎¹、崔 聡¹、長 正訓¹、田中 義大¹、大林 宏旗¹
京都第一赤十字病院 脳神経・脳卒中科

【目的】難治性てんかん重積状態 (RSE) における転帰不良に関連する因子は明らかになっていない。機能的スコアが悪化したRSE例の臨床的特徴を明らかにする。【方法】2020年11月から2023年10月までに当科で治療し、なおかつ人工呼吸器管理を要したRSE例を対象とした。対象を入院時と退院時のmodified Rankin scale (mRS) を比較し、1点以上悪化した例 (D群) と悪化しなかった例 (N群) に分けて、背景因子、てんかん発作関連因子、持続脳波 (cEEG) 所見、治療内容を比較した。【結果】対象は12例で、D群8例、N群4例であり、退院時のGCS中央値とmRS中央値、自宅退院例はD群で14、4例、N群で15、1例であった。背景因子ではD群/N群で、年齢中央値は63/45歳、男性は3 (38%) /4 (100%)、入院前mRS中央値は0/1で、D群にて高齢であり、男性が少なかった。てんかん発作関連因子では発症時昏睡は5 (63%) /4 (100%) 例、発作の成因(脳血管障害・脳腫瘍・脳炎・脳症・他)は、3 (38%) -1-2/0-0-3-1例で、D群にて脳血管障害が多かった。cEEG所見ではGRDAは2/3例、GPDsは1/0例、LPDsは2/0例、ESz・ESEは3 (38%) /0例、ECsz・ECSEは3 (38%) /0例、BIRDsは3 (38%) /0例で、D群にてESz・ESE、ECsz・ECSE、BIRDsが多かった。治療内容では発作からジアゼパム (DZP) 静注までの時間 (中央値) は0.7/0.2時間、発作から麻酔薬 (CIA) 静注までの時間 (中央値) は16.7/0.65時間で、D群にて発作から治療までの時間が長かった。【結論】機能的スコアが悪化したRSE例は、悪化しなかった例と比較し、脳血管障害を成因とした例、cEEGにてESz・ESE、ECsz・ECSE、BIRDsが検出された例、発症からDZPやCIA使用が遅かった例が多く、これらがRSEにおける転帰不良因子となる可能性がある。

O-42-4 磁界計測装置を用いた筋活動電流の可視化と生理学的特徴

○中山健太郎¹、幸原 伸夫^{2,3}、佐藤 慎司⁴、朴 正旭²、齋藤 貴徳²
¹関西医科大学 神経内科学講座、²関西医科大学 整形外科講座、³神戸市立医療センター中央市民病院、⁴株式会社リコー

【目的】近年、神経や筋磁界から電流を再構成することで神経・筋の活動電流を可視化できるようになり、末梢神経疾患や筋疾患への応用が期待されている。神経磁界についてはその生理学的特徴や電位との関係性が確立しつつあるが、筋磁界の電流分布は不明な部分が多い。今回、我々は筋磁界計測を行い、再構成された筋活動電流の特徴を調べ、電位との関係についても検討した。【方法】本研究は本学の倫理委員会承認のもとで実施し、磁界計測ならびに解析は企業・他大学と新たに研究・開発中の神経磁界計測装置を用いて行った。健康者3名の手内筋、前腕屈筋、前脛骨筋、足底筋で自発的に出現する単一運動単位電位をトリガーとし、筋磁界を1000回、電位を100回以上の加算平均で記録した。電位記録は多極表面電極を使用し、得られた筋磁界から再構成された筋電流と電位を比較した。【結果】筋磁界と再構成電流では基本的には3相性の波が記録された。第1相は活動電位が神経筋接合部に到達した時点で出現したと思われる、第2相は近位から遠位に向かう比較的大きな筋電流とその容積電流であり、第3相は遠位から近位に向かう大きな筋電流と容積電流であった。後半の2つの筋電流は筋線維の軸方向に流れる活動電流が腱に到達した際にLeading component (LC) とTrailing component (TC) の不均衡が生じて発生すると思われる、第2相は近位側のTC、第3相は遠位側のTC由来と考えられた。その時間差は神経筋接合部から筋線維の軸方向に流れる活動電流が腱に到達した際に発生すると思われる、第2相は近位側のTC、第3相は遠位側のTC由来と考えられた。筋線維方向に垂直に流入する容積電流は電位波形と近似していた。【結論】筋磁界計測から得られた筋活動電流は、神経筋接合部から始まり、両方向に伝播し、腱で終わるといった特性により神経とは異なる所見を示した。筋磁界計測では既存の検査では得られない情報が得られ、今後更に生理学的特徴を理解することで新しい検査ツールになり得ると思われる。

O-42-6 発症後早期に診断されるALSでは筋超音波で多数の筋からfasciculationが検出されやすい

○木田 耕太¹、森島 亮¹、川添 僚也¹、明神 寛暢¹、池田 幸子¹、浅野 友梨¹、木村 英紀¹、篠塚 一摩²、吉本 紅子²、金子 桂²、村山 典子²、瀬川 葵²、小池 清美²、小森 隆司²、中山 優季³、高橋 一司¹、清水 俊夫¹
¹東京都立神経病院 脳神経内科、²東京都立神経病院 検査科、³東京都医学総合研究所 難病ケア看護ユニット

【目的】筋超音波検査 (US) を用いたfasciculation (fas) の検出は一般に針筋電図 (EMG) により検出されるfasciculation potential (FP) より検出感度は高いと考えられており、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 早期診断における有用性が報告されている。しかしUSで検出されるfas (US-fas) とALSの経過や予後の関連については未だ明らかになっていない。本研究ではUS-fasの検出がALSの予後を予測するか、実態を明らかにすることを目的とした。【方法】USおよびEMGを実施しALSと診断された70例(男性36例、女性34例)について、US-fasが検出された筋の数と発症から診断までの期間、発症から転帰 (死亡、気管切開または非侵襲的人工呼吸器を含む終日の人工呼吸器装着) までの期間、診断から転帰までの期間、診断時ALSPRS-R年間低下率 (ΔFRS) について比較するとともに、生存時間分析を行った。【結果】診断時年齢は64.04±12.06歳で、診断までの期間は15.47±8.80か月、診断時のALSPRS-Rは36.44±7.88、ΔFRSは11.75±10.06/年であった。US-fasが検出された筋の数と診断までの期間には有意な負の相関 (P=0.0036) を認め、診断時のΔFRSとの相関傾向も認めた。一方US-fasが検出された筋の数と発症から転帰までの期間、診断から転帰までの期間間にはいずれも関連を認めなかった。【考察】早期にALSと診断された例ではUS-fas検出筋数が多かったが、診断時のUS-fas検出筋数は、診断後の生命予後との関連に乏しく、nEMGにおけるCFPのような予後予測因子とは言えない。US-fas検出筋数に加えてfasの運動パターンや、筋内での出現部位や頻度など定量的な解析を加えることでALSに特異的な所見を見出せる可能性がある。ALSに特異的なUS-fasの所見に基づき診断が、ALSの予後予測に役立つ可能性がある。【結論】ALS発症から診断に至る進行が早い例ではUS-fasがより多数の筋で検出された。

O-43-1 Safety and Clinical Effects of Muse Cells in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis

○Toru Yamashita¹, Yumiko Nakano¹, Ryo Sasaki¹, Koh Tadokoro¹, Yoshio Omote¹, Taijun Yunoki¹, Yuko Kawahara¹, Namiko Matsumoto¹, Yuki Taira¹, Chika Matsuoka¹, Ryuta Morihara¹, Koji Abe²

¹Department of Neurology, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Japan, ²Department of Neurology, National Center of Neurology and Psychiatry

[Background] Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is characterized by progressive loss of motor neurons. Multilineage-differentiating stress-enduring (Muse) cells are unique endogenous stem cells that show therapeutic effects on motor function in ALS mouse models. [Methods] We conducted a single-center open phase II clinical trial to evaluate the safety and clinical effects of repeated intravenous injections of an allogeneic Muse cell-based product, CL2020, in patients with ALS. Five patients with ALS received CL2020 intravenously once a month for a total of six doses. The primary endpoints were safety and tolerability, and the secondary endpoint was the rate of change in the Revised Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale (ALSFRS-R) score. [Result] The CL2020 treatment was highly tolerated without serious side effects. Mild adverse events were headache and fatigue. The ALSFRS-R score change showed an improving trend at 12 months post-CL2020 treatment (-0.25/month) compared with that at 3 months pre-administration (-0.47/month), but the difference was not statistically significant. In addition, the patients' serum IL-6 and TNF- α levels and cerebrospinal fluid CHIT-1 and NfL levels increased for up to 6 months post-treatment; however, their serum SIP levels continuously decreased over 12 months ($p < 0.001$ at 12 months). [Discussion] These findings indicate a favorable safety profile of CL2020 therapy. In the near future, a double-blind study of a larger number of ALS patients should be conducted to confirm the efficacy of ALS treatment with CL2020.

O-43-3 Low parvalbumin in CSF is the first promising histopathology-related biomarker for sporadic ALS

○Shintaro Hayashi^{1,2}, Ryo Yamasaki¹, Yuko Kobayakawa¹, Jun-ichi Kira^{3,4}, Noriko Isobe¹

¹Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Japan, ²Department of Neurology, Gunma Rehabilitation Hospital, Japan, ³Translational Neuroscience Research Center, Graduate School of Medicine, and School of Pharmacy at Fukuoka, International University of Health and Welfare, ⁴Department of Neurology, Brain and Nerve Center, Fukuoka Central Hospital

Background: In ALS spinal cord, the origins of diffuse myelin pallor in anterolateral funiculus outside the corticospinal tract (ALFoC) remains unknown. One of the candidates for diffusely distributing myelinated nerve fibers in ALFoC is reported as calcium-binding protein (CaBP)-immunopositive (ip) axons (Fournet N, et al. Brain Res 1986). **Objectives:** To measure CaBP-ip axons in ALFoC and CaBP in cerebrospinal fluid (CSF) and assess the possibility as a biomarker for ALS. **Methods:** Spinal cords from 12 sporadic ALS and 8 non-neurological patients (NNP) were subjected to immunohistochemistry (IHC). Primary antibodies were against Calretinin (CR), Parvalbumin (PV), and Calbindin (CB), those belong to CaBP family. We counted CaBP-ip axons in 0.03 mm² of ALFoC and compared results between both groups (Mann-Whitney U test). Concentrations of CR, PV, and CB in CSF at diagnosis from 10 sporadic ALS and 13 non-ALS neurological patients (NAP) were measured by ELISA and compared results between both groups (Welch's t-test). **Results:** IHC showed that the numbers of CR-ip (p < 0.001) and PV-ip (p < 0.01) axons were significantly decreased in ALS ALFoC, while no significant difference was seen in CB-ip axons. ELISA revealed that PV was significantly decreased (p < 0.001) in ALS CSF and CB showed no significant difference. CR was below detection level in both cohorts. **Conclusions:** PV was quantitatively decreased in ALFoC and CSF from ALS samples, while CB was preserved. We hereby propose that low PV in CSF is the first promising histopathology-related diagnostic biomarker for sporadic ALS.

O-43-5 Development of a novel, rapid and easy-to-use SMA screening kit

○Masaki Hirano^{1,2}, Kentaro Sahashi³, Yuki Ichikawa², Atsushi Natsume⁴, Masahisa Katsuno³

¹Tokai Central Hospital, Japan, ²Craif Inc., Japan, ³Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine, ⁴Institute of Innovation for Future Society of Nagoya University

[Objective] Spinal muscular atrophy (SMA) is an intractable disease marked by congenital impairment of lower motor neurons. Despite recent advancements in improving prognosis of SMA, early genetic diagnosis remains crucial as treatment efficacy diminishes with disease progression. To facilitate early SMA identification, we developed a novel SMA screening kit which can be performed in obstetrics clinics and validated its accuracy using biobank samples and specimens derived from SMA patients. [Methods] To achieve a rapid screening test, we developed a kit combining direct PCR and lateral flow assay using body fluid samples. First, DNA samples (3 SMA patients, 4 SMA carriers, and 5 healthy volunteers) were used to examine the accuracy and reproducibility of the newly developed screening kit. Subsequently, saliva samples (5 SMA patients and 2 SMA carriers) were used to compare results using the above kit with those using the MLPA method after anonymous randomization. [Results] In both studies using DNA and saliva samples, the new kit accurately distinguished SMA patients from others within approximately 1.5 hours. Reproducibility was confirmed in over 10 iterations for all samples. [Conclusions] Unlike traditional methods, our novel kit enables bedside SMA screening within 1.5 hours, using only a simple device. This rapid approach, in turn, has the potential to enhance treatment effectiveness. A large prospective study is currently planned.

O-43-2 Role of regulatory T cells in the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis (ALS)

○Seiichi Nagano^{1,2}, Yoshiaki Yasumizu³, Reo Morimoto³, Mika Nakayama^{1,3}, Takuya Sumida¹, Norihisa Mikami³, Shimon Sakaguchi³, Hideki Mochizuki²

¹Department of Neurotherapeutics, Osaka University Graduate School of Medicine, Japan, ²Department of Neurology, Osaka University Graduate School of Medicine, Japan, ³Experimental Immunology, Immunology Frontier Research Center, Osaka University

Purpose: In ALS, activation of glial cells such as microglia is observed from early onset, suggesting their involvement in the pathogenesis. On the other hand, regulatory T cells (Treg) have anti-neuroinflammatory and neuroprotective effects in the central nervous system (CNS), such as inhibition of microglial activation. In this study, we analyzed the relationship of Tregs to the pathogenesis of ALS. **Methods:** Single-cell, bulk RNA and T-cell receptor (TCR) analyses were performed using CD4-positive T cells in CNS and peripheral lymphoid tissues (PLT) of wild-type and ALS model mutant SOD1 mice (2 mice each). Single-cell RNA and TCR analyses were also performed using peripheral blood CD4-positive T cells from healthy subjects (5 cases) and ALS patients (7 cases). In addition, endogenous Tregs (nTreg) derived from PLT of ALS mice were intraperitoneally administered to the mice every month starting at 60 days of age and their symptom profiles were compared with those of controls (5 mice each). **Results:** Tregs were upregulated in CNS of ALS mice, and active Tregs were upregulated in the peripheral blood of ALS patients. In ALS mice, specific T-cell clones were commonly found in CNS and PLT, suggesting that some form of TCR stimulation and subsequent clonal proliferation occurs in CNS. The administration of nTreg from ALS mice suppressed body weight loss and the progression of motor paralysis in the mice. **Conclusion:** Treg activation may influence the pathogenesis of ALS, and the development of therapeutic strategies using allogeneic or autologous transfer of Tregs is expected.

O-43-4 Increased synaptic gene expression in oligodendrocytes in spinal and bulbar muscular atrophy

○Madoka Iida¹, Kentaro Sahashi¹, Tomoki Hirunagi¹, Kenji Sakakibara¹, Kentaro Maeda¹, Tomohiro Akashi², Kunihiko Hinohara^{2,3,4}, Masahisa Katsuno^{1,5}

¹Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Japan, ²Center for 5D Cell Dynamics, Nagoya University Graduate School of Medicine, ³Department of Immunology, Nagoya University Graduate School of Medicine, ⁴Institute for Advanced Research, Nagoya University, ⁵Department of Clinical Research Education, Nagoya University Graduate School of Medicine

[Objective] Spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA) is a neuromuscular disease caused by expanded CAG repeats in the androgen receptor (AR) gene. It is widely accepted that nuclear inclusions induce neuronal cell death via transcriptional dysregulation, but the precise mechanism remains elusive. We aimed to elucidate the early molecular pathogenesis by single-nucleus RNA sequencing (snRNA-seq) of spinal cords from a transgenic mouse model of SBMA (AR-97Q). [Methods] Nuclei were isolated from snap-frozen spinal cords of AR-97Q and wild-type mice at different disease stages: pre-onset, around onset, early stage and advanced stage (n=4 for each condition). After snRNA-seq, the data set was analyzed using R software. Oli-neu mouse oligodendroglial progenitor cell line was used to validate the results of snRNA-seq. [Results] Among all cell types, oligodendrocytes (OLs) had the highest number of differentially expressed genes before disease onset. Analysis of OL clusters suggested that cation channel and synaptic function were activated before disease onset, with increased output from OLs to neurons in AR-97Q mice compared to wild-type mice. These changes in the early stages were reversed in advanced stages. An OL cell model of SBMA showed phenotypes similar to those of AR-97Q mice at early stages, such as increased transcriptional changes in synapse organization. [Conclusions] These results indicate that dysregulation of cell-to-cell communication involving OLs has a major impact on the early pathology of SBMA and is a potential therapeutic target for SBMA.

O-43-6 Treatment of neonatal synaptic abnormalities rescues polyQ-mediated neuronal pathology in SBMA mice

○Tomoki Hirunagi¹, Kentaro Sahashi¹, Madoka Iida¹, Kenji Sakakibara¹, Kentaro Maeda¹, Masahisa Katsuno^{1,2}

¹Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Japan, ²Department of Clinical Research Education, Nagoya University Graduate School of Medicine

[Objective] Spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA) is an X-linked, adult-onset neurodegenerative disorder caused by CAG expansion in the *androgen receptor* (AR). The aim of this study is to investigate polyglutamine (polyQ)-mediated neurotoxicity during the neonatal testosterone surge period in prodromal SBMA. [Methods] We performed biochemical, histological, and transcriptome analyses of motor neurons in neonatal SBMA mice. *In vitro* analyses of polyQ-expanded AR, including promoter assays and immunoprecipitation, were performed in NCS34 cells. Neuronal activity of iPS-derived motor neurons was assessed using a calcium imaging system with viral RCaMP. [Results] Neonatal SBMA mice showed nuclear accumulation of polyQ-expanded AR and abnormal elevation of glutamatergic synaptic genes, which was rescued by neonatal AR reduction by an antisense oligonucleotide (ASO). Transcriptome analysis revealed that the upregulated synaptic genes were regulated by a transcriptional repressor Rest. *In vitro* analysis demonstrated that polyQ-expanded AR interfered with Rest and increased promoter activity of Rest-binding lesions. PolyQ-expanded AR induced hyperexcitability in iPS-derived motor neurons. Modulation of Rest function by neonatal administration of a splice-switching ASO attenuated the upregulation of synaptic genes and ameliorated the disease phenotype in SBMA mice. [Conclusions] Developmental hyperexcitability of motor neurons and synaptic defects may underlie the neurodegeneration of SBMA, and therapies during early developmental stage may ameliorate late-onset disease symptoms.

※O-43 is the session of 65th JSN meeting / AOCN2024 program

O-44-1 Characterization of nodopathy with IgG4 anti-contactin-1 antibodies through a larger cohort in Japan

○Hidenori Ogata¹, Takumi Tashiro¹, Ryo Yamasaki¹, Takayuki Fujii¹, Xu Zhang², Jun-ichi Kira², Noriko Isobe¹, J-CNTNI Study Group³
¹Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Japan, ²Translational Neuroscience Center, Graduate School of Medicine, International University of Health and Welfare, ³J-CNTNI Study Group

[Objective] To clarify the details of autoimmune nodopathy (AN) with IgG4 anti-contactin-1 (CNTN1) antibodies (Abs) through a large cohort in Japan. [Methods] We retrospectively collated 20 consecutive AN patients with IgG4 anti-CNTN1 Abs measured in our department. [Results] Of 20, 17 (85%) were male. The mean age at onset was 68 years old (range: 48-82). Seven patients had other comorbid autoimmune diseases, while five had histories of tumors, including thymoma. Eight (40%) were diagnosed within three months from the onset. Common manifestations include symmetrical sensorimotor disturbance with hyporeflexia and sensory ataxia. The frequency of tremors was 40%. All patients met EAN/PNS electrodiagnostic criteria for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Mean cerebrospinal fluid protein levels were 247 mg/dl, although three cases showed protein level below 100 mg/dl. Cervical or lumbosacral hypertrophy on MRI was observed in 69%. Ten patients (50%) exhibited overt proteinuria, seven of whom were diagnosed with nephrotic syndrome. Kidney biopsy specimens from five patients showed findings compatible with membranous nephropathy. Efficacies of plasma exchange, oral corticosteroid, and intravenous immunoglobulin were 67% (2/3), 86% (6/7), and 23% (3/13), respectively. Rituximab was introduced to a treatment-refractory patient, resulting in clinical improvement with reduced antibody titers. [Conclusion] We revealed the characteristics of IgG4 anti-CNTN1 Ab-positive AN: treatable polyneuropathy, relatively old onset age, and common comorbidity with nephropathy.

O-44-3 Neuropathic Pain Profiles of Patients with Chronic Pain at The Pain Clinic: A Cross-Sectional Study

○Henry R. Sofyan, Irma S. Madjid, Elizabeth Albertin, Raymond Aris N. Alvonsius, Tiara Aninditha
Department of Neurology, Faculty of Medicine, Universitas Indonesia - Dr. Cipto Mangunkusumo Hospital, Indonesia

Objectives We aim to investigate the neuropathic pain profiles of patients with chronic pain at the pain clinic. Methods We conducted a cross-sectional study using secondary data from October 1st, 2022 - April 30th, 2023, at the pain clinic. We used consecutive sampling. Patients were categorized based on the types of pain. Results Bivariate data analysis was carried out. A total of 210 patients with chronic pain met the inclusion criteria for this study. There were 23.8% of patients experiencing neuropathic pain, with 72% of them categorized as having definite neuropathic pain. The PainDETECT score showed a median of 3. The majority of patients reported pain in the head region (87.1%), with the most common diagnosis being headache and orofacial pain. A significant number of patients (90%) experienced moderate to severe pain. Regarding medication management, 72.4% of patients received non-opioid analgesics such as Acetaminophen or NSAIDs. The patients' diagnosis, PainDETECT scores, pain intensity, location of pain, and medication management were significantly different between types of pain ($p < 0.05$). Conclusions The utilization of PainDETECT proves to be highly valuable in differentiating neuropathic pain from nociceptive pain in patients with suspected neuropathic conditions in clinical settings and highlights its potential for routine application in everyday practice.

O-44-5 Efficacy of pyruvate against cell culture and murine models of diabetic neuropathy

○Kazunori Sango, Hideji Yako, Naoko Niimi, Shizuka Takaku
Diabetic Neuropathy Project, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, Japan

[Objective] Pyruvate functions as a glycolysis accelerator and an antioxidant under normoglycemic conditions, but its significance under hyperglycemic conditions remains unclear. By employing IMS32 mouse Schwann cells under high glucose conditions and streptozotocin (STZ)-induced diabetic C57BL/6 mice, we explored the efficacy of pyruvate against diabetic neuropathy (DN). [Methods] 1) IMS32 cells were exposed to normal (5 mM) and high glucose (>15 mM) conditions in the presence or absence of sodium pyruvate (1 mM) for up to 24 h. The cell viability and glucose metabolism under each culture condition were evaluated using MTS assay, metabolome and the Extracellular Flux Analyzer. 2) Normal (N=7) and STZ-diabetic mice (N=7) received *ad libitum* access to drinking water in the presence or absence of pyruvate (10 mg/mL), and mechanical nociception of each mouse was evaluated by Von Frey test at 3, 7, and 11 weeks after STZ injection. [Results] 1) Exposure of IMS32 cells to the high-glucose and pyruvate-deficient conditions led to a rapid cell death, accompanied by reduced glycolytic flux and mitochondrial respiration and enhanced collateral glycolysis pathways. 2) Pyruvate supplementation failed to normalize the blood glucose levels but restored the reduced mechanical nociception of STZ-diabetic mice. [Conclusions] Pyruvate plays a pivotal role in maintaining glycolysis-TCA cycle flux under hyperglycemic conditions. Because of the restoration of mechanical hypoalgesia in STZ-diabetic mice, pyruvate supplementation may be efficacious for the prevention and treatment of DN.

O-44-2 ADHERE: Efficacy and Safety of Efgartigimod in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy

○Satoshi Kuwabara^{1,2}, Jeff Allen², Ivana Basta², Christian Eggers², Jeffrey Guptill², Kelly Gwathmey², Channa Hewamadduma², Erik Hofman², Yessar Hussain², Frank Leypoldt², Jie Lin², Marta Lipowska², Murray Lowe², Giuseppe Lauria Pinter², Luis Querol², Niraja Suresh², Anissa Tse², Peter Ulrichs², Pieter Van Doorn², Benjamin Van Hooricq², Ryo Yamasaki², Richard Lewis²
¹Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Japan, ²ADHERE Investigator Study Group, Belgium, ³argenx

Objective: To assess efficacy and safety of efgartigimod (EFG) PH20 SC (co-formulated with recombinant human hyaluronidase PH20) in CIDP. Background: Efgartigimod, a human IgG1 antibody Fc fragment, blocks the neonatal Fc receptor, decreasing IgG recycling and reducing pathogenic IgG autoantibody levels. Methods: ADHERE (NCT04281472), a 2-part, double-blind, placebo (PBO)-controlled trial, enrolled CIDP participants (confirmed by the external committee) with active disease who were treatment naive or on standard treatments (withdrawn in a run-in period). Deteriorating participants entered an open-label phase of EFG PH20 SC 1000mg once weekly (qw) (Stage A). Then responders were randomized (1:1) to EFG or PBO qw (Stage B). Primary outcomes were clinical improvement (decrease ≥ 1 point of adjusted INCAT score; Stage A) and efficacy (time to clinical deterioration [relapse] by time to first adjusted INCAT score deterioration) (Stage B). Results: 322 participants entered Stage A. 214 (66.5%) participants were considered responders and entered Stage B. In Stage B, EFG significantly reduced risk of relapse (HR: 0.394; 95% CI: 0.25-0.61) vs PBO ($p=0.00039$). Reduced risk of relapse was shown in treatment-naive participants and those receiving corticosteroids, IVIg, or SCIG, prior to study entry. I-RODS and grip strength favored the EFG-treated arm. Most TEAEs were mild/moderate; 3 deaths occurred (none related to treatment). Conclusions: Efgartigimod PH20-treated CIDP participants maintained a clinical response to treatment and remained relapse free longer than PBO-treated participants.

O-44-4 Nerve conduction features as a diagnostic biomarker for neuronal intranuclear inclusion disease

○Kang-yang Jih^{1,2,3}, Min-yu Lan^{4,5}, Yi-hong Liu^{1,2}, Yu-shuen Tsai⁶, Po-yu Lin⁷, Kuan-lin Lai^{1,2}, Yi-chu Liao^{1,2}, Yi-chung Lee^{1,2}
¹Department of Neurology, Taipei Veterans General Hospital, Taiwan, ²Department of Neurology, National Yang Ming Chiao Tung University School of Medicine, Taiwan, ³Department of Physiology, National Yang Ming Chiao Tung University School of Medicine, Taiwan, ⁴Department of Neurology, Chang Gung Memorial Hospital and Chang Gung University College of Medicine, ⁵Center for Parkinsons disease, Chang Gung Memorial Hospital and Chang Gung University College of Medicine, ⁶Cancer and Immunology Research Center, National Yang Ming Chiao Tung University, ⁷Department of Neurology, National Cheng Kung University Hospital, College of Medicine, National Cheng Kung University

Objectives Neuronal intranuclear inclusion disease (NIID) is a neurodegenerative disorder with wide phenotypic spectrum, including peripheral neuropathy. This study aims to characterize the nerve conduction features and proposes an electrophysiological criterion to assist the diagnosis of NIID. Methods Nerve conduction studies (NCS) were performed in 50 NIID patients, 200 age- and sex-matched controls, and 40 patients with genetically unsolved leukoencephalopathy. The electrophysiological features of NIID patients were delineated and the diagnostic performance was assessed by receiver operating characteristic curve analysis. Results 48 of the 50 NIID patients (96%) had at least one abnormal electrophysiological parameter in the NCS. Slowing of motor nerve conduction velocity (MNCV) was the most prevalent characteristic and present in 46 cases (92%). A criterion of having at least two nerves with MNCV ranging from 35 to 50 m/s in median/ulnar nerves and 30 to 40 m/s in tibial/peroneal nerves can be used to assist the diagnosis of NIID. This criterion demonstrated high sensitivity (90%) and specificity (99%), with an area under the curve (AUC) of 0.95. The criterion's diagnostic performance was validated on an independent cohort of 56 literature NIID cases (AUC = 0.93, Se = 88%, Sp = 99%), and in distinguishing NIID from genetically unresolved leukoencephalopathy cases (Se = 90%, Sp = 80%). Conclusions Mildly to moderately decreased MNCV in multiple nerves represents a significant electrophysiological hallmark of NIID. This characteristic can assist the diagnosis of NIID.

O-44-6 Characteristics of clinical findings and distribution of galectin-10, a marker of neuropathy in EGPA

○Hiroki Takeuchi^{1,2}, Teruaki Kawasaki³, Kyoko Hosokawa¹, Makiko Ota¹, Hiroshi Sugiyama¹, Kenji Yamamoto^{1,2}, Nobuyuki Oka^{2,4}
¹Department of Neurology, NHO Minami Kyoto Hospital, Japan, ²Department of Clinical Research, NHO Minami Kyoto Hospital, Japan, ³Kyoto General Dementia Center Clinic, ⁴Kyoto Knoe Rehabilitation Hospital

Objective: In vasculitic neuropathies, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) is the most common. Although therapeutic drugs have emerged in recent years, the prognosis of neuropathy sometimes remains poor. Toxicity of eosinophils related to eosinophilic extracellular trap cell death, called ETosis, has been reported as a pathological mechanism. We studied the roles of galectin-10, a component of eosinophils, in the vasculitic lesions in neuropathies of patients with EGPA. Methods: Nerve biopsy specimens were obtained from patients with neuropathy, referring to our department or other institutions in the past 20 years. Notable eosinophilic infiltration and vasculitis were observed in the paraffin-embedded tissue of 10 cases with EGPA. Of these, we found 5 cases with ETosis, and 5 cases without ETosis, by galectin-10 immunostaining and HE. We compared case histories, clinical findings, and laboratory findings of both cases. Results: Reticular immunostaining pattern of galectin-10 was detected in areas of eosinophilic infiltration in vasculitic lesions. This reticular substance indicated ETosis. Upper limb symptoms were more frequent in the ETosis-negative group, but motor symptoms were more frequent in the ETosis-positive group. Discussion: We have previously reported the presence and involvement of ETosis in developing Charcot-Leyden crystals in peripheral neuropathy in EGPA. The reticular-form release of galectin-10 at sites of vasculitis suggests that galectin-10 might serve as a pathological and severity marker of active eosinophilic inflammation.

※O-44 is the session of 65th JSN meeting / AOCN2024 program

O-45-1 The results of behavioral and pathological analyses of bassoon knock-in mice

○Daiki Tanaka¹, Hiroaki Yaguchi¹, Akihiko Kudo¹, Kaichi Yoshizaki², Taichi Nomura¹, Taichi Hara³, Hidehisa Takahashi¹, Yasuo Miki⁵, Fumiaki Mori⁵, Koichi Wakabayashi⁵, Ichiro Yabe¹
¹Department of Neurology, Faculty of Medicine and Graduate School of Medicine, Hokkaido University, Japan, ²Department of Integrated Analyses of Bioresource and Health Care, Faculty of Medicine, Kobe University, ³Laboratory of Food and Life Science, Faculty of Human Sciences, Waseda University, ⁴Department of Molecular Biology, Yokohama City University School of Medicine Graduate School of Medicine, ⁵Department of Neuropathology, Hirosaki University Graduate School of Medicine

Objective: In 2018, we identified *bassoon* (*BSN*) gene mutations in a pedigree with progressive supranuclear palsy-like syndrome and reported that the *BSN* p.P3866A mutation may be involved in tauopathy. Since then, several clinical reports have shown associations between the *BSN* gene and some neurological diseases. To elucidate the mechanism in more detail, we generated knock-in mice with the *Bsn* p.P3882A mutation, which corresponds to the *BSN* p.P3866A mutation. **Method:** We performed behavioral analyses at the age of 3 months, comparing 11 knock-in mice with 11 controls, and of 12 months, comparing 9 knock-in mice with 11 controls. We performed pathological analyses at the age of 3 months, comparing 4 knock-in mice with 5 controls. **Result:** Behavioral analyses showed significant differences in the Y-maze test and home cage activity test at the age of 3 months and only in the home cage activity test at the age of 12 months. In detailed analysis of the home cage activity test, we considered the possibility that the difference was due to a disturbance of daily rhythm. Pathological analyses showed no significant structural abnormalities or differences in *Bsn* protein expression level. On the other hand, *Bsn* knock-in mice showed an increase in tyrosine hydroxylase (TH-16) expression level compared to that in wild-type mice. **Conclusion:** The behavioral analyses suggest that cognitive function may be impaired in the *Bsn* knock-in mice. We are currently performing biochemical analyses and pathological analyses at the age of 12 months.

O-45-3 CBD-type tau fibrils amplified in non-astrocytic cells recapitulate CBD pathology in mice

○Daisuke Taniguchi¹, Shotaro Shimonaka^{2,3}, Taku Hatano¹, Yuzuru Imai^{1,4}, Nobutaka Hattori^{1,5}
¹Department of Neurology, Juntendo University Graduate School of Medicine, Japan, ²Research Institute for Diseases of Old Age, Juntendo University Graduate School of Medicine, ³Department of Diagnosis, Prevention and Treatment of Dementia, Juntendo University Graduate School of Medicine, ⁴Department of Research for Parkinson's Disease, Juntendo University Graduate School of Medicine, ⁵Neurodegenerative Disorders Collaborative Laboratory, RIKEN Center for Brain Science

[Background] The discovery of distinct types of tau fibrils in each disease suggests the differences in their pathology and clinical manifestation are attributed to specific structured fibrils. However, it remains unclear in which cell the specific forms of tau fibrils are first generated. **[Methods]** We generated tau fibrils amplified in cultured human neuroblastoma SH-SY5Y cells (cellular seed) using Alzheimer's disease (AD) and corticobasal degeneration (CBD) seeds. Then, we inoculated AD- and CBD-type cellular seeds into C57BL/6J mice, and neuropathological and biochemical characteristics were observed at 3, 6, 9-months post-injection (n = 5, each). **[Results]** Each cellular seed mostly inherited the biochemical properties and seeding activities of original tau seeds. At 3- and 6-months after cellular seed-inoculation, neuronal and oligodendroglial tau pathologies were prominent. At 9 months after inoculation, astrocytic plaque-like pathologies became evident in mice injected CBD-type cellular seeds, but not AD-type cellular seeds. Insoluble tau from mice inoculated with CBD-type cellular seed preserved similar biochemical characteristics of CBD brain seeds. **[Conclusions]** These findings indicated that CBD-type tau fibrils exhibiting astrocytic tau pathology can be reproduced in non-astrocytic cells and that CBD pathology propagates in neurons and/or oligodendrocytes then spreads to astrocytes.

O-45-5 Restrictive pulmonary dysfunction in multiple system atrophy and progressive supranuclear atrophy

○So Okubo¹, Jun Mitsuji^{1,2}, Masashi Hamada¹, Kenta Orimo¹, Takashi Matsukawa¹, Wataru Satake¹, Tatsushi Toda¹
¹Department of Neurology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Japan, ²Department of Precision Medicine Neurology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

Background Patients with neurodegenerative disorders often need surgical intervention and pulmonary function tests (PFTs) are essential in the presurgical evaluation. However, reports on pulmonary function in multiple system atrophy (MSA) and progressive supranuclear palsy (PSP) are limited. **Methods** This is a single-center, retrospective study of a series of patients diagnosed with MSA or PSP who were admitted to our institution between 2012 and 2023. Patients with a record of one or more PFTs were included. **Results** Information from 104 PFTs in 70 MSA patients [20 MSA-P (28.6%), 49 MSA-C (70.0%), and 1 not available] and 29 PFTs in 22 PSP patients were analyzed. We found that 48.6% and 36.4% of patients in the MSA and PSP series, respectively, presented with at least one restrictive respiratory pattern. There was a weak correlation between %VC and time from onset in the MSA and PSP series, with correlation values of -0.34 and -0.19, respectively. Compared to PSP patients, %VC decline in MSA patients varies from patient to patient, but it deteriorated rapidly in some MSA patients (N=8, %VC <70% within 5 years of onset). In this rapidly progressive subgroup, seven patients were MSA-P and one patient was MSA-C. **Conclusion** The findings in the present study have several implications for the treatment of patients with MSA and PSP. Some MSA patients showed a rapid decline in %VC early in their course, and such patients may be more common in MSA-P. Respiratory function, as well as swallowing function, should be taken into consideration when to perform a gastrostomy for MSA patients.

O-45-2 Clinical sign and course predicting background pathology in corticobasal syndrome

○Ikuko Aiba¹, Yuichi Hayashi², Takayoshi Shimohata², Mari Yoshida³, Yuko Saito^{1,5}, Koichi Wakabayashi⁶, Takashi Komori⁷, Masato Hasegawa⁸, Takeshi Ikeuchi⁹, Aya M Tokumaru¹⁰, Keita Sakurai¹¹, Kenji Nakashima¹², J-VAC study group¹³
¹Department of Neurology, NHO Higashinagoya National Hospital, Japan, ²Department of Neurology, Gifu University Graduate School of Medicine, ³Department of Neuropathology, Institute for Medical Science of Aging, Aichi Medical University, ⁴Department of Neuropathology (the Brain Bank for Aging Research), Tokyo Metropolitan Institute for Geriatrics and Gerontology, ⁵Department of Pathology and Laboratory Medicine, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry, ⁶Department of Neuropathology, Hirosaki University Graduate School of Medicine, ⁷Department of Laboratory Medicine and Pathology (Neuropathology), Tokyo Metropolitan Neurological Hospital, ⁸Department of Brain & Neurosciences, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, ⁹Department of Molecular Genetics, Brain Research Institute, Niigata University, ¹⁰Department of Diagnostic Radiology, Tokyo Metropolitan Institute for Geriatrics and Gerontology, ¹¹Department of Radiology, National Center for Geriatrics and Gerontology, ¹²NHO Matsue Medical Center, ¹³J-VAC study group

[Objectives] To elucidate clinical course predicting background pathology in patients with corticobasal syndrome (CBS). **[Method]** We investigated background pathology in patients with pathologically confirmed CBS. We studied the interval from the initial symptoms to the key milestones. We compared the frequency of symptoms and signs at onset, presentation, or during the entire course for each background pathology. A decision tree analysis was performed using the classification and regression trees method. **[Results]** Background pathologies of CBS (n = 48) included CBD (33.3%), progressive supranuclear palsy (PSP) (29.2%), and Alzheimer's disease (AD) (12.5%). The common course of CBS was initial gait disturbance and early fall. Additionally, CBD-CBS manifested behavioural change (25 years) and cognitive impairment (30 years), as PSP-CBS developed speech impairment (10 years) and supranuclear gaze palsy (60 years). The AD-CBS patients showed cognitive impairment (10 years). In CBS, decision tree analysis revealed that 'freezing at onset' or 'no dysarthria at presentation and age at onset less than 66 years in the case without freezing at onset' predicted CBD pathology with a sensitivity of 81.3% and specificity of 84.4%. Dysarthria at presentation and age at onset older than 61 years suggested PSP pathology, and 'pyramidal sign at presentation and personality change during the entire course' implied AD pathology. **[Conclusions]** Frozen gait at onset, dysarthria, personality change, and pyramidal signs may be useful clinical signs for predicting background pathologies in CBS.

O-45-4 Data-driven neuropathological staging and subtyping of multiple system atrophy

○Hiroaki Sekiya^{1,2}, Daisuke Ono^{1,3}, Dennis Dickson¹
¹Mayo Clinic, USA, ²Kobe University Graduate School of Medicine, Division of Neurology, Japan, ³Department of Neurology and Neurological Science, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University

[Objective] To develop a classification and staging system for multiple system atrophy (MSA) using data-driven disease progression modeling. **[Methods]** We used 72 autopsy-confirmed MSA in our brain bank from 2020 to 2022. Neuronal loss (NL) was graded on a 4-point scale in the putamen, substantia nigra, pontine nucleus, inferior olivary nucleus, and Purkinje cells. Subtype and Stage Inference (SuStaIn), an unsupervised learning algorithm for disease classification and staging, was performed based on the NL scores; results were validated using clinical information. **[Results]** In the three subtyping task, 37 cases were classified as subtype 1 (S1), 24 as subtype 2 (S2), and 9 as subtype 3 (S3). NL started in the striatonigral system in S1 and in the olivopontocerebellar system in S2; S3 showed NL in both systems early. Predominant symptoms were parkinsonism in 95% of S1 and 78% of S3, and cerebellar symptoms in 67% of S2 (P < 0.0001). S3 had significantly more autonomic dysfunction at onset (67% vs. 19% S1 and 42% S2; P = 0.01), more early falls (89% vs. 30% S1 and 38% S2; P = 0.03), less cognitive impairment (0% vs. 41% S1 and 58% S2; P = 0.01), and a trend of shorter disease duration (8.7, 7.2, and 5.6 years for S1, S2, and S3; P = 0.08). Additionally, a positive correlation was observed between the SuStaIn stage and disease duration (r = 0.29, P = 0.02). **[Conclusions]** SuStaIn using pathology data resulted in clinically relevant subtyping and staging of MSA. These findings underscore its potential to contribute to the classification of previously unexplored disease subtypes.

O-45-6 Preserved cerebellar perfusion on ASL imaging is a biomarker to differentiate non-MSA from MSA

○Yuki Kitazaki¹, Masamichi Ikawa^{1,2,3}, Yoshinori Endo¹, Soichi Enomoto¹, Osamu Yamamura¹, Tetsuya Tsujikawa^{3,4}, Hidehiko Okazawa¹, Hirohiko Kimura¹, Tadanori Hamano¹
¹Second Department of Internal Medicine, Faculty of Medical Sciences, University of Fukui, Japan, ²Department of Community Health Science, Faculty of Medical Sciences, University of Fukui, Fukui, ³Biomedical Imaging Research Center, University of Fukui, Fukui, Japan, ⁴Department of Radiology, Faculty of Medical Sciences, University of Fukui, Fukui

[Objective] Spinocerebellar degeneration (SCD) is classified into multiple system atrophy (MSA) and other (non-MSA) forms. This study aimed to investigate the differences in regional perfusion and atrophy between MSA and non-MSA using MRI with arterial spin labeling (ASL). **[Methods]** We retrospectively studied 26 patients with MSA, 28 patients with non-MSA, and 30 patients with Parkinson's disease (PD). Regional brain volumes and cerebral blood flow (CBF) values were derived from volumes of interest for brainstem, cerebellum, and whole brain. Regional brain volume (BV) was evaluated after normalization by whole brain volume. Regional perfusion was assessed as both raw CBF and normalized CBF (nCBF) divided by whole brain CBF. **[Results]** Compared to PD, both MSA and non-MSA showed significantly decreased cerebellar BV (both for p < 0.001). Although cerebellar nCBF was lower in both MSA and non-MSA (both for p < 0.001) than in PD, cerebellar CBF was significantly lower in MSA than in non-MSA and PD (p = 0.035, p < 0.001). The correlation between BV and nCBF in the cerebellum was significant in both MSA (r = 0.56, p < 0.005) and non-MSA (r = 0.52, p < 0.005). Whereas, CBF correlated significantly with BV in the cerebellum in MSA (r = 0.61, p < 0.005), but not in non-MSA (r = 0.13, p = 0.501). **[Conclusions]** In contrast to nCBF, raw CBF measured by ASL showed no significant reduction or correlation with the degree of atrophy in the cerebellum of non-MSA, which suggests that preserved cerebellar CBF on ASL is a biomarker to identify non-MSA in SCD with cerebellar atrophy.

※O-45 is the session of 65th JSN meeting / AOCN2024 program

O-46-1 抗MAG抗体関連ニューロパチーにおける補体活性の検討と新規治療戦略

○ 深見 祐樹¹、八木 覚¹、古川 宗磨¹、小池 春樹²、勝野 雅央^{1,3}
¹名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科学、²佐賀大学 脳神経内科、
³名古屋大学大学院医学系研究科 臨床研究教育学

【目的】抗MAG抗体関連ニューロパチー (MAGN) の病理学的検討から脱髄過程における補体活性の重要性が示唆されている。しかしながら、病態との関連については解明されていない。MAGN患者血清中のIgM抗MAG抗体がin vitroにおいて補体を活性化するか、また補体古典経路を阻害することが可能かを検証する。【方法】対象としてMAGN患者血清 (n=10, 年齢中央値 65歳) およびCIDP患者血清 (n=5, 年齢中央値71歳) を用いた。ピオチン化ヒトナチュラルキラー1 (HNK-1) 合成糖鎖をストレプトアビジンプレートに固相化し、IgM抗体およびC3cの補体沈着を測定する新規アッセイ系を確立し、その有用性を検討した。またIVIg, C1阻害剤、抗C1q抗体が補体沈着を阻害するかどうかも検証した。【結果】MAGN患者の血清は、すべての症例でHNK-1合成糖鎖に対する反応性を示したが、CIDP患者の血清では示さなかった。HNK-1合成糖鎖に対する反応性と補体沈着との間に相関性を認めた ($r_s = 0.85$)。ROMBERG徴候は補体活性の高いMAGN患者で多くみられた。IVIgでは補体沈着を抑制しなかったが、C1阻害剤および抗C1q抗体は用量依存的に補体沈着を減少させた。【結論】MAGN患者血清に対するHNK-1合成糖鎖を用いたin vitroでの補体活性の評価は、病態を反映している可能性がある。この結果はまた、補体を標的としたMAGNの新規治療戦略の有用性を示唆している。

O-46-3 修復シュワン細胞での熱ストレス応答低下は異型トランスサイレチン凝集を促進する

○ 村上 龍文^{1,2}、伊藤 由理³、三五 一憲³、渡部 和彦⁴、砂田 芳秀¹
¹川崎医科大学脳神経内科、²川崎医療福祉大学リハビリテーション学部、
³東京都医学総合研究所疾患制御研究分野、⁴杏林大学保健学部

【目的】ATTRvアミロイドーシス (FAP) では異型トランスサイレチン (TTR) が末梢神経に沈着し、神経障害を起こすがその病態機序は不明である。ATTRvモデルマウスと熱ショック因子1 (Hsf1) ノックアウトマウスを交配させたマウスでは、早期から末梢神経やDRG、自律神経にTTRが沈着することが報告されている。一方老化では細胞の熱ストレス応答の低下が知られている。そこで昨年報告した異型TTR発現が著増しているATTRvモデルTgS1修復シュワン細胞を用い、Hsf1をsiRNAで低下させた際にTTR凝集が生ずるかを検討した。【方法】TgS1をシュワン細胞非増殖増地地で培養し、修復シュワン細胞にし、Hsf1 siRNAを導入後、TTRとHsf1遺伝子発現をqRT-PCRで調べる。また抗TTR抗体を用い蛍光免疫染色を行い、共焦点レーザー顕微鏡で観察する。【結果】TgS1修復細胞にHsf1 siRNAを導入すると、2日後にTTR mRNAは6割まで低下した。抗TTR抗体を用いた蛍光免疫染色では、細胞質にTTRが充満し腫大している細胞が見られ、これらはゴルジ体には局在していないかった。また細胞突起末端がTTR凝集により腫大し、房状になっている様子も観察された。細胞突起の中間部にもTTR凝集による腫大が観察された。さらにTTRが充満している細胞片が認められた。【考察】TgS1修復細胞ではHsf1の低下でTTR遺伝子発現は減少したにもかかわらず、細胞内TTR凝集が著しく促進され、修復シュワン細胞での熱ストレス応答低下がATTRv発症へ関与することが示唆された。神経病理学的には修復シュワン細胞 (Bugner cell) がtractを作るBugner bandsがアミロイド線維近傍に存在することが報告されており、修復細胞由来の異型TTRが神経内膜へのアミロイド沈着に関与していると思われる。

O-46-5 アルコール性ニューロパチーにおける神経エコーの有用性と病理所見との関係性

○ 林 俊行¹、松本 典子¹、畠 星羅¹、永山 寛¹、竹子 優歩¹、駒井 侯太¹、片野 雄大¹、櫻木 千夏¹、神田 隆³、佐藤 亮太²、木村 和実¹
¹日本医科大学付属病院 脳神経内科、
²山口大学医学部附属病院 脳神経内科、³脳神経筋センターよしみず病院

【目的】神経エコーを用い慢性炎症性脱髄性多発神経根炎では末梢神経の腫大が、筋萎縮性側索硬化症では末梢神経の萎縮が観察されると報告されているが、アルコール性ニューロパチー患者における報告はない。また、神経エコー所見と病理所見の対比を行った研究もほとんどない。本研究の目的はアルコール性ニューロパチー患者における神経エコーの有用性および病理所見との関連を検討することである。【方法】当院に入院して神経エコーを行った患者からアルコール性ニューロパチーと診断した患者を抽出し、エコー所見と病理所見との関連を検討した。1) エタノール換算で1日60g以上、5年以上の連日の飲酒歴があり、2) 糖尿病や悪性疾患、膠原病、薬剤性が否定され、3) 不足するビタミンを補充しても改善のない感覚優位の末梢神経障害をアルコール性ニューロパチーと定義した。【結果】2020年3月から2023年9月までに当院に入院し神経エコーを行った患者45名のうちアルコール性ニューロパチーは58例 (平均年齢58歳、男性3例) であった。5例全例で両下肢位優位のじんじんとした痺れ感と疼痛の自覚、および両下肢の深部覚低下、アキレス腱反射消失、失調性歩行を認めた。末梢神経伝導検査では全例で感覚神経のみの軸索障害を呈していた。神経エコーでは正中神経と尺骨神経でそれぞれ4部位、腓腹神経1部位の合計9部位観察し、全例で2部位以上の末梢神経の萎縮を認めた。内部構造に特徴的な変化はなかった。うち3例では腓腹神経の神経生検を施行した。全例で大径線維と小径線維とともに脱落し、残存している神経線維の分布に偏りはなく、炎症細胞浸潤やアミロイド沈着、onion bulbなどの所見は見られなかった。【結論】病理における神経線維の脱落は神経エコーでは末梢神経の萎縮として観察しうる可能性が示された。神経エコーはアルコール性ニューロパチーの鑑別において非侵襲的で有用な検査法となる可能性がある。

O-46-2 POEMS症候群に対するモノクローナル抗体療法の有効性と安全性の検討

○ 水地 智恵、三澤 園子、澁谷 和幹、青墳 佑弥、大谷 亮、諸岡菜里恵、大楠 萌子、桑原 聡、千葉大学大学院医学研究院 脳神経内科

【目的】骨髄腫細胞の表面抗原を標的としたモノクローナル抗体であるダラツマブとエロツスマブは、POEMS症候群に対しても有効であると期待されている。本研究の目的は、POEMS症候群に対するダラツマブおよびエロツスマブの有効性と安全性を評価することである。【方法】2023年10月までに、ダラツマブ・ボルテゾミド・デキサメタゾン療法 (DBd)、ダラツマブ・レナリドミド・デキサメタゾン療法 (DLd)、エロツスマブ・ボマリドミド・デキサメタゾン療法 (EPd) による治療を受けたPOEMS症候群の連続症例について、M蛋白、血管内皮増殖因子 (VEGF)、Overall Neuropathy Limitation Scale (ONLS)、臨床症状、有害事象を評価した。【結果】合計6例 (男性3例、平均50.2歳) が11のレジメンで治療を受けた (DBd=5, DLd=3, EPd=3)。全例が免疫調節薬、プロテアソーム阻害薬、自家末梢血幹細胞移植に対する不応例または再発例であった。治療後、1例 (EPd) で血清M蛋白の消失、4例 (DBd=1, DLd=1, EPd=2) で血清VEGF値の正常化、1例 (EPd) でONLSの1点以上の低下、7例 (DBd=3, DLd=2, EPd=3) で浮腫や皮膚異常等の臨床症状の他覚的な改善が認められた。グレード3または4の血液毒性が3例 (DLd=1, EPd=2)、グレード2のinfusion reactionが4例 (DBd=1, DLd=2, EPd=1)、グレード2の末梢性感覚ニューロパチーが1例 (DBd) でみられた。観察期間中央値29.5ヶ月の期間で死亡例はなかった。【結論】ダラツマブとエロツスマブは難治または再発POEMS症候群に対する有望な治療法である。

O-46-4 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症による末梢神経障害症例の診断遅延要因

○ 伊佐 健司¹、櫻井 謙三¹、今井 健¹、日野 栄絵¹、鍋木 真弓¹、太刀川慶史¹、高桑由希子²、川畑 仁人²、山野 嘉久¹
¹聖マリアンナ医科大学 脳神経内科、
²聖マリアンナ医科大学 リウマチ膠原病内科

【目的】好酸球性多発血管炎性肉芽腫症による末梢神経障害 (EGPA-PN) は血管炎発症早期に高率に見られる。機能予後改善や全身性致死性合併症を防ぐため早期診断が重要となる。一方で診断に苦慮し発症から診断・治療開始までに時間を要する症例も存在する。本研究では治療介入に時間を要した症例の特徴を明らかにする。【方法】対象は2022年11月ー2023年11月24日10月までに当院脳神経内科で加療されたEGPA-PN症例とした。年齢、性別、発症時、神経障害以外の臓器障害、神経症状出現時、治療開始時、新家庭発症時症状、神経障害パターン、パーミング血管炎活動性スコア (BVAS)、ANCAの有無、好酸球数を電子カルテより後方視的に収集した。神経症状出現より2ヶ月以内に治療を開始した群 (A群)、2ヶ月以降に治療を開始した群 (B群) に分け比較した。【結果】対象は14例 (男:女=2:12)、平均年齢66.0±14.6歳、A群9例、B群5例。発症から治療開始までの時間はA群:B群=20.0±13.1日:126.1±836.9日 (p=0.01)、喘息、副鼻腔炎、鼻茸、好酸球性中耳炎の合併は100%:60% (p=0.04)、89%:40% (p=0.05)、11%:20% (p=0.64)、22%:0% (p=0.25)。多発神経炎は44%:20% (p=0.36)、発症時に感覚障害のみは22%:40% (p=0.48)。BVASは11.9±3.1:12.2±6.4、MPO-ANCA、PR3-ANCA陽性は44%:40%、22%:0%。好酸球数8829±4763:2740±4639 (p=0.02)。B群では他疾患のためにステロイド内服歴のある症例が2例あった。【結論】喘息合併がないEGPA-PN症例では治療介入に時間を要した。血管炎性末梢神経障害で多い多発性単神経炎ではなく、多発血管炎がB群で多いことや、初発症状が感覚障害のみの症例もB群では多く含まれ非典型的な症状で治療までに時間がかかっていた。血管炎性末梢神経障害では生命・機能予後の点から、非典型例においても早期診断を心がけ他臓器の評価を行うことが重要である。

O-46-6 糖尿病性神経障害の小径線維障害: A δ 線維とC線維の機能変化について

○ 馬場 正之¹、堀内みちる¹、上野 達哉¹、羽賀 理恵¹、中村 崇志¹、木下 郁¹、三浦 万紀¹、檜澤 丘泰¹、工藤 賢樹¹、小川 吉司²
¹青森県立中央病院 脳神経内科、²県立中央病院 糖尿病センター

【研究の背景と目的】糖尿病性神経障害 (以下DN) は有痛性小径線維ニューロパチー (以下SFN) の病型をとる場合がある。小径線維にはA δ 線維とC線維があるが、DNのA δ 線維とC線維の障害関係は不明である。我々はDNのA δ およびC線維の機能障害を大径A β 線維と比較し、A δ とC線維との相互関係を有痛性の観点も含めて検討した。【対象と方法】73歳以下の糖尿病患者77名を対象として腓腹・脛骨神経伝導検査 (以下NCS) を施行し、SNAPとCMAPの振幅低下、速度係因子 (SCV、MCV、F波最短潜時) の遅延からA β 線維機能を数値化した。C線維機能はSUDOSCAN (以下SS) で得た足底電気化学皮膚コンダクタンス値 (ESC:単位 μ Siemens) で評価し、A δ 線維機能は足甲表皮貼付の微小表皮内電極による痛覚線維末端の痛覚感知電流閾値 (以下PINT) で評価した。【結果】ESC値低下とPINT値上昇は、NCS重症度と相関係数0.59および0.72の有意な相関 (p<0.01) を示した。ESC値とPINT値の間には相関係数0.57の逆相関を認めた (p<0.001)。PINT値が正常でESC値が高度低下の場合が4例あった一方、PINTが上昇しESC値が正常の例を3例認めた。ESC値が50 μ V以下の26例であると、有痛性DN (n=10) のSNAP振幅2.5±2.7 μ Vは無痛性DN (n=16) の3.5±3.1 μ Vよりやや低値なもの有意差なく、PINT値も0.59±0.37 および0.48±0.44で有意差がなかった。【考察】C線維機能とA δ 線維の機能障害はA β 神経障害とほぼ並行的に悪化する一方、A β 機能が軽微でC線維・A β 両線維機能が低下したSFN例がわずかながら存在する。また、A δ 機能正常のピュアなC線維障害例が存在する可能性がある。有痛性と小径線維障害度の検討には、更なる症例蓄積が必要である。

O-47-1 Functional analysis of human hand motor control using simultaneous brain and spinal cord fMRI

○Ryo Tokimura^{1,2}, Mitsunari Abe², Yoshikazu Ugawa³, Satoshi Kodama¹, Yuichiro Shirota^{1,4}, Masashi Hamada¹, Tatsushi Toda¹

¹Department of Neurology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Japan, ²Department of Advanced Neuroimaging, Integrative Brain Imaging Center, National Center of Neurology and Psychiatry, Japan, ³Department of Human Neurophysiology, Fukushima Medical University, ⁴Department of Clinical Laboratory Medicine, The University of Tokyo

[Objective]: Simultaneous brain and spinal cord functional magnetic resonance imaging (fMRI) is a promising, powerful method to study human central nervous system in vivo. However, its image acquisition and processing has several technical difficulties compared to standard brain fMRI. We used a currently optimized image acquisition and processing protocol to validate activations along corticospinal motor regions during finger movements. [Methods] Cerebrospinal fMRI was acquired from 10 right-handed healthy subjects when they performed a unilateral finger movement task. The task-related activity and functional connectivity were computed after preprocessing with FSL and spinal cord toolbox. Statistical significance was set to uncorrected $p < 0.05$ for the results of spinal cord activity while uncorrected $p < 0.001$ for those of brain activity. [Results] We showed a significant task-based activation across the entire central nervous system, including the contralateral motor-related cortices, striatum, ipsilateral cerebellum, and ipsilateral anterior horns at the C5-8 levels, for both finger movement. Task-based functional connectivity was seen between motor-related brain regions and the anterior horns of the cervical cord. [Conclusion] Simultaneous brain and spinal cord fMRI provided a robust method for detecting activation and connectivity across human brain and spinal cord regions related to motor tasks. This technique may be a powerful tool in elucidating the pathophysiology of several neurological diseases, including amyotrophic lateral sclerosis and multiple sclerosis.

O-47-3 Relative occipital hypoperfusion distinguishes anti-NMDAR encephalitis from other disorders

○Hideo Handa¹, Akiyuki Uzawa¹, Atsuhiko Sugiyama¹, Hajime Yokota², Manato Yasuda¹, Takahiro Iizuka³, Satoshi Kuwabara¹

¹Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Japan, ²Department of Diagnostic Radiology and Radiation Oncology, Graduate School of Medicine, Chiba University, ³Department of Neurology, School of Medicine, Kitasato University

Background: Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis is a relatively common autoimmune encephalitis characterized by seizures and psychotic features. The clinical diagnosis of anti-NMDAR encephalitis is often challenging for clinicians due to its presentation's similarity to other psychiatric and neuroimmunological conditions. Furthermore, magnetic resonance imaging frequently fails to reveal abnormalities. Therefore, ancillary tests have been sought to expedite early treatment for anti-NMDAR encephalitis. Method: We conducted a comparative analysis of qualitative findings from N-isopropyl p-I-123-iodoamphetamine (¹²³I-IMP) SPECT scans in patients with anti-NMDAR encephalitis, other autoimmune encephalitis (AE), psychiatric disorders (schizophrenia and bipolar disorder, etc.), and neuropsychiatric systemic lupus erythematosus (NPSLE). Statistical analysis was conducted using Fisher's exact test. Results: The study included 8 patients with anti-NMDAR encephalitis, 5 patients with other AE, 15 patients with psychiatric disorders, and 4 patients with NPSLE. When compared to the other groups, patients with anti-NMDAR encephalitis exhibited significantly higher rates of right occipital hypoperfusion (75% vs. 8%, $p < 0.0037$) and left occipital hypoperfusion (75% vs. 4%, $p < 0.0010$). Bilateral occipital hypoperfusion demonstrated a sensitivity of 75.0% and a specificity of 95.8% for diagnosing anti-NMDAR encephalitis. Discussion: ¹²³I-IMP SPECT is useful to distinguish anti-NMDAR encephalitis from other disorders, including other AE, psychiatric disorders, and NPSLE.

O-47-5 Progression and distribution pattern of cerebral amyloid angiopathy in hereditary ATTR amyloidosis

○Yusuke Takahashi¹, Kazuhiro Oguchi², Yusuke Mochizuki¹, Ken Takasone¹, Naoki Ezawa¹, Akira Matsushima¹, Nagaaki Katoh¹, Masahide Yazaki^{3,4}, Yoshiki Sekijima^{1,2,4}

¹Department of Medicine (Neurology and Rheumatology), Shinshu University School of Medicine, Japan, ²Jisenkai Brain Imaging Research Center, ³Department of Biomedical Laboratory Sciences, Shinshu University School of Health Sciences, ⁴Institute for Biomedical Sciences, Shinshu University

Objective: To investigate the clinical characteristics, as well as the distribution and progression pattern, of ATTR-type cerebral amyloid angiopathy (CAA) using ¹¹C-Pittsburgh compound B (PiB)-PET imaging. Methods: ¹¹C-PiB-PET was performed in 34 hereditary ATTR amyloidosis patients with V30M (p.V50M) variant. We also analyzed the pathological findings of the brain in one autopsy case. Results: Eight patients developed CNS symptoms due to CAA. The time from the onset of amyloidosis to CNS symptom manifestation ranged from 12 to 21 years. 7 patients developed transient focal neurologic episodes, 2 patients developed multiple cerebellar hemorrhages, and 2 showed cognitive decline. The amount of ¹¹C-PiB accumulation increased along with disease duration in all patients. The annual SUVR increase rate in female patients was significantly higher than in male. The 3D-SSP z-score images on PiB-PET demonstrated that CNS amyloid deposition started in the upper-middle surface of cerebellar cortex about 10 years after onset, and then spread across the entire surface of cerebellum, Sylvian fissure, and anterior part of longitudinal fissure of the cerebrum by roughly 15 years after onset. After 20 years, the ATTR amyloid deposition had expanded to the entire cerebral surface. Pathologically, ATTR amyloid deposition was observed at the border of the media and adventitia of leptomeningeal vessels in addition to leptomeninges. Conclusion: PiB-PET is a useful biomarker for early CAA detection and treatment evaluation in early-onset ATTRV30M patients.

O-47-2 White matter changes of non-lesional white matter in inflammatory demyelinating disorders

○Haruhiko Motegi^{1,8}, Satoshi Kitagawa¹, Koji Sekiguchi¹, Kenji Kufukihara^{1,2}, Junichi Hata^{3,6,9}, Hirokazu Fujiwara⁴, Masahiro Jinzaki⁵, Hideyuki Okano^{6,9}, Masaya Nakamura⁷, Yasuyuki Iguchi⁸, Jin Nakahara¹

¹Department of Neurology, Keio University School of Medicine, Japan, ²Department of Neurology, National Hospital Organization Tokyo Medical Center, ³Graduate School of Human Health Sciences, Tokyo Metropolitan University, ⁴Center of Preventive Medicine, Keio University School of Medicine, ⁵Department of Radiology, Keio University School of Medicine, ⁶Department of Physiology, Keio University School of Medicine, ⁷Department of Orthopedic Surgery, Keio University School of Medicine, ⁸Department of Neurology, The Jikei University School of Medicine, Japan, ⁹Laboratory for Marmoset Neural Architecture, RIKEN Brain Science Institute

[Objective] We have previously developed an advanced MRI method (q -space myelin map; q MM) to depict white matter (WM) changes in multiple sclerosis (MS) patients (Fujiyoshi, et al. J Neurosci 2016). We aimed to determine the utility of q MM to discern the WM abnormality in non-lesional WM and its correlation with clinical disabilities in MS and neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD). [Methods] This retrospective observational study recruited patients with MS and NMOSD at our hospital from Feb. 2014 to Oct. 2024. Expanded Disability Status Scale (EDSS) and MRI were evaluated. For a quantitative comparison of q MM, we calculated the normalized leptokurtic diffusion (NLD) index with the formula GV_{50}/GV_{REF} , where GV is the mean gray value in the region of interests (ROIs) and reference (REF) area. We set ROIs in the corpus callosum (CC), cerebral peduncles (CPs), middle cerebellar peduncles (MCPs), posterior limbs of the internal capsule (ICP), and corona radiata (CR). [Results] 101 MS patients (70 females; 40 ± 10 years of age) and 15 NMOSD patients (13 females; 54 ± 9.4 years of age) were examined. A negative correlation was observed between EDSS and the NLD index of non-lesional WM ($\rho = -0.37$, $p = 0.0001$) in MS patients, whereas there was no association in NMOSD patients ($\rho = 0.14$, $p = 0.62$). The non-lesional WM NLD index was higher in RRMS (median 5.40, $p = 0.001$) and NMOSD (median 5.36, $p = 0.014$) compared to Progressive MS (median 5.06). [Conclusions] The non-lesional WM abnormality measured by q MM may be associated with physical disabilities in MS but not in NMOSD.

O-47-4 Altered brain connectedness in amyotrophic lateral sclerosis: new functional biomarker

○Takaaki Hattori, Kaoru Shimano, Satoko Kina
Tokyo Medical and Dental University, Department of Neurology, Japan

[Objective] Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) causes abnormal brain function in the discrete anatomies. We aimed to establish a method to prove upper motor neuron damage by using functional MRI (fMRI). [Methods] Twenty patients with ALS and twenty-three healthy control subjects (HCs) were enrolled. Resting-state fMRI and structural data were obtained by a Siemens 3 Tesla scanner. In order to estimate the function of each brain region, we used the brain masks: seven brain functional network atlas, the basal ganglia and the thalamus. The functional 'connectedness' maps were created by calculating the correlation (Pearson's r) of the residual time series in each voxel with every other voxel within the belonging brain masks. The 'connectedness' maps were compared between 2 groups by using voxel-based analysis. The mean 'connectedness' values were estimated within each brain mask, and they were compared between 2 groups. Moreover, their values were analyzed by receiver operation curve (ROC) analysis to discriminate 2 groups. [Results] By voxel-based analysis, 'connectedness' was significantly altered in the parts of the sensorymotor networks, visual networks, the basal ganglia and the thalamus. ROC analysis demonstrated the 'connectedness' in the sensorymotor networks had the highest ability to discriminate 2 groups: 82% of sensitivity and 80% of specificity. [Conclusions] This study suggests that 'connectedness' is a useful to prove the brain function, including the upper motor neuron damage, in patients with ALS, giving us objective functional biomarkers of brain.

O-47-6 Muscle CT distinguishes type IIIb spinal muscular atrophy from other neuromuscular diseases

○Takashi Ayaki¹, Michihiro Hirayama¹, Yaisuke Yoshii¹, Ryosuke Takahashi¹, Japan Registry for Adult subject's of SMA²
¹Kyoto University Hospital, Japan, ²Nagoya University Graduate School of Medicine

[Objective] Spinal muscular atrophy (SMA) is an autosomal recessive motor neuron disease. Since 2017, new therapeutic drugs such as nusinersen and risdipram have become available. However, adult-onset SMA is sometimes challenging to diagnose. Type 3 SMA patients have been reported to have characteristic muscle atrophy distribution. This study proves that muscle CT could distinguish type IIIb spinal muscular atrophy from other neuromuscular diseases [Methods] In this study, we collected muscle CT data of SMA cases from our department and the Japan Registry for Adult subject's of SMA (JREACT-SMA). We created a control group consisting of patients with other neuromuscular diseases, ensuring that their sex and age-matched those of the SMA group. At this point, we have analyzed 10 SMA and 10 non-SMA patients. Then we measured the cross-sectional areas and mean CT values of six muscles, and graded the modified Mercuri scale (visual grading of muscle atrophy: 0-5 points) of TB, BB, IP, GM, GC, and TA. [Results] The mean selectivity score was 2.5 in the SMA group (0 - 8) and 0.45 in the control group (-3 - 1), which was significantly higher in SMA patients than in non-SMA patients. At this point, the diagnostic performance reached a sensitivity of 60% and a specificity of 87% with a cut-off of 1 point. In subgroup analysis, SMA type 3b patients demonstrated more severe involvement in TB than in BB, in IP than in GM, and in GC than in TA. [Conclusion] The evaluation of selective muscle involvement using muscle CT could distinguish SMA type 3b from other neuromuscular diseases.

※O-47 is the session of 65th JSN meeting / AOCN2024 program