

## 第 51 回日本神経学会総会 (2010 年)

## 会 長 講 演

## 新世代の神経学—Break through to the next stage—

## 辻 省次

(臨床神経 2010;50:771-777)

Key words : 神経学, トレーニングプログラム, 分子病態機序, 個人ゲノム解析, トランスレーショナルリサーチ

このたび、東京国際フォーラムを会場として、第 51 回日本神経学会総会 (2010 年 5 月 20 日 (木) ~22 日 (土)) の開催のお世話をさせていただいた。日本神経学会としては 2009 年から 2010 年を日本神経学会設立 50 周年の祝賀の年として位置づけ、仙台で開催された第 50 回総会では日本神経学会の半世紀の歴史や将来展望を講演やシンポジウムで振り返り、将来を展望した。第 51 回総会では、本学会に関連の深い来賓の方々をお招きして、日本神経学会 50 周年記念式典もあわせて開催した。第 51 回日本神経学会総会では、次の半世紀に向けての新たな出発点と位置づけ、「新世代の神経学—Break through to the next stage—」をテーマとして設定させていただいた (Fig. 1)。参加者総数は 5,471 名と非常に多くの方々のご参加をいただき、活気にあふれた総会を開催することができ、ご参加いただいた会員諸氏に深く感謝申しあげる。ここでは、会長講演で述べたことを中心にして、第 51 回日本神経学会総会のコンセプト、神経学の今後の展望についてまとめさせていただいた。

## 第 51 回日本神経学会総会のコンセプトと企画、運営について

神経学の分野は、私自身が医学生であった頃と比較しただけでも、目を見はる進歩がある。画像診断学、分子遺伝学、免疫学、生理学など、どの分野を取り上げてみても長足の進歩を遂げ、疾患の理解が飛躍的に深まってきている。治療面では、病態機序に基づき、分子標的治療と呼ばれるような画期的な治療法の開発が進んでおり、神経内科医としては、治療面での進歩がいちじりしいことに何よりも期待が高まる。社会においては、少子高齢化社会を受けて、認知症 (痴呆) をきたす疾患の増加、脳血管障害への対応、さらには、難病への対応と、神経内科医に対する幅広い分野のニーズが高まってきている。このような状況にあって、われわれは次のようなさまざまな課題に直面している。教育面では、卒前教育、卒後教育の充実、中でも、卒後教育の一環として専門医を育てる充実したトレーニングプログラムを具体化し、より多くのすぐれた神経内科医を育てていく必要がある。研究面では、神経疾患の病

因、病態の解明、より有効な治療法の確立を目指して、そのフロンティアを開拓していくこと、国際的に比肩しうる臨床研究を進めることが期待される。

第 51 回日本神経学会総会においては、次の半世紀へ向けての新たな出発点と位置づけ、上記の課題にいかに関与するかという点を重視して、「新世代の神経学—Break through to the next stage—」をテーマとして設定させていただいた。とくに、本学会員にとって、わくわくするような、臨床、研究のフロントラインをめざすこと、若い世代の学会員にとって、encouraging な内容とすること、国際性の推進をめざすこと、などについて、重点的に取り組むようにした。

年次総会の企画、運営方針については、日本神経学会の理事会での検討を経て、学会としてしっかりした方向性を持ち、継続性のある運営が重要であるという考えに立って、様々な取り組みを実施した。第 51 回日本神経学会総会において新たに取り組んだ主な取り組みを、以下に紹介する。

まず、年次総会の企画運営については、年次総会運営委員会、年次総会学術委員会、査読委員会を組織して進めることとした。年次総会運営委員会の役割として、総会の運営の基本方針などを検討すること、総会運営に一定の継続性を持たせるようにすることと定めた。年次総会学術委員会の役割は、年次



Fig. 1

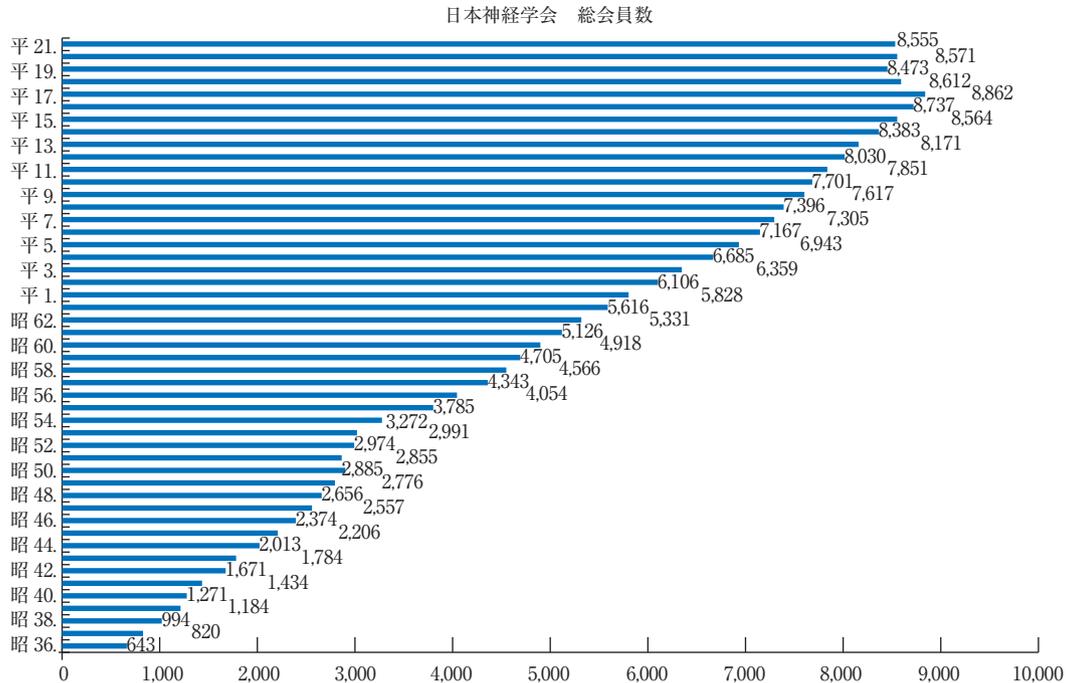


Fig. 2 日本神経学会の会員数の推移.

総会の学術内容についての検討をおこなうこととして、委員には、若手の会員を積極的に依頼するようにした、また、会長の意向も生かしながら、企画全体の適切なバランスが取れるように配慮した。査読方法については、新たに査読委員会を組織し、査読委員を54名へと増員し、委員の負担の軽減、作業の効率化に努めた。

プログラムの企画についてであるが、シンポジウムは、会員からシンポジウムを公募し、23件の応募をいただき、学術委員会で検討の結果11企画を採用した。予想以上に応募数が多く、会員の意向をできるだけ取り入れるように、会場数が許す範囲で最大数の公募シンポジウムを採択した。企画シンポジウムと合わせて合計で23シンポジウムとなった。このうち、2つのシンポジウムは、日本でんかん学会、日本神経化学会との共催シンポジウムとして開催され、シンポジウムの内容が広がり、充実した内容となった。共催いただいた両学会にこの場を借りて感謝申しあげる。シンポジウムに加えて、Education Programとして6企画、ホットトピックスとして7企画を実施した。ホットトピックスには、最新のガイドラインの解説や最先端の研究成果などをとりいれたが、来場者が非常に多く、会場が狭かったことがあり、急遽ビデオ中継なども実施したが、会員の皆様にはご不便をおかけしたところがあった。

一般演題については1,281題の応募をいただいた。一般口演については、発表、討論をふくめた時間を12分と、これまでよりも3分間長くして、活発な討議がおこなわれるように配慮をした。ポスター発表については、従来からおこなわれているポスター発表に加えて、30分間であったがdiscussion timeを設定して、著者にポスターのそばに立っていただき活発な討議をおこなえるようにした。プログラムの構成上の制

約から、discussion timeとしては、30分しか時間がとれなかったが、今後もう少し余裕を持ったプログラムとすることが望まれる。さらに、最新の研究成果の発表の機会を設けることを目的として、1題ではあったが、late-breaking presentationとしてシンポジウムに加えた。

共催セミナーについては、ランチョンセミナーは従来型を踏襲したが、イブニングセミナーは、“ケーススタディ”、“ディベートセッション”、“神経放射線セミナー”の冠をつけて、会場の方々が積極的に参加でき、双方向のdiscussionができるように配慮をした。

若手会員のencouragementについては、年次総会最優秀口演賞、年次総会最優秀ポスター賞を設置し、初日に、その発表のセッションを設定、査読委員、学術委員会委員、運営委員会委員、理事が評価をおこない、総会第2日朝に発表。コングレスディナーに招待し表彰式をおこなった。また、一般演題の中から優秀演題2題を、シンポジウムに採択した。シンポジウムの演者の選定に当たっても、できるだけ若手の会員を選ぶように配慮をした。

国際性の推進については、国際性の重視という立場から、英語セッションの拡大をおこなった。すなわち、シンポジストに海外演者がふくまれる場合は、原則として、抄録、発表、スライドをすべて英語とした。また、例年おこなわれているEast Asian Neurology Forumを開催した。今回の総会では、海外からの演者を積極的に招聘するようにし、合計で21名を招待した。会期中におこなったアンケートからは、英語のセッションに対する抵抗感を感じる会員が少なくないこと、日本人の英語でのプレゼンテーションに対する注文など、今後取り組むべき課題と考えられた。最近の日本は、内向きの傾向が強

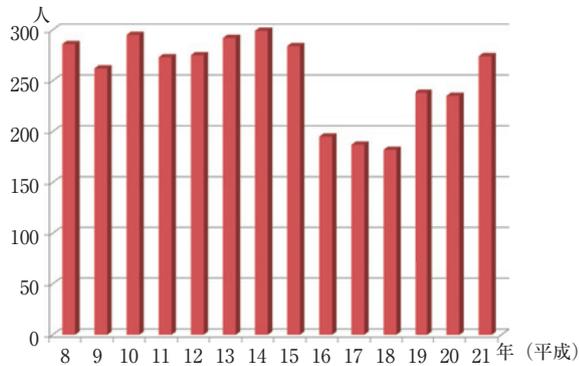


Fig. 3 日本神経学会の入会者数の最近の動向.

まっているといわれるが、国際性の推進は、日本神経学会においても積極的に取り組むべき課題の一つと考えられる。

この他、会員の便宜を図るために、積極的にIT技術を取り入れるようにした。日本神経学会のIT化推進委員会のご尽力により、会員メーリングリストが稼働し、会員に対して迅速な連絡、広報が可能になった。現時点では、配信先の登録が、全会員の2/3程度にとどまり、登録数を増やすことが今後の課題である。抄録についてもオンラインによる閲覧を可能とすると共に、抄録のオンラインによる検索システムを導入し、出席したい演題、セッションを検索して、スケジュール表を作成する機能、携帯電話へのメール配信の機能などが実現し、好評であった。学会に参加できなかった会員への情報提供として、会長講演、Plenary Lecture、ホットトピックスの一部を収録し、講演内容のウェブ配信（WebCast）を試行的に実施した。ページの総アクセス数が10,000件を超えており、予想以上の手応えで、会員からのニーズが高いと考えられた。WebCastの内容とプログラム、抄録については、DVDとして近く全会員に配布の予定である。この他に、ポスター印刷の受託サービスをおこなったこと、クレジットカード決済をオンラインで可能としたこと、会員名簿との照合を、従来は紙ベースで行っていたが、オンラインでできるように設定し効率化を図ったことなどをあげることができる。

第51回総会ではたくさんの新しい取り組みをしたこともあり、Education Program、ホットトピックス、シンポジウム、共催セミナーについて、会場にて参加者からのアンケートを実施した。総数で5,000枚のアンケートを回収し、会員から多くの意見が寄せられた。この場を借りて御礼申し上げる。このアンケートの結果は、理事会に報告すると共に、次回以降の総会の運営に役立たせていただくようにしていく。

### 神経学の飛躍的發展を目指して—日本神経学会の次の50年に向けて—

日本神経学会は設立50周年を迎えたところであるので、他の診療科と比較して、若い学会であるといえる。日本神経学会の会員数の動向を見ると、Fig. 2に示すように、全体としては、順調に増加してきている。詳しく見て見ると、昭和50

年代初頭に増加のスピードが落ちてきているところと、平成18年頃に会員数の一部減少と、その後会員数があまり増加していないことが読み取れる。昭和50年代初頭の減少は、大学紛争が一定の時期を経て影響しているのではないかと推察される。最近の会員数の動向については、平成18年の落ち込みは、継続して長年会費の未納となっていた会員などについて整理がおこなわれたことを反映したものと考えられるが、Fig. 3に示すように、平成16年以降、日本神経学会の入会者数は減少の傾向がある。徐々に元の状態に回復基調にあると読み取れるが、会員数の増加が伸び悩んでいるところは、初期研修の必修化などの制度の変化をさまざまな形で反映しているのではないかと考えられる。少子高齢化社会を迎えて、神経内科医に対する社会のニーズは今後ますます大きくなると思われ、社会のニーズと入会者数がどのようにバランスをとるべきかについては、日本神経学会として分析をして積極的な対応をしていくべきことであると考えられる。

日本神経学会の会員数、専門医数について地域分布という視点で分析してみると、かなりの地域差があることがわかる。すべての診療科をあわせた医師全体の分布そのものにも地域差があるので、分析は慎重におこなう必要があるが、社会に対してプロフェッショナルとしての神経内科医を十分に供給できているのか、という点は日本神経学会としても今後検討すべき重要な課題の一つであると考えられる。

このように分析してみると、神経内科専門医の認定やその必要数についてどのように位置づけるかという点についても日本神経学会としても検討する必要があると思われる。それと同時に、神経内科専門医を育てるためのトレーニングプログラムについてもその内容を改革していく必要がある。筆者は大学卒業後、自治医大で5年間のレジデントプログラムに参加した。このプログラムは、2年間の内科のジュニアレジデントプログラム、3年間の神経内科のシニアレジデントプログラムで構成され、大変充実した内容であった。当時、米国から帰られたばかりの水野 美邦先生が米国のシステムを取り入れて作られたプログラムで、シニアレジデントプログラムは、病棟の主治医としての勤務に加えて、神経生理、神経病理、神経放射線、チーフレジデントなどが組みこまれていて、大変充実した内容であった。現在、日本では、専門医の教育については、教育施設や関連施設などというような施設認定が中心であるが、このような施設認定から、トレーニングプログラムの内容を認定するような、プログラム認定方式に発展していくこと、そして、そのトレーニングプログラムの内容を充実させていくことが求められている。筆者の施設では、神経内科固有床の担当、病棟を離れての神経生理(3カ月)・神経病理(3カ月、末梢神経・筋病理および中枢病理)のトレーニング、院内コンサルテーション、内科全体で運営している総合内科チームへの参加、関連病院での研修を組み合わせたプログラムを持っている。このような充実したプログラムが広く普及することが必要であると考えているが、米国のトレーニングプログラムと比較すると、さらに改善すべきところは多く、日本神経学会としてもプログラム認定とトレーニングプログ

1. 病因解明へのパラダイムシフト
  - 遺伝性疾患へのアプローチ
  - 孤発性疾患へのアプローチ
  - パーソナルゲノム解析へのパラダイムシフト
2. 臨床研究のパラダイムシフト
  - 多施設共同研究体制
  - 大規模研究リソース
3. 治療研究のパラダイムシフト
  - 分子標的治療研究の重要性  
アカデミアのミッション vs. 製薬企業のミッション

Fig. 4 神経変性疾患克服へのパラダイムシフト.

ラムの充実をめざす必要があると考えられる。

### 神経変性疾患のパラダイムシフト

神経変性疾患は、神経難病と呼ばれることも多く、病因が不明で、したがって、真に有効な治療法も確立されていない疾患が多い。神経変性疾患の病因を解明し、真に有効な治療法を確立していくことは、われわれ神経内科医が強く望むところである。これまでは、このような課題を達成することはきわめて困難であったが、研究の発展によりその実現が可能になってきている。しかしながら、この困難な課題を達成するためには、Fig. 4 に示すようなパラダイムシフトが求められている。

病因解明へのパラダイムシフトは、遺伝性疾患の病因解明はかなりのところまで達成できているので、今後は、孤発性疾患の病因解明が重要な課題となる。遺伝性疾患の病因遺伝子の同定は、ポジショナルクローニングという手法が確立されている<sup>1)</sup>。神経変性疾患を例に取れば、Fig. 5 に示すように、孤発性の疾患であっても、発症者の同胞の発症率が高いなど、遺伝的要因が高いことが知られている。孤発性疾患については、これまでは、common disease-common variants 仮説に基づき、頻度の高い多型 (single nucleotide polymorphisms, SNPs) をもちいた網羅的な解析 (ゲノムワイド関連解析 (genome-wide association study, GWAS)) がおこなわれてきている<sup>2)3)</sup>。GWAS によって、疾患感受性遺伝子が見いだされてきているものの、そのオッズ比は通常、1.1~2.0 程度と疾患発症に対する effect size が小さく、そのために、疾患の病態機序全体を理解するにいたっていない<sup>4)</sup>。

Fig. 6 に示すように、effect size の大きいゲノム多様性 (多型性) というのは、伝統的に一般の population における頻度 1% 以上のものを指してもちいられるので、頻度が 1% 未満のまれなものをふくめた全体を、ここではゲノム多様性、genomic variants として表現する) は、アレル頻度が低く、したがって、頻度の高い SNP をもちいる関連解析では、検出しないという GWAS の持つ限界を示している<sup>4)5)</sup>。このことを如実に示す研究成果として、筆者らは孤発性パーキンソン病の発症に、effect size の大きい疾患感受性遺伝子として、Gaucher 病の病因遺伝子である glucocerebrosidase 遺伝子

(GBA 遺伝子) 上に存在する複数の variants が関与することを報告している (Fig. 7)<sup>6)7)</sup>。この GBA 遺伝子は、GWAS によっては検出せず、GBA 遺伝子の網羅的な塩基配列解析によってはじめて見いだされたという点が重要な点である。すなわち、effect size の大きいゲノム多様性 (variants) を見いだすためには、ゲノム配列解析に基づく網羅的な解析が必要であると考えられる。最近になり、スループットのきわめて高い次世代シーケンサーが実用化され、1 週間で個人ゲノム配列の取得が可能になっている。このような技術革新により、神経変性疾患をはじめとする孤発性疾患の病因、病態機序の解明が飛躍的に発展するものと期待される。

臨床研究のパラダイムシフトにおいては、2つの方向が重要であると考えられる。第一は、神経疾患の臨床治験の実現の基盤となるような、自然歴に関する大規模研究の必要性である。神経変性疾患の治療は、これまでは、パーキンソン病における levodopa 治療のように、どちらかといえば、神経症状を改善するような対症的な治療法であった。真に求められるのは、病態を阻止するような治療法であり、この場合は、臨床治験のデザインは自ずと、緩徐に進行する疾患について、長期的な投与により、その進行を抑止できるかどうかの治験となり、大きなパラダイムシフトとなる。このような臨床治験をデザインする上で、疾患の進行に関する自然歴の詳細な基礎データが必要となる。臨床治験を想定した形での前向き研究で自然歴をとらえる必要があり、このような研究は、必要とされる規模から、1 施設単独での実施は難しくなり、多施設共同研究体制を構築する必要がある。日本では、これまでこのような研究分野については、実績が乏しいところがあり、新しい研究パラダイムとして実現していく必要がある。同時に、臨床治験に関連しては、surrogate marker の開発研究も重要となる。第二に、疾患研究のパラダイムシフトである。すなわち、大規模な症例に対して、精度の高い臨床情報や生体試料 (ゲノム DNA、血漿、髄液など) の収集体制である。上述したように、たとえば、孤発性疾患の発症に関与する遺伝的要因を明らかにしようとする、大規模な検体数をもちいたゲノム配列解析が必要となる。精度の高い臨床情報をふくめた疾患リソースの収集は、研究の基盤として何よりも重要となり、多施設共同研究体制を構築し、その実現に向けて鋭意努力していく必

疾患	$\lambda$ s (同胞の発症危険率)	references
パーキンソン病	6.7	<i>New Engl J Med</i> (2000)
アルツハイマー病	5.0	<i>Science</i> (1997)
筋萎縮性側索硬化症 (ALS)	16.8	<i>Ann Neurol</i> (2009)
統合失調症	9.0	<i>Lancet</i> (2009)



いかに、この遺伝的要因をみいだすことができるのか？

Fig. 5 孤発性神経変性疾患の発症に関する遺伝的要因は大きい.

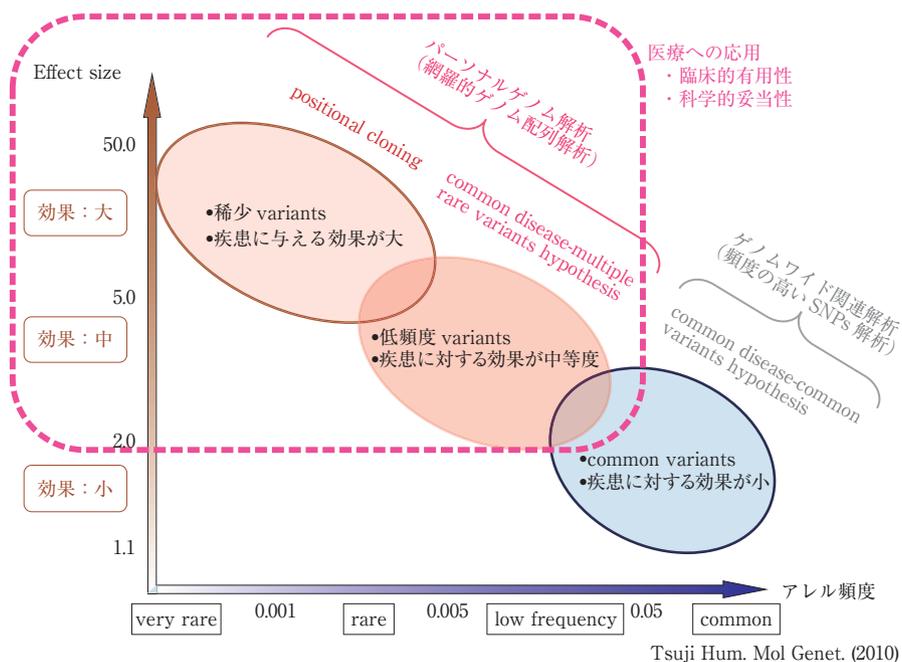


Fig. 6 アレル頻度と Effect size に基づく疾患関連遺伝子探索のパラダイム.

variants	Parkinson disease	controls	Odds ratio (95% confidence interval)
GBA *	9.4%	0.4%	28.0 (7.3 to 238.3)
SNCA (rs11931074)**	36%	42%	1.37 (1.27 ~ 1.48)
LRRK2 (rs1994090)**	10%	8%	1.39 (1.24 ~ 1.56)
BST1 (rs11931532)	47%	42%	1.24 (1.15 ~ 1.33)
PARK16 (rs947211)**	42%	50%	1.30 (1.21 ~ 1.39)

\* Mitsui et al. Arch. Neurol (2010)

\*\* Satake et al. Nature Geent (2009)

Fig. 7 パーキンソン病の疾患感受性遺伝子の比較.

要がある。

治療研究のパラダイムシフトであるが、孤発性疾患の病因、病態機序について大規模ゲノム解析などによって、疾患の発症に關与する遺伝的要因の多くが解明され、その成果として、疾患の発症機構、疾患パスウェイの解明が進むと期待される。そこで必要になるのは、これらの遺伝的要因の持つ医学、生物学的意義に関する研究であり、疾患発症に關与する疾患パスウェイの異常を明らかにすることである。このような研究成果から分子標的治療の新しいターゲットがつぎつぎとみいだされ、それらが、新しい治療薬、予防薬として医療に大きく貢献することになる。今後、個人ゲノム解析研究により明らかにされた分子標的に対する治療研究が爆発的に発展すると予測される。このように、明らかにされた分子病態機序に対する分子標的治療研究が、画期的な治療法として結実し、大きな成果をもたらすと期待される。このような分子標的治療研究においては、アカデミアの果たす役割がますます大きくなる。

### おわりに

第51回日本神経学会総会の開催について、総会開催のコンセプトと企画、運営について報告し、日本神経学会の次の50年に向けてわれわれが取り組んでいくべき課題について述べ、最後に、筆者の研究領域である神経変性疾患研究をとりあげ、今われわれが経験しつつあるパラダイムシフトについて

紹介し、将来を展望した。

神経学は、臨床面、研究面で飛躍的に発展する時期を迎えており、その成果が、神経疾患の治療として結実することを念願している。

### 文 献

- 1) Collins FS. Positional cloning: Let's not call it reverse genetics. *Nat Genet* 1992;1:3-6.
- 2) Risch N, Merikangas K. The future of genetic studies of complex human diseases. *Science* 1996;273:1516-1517.
- 3) Collins FS, Guyer MS, Chakravarti A. Variations on a theme: cataloging human DNA sequence variation. *Science* 1997;278:1580-1581.
- 4) Manolio TA, Collins FS, Cox NJ, et al. Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature* 2009;461:747-753.
- 5) Tsuji S. Genetics of neurodegenerative diseases: insights from high-throughput resequencing. *Hum Mol Genet* 2010;19(R1):R65-70.
- 6) Mitsui J, Mizuta I, Toyoda A, et al. Mutations for Gaucher disease confer high susceptibility to Parkinson disease. *Arch Neurol* 2009;66:571-576.
- 7) Sidransky E, Nalls MA, Aasly JO, et al. Multicenter analysis of glucocerebrosidase mutations in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2009;361:1651-1661.

**Abstract****Future directions of Neurology—Breakthrough to the next stage—**

Shoji Tsuji

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

The 51st Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology was held in Tokyo (Tokyo International Forum) from Thursday, May 20 to Saturday, May 22, 2010 with as many as 5,471 attendants. Our Society has been celebrating its 50th anniversary during the period from 2009 through 2010. At the 51st Annual Meeting in 2010, we looked toward the future, as we celebrate our 50th anniversary together with distinguished guests closely related to our Society.

The theme for the 51st Annual Meeting was set as “Future of Neurology—Breakthrough to the next stage—.” As represented in the theme, I hope that the Annual Meeting provided an excellent opportunity for all of us to look ahead to the future of Neurology and our Society in the next half-century.

We have achieved tremendous advances in better understanding neurological diseases and developing more efficacious treatment over the last half century. Great strides have been made in all areas, of which diagnostic imaging, molecular genetics, immunology and physiology are just a few examples, and understanding of diseases has similarly taken a great leap forward.

In Japan, the aging of society coupled with the declining birthrate has placed ever-increasing expectations on neurologists to provide better care for dementia, cerebrovascular disorders and neurodegenerative diseases. Given this situation our Society is required to provide outstanding education in both the pre- and post-graduate context, and, furthermore, to ensure that excellent training programs are available for young neurologists preparing for Board certification.

Looking towards the future of neurology, we should continue to anticipate new, ground-breaking achievements for better understanding neurological diseases and establishing more effective treatment through our ongoing endeavors.

(Clin Neurol 2010;50:771-777)

**Key words:** Neurology, Training program, molecular mechanisms of diseases, personal genome analysis, translational research

---