

口演

5月20日（水）

O-01-1

Long term follow-up of Segawa disease

Segawa Neurological Clinic for Children
○Yoshiko Nomura, Kazue Kimura, Yuri Nagao, Kei Hachimori,
Syoko Yukishita, Masaya Segawa

[Purpose] Segawa disease (SD) is an autosomal dominantly inherited dopa responsive dystonia caused by heterozygous mutation of the *GCH1* gene. We present the long term follow-up of SD. [Method] Seventy-eight cases of SD, seen in this clinic, were subjected to the study. The clinical characteristics were retrospectively analyzed. [Result] SD is clinically classified into two types; postural (P-type) and action (A-type). Among 78 cases, *GCH1* gene mutation was found in 60 cases (32 families), but was not found in 18 cases. There were 31 P-type and 47 A-type. Mean ages of onset of P-type was 6.4 ± 3.0 years, and A-type 7.8 ± 3.6 years, excluding 3 older onset cases (28, 35 and 58 years). The mean ages of initial visit was 22.8 ± 18.2 years (ranged 5-71 years), and the last neurological examination was 34.7 ± 18.2 years (ranged 7-90 years). P-type remains the postural dystonia throughout the course. Neuropathological data of a P-type case died at 90 years showed normal substantia nigra. A-type showed the late onset cases, and focal or segmental dystonia. One case started with parkinsonism at age 58 years whose Positron CT were not compatible with Parkinson disease (PA), however the parkinsonism progressed and DaT scan was compatible with PA at age 72 years. Depression was observed more in A-type (10/47) than in P-type (3/31). [Conclusion] These results suggest the age-related specific descending and ascending output pathways in the basal ganglia involving direct and indirect pathways play roles in the pathophysiology of SD, and support our hypothesis of the pathophysiology of the SD.

O-01-2

White matter integrity in the tegmentum area correlates with freezing of gait

¹Department of Neurology, Osaka University Graduate School of Medicine, ²Department of Radiology, Osaka University Graduate School of Medicine, ³Neurorehabilitation Research Institute, Morinomiya Hospital
○Masahito Mihara¹, Hiroaki Fujimoto^{1,3}, Kuni Konaka¹, Yoshiyuki Watanabe², Masaru Yokoe¹, Hideki Mochizuki¹

Background and Purpose: Freezing of gait (FOG) is an episodic inability to generate effective stepping and one of the most disabling features of patients with Parkinson's disease (PD). However, it is still unclear which area is the primary lesion for FOG in PD. In this study, to investigate the primary neuronal underpinning for developing FOG in PD, we cross-sectionally examined the correlation between severity of FOG and damage of anatomical connections among gait-related neural network using diffusion-tensor imaging-MRI (DTI-MRI).

Methods: We recruited 15 postural instability gait difficulty subtype PD patients with prominent FOG symptom. Multi-subject, voxel-by-voxel, and multiple linear regression analysis, were performed to reveal the correlation between FOG severity and the white matter integrity. We also performed tractography analysis using the significant cluster, which were found to correlate with FOG, as seed voxels to investigate the anatomical connections with the significant clusters.

Results: Clinical measures revealed that FOG significantly correlated with balance ability, but not with cognitive decline. There was significant negative correlation between severity of FOG and white-matter integrity in the dorsal pontomesencephalic tegmentum area, and probabilistic tractography revealed tight anatomical connections between the significant clusters and locomotor network.

Conclusion: Our findings suggested that reduced local anatomical connectivity in the dorsal tegmentum area might contribute to FOG in PD.

O-01-3

Urgent hospital admission in Parkinson's disease

Department of Neurology, Fukuoka University
○Shinsuke Fujioka, Takayasu Mishima, Shozaburo Yanamoto,
Masa-aki Higuchi, Jiro Fukae, Yoshio Tuboi

Objective

Parkinson's disease (PD) is a progressive neurodegenerative disease. During the later stage of their illness, patients experience dysphasia, falls, psychiatric symptoms, and cognitive impairment. Such patients occasionally need medical treatment in hospitalization. The present study focused on urgent hospital admission in PD patients.

Methods

Medical records were retrospectively reviewed in a consecutive series of PD patients recorded in a database at a neurology department. All of the patients included in this study satisfied the clinical diagnostic criteria for PD.

Results

Three hundred twenty-two PD patients with available medical records were identified. Among these, there were 55 (17%) patients who had experienced urgent hospital admission at some point during the course of their illness. The most common cause of the hospitalization is infectious diseases (n=22), including aspiration pneumonia and urinary tract infection. Other causes included malignant syndrome (n=9), cerebrovascular disease (n=6), psychiatric symptoms (n=3), and dehydration (n=3). Most patients needed urgent admission at advanced stage of the disease. The mean disease duration at the admission was approximately 10 years.

Conclusion

Infectious disease, especially aspiration pneumonia was the most common cause for urgent hospital admission for PD patients in a single neurology department. Collaborative researches with other departments such as psychiatric and orthopaedic surgery departments are needed to clarify the entire cause of urgent hospitalization in PD.

O-01-4

Effect of rotigotine on 32 patients with Parkinson's disease for 24 weeks

¹Department of Neurology, Juntendo University Urayasu Hospital, ²Department of Rehabilitation, Juntendo University Urayasu Hospital, ³Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine
○Hideki Shimura¹, Akito Hayashi², Saiko Aiba², Nobukazu Miyamoto¹, Masao Watanabe¹, Nobutaka Hatton³, Takao Urabe¹

Background: Rotigotine is a non-ergot dopamine agonist formulated in a transdermal delivery system. Long term objective effect of rotigotine was not well examined in Japan.

Purpose: The present study was to investigate the objective efficacy and safety of the rotigotine transdermal patch in the treatment of Parkinson's disease (PD).

Methods: 32 patients were treated with rotigotine transdermal patch for 24 weeks. All rotigotine were add-on to other antiparkinsonian drugs, L-DOPA/DCI, dopamine receptor agonists, COMT inhibitors and MAOB inhibitors. Efficacy of rotigotine was evaluated by UPDRS PART 3 scores, taking animations and freezing index measured by using the rhythmogram. Freezing index is the ratio of the number of freezing gait / number of gait in the patients with PD during 2 or 3 whole days.

Results: The average dose of rotigotin was $24.4 \text{ mg} \pm 6.47 \text{ mg} / 24\text{h}$. The mean decrease from base line in UPDRS Part 3 score was -5.97 ± 3.47 after 24 weeks. We also observed improvement of bradykinesia and freezing gait by animation after treatment of rotigotine. Freezing index, which was objective and digitized data, was examined in 6 patients whose freezing of gait was improved in UPDRS Part 3 score and animation. Freezing index was decreased in 8.5%, 31%, 13.4%, 56.6% 13.9% and 24.9% in each patient after 24 weeks.

Conclusion: We detected effectiveness of rotigotine transdermal patch against to the patients with PD in UPDRS Part 3 and objective data, animation and freezing index. Freezing index might be a useful evaluation method in evaluation of antiparkinsonian drugs.

O-02-1

Characterization of the spectrum of autoimmune autonomic ganglionopathy in Japan

¹Department of Clinical Research, Nagasaki Kawatana Medical Center, ²Department of Neurology, Nagasaki Kawatana Medical Center, ³Department of 1st Internal Medicine, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences
○Shunya Nakane^{1,2}, Osamu Higuchi¹, Akihiro Mukaino³, Yasuhiro Maeda^{1,2}, Hidenori Matsuo²

【背景】抗ganglionicアセチルコリン受容体 (gAChR) 抗体は自己免疫性自律神経節障害 (AAG) の病態において主たる役割を担っていると推測されている。簡便、高感度、且つ定量性を備えた抗gAChR抗体測定系を2011年に確立し、2012年より抗体測定依頼を受ける態勢を整備した。

【対象・方法】全国の施設より送付された血清検体 (自律神経節障害を呈した408症例・542検体) を用いて抗gAChR抗体測定を行った。内訳はAAG (90例)、AASN (29例) などであった。カイアシルシフェラゼ免疫沈降を応用した検出法にて抗gAChR抗体 ($\alpha 3 \cdot \beta 4$ サブユニット) 測定を行い、臨床情報と抗体陽性症例における治療経過について解析した。

【結果】72/408症例で抗gAChR抗体が陽性であった (17.6%)。72症例のうち両サブユニットに対する抗体陽性が18症例、抗gAChR $\alpha 3$ 抗体のみ陽性が45症例、抗gAChR $\beta 4$ 抗体のみ陽性が9症例であった。AAG/pandysautonomiaにおいて43/90症例 (42.2%) であった。抗体陽性症例の免疫治療内容については複合的免疫治療により自律神経障害の改善や抗体レベル低下など有効性が示されたが、症状改善が不完全な症例や難治症例が存在した。また併発疾患 (膠原病・悪性腫瘍) の存在が経過や治療選択に影響を与える可能性が示された。

【考察】抗体陽性症例は多彩な自律神経障害の他に感覚障害・中枢神経系症状・内分泌障害などを認めた。上述のAChRサブユニットの局在を確認するとともに中枢神経系に存在するnicotinic AChRを構成する他のサブユニットに対する抗体産生をも確認することも計画している。また慢性経過症例やニューロパシーでの陽性症例の存在から疾患概念の再考も念頭におく必要があらう。治療では複合的免疫治療が有効ではあるが、治療選択の優先順位、治療効果の症例間の差、同一症例においても治療反応性の良好な自律神経症状とそうでない自律神経症状が存在することなどが解決すべき課題である。

O-02-2

Autoantibodies to vinculin in patients with CIDP

¹Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Chiba University, ²Department of Molecular Diagnosis, Graduate School of Medicine, Chiba University, ³Department of Physics, School of Science, Kitasato University
○Minako Beppu^{1,2}, Setsu Sawai^{1,2}, Mamoru Satoh², Masahiro Mori¹, Takahiro Kazami², Sonoko Misawa¹, Kazumoto Shibuya¹, Masumi Ishibashi², Kazuyuki Sogawa², Yoshio Kodera³, Fumio Nomura², Satoshi Kuwabara¹

Objective: Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) is an autoimmune disorder of peripheral nervous system. Current hypothesis is that humoral immune factors contribute to the autoimmune mechanisms. The aim of this study was to identify the immunological target antigens in subgroups of CIDP by proteomic-based approach.

Methods: Target molecules of autoantibodies in the patient's sera were investigated among extracted proteins from pig cauda equine by agarose 2-DE and immunoblotting. The candidate molecules were validated by immunoblotting, immunohistochemistry and immunocytochemistry.

Results: We found that two of 31 patients with CIDP had anti-vinculin autoantibodies. Vinculin exists ubiquitously and plays a key role in the cell adhesion. Both two patients with anti-vinculin autoantibodies had symmetric weakness, distal pattern of demyelination and good clinical course. Immunohistochemistry analysis revealed that vinculin was localized at the myelin sheath where serum samples of the patients with CIDP reacted. Vinculin in Schwann cells were also immunostained by the patient's sera with characteristic patterns.

Conclusion: Our results suggested that vinculin could be a possible immunological target of autoantibodies in a few patients with typical CIDP.

O-02-3

Contactin-1 IgG4 antibodies are associated to CIDP with severe sensory ataxia

¹ Departments of Medicine, National University of Singapore, ² Aix-Marseille University, ³ Departments of Physiology, National University of Singapore, ⁴ CNTN1-CIDP Study Group
 ○Nobuhiro Yuki^{1,3}, Yumako Miura¹, Jérôme Devaux², Yuki Fukami¹, Constance Manso², Maya Belghazi², Anna Hiu Yi Wong¹, The Cntn1-cidp Study Group⁴

Background: We aimed to describe the clinical and serological features of Japanese patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) associated with contactin-1 (CNTN1) antibodies.

Methods: Enzyme-linked immuno-sorbent assay (ELISA) was used to identify antibodies to CNTN1. Serum reactivity was tested with immunohistochemistry using murine sciatic nerve fibers and transfected cell with human CNTN1. Clinical information was obtained retrospectively.

Results: Sera from 13 of 533 (2.4%) CIDP patients contained anti-CNTN1 IgG4 antibodies by ELISA, whereas neither patients with Guillain-Barré syndrome, multiple sclerosis, nor normal control subjects did ($p = 0.019$). All the IgG antibodies bound to the paranodes of murine sciatic nerve fibers. Three patients showed subacute symptom onset, but all the patients presented with sensory ataxia. Four of 10 (40%) antibody-positive patients had poor response to intravenous immunoglobulin (IVIG), whereas 8 of 11 (73%) antibody-positive patients had good response to corticosteroids. We found that the patients' autoantibodies recognized the immunoglobulin domains of human CNTN1. Using an unbiased biochemical method, we further demonstrated that IgG antibodies bound to the core protein of human CNTN1.

Conclusions: Our results indicate that anti-CNTN1 IgG4 antibodies are associated with a subgroup of CIDP patients with severe sensory ataxia. Autoantibodies to CNTN1 are thus potent biomarkers to differentiate typical CIDP, and to orientate the treatment toward corticosteroids instead of IVIG.

O-02-4

Reprogramming of Schwann cells by M.leprae promotes infection to fibroblasts

¹Department of Medical Science, Teikyo University of Science, ²MRC Centre for Regenerative Medicine, University of Edinburgh
 ○Toshihiro Masaki¹, Anura Rambukkana²

[Purpose] Recently, we discovered that obligate intracellular pathogen, Mycobacterium leprae (M.leprae, ML), reprogram adult mouse Schwann cells to mesenchymal stem cell-like cells (called as pSLC, progenitor/stem cell-like cells). If the reprogramming occurs in natural process of infection, there must be some advantage of the reprogramming for ML's survival and growth. In this study, we aimed to verify a hypothesis that one of the advantages of the reprogramming is to promote ML infection in human body.

[Materials and methods] Donor cells (D) harboring ML were cultured with recipient cells (R), and the efficiency of ML transfer from D to R was analyzed. For D, GFP-labelled mouse Schwann cells (Sc) or GFP-labelled pSLC were used, and for R, Sc or mouse fibroblasts (Fb) were used.

[Results] In the combinations of Sc (D)/Sc (R), or pSLC (D)/Fb (R), ML transfer occurred efficiently. On the other hand, in the combinations of Sc (D)/Fb (R), or pSLC (D)/Sc (R), ML transfer did not occur at all. Interestingly, ML were always detected inside the cultured cells, and never found outside of the cultured cells.

[Conclusion] The results suggested that ML-induced reprogramming of Schwann cells promotes infection to fibroblasts or cells of other mesenchymal types. The promotion of infection to mesenchymal cells with high migratory ability may be an important mechanism for ML to disseminate all over the human body. Also, because ML were never detected outside of the cells, it is suggested that intercellular transfer of ML occurs directly from cell to cell.

O-03-1

Clinical feature of 24 cases of sporadic Neuronal intranuclear inclusion disease

¹ Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine, ²Department of Neurology, Kosei Chuo General Hospital, ³Department of Neurology, National Hospital Organization Yokohama Medical Center, ⁴ Department of Neurology, Sapporo Yamano-ue Hospital, ⁵ Department of Neurology, Oyama Memorial Spa Hospital, ⁶ Department of Neuropathology, Institute for Medical Sciences of Aging, Aichi Medical University, ⁷Department of Neurology, Yokohama City University Graduate School of Medicine
 ○Jun Sone¹, Naoyuki Kitagawa², Eriko Sugawara³, Masaaki Iguchi⁴, Tomonori Inagaki¹, Keiko Mori⁵, Kunihiro Araki¹, Michihito Masuda¹, Mari Yoshida⁶, Yasushi Iwasaki⁶, Fumiaki Tanaka⁷, Gen Sobue¹

Introduction: Neuronal intranuclear inclusion disease (NIID) is a progressive neurodegenerative disease characterized by widespread presence of eosinophilic hyaline intranuclear inclusions in neuronal cells and somatic cells. Recently we reported the capability of skin biopsy for antemortem diagnosis of familial and sporadic NIID. After these reports, the number of NIID cases diagnosed by skin biopsy is increasing remarkably. We studied clinical and pathological features of sporadic NIID cases diagnosed by skin biopsy. Patients and Methods: We studied skin biopsy samples of 24 sporadic NIID cases presenting dementia, leukoencephalopathy and characteristic MRI DWI high signal in cortico-medullary junction. All skin biopsy samples were fixed in 10% formalin. Sections were stained by H&E, and immunohistochemical analysis was performed with anti-ubiquitin antibody. Samples for electron microscopy were fixed in glutaraldehyde and embedded in epoxy resin. We diagnosed as NIID with cases presenting ubiquitin positive intranuclear inclusions in all three type of cells (adipocytes, fibroblasts and sweat gland cells). Results: Almost all sporadic NIID cases present cognitive dysfunction and ataxia. Abnormal behavior and epilepsy were also observed among sporadic cases. Weakness and sensory disturbance were rare. Besides, 90% of sporadic NIID showed abnormal results of nerve conduction studies. Conclusion: NIID cases with leukoencephalopathy present peripheral nerve damage. To elucidate the pathophysiology of NIID, we will promote the antemortem diagnosis of NIID with skin biopsy.

O-03-2

ApoE polymorphism distribution among Filipino elderly community dwellers

St. Luke's Medical Center
 ○Kristine Joyce L. Linay, Jacqueline C. Dominguez, Macario Reandelar, Maria Luisa Daroy

Introduction. Apolipoprotein E (ApoE) gene, which on chromosome 19 and has three allelic variants (ε2, ε3, ε4) and five common genotypes (ε2/ε3, ε3/ε2, ε3/ε3, ε3/ε4, ε4/ε4). APOE polymorphic alleles are the main genetic determinants of Alzheimer disease risk. **Purpose.** The main objective of this study is to determine ApoE genotypic and allelic distribution among Filipino community dwellers. **Methods.** Subjects who meet the inclusion criteria underwent screening, memory testing, and genomic DNA extraction. We estimated allelic and genotypic frequencies of ApoE isoforms for the different groups by counting alleles and genotypes and calculating sample proportions. **Results.** In this study, 464 adults met inclusion criteria. The most frequent genotype in this cohort of Filipinos was ε3/ε3 (66.37%) and the most frequent allele was ε3 (71.8%) which were similar to western population; however, the least common was ε4, which was contrary to the least frequent ε2 in other countries. **Conclusion.** This study implies that Filipinos have a different genetic background than western population and this justifies the fact that we need more population-based studies that explores on genetic make-up of a certain well-defined group of people. A significantly low number of subjects (only 30% of the cohort members) volunteered to have genotypic analysis. The main barrier as to this low outcome was Filipino community dwellers' perception on unacceptability of a genotype examination. Nationwide efforts on information dissemination on this issue should be done in order to increase the number of genotypic research in our country.

O-03-3

Risk of Alzheimer's disease in relation to diabetes

Cheng Hsin General Hospital, Taipei, Taiwan
 ○Kai-chen Wang, Ching-piao Tsai

Purpose:

Detailed information on the age and sex specific relationships between diabetes and Alzheimer's disease (AD) is scarce. This study aims to prospectively investigate the age and sex specific incidence density and relative hazards of AD in relation to diabetes.

Method:

A total of 615,529 diabetic patients and 614,871 age and sex matched random controls were linked to the claim data from 2000 to 2008 to identify the first occurrence of a primary or secondary diagnosis of AD. Incidence density was calculated under the Poisson assumption. We also assessed the age and sex specific risk of AD in relation to diabetes with the Cox proportional hazards regression model.

Results:

Over nearly 9 years of follow up, a total of 4,615 diabetic subjects developed AD, representing a cumulative incidence rate of 0.75% (n = 3,873; 0.63% in controls). The overall incidence densities of AD for diabetic men and women, respectively, were 0.82 and 1.15 per 1,000 person years, which were higher than those for control men and women (0.63 and 0.89 per 1,000 person years, respectively). Diabetic patients had a significantly higher hazard ratio (HR) of AD (1.45). Diabetic women above 65 years had a higher HR (1.52) than diabetic women less than 65 years.

Conclusion:

Diabetes may increase the risk of AD in both sexes and in all ages. A higher HR of AD was especially notable in older diabetic women.

O-03-4

取り下げ演題

O-04-1

LRP4型重症筋無力症の臨床像

¹徳島大学病院 臨床神経科学分野, ²長崎川棚医療センター 神経内科, ³長崎川棚医療センター 臨床研究部
○酒井和香^{1,2}, 樋口 理³, 中根俊成^{2,3}, 梶 龍兒¹, 松尾秀徳²

【目的】本邦におけるlow density lipoprotein receptor related protein 4 (LRP4)抗体陽性Myasthenia Gravis (MG)の臨床像や治療応答性などの詳細は現在のところその症例数が少なく不明であった。今回、新たに当院で同定したLRP4型MG19症例の各種臨床データに基づき、その臨床像を明らかにする。

【方法】2012年4月～2014年11月(2年7ヶ月)の期間中に当院に全国から集積された抗AChR抗体陰性を主とするMG132例について、ルシフェラーゼ免疫沈降法による抗LRP4抗体測定を実施した。また、検査依頼元の各担当医から提供のあった臨床情報を精査した。

【結果】全身型MG105例中、抗LRP4抗体陽性は19例で、抗体陽性率は18.1%であった。抗AChR抗体との二重陽性は6例(31.6%)。抗MuSK抗体との二重陽性は1例(5.3%)であった。抗LRP4抗体陽性例の男女比は1:1.7であった。初発症状は眼症状が11例(57.9%)と最多であり、球症状は3例(15.8%)であった。waningは10例(52.6%)で観察され、エドロフォニウム試験は14例(73.7%)で陽性であった。胸腺異常は4例(21.1%)で確認された。各種免疫療法への反応は概ね良好であった。

【結論】抗AChR抗体陰性の全身型MGにおける抗LRP4抗体の陽性率は抗MuSK抗体のそれと同等、もしくは、それ以上である可能性が示され、全身型MGの発症機序や病態維持に当該抗体が密接に関与している可能性が示唆された。また、臨床的特徴はMuSK型MGとは異なることが明らかとなった。

O-04-2

重症筋無力症の嚥下造影検査の特徴

¹聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院 神経内科, ²聖マリアンナ医科大学病院 神経内科, ³聖マリアンナ医科大学病院 リハビリテーション部
○鶴岡 淳¹, 伊佐健司², 赤松真志¹, 熱海千尋², 山徳雅人², 眞木二葉², 西尾有美³, 片岡あゆみ³, 栃本しのぶ³, 長谷川泰弘²

【目的】重症筋無力症(以下MG)では40%以上で関連筋群の筋力低下により嚥下機能障害が出現する。これまでに嚥下障害の特徴を示した報告はあるが、治療効果も含めた報告は少ない。当施設で嚥下造影検査(以下VFV)を施行したMG症例を後方視的に調べ、MG及び治療前後の変化の特徴を探った。

【方法】対象は重症筋無力症と当院にて診断された患者でVFVを施行したものとした。患者背景として年齢、性別、MGFA分類、抗ACh-R抗体、胸腺腫の有無、発症から検査までの時間、Quantitative MG Score for Disease Severity (以下QMG score)、検査時治療方法を調べた。VFは座位にて行い、食形態はとろみ食、小スプーンでの摂取とした。検査時の所見として食塊形成、嚥下前の梨状窩への流入、嚥下反射遅延、喉頭侵入、喉頭蓋の残留、梨状窩の残留、誤嚥、食道逆流、分割嚥下、筋疲労の有無を評価した。また、一部の症例でテンシロン負荷前後でのVFを行い、機能改善の有無を評価した。【結果】対象は20例(男性7例、女性13例)、平均年齢56.6歳、MGA分類Ⅰ:3例、Ⅱa:5例、Ⅱb:2例、Ⅲa:1例、Ⅲb:6例。抗ACh-R抗体陽性は12例、5例がsero negative、胸腺腫合併は6例、発症から検査までの期間は平均76.2ヶ月、QMGscore9.3であった。嚥下前の梨状窩への流入を7例、嚥下反射遅延を8例、喉頭侵入、喉頭蓋の残留、梨状窩の残留、分割嚥下を5例、食道逆流を4例で認めた。また舌運動不良を2例で認めた。テンシロンテスト下にてVFを行った4例のうち2例で著明な嚥下機能の改善を認めた。発症から検査までの時期は嚥下障害の重症と関連がなかった。【結論】MGの嚥下障害では口腔期、咽頭期、食道期のいずれの相においても障害を示した。テンシロンテストや治療前後で嚥下障害の動態は変動し、咽頭期の変化が著明であった。各嚥下相の変化を鋭敏に評価できることから、MGの嚥下障害を評価する上でVFは非常に有用と考えられた。

O-04-3

tacrolimusと免疫グロブリン大量静注療法の併用による全身型重症筋無力症の初期治療

関西医科大学 神経内科
○藤田賢吾, 岩崎優子, 井谷公美, 森勢 諭, 飯田 慎, 隠岐光彬, 柘植彩子, 三宅浩介, 中村正孝, 齋藤朱実, 國枝武伸, 和手麗香, 金子 鋭, 日下博文

【目的】我々はQMGスコアが8点以下の重症筋無力症(MG)に対する初期免疫抑制治療としてtacrolimus(tac)単独治療を行い速やかに症状が軽快し治療効果が持続したことを報告してきた。一方で中等症から重症のMG患者に対する初期治療は一般にステロイド剤や血液浄化療法を用いるが、初期増悪や侵襲性が問題となる。そこで今回はQMGスコアが9点以上の中等症から重症の全身型MG患者の初期治療として、tacと免疫グロブリン大量静注療法(IVIG)を併用し、その有効性と安全性を検討した。

【対象・方法】症例は8例(男性2例、女性6例)、年齢31～84歳、治療前のMGFA分類はⅡa3例、Ⅱb2例、Ⅲb3例であり、治療前のQMGスコアは平均18.3点(14～24点)、MG-ADLスケールは平均11.9点(7～17点)であった。全例で抗アセチルコリン受容体抗体が陽性であった。tac 3 mg/日とIVIG(400 mg/kg/日×5日間)で初期治療を開始し、生活に支障のない状態をminimal manifestation(MM)として症状安定の指標にした。胸腺摘除術の適応のあった3例はMM達成後に手術を行った。

【結果】治療開始後3週目までに8例中6例はMMを達成したが、2例は効果不十分であったためステロイドパルス療法を追加したところMMに達した。胸腺摘除術の適応のあった3例には治療開始後平均4週目に手術を行ったが、術後クレーゼを起こした症例はなかった。胸腺摘除術適応有無に関わらずtacとIVIG併用療法の効果を認めた。初期増悪や副作用を発現した例はなく6から24ヶ月後も全例でtacの継続投与によりMMを維持できている。ステロイドパルス療法の追加が必要になったのは、QMGスコアもしくはMG-ADLスケールの高い症例であった。

【結論】中等症全身型MG患者の初期治療としてtacとIVIGの併用療法は安全で治療効果が期待できる。

O-04-4

Analysis of Clinical Profile of MG Patients From the National Database of Japan

¹金沢大学 保健管理センター, ²金沢大学大学院 脳老化・神経病態学(神経内科), ³関西学院大学 共通教育センター, ⁴厚生連高岡病院 神経内科
○吉川弘明^{1,2}, 高田茂樹³, 足立由美¹, 古川 裕¹, 坂井健二², 岩佐和夫², 山田正仁²

Aim: To evaluate the clinical profiles of Japanese patients with myasthenia gravis (MG), we analyzed the accumulated data from the Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW) Japan.

Method: The accumulated digital data of MG patients was obtained from MHLW. The data was checked manually for missing or uncertain values. The univariate analyses were performed using JMP 11. This study was performed under the admission of the ethics committee of our institute.

Result: From all data, the data of newly applied medical certificates were extracted and analyzed. In total 8,953 patients' data (male; 3,810, female; 5,143) was accumulated and 8,569 data was utilized for further analyses. The age of onset showed two peaks around the ages of 1 year and 60 years (median value; 57). The male and female ratio was 1:1.47. The percentage of the initial symptoms were ptosis; 87.6%, diplopia; 62.4%, bulbar symptom; 28.1%, muscle weakness in extremities; 37.5% and dyspnea; 10.1%. The daily fluctuation of symptoms was observed in 88.5% of patients. Easy fatigability was detected in 83.1%. Crisis was reported in 5.5%. The positive percentage of acetylcholine receptor antibody was 78.6%. The waning phenomenon by repetitive nerve stimulation was observed in 68.4% of patients who received the test (5,654 in total). Abnormalities on chest CT or MRI were detected in 31.6% patients who received the test (7,164 in total). Thymectomy was performed in 13.7% of patients. Conclusion: The accumulated data of MG patients from the MHLW gives us the illustrated profiles of this condition.

O-05-1

Urinary dysfunction in PSP in comparison with PD and MSA

¹Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Chiba University, ²Department of Urology, Graduate School of Medicine, Chiba University, ³Clinical laboratory, Chiba University Hospital, ⁴Department of Neurology, Sakura Medical Center, Toho University, ⁵Department of Neurology, Continence Center, Dokkyo Medical University
○Tatsuya Yamamoto¹, Masato Asahina¹, Uchiyama Tomoyuki^{1,2}, Shigeki Hirano¹, Yoshitaka Yamanaka¹, Miki Fuse², Mitsuru Yanagisawa², Yasuko Koga³, Ryuji Sakakibara⁴, Satoshi Kuwabara⁵

【目的】

進行性核上性麻痺(PSP)はパーキンソン病(PD)や多系統萎縮症(MSA)との鑑別が困難なことが少なくない。PSPにおける自律神経障害はPDやMSAより程度と考えられるが、排尿症状を訴えるPSP患者は少ない。そこで我々は何らかの排尿症状を呈したPSP患者における排尿症状・排尿機能検査所見をPD・MSA患者と比較した。

【方法】

NINDS-PSPスコアの基準でpossible or probableの基準を満たし、排尿症状問診・排尿機能検査を施行した38名のPSP患者について、排尿症状・排尿機能検査所見をPD患者(n=28、平均罹病期間3.2年)、MSA患者(n=193、平均罹病期間3.2年)と比較した。

【結果】

PSP患者の平均年齢は70±6.6歳、平均罹病期間は26±1.6年であった。認知機能はMMSE 25±5.6点、FAB 10.4±3.8点であり22名で前頭葉血流低下を認めた。排尿障害が45%、排尿障害が40%の患者に認められ、間欠性尿、尿圧低下以外にはPD・MSAと同程度だった。排尿機能検査では73%で排尿筋活動量を認め、PD(69%)やMSA(67%)との間に有意差はなかった。残尿量は122±111mlでPD(94±45ml)より有意に多く、MSA(113±111ml)と同程度であった。膀胱収縮力(Schäferのノモグラム)はPDと同程度であり、MSAより有意に保たれていた。外肛門括約筋筋電図検査では運動単位数の平均持続時間が90±25msであり、MSA(93±22ms)と同程度でPD(77±13ms)より有意に長かった。

【考察】

排尿障害については、蓄尿障害はPDやMSAと同程度であり、排尿障害はPDより高度でMSAより軽度であった。前頭葉は重要な高位排尿中枢のひとつと考えられているが、多くの症例でFAB低値、前頭葉血流低下を認めており、前頭葉機能低下が排尿障害の一因と考えられた。また外肛門括約筋筋電図からは、MSAと同程度の0mmHgの神経興奮性をきたしている可能性が示唆された。

【結論】

PSPでも多くの症例で排尿障害をきたす可能性が示唆され、PDやMSAとの鑑別の際に注意すべきと考えられた。

O-05-2

Clinical Predictors of Outcome in Patients Treated With Therapeutic Hypothermia

The Medical City
○Gemmallynn B. Sarapuddin, Artemio Jr. A. Roxas

Purpose: Evaluate the predictive value of bedside clinical parameters (pupillary light reflex, corneal reflex, oculocephalic reflex, motor response, and presence of seizure) in patients treated with Therapeutic Hypothermia (TH) when measured at 72 and 96 hours post arrest.

Methods: A prospective analysis of consecutive post cardiac arrest patients treated with therapeutic hypothermia during the period from October 2013 to May 2014. The following clinical parameters: pupillary light reflex, corneal reflex, oculocephalic reflex, motor response, and seizure occurrence were obtained at 72 and 96 hours. Neurologic outcome using Cerebral Performance Categories was assessed at 1 month.

Results: There were 32 post cardiac arrest patients during the study period. Eleven (34%) were treated with TH. Absent corneal reflex, oculocephalic reflex and presence of seizure at 72 and 96 hrs post CA all have 100% positive predictive value (PPV) of a bad outcome at 1 month and zero false positive rates. Pupillary light reflex has no predictive value at 72 hrs. Motor response no better than extension is a poor parameter for predicting a bad outcome with only 50% and 60% PPV at 72 and 96 hrs post arrest.

Conclusion: Absence of pupillary light reflex, corneal reflex, oculocephalic reflex and presence of seizure were all accurate bedside clinical parameters in predicting bad outcome at 1 month post arrest. Except for the pupillary light reflex, there was no difference in the results comparing 72 and 96 hours for the other bedside clinical parameters.

O-05-3

Incidence and characteristics of injuries due to falls in Neurological diseases

¹Department of Neurology, National Hospital Organization, Higashi Nagoya National Hospital, ²Department of Orthopedics, National Hospital Organization, Higashi Nagoya National Hospital, ³Department of Neurology, National Hospital Organization, Higashisaitama National Hospital, ⁴Department of Neurology, National Hospital Organization, Sendai-Nishitaga National Hospital, ⁵Department of Neurology, National Hospital Organization, Nagasaki Kawatana Medical Center, ⁶Department of Neurology, National Hospital Organization, Toneyama National Hospital, ⁷Department of Neurology, National Hospital Organization, Yonezawa National Hospital, ⁸Department of Neurology, National Hospital Organization, Tokushima Hospital, ⁹Department of Clinical Neurology, National Hospital Organization, Iwate Hospital, ¹⁰Department of Public Health, Hokkaido University Graduate School of Medicine

○Ikuko Aiba¹, Yufuko Saito¹, Mariko Kaneko², Mitsuru Kawai³, Masaru Yoshioka⁴, Hidenori Matsuo⁵, Harutoshi Fujimura⁶, Muneshige Tobita⁷, Toshio Inui⁸, Keiji Chida⁹, Akiko Tamakoshi¹⁰

【目的】神経疾患における転倒の研究は散見されるが、転倒による重篤な外傷については十分検討されていない。神経疾患在患者において、転倒による重篤な外傷を多施設共同で前向きに調査し、疾患ごとの発生率および外傷の特徴を明らかにする。【方法】対象は44施設の外来・通院し、介護保険制度にて要介護・要支援と認定されているパーキンソン病(PD)407例(77.4±6.3歳)、脳血管障害(CVD)908例(76.0±11.8歳)、アルツハイマー型認知症(AD)118例(80.5±4.2歳)、脊髄小脳変性症(SCD)95例(69.3±11.1歳)、多系統萎縮症(MSA)65例(64.0±12.3歳)、進行性核上性麻痺(PSP)90例(64.4±8.0歳)1年間転倒による重篤な外傷(骨折、入院を要する外傷、死亡を前向きに観察し、発生した場合には、外傷の調査を行った。【結果】重篤な外傷発生率(発生人数/全人数×100%)：PD7.4%、CVD4.9%、AD3.4%、SCD9.5%、MSA5.5%、PSP26.7%、骨折発生率：PD6.9%、CVD4.5%、AD3.4%、SCD9.5%、MSA5.5%、PSP16.7%。骨折以外の外傷発生率：PSP10%、SCD4.2%、PD1.7%、CVD1.0%、AD0.8%、MSA0%。外傷部位別外傷件数/全外傷数×100%)：PD：頭部・顔面11%、上肢26%、体幹上部20%、体幹下部34%、下肢3%、CVD：頭部・顔面12%、上肢29%、体幹上部6%、体幹下部41%、下肢6%、AD：上肢20%、体幹上部60%、体幹下部20%、SCD：頭部・顔面15%、上肢8%、体幹上部31%、体幹下部23%、下肢8%、MSA：体幹下部67%、下肢33%、PSP：頭部・顔面25%、上肢13%、体幹上部63%。【結論】転倒による重篤な外傷発生率はPSPが最も高く、受傷部位はPDではさきほどであったが、CVDでは体幹下部、AD・SCDでは体幹、MSAでは下半身、PSPでは上半身に多く、疾患別の特徴を認めた。

O-05-4

4 cases of nasogastric tube syndrome; a life-threatening laryngeal obstruction

¹Department of Neurology, St. Marianna University School of Medicine, ²Department of Neurology, Kawasaki Municipal Tama Hospital
○Kenzo Sakurai¹, Shigeaki Tanaka¹, Toshiyuki Yanagisawa¹, Kanako Mori², Kana Shimomura², Masahiro Horiuchi², Yasuhiro Hasegawa¹

【目的】声帯麻痺は様々な原因により生じるが、両側性の場合は致死的となるため、気道確保などの緊急対応が必要となる。近年、経鼻胃管によって両側声帯麻痺が引き起こされる経鼻胃管症候群(Nasogastric tube syndrome; NGTS)の存在が知られるようになった。経鼻胃管挿入患者を多く扱う医師は、緊急性の高い本病態の存在を理解し、発症時に適切な処置を行うことが必要である。【方法】対象は2012年4月から2014年11月までに入院した神経疾患を有する患者で、経鼻胃管挿入中に両側声帯麻痺を認めた4例とした。4例の基礎疾患や栄養状態などの背景因子や経鼻胃管挿入からの期間や発症時の対応および経過、声帯の状態やNGTSの危険因子といわれる経鼻胃管の通過経路や骨棘の有無について検討した。【結果】NGTSと診断した4例の基礎疾患は、脳梗塞、Parkinson病が各2例で、年齢は74歳から87歳、男女各2例ずつであった。経鼻胃管挿入から発症までは7日から34日であり、発症直後に全経鼻胃管抜去、3例で気管切開術を施行した。その後4例全例で回復を認めた。全例で著明なういそう(BMI 14.2-18.0)を認め、アルブミン 21-3.8g/dlと低栄養状態であった。また、発症時には重度な感染徴候はないものの、発症前に抗生剤加療を要する感染症を全例で認めた。声帯は全例正中心固定し数mm程度の隙を残す程度であり、2例で発赤や浮腫性変化を認めていた。NGTSの危険因子とされている喉頭部での経鼻胃管の正中通過症例はなく、輪状軟骨レベルでの骨棘形成は1例でみられた。【結論】NGTSは年齢、基礎疾患に関わらず発生し、致死的ともなり得る病態であるが、経鼻胃管抜去とともに適切な対応を行えば良好な経過をたどる可能性が高く、経鼻胃管を扱う全ての医師が認識しておくべき病態である。また、著明なういそうや低栄養状態にある高齢者では特に注意すべきと考えられた。

O-06-1

ナショナルレジストリー運用の新しいスタイルの確立ー筋強直性ジストロフィー

¹大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学, ²国立病院機構 青森病院, ³国立病院機構 東埼玉病院, ⁴国立病院機構 鈴鹿病院, ⁵国立病院機構 仙台西多賀病院, ⁶国立病院機構 旭川医療センター, ⁷自治医科大学 神経内科, ⁸東京女子医科大学 小児科, ⁹国立精神・神経医療研究センター, ¹⁰国立病院機構 刀根山病院

○高橋正紀¹, 高田博仁², 尾方克久³, 久留 聡⁴, 高橋俊明⁵, 木村 隆⁶, 中森雅之¹, 松浦 徹⁷, 石垣景子⁸, 小牧宏文⁹, 望月秀樹¹, 川井 充³, 武田伸一⁹, 松村 剛¹⁰, 木村 円⁹

【目的】希少疾患の臨床開発はその希少性ゆえに様々な困難が予想される。これを解決し、臨床開発を円滑に進めるために疫学や自然歴を明らかにすることが重要であり、ジストロフィノパチーを皮切りに神経筋疾患の患者登録が国立精神・神経医療研究センターによるRemedyとして開始された。Remedyは治験・臨床研究の促進に成果を挙げ、ナショナルレジストリーとして国際協調に基づく研究にも貢献している。患者登録には、事務局および遺伝情報や臨床データの質と正確性を担保するキュレーターが必要であり、登録患者や対象疾患の増加に伴い拡充する必要がある。今回、筋強直性ジストロフィーの患者登録を計画するに当たり、全国の臨床家・研究者が、ナショナルセンター・患者支援団体と協力してナショナルレジストリーを運用する新たなスタイルを確立することを旨とした。【方法・結果】2012年3月から研究者・臨床家・ナショナルセンターの有志で検討を開始し、メーリングリストも活用し、数回の会議を経て運用体制、登録項目を決定した。患者が主体となり登録申し込みを行い、Remedy事務局のサポートを受けた本症の研究施設が受付窓口となり、国際的にトレーニングを受けた疾患の専門家がキュレーターとして情報のクリーニングを行い、Remedyのサーバーにデータを格納することとした。また、国際登録と協調出来るように登録項目を設定した。2014年10月より正式運用を開始している。研究者・開発企業へ情報と開示する手続きや、臨床研究に関する情報提供を登録患者に行う体制を整備している。ウェブ登録の準備を現在進めている。【結論】ナショナルセンターにより構築されたシステムを用い、各地の専門家・患者支援団体の協力のもと疾患の専門施設が登録事務局を運営する体制は新しい取り組みである。我々の経験やノウハウを検証し、今後展開されるレジストリーの運用に活用することは重要な意義がある。

O-06-2

臨床倫理に基づく神経難病(IND)の帰納的医療マネジメント

第二岡本総合病院 難治性神経疾患総合医療部
○園部正信

目的：DNARの事前意思表示があり、在宅療養を希望した神経難病（IND）に対して臨床倫理に基づく医療マネジメントを行う。
方法：H25年4月からH26年11月の間当科で、在宅療養希望でDNARの事前意思表示（ACP）があり、進行期に至るまで医療介入したIND10例（ALS5例65±11才・男4/女1、非ALS：MSA/SCD2例、PD3例の計5例81才±7才・男/女4/1）につき、臨床倫理の4分割表即ち医学的適応、患者の選択、QOL、周囲の状況の点で検討した。
結果：発症から当科受診までの中央値ALS/非ALS23/24か月であった。生命危機の主要因として摂食・嚥下障害、呼吸不全、感染症があり、全例で恩恵無害の原則における呼吸不全の増悪を契機に胃瘻・NPPV/TPPV非希望から実施への変更例があったが、非ALS群で同処置実施例はなかった。また認知障害がALS3/非ALS3例にありACPにおいて家族の代理補佐が必要であった。摂食・嚥下障害、誤嚥性肺炎・呼吸不全にてALS群全例、非ALS群3例で入院が必要であった。在宅療養支援において診療所との医療連携が5例、往診・訪問診療をALS4例/非ALS3例で実施した。19か月の観察期間中に死亡はALS3例（在宅死1）/非ALS1例。在宅療養阻害要因として、主介護者の身体疾患6例（内1例死亡）、精神・心理障害8例があった。
考察：時間経過・病状・医療療養ケア環境によりACPは変動し、入院が積極的な医療介入の契機となった。病気の進行と共に介護者に対する心身の医療管理が必要であった。
結論：在宅療養を希望しDNARのACPを有する神経難病患者の医療マネジメントにおいて、臨床倫理の4軸を帰納的に適用することが重要と考えた。

O-06-3

定期レスパイト入院を利用した神経難病の長期療養システムの構築

国際医療福祉大学病院 神経内科
○加藤宏之、橋本律夫、小川朋子、田川朝子、大塚美恵子、手塚修一

【目的】当院の神経難病センターは神経難病に特化した診療機能を有する24床からなる。当センターは、神経難病を初診から看取りまで、地域で一貫してチーム医療で行っている。今回、2004-13年の10年間の活動を総括し、地域における神経難病の長期療養のシステムの実態をまとめた。【方法】医師、看護師、リハ、MSWなどの病院スタッフ、ケアマネや訪看など在宅スタッフの連携のもとにチーム医療を組織し、長期療養は在宅療養+月1回1週間の定期レスパイト入院を基本とし、長期入院が必要な場合は原則、関連施設等に依頼している。【結果】神経難病入院患者数は、2004年の119名（全入院患者の49%）から2013年の397名（同75%）まで年々増加した。筋萎縮性側索硬化症（ALS）、多系統萎縮症（MSA）、パーキンソン病（PD）関連疾患など神経変性疾患が神経難病の入院の85%を占めた。この10年間に、ALSは63人がのべ773回、MSAは48人がのべ804回、PDは128名の患者がのべ585回の入院をした。レスパイト入院は、ALSやMSAでは入院の8-9割を占め、その多くが人工呼吸器装着、胃瘻造設後である。PDではレスパイト入院は6割で、単回の合併症入院が多岐に渡った。当院での死亡はALS28人、MSA14人、長期入院のため他施設への転院は、ALS17人、MSA6人である。現在、呼吸器装着の長期入院4人（ALS2人、MSA1人、PD1人）に加え、ALS7人、MSA16人、PD8人在宅療養+定期レスパイト入院でフォローしている。ALSの気切・人工呼吸器装着率は29%（8/28）、神経難病の創傷率は19%（11/59）である。【結論】地域における神経難病の長期療養はメディカルを含めたチーム医療で在宅療養環境を整備し、定期レスパイト入院で患者の病状とリハを常に評価しながら介護者のケアを計ることが、限られた病床数を有効に利用するために有用である。

O-06-4

神経筋難病患者を対象とした多職種との緩和ケアサポートチームの結成と半年の活動

¹NHO医王病院 神経内科, ²NHO医王病院 看護部, ³NHO医王病院 リハビリテーション部, ⁴NHO医王病院 薬剤科, ⁵NHO医王病院 心理療法師, ⁶NHO医王病院 地域医療連携室, ⁷NHO医王病院 内科, ⁸NHO医王病院 緩和ケアサポートチーム

○池田篤平^{1,8}, 古本桂子^{2,8}, 高橋和也^{1,3,8}, 向出なおみ^{2,8}, 村上婦美^{2,8}, 吉田早苗^{2,8}, 河嶋杏奈^{2,8}, 丸山稔之^{2,8}, 飯野文香^{4,8}, 島 祥子^{3,8}, 廣田智也^{3,8}, 森田綾^{1,3,8}, 米田紗季子⁸, 多田淑史^{5,8}, 中本富美⁶, 駒井清暢¹, 石田千穂¹, 田上綾明⁷, 本崎裕子^{1,3}, 池田芳久¹

【背景】広義の緩和ケアは全ての疾患と対象とし、苦痛を感じた時点から必要だが、診療報酬の問題から、多くが進行期悪性腫瘍の患者を対象としている。神経筋難病では認知機能・身体機能が緩徐進行性に障害され、様々な身体的・精神的な苦痛にさらされるため、緩和ケアの必要性が高い。しかし、神経筋難病に特化した病院では、悪性腫瘍の患者が少ないことから緩和ケアチームがなく主治医や担当看護師が対応している事が多い。

【方法】今回我々は2014年4月に神経筋難病患者を対象とした多職種による緩和ケアサポートチームを結成し、6ヶ月間の活動をまとめた。
【結果】16回を半期間とし、活動の方向性などを検討した。サポートチームは医師、看護師、リハビリテーション療法士、薬剤師、心理療法師、医療ソーシャルワーカーで構成した。

まず、緩和ケアサポートチームへ相談を依頼できるシステムを電子カルテ上に組み込んだ。6ヶ月間で7例の緩和ケア相談の依頼があり、9回のカンファレンスを行い、治療のアドバイスやチームメンバーが話し合い対応を行った。意思決定支援の依頼は無かったが、当院独自の意思決定のための説明書や事前指示書を多職種からの意見を取り入れながら作成した。麻薬投与に関する手順のマニュアルを作成することにより、それまで当院で使っていなかった塩酸モルヒネ点滴製剤を1例に、塩酸モルヒネ製剤を2例に使用開始した。死亡退院後アフターケア（アスクンアフターケア）では、マニュアルの作成やファシリテーターの派遣などにより、設立前の2年間と比較して、開催率が26%（46例中12例）から、80.0%（15例中12例）へ増加し、開催までの期間が29.7±22.7日から19.9±13.4日へ短縮した。

【結論】今後、問題点を改善しながら継続的に活動を行い、その有用性を示し、神経筋難病患者を対象とした緩和ケアサポートチームの活動を広げていきたい。

O-07-1

p62 plays a protective role in neurodegenerative diseases model flies

Department of Degenerative Neurological Diseases, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry
○Yuji Saitoh, Nobuhiro Fujikake, Yuma Okamoto, Keiji Wada, Yoshitaka Nagai

Objective: Oligomer formation and accumulation of pathogenic proteins are key events in the pathomechanisms of many neurodegenerative diseases, such as Alzheimer's disease (AD), amyotrophic lateral sclerosis (ALS), and polyglutamine (polyQ) diseases. Although p62 plays a physiological role in selective autophagy, whether p62 contributes to degradation of such pathogenic proteins is still unknown. In this study, we aimed to elucidate the role of p62 in various neurodegenerative disease model flies, especially the role in degrading such pathogenic proteins *in vivo*.

Methods & Results: To investigate the role of p62 in neurodegenerative diseases, we crossed the transgenic p62-RNAi flies with the various neurodegenerative disease model flies. p62 knockdown exacerbated eye degeneration in the polyQ disease and ALS model flies. Meanwhile, p62 knockdown did not cause any exacerbation in the AD model flies. Furthermore, to elucidate whether p62 contributes to polyQ protein degradation, we examined the polyQ protein turnover in the polyQ disease model flies bearing p62 or Atg6 mutation. Western blotting showed that loss of p62 function clearly delays the degradation of both monomeric and oligomeric polyQ protein, similarly to loss of Atg6 function. **Conclusion:** Our study identifies that p62 plays a protective role against polyQ-induced neurodegeneration by the autophagic degradation of polyQ protein oligomers *in vivo*, indicating its therapeutic potential for the polyQ diseases, and possibly for other neurodegenerative diseases.

O-07-2

Establishment of transgenic marmoset models of a polyglutamine disease

¹Department of Degenerative Neurological Diseases, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry, ²Department of Neurophysiology, ³Division of Laboratory Animals Resources, ⁴Department of Neuromuscular Research, ⁵National Institute of Neuroscience, ⁶Department of Pathology and Laboratory Medicine, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry
○Yoshitaka Nagai¹, Ikuro Tomioka², Hidetoshi Ishibashi², Hideyuki Motohashi², Osamu Takayama², Yuko Saito⁶, Eiko Minakawa¹, Akiko Popiel¹, Sandra Puentes², Kazuhiro Yamamoto³, Satoru Noguchi⁴, Ichizo Nishino⁴, Keiji Wada¹, Shinichi Kohsaka⁵, Kazuhiko Seki²

Objective: Although various rodent models of neurodegenerative diseases have been developed, they have limitations in the translational research owing to the differences in the brain structure and functions, and drug metabolism between humans and rodents. Therefore, clinically-relevant non-human primate models of neurodegenerative diseases have been eagerly anticipated. In this study, we aimed to establish a transgenic marmoset model of Machado-Joseph disease (MJD)/spinocerebellar ataxia type 3, one of the polyglutamine diseases.

Methods: Lentiviral vectors carrying human mutant ataxin-3 cDNA with 120 CAGs under the CMV promoter were injected into 66 embryos, and a total of 7 offspring (MJD1-7) were delivered.

Results: All 7 offspring were confirmed to carry the transgene integration. Although all marmosets did not show any symptoms at birth, MJD1, 2 and 6, which expressed the mutant ataxin-3 transgene at higher levels, gradually developed progressive neurological symptoms such as motor impairment and muscle weakness from 34 months of age. Brain MRI showed enlargement of the fourth ventricle in MJD1 at 135 months of age. Neuropathological examinations revealed significant neurodegeneration accompanied with polyglutamine inclusions in the brains of MJD1 and 2, which faithfully recapitulate human patients' features.

Conclusion: Our success in modeling human neurodegenerative diseases in non-human primates will accelerate our understanding of the pathophysiological mechanisms and development of clinically-applicable therapies for neurodegenerative diseases.

O-07-3

SCA31-linked UGGA_{exp} RNA causes progressive neurodegeneration in *Drosophila*

¹Tokyo Medical and Dental University, ²Department of Neurology and Neurological Science, ³National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry, Department of Degenerative Neurological Diseases, ⁴National Center Hospital, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry
○Taro Ishiguro^{1,2}, Nobuhiro Fujikake², Nozomu Sato¹, Morio Ueyama², Takanori Yokota¹, Keiji Wada², Hidehiro Mizusawa^{1,3}, Yoshitaka Nagai⁴, Kinya Ishikawa⁴

[Background] Spinocerebellar ataxia type 31 (SCA31) is a dominantly inherited neurodegenerative disease caused by insertion consisting of complex penta-nucleotide repeats containing (TGGAA)_n, (TAGAA)_n, (TAAATAGAA)_n in introns of *TK2* (thymidine kinase 2) and *BEAN* (brain expressed, associated with Nedd4) (Am J Hum Genet. 2009; 85: 544-557). SCA31 could be considered one of the non-coding repeat disorders, not only because of its location of the mutation, but also from the observation of the RNA foci in the human SCA31 Purkinje cell nuclei. We hypothesize that expanded UGAA repeat (UGGA_{exp}) RNA transcripts may lead to neurodegeneration.

[Objective] Our objective is to elucidate the molecular pathogenesis of SCA31 through generating a transgenic fly model. **[Method/Results]** We generated transgenic flies expressing UGGA_{exp} and show that UGGA_{exp} cause neurodegeneration. Expression of UGGA_{exp} resulted in dramatic disruption of eye morphology in length and dose dependent manners and UGGA_{exp} foci form in the nucleus and cytoplasm of eye imaginal disc in third instar larvae. To determine whether the intronic TGGAA repeat may be aberrantly translated into pentapeptide-repeat (PPR) proteins, we developed polyclonal antibodies for PPR. Surprisingly, we detected repeat-encoded penta-peptide repeat proteins (PPR) in *Drosophila*.

[Conclusion] These data suggest that expression of UGGA_{exp} induces toxicity *in vivo* in repeat-length and gene-dose dependent manner accompanied with accumulations of both RNA foci and UGGA_{exp}-encoded pentapeptide (Trp-Asn-Gly-Met-Glu) repeat.

O-07-4

A search for novel causative gene for hereditary spastic paraplegia

¹Department of Neurology, The University of Tokyo, ²Department of Neurology, Jichi Medical University, ³Department of Neurology, Interdisciplinary Graduate School of Medicine and Engineering, University of Yamanashi, ⁴Graduate School of Frontier Sciences, The University of Tokyo, ⁵Department of Neurology, Hokkaido University Graduate School of Medicine, ⁶Department of Neurology, National Center of Neurology and Psychiatry, ⁷Japan Spastic Paraplegia Research Consortium, ⁸Japan Multiple System Atrophy Research Consortium, ⁹Japanese Consortium For Amyotrophic Lateral Sclerosis Research
○Hiroyuki Ishiura¹, Jun Mitsui¹, Haruo Shimazaki², Kishin Koh³, Yuta Ichinose^{1,3}, Yuji Takahashi⁶, Jun Goto¹, Jun Yoshimura⁴, Koichiro Doi⁴, Shinichi Morishita⁴, Hidenao Sasaki⁵, Yoshihisa Takiyama³, Shoji Tsuji⁷, Japan Spastic Paraplegia Research Consortium⁷, Japan Multiple System Atrophy Research Consortium⁸, Japanese Consortium For Amyotrophic Lateral Sclerosis Research⁹

[目的] 遺伝性筋性対麻痺 (HSP) は下肢脱性を主徴とする疾患である。特に常染色体劣性HSPについては遺伝学的にheterogeneousである。病因遺伝子の同定のためには家系調査が基本であるが、解析症例数が多くなると複数の症例から同一遺伝子内の変異が見出されることが予想されるため、発症者のエクソーム解析から新規の病因遺伝子の探索を試みた。

[方法] 両親に近親婚がある、同胞発症のみで上代の発症者が確認されていない、孤発例であるが複合がある、などの理由により常染色体劣性の可能性が考えられ、既知の病因遺伝子の変異を有する例を除外した26症例について、SureSelect V5+UTRでエクソーム解析を施行した。常染色体劣性を仮定し、健常者集団 (n=373名) においてアレル頻度<0.2%となる変異477アレル以上存在し、ホモ接合・ヘテロ接合が疑われた遺伝子を探索した。そのうち、複数の診断未確定例で共有され、コントロールや診断確定例においては共有されず、歩行障害を呈さない疾患の原因遺伝子として疑に知られている原因遺伝子を除き、候補遺伝子を探索した。

[結果] 候補となる遺伝子が13個見出された。1つの遺伝子については4家系でホモ接合変異が認められたが、残り12個の遺伝子については各々2症例でホモ接合もしくはヘテロ接合変異が共有されるのみであった。

[結論] HSPの新規病因遺伝子の13個の候補を見出した。常染色体劣性モデルに従い、3家系以上で共通して病理性変異が検出されるような新規病因遺伝子は、あったとしても少数にとどまると考えられ、常染色体劣性と考えられたHSPの遺伝学的異質性は極めて高いと考えられた。このような常染色体劣性遺伝性HSPの病因遺伝子の同定には、家系についての解析に加えて、変異遺伝子についての機能解析など、生物学的な検証などを含めたアプローチが必要になる。

O-08-1

Effects of anti-AQP4 and co-existing autoantibodies in Neuromyelitis optica

¹Department of Neurology and Clinical Neuroscience, Yamaguchi University Graduate School of Medicine, ²Biogen Idec
○Yukio Takeshita¹, Fumitaka Shimizu^{1,2}, Birgit Obermeier², Anne Cotleur², Yasuteru Sano¹, Richard Ransohoff², Takashi Kanda¹

[Background] Neuromyelitis optica (NMO), an autoimmune inflammatory astrocytopathy, is caused by antibodies to the astrocyte water channel aquaporin 4 (AQP4) which is expressed exclusively on astrocytes. The IgG plasma fraction of NMO patients (NMO-IgG) contains AQP4 antibodies. 30% of NMO patients also have co-existing autoantibodies (like anti-phospholipid antibody). It remains uncertain how AQP4 and these autoantibodies affect on the blood-brain barrier.

[Aim] We examined effects of anti-AQP4 and co-existing autoantibodies on endothelial cells and astrocytes.

[Method] We prepared the total NMO-IgG (T-NMO-IgG) and individual NMO-IgG (I-NMO-IgG). T-NMO-IgG was pooled from therapeutic plasma exchange from total 50 NMO patients and I-NMO-IgG came from each NMO patient without other autoantibodies (N=4). All NMO-IgG were purified by IgG prep. Conditionally immortalized human brain microvascular endothelial cell line (EC) or human astrocyte cell line with AQP4 expression (A4) were cultured on the slide chamber. After exposing NMO-IgGs, we evaluated ICAM1 expression of EC by q-PCR and immunocytochemistry, IL-6 expression of EC and A4 by ELISA. We also demonstrated immunocytochemistry with T-NMO-IgG or I-NMO-IgG as primary antibodies.

[Results] T-NMO-IgG increased ICAM-1 of EC and IL-6 of EC and A4 and recognized unknown molecules on EC although I-NMO-IgG elevated IL-6 in A4.

[Conclusion] These results indicate that 1) co-existing autoantibodies exerts vascular effects, causing upregulation of ICAM1 and IL-6; and 2) AntiAQP4-IgG itself induces IL-6 in astrocytes via AQP4.

O-08-2

Clinicopathological features of anterior visual pathway involvement in NMO

¹Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University, ²Department of Pathology, Brain Research Institute, Niigata University
○Mariko Hokari¹, Izumi Kawachi¹, Akiko Yokoseki¹, Etsuji Saji¹, Musashi Arakawa¹, Kaori Yanagawa¹, Yasuko Toyoshima², Akiyoshi Kakita², Hitoshi Takahashi², Masatoyo Nishizawa¹

Background: Neuromyelitis optica (NMO) and multiple sclerosis (MS) are autoimmune disorders in the CNS. In spite of a frequent site of their injury, the details of pathomechanism in anterior visual pathway (AVP) remain unclear. **Objective:** To elucidate the clinicopathological features of AVP in NMO. **Methods:** A clinical retrospective study was performed on 17 NMO spectrum disorder (NMOs) patients (28 attacks) and 16 MS patients (25 attacks) with history of visual impairments. Pathological analysis was conducted on tissues from 12 patients with NMOs, 5 patients with MS, and 8 patients with other diseases. **Results:** The mean visual acuity (VA) and mean deviation of visual field at ON attacks were significantly worse in eyes of NMOs than those of MS. Optical coherence tomography assessment in NMOs demonstrated a thinner retinal nerve fiber layer than in MS. Importantly, ON eyes with NMOs had more prolonged time from ON onset to achieving VA to 1.0 logMAR than those with MS, suggesting poorer visual outcome in NMOs patients. Pathological findings of AVP in NMOs were identical to those of spinal cord, demonstrating extremely active demyelination of plaques, extensive loss of AQP4 immunoreactivity in plaques, diffuse infiltration by macrophages containing myelin basic proteins with thickened hyalinized blood vessels, and extensive axonal damage, in contrast with those of MS. **Conclusions:** These data suggest that AQP4-mediated astrocytopathy with more widespread axonal damage is important in AVP involvement of NMO.

O-08-3

Astrocyte injury in AQP4 and MOG antibody positive CSF: a multicenter study

¹Department of Neurology, Tohoku University School of Medicine, ²Department of Multiple Sclerosis Therapeutics, Tohoku University of Graduate School of Medicine, ³Department of Neurology, Saitama Medical Center, ⁴Department of Neurology, Hospital Pierre Wertheimer, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France, ⁵Research Institute and Hospital of National Cancer Center, Goyang, South Korea, ⁶Department of Neurology, Faculty of Medicine, University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil, ⁷Division of Neurology, Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand, ⁸Nuffield Department of Clinical Neurosciences, Oxford University, Oxford, UK
 ○Kimihiko Kaneko¹, Douglas Kazutoshi Sato², Ichiro Nakashima¹, Shuhei Nishiyama¹, Satoru Tanaka³, Romain Marignier⁴, Ho Jin Kim⁵, Dagoberto Callegaro⁶, Sasitorn Siritho⁷, Patrick Joseph Waters⁸, Kazuhiro Kurosawa¹, Tetsuya Akaishi¹, Hiroshi Kuroda¹, Tatsuro Misu², Kyoichi Nomura³, Kazuo Fujihara², Masashi Aoki¹

Objective: To evaluate astrocyte injury in the cerebrospinal fluid (CSF) of patients with antibodies against aquaporin-4 (AQP4) or myelin-oligodendrocyte glycoprotein (MOG). **Methods:** We enrolled 36 anti-AQP4+ and 20 anti-MOG+ seropositive patients with stored CSF samples from Japan, Brazil, France, South Korea, and Thailand. CSF samples were blindly tested for anti-AQP4 and anti-MOG using cell-based assays. Astrocyte damage was evaluated measuring glial fibrillary acidic protein (GFAP) levels with a commercial ELISA. **Results:** Among the 56 patients, 78.6% (44/56) were positive to anti-AQP4 or anti-MOG in the CSF. All antibody results in their CSF identified the same antibody present in sera (28 were anti-AQP4+ and 16 anti-MOG+ CSF). No CSF samples were positive for both antibodies. The mean GFAP level in the CSF was remarkably elevated in the anti-AQP4+ CSF (19311 ± 52117 ng/ml) compared to anti-MOG+ CSF (0.30 ± 0.64 ng/ml), $p < 0.0001$. The concentration of GFAP correlated with anti-AQP4+ titers in the CSF ($r = 0.66$, $p = 0.0001$). **Conclusion:** Astrocyte damage is evident in anti-AQP4+ CSF, and anti-AQP4 titers in the CSF correlates with GFAP levels. The absence of elevated GFAP suggests a distinct underlying mechanism in anti-MOG+ cases.

O-08-4

Astrocyte injury and secondary demyelination in intracranial injection NMO model

¹Department of Neurology, Tohoku University School of Medicine, ²Department of Multiple Sclerosis Therapeutics, Tohoku University Graduate School of Medicine, ³Department of Pharmacology school of medicine, Keio University School of Medicine
 ○Yoshiki Takai¹, Tatsuro Misu², Yoichiro Abe³, Ramadhanti Julia³, Kazuhiro Kurosawa¹, Toshiyuki Takahashi¹, Ichiro Nakashima¹, Shuhei Nishiyama¹, Douglas Kazutoshi Sato¹, Masato Yasui³, Kazuo Fujihara², Masashi Aoki¹

Background: Neuromyelitis optica (NMO) is an inflammatory disease of the CNS characterized by severe optic neuritis and longitudinally extended myelitis. After the discovery of anti-AQP4 antibody, increasing lines of evidence revealed that astrocyte injury is the fundamental pathology of NMO. However, mechanisms of secondary demyelination after astrocyte injury have not been well elucidated. **Purpose:** To reveal the mechanisms underlying the secondary demyelination after astrocyte injury with the object of astrocyte's dysfunction and tissue inflammation.

Material and Methods: We made NMO model mouse which showed destruction of astrocytes and secondary demyelination by directly injecting monoclonal anti-mouse AQP4 antibody with human complement into the mouse brain. We evaluated expression of markers of astrocytes (AQP4/GFAP/EAAT2/Cx43), myelin (MBP/MAG/MOG and KB stain), and inflammatory cells (CD3/CD68) at lesion sites by immunohistochemistry.

Results: In this model, primary astrocyte destruction led to infiltration of inflammatory cells and demyelination. The size of demyelination correlated with the level of infiltrated macrophages ($n=14$). Moreover, when recombinant C5a, known as a chemotactic factor, was injected with the antibody and complement, the area of demyelination was enlarged ($n=3$). On the other hand, demyelination was not progress in the absence of inflammation at a peripheral lesion where EAAT2 and Cx43 loss was observed ($n=18$).

Conclusion: Inflammation caused by astrocyte injury rather than impaired its functions may influence on the progress of demyelination.

O-09-1

S1PR1 expression and endothelial cell proliferation after focal ischemia in mice

¹東京医科歯科大学病院 神経内科, ²国立精神・神経医療 研究センター病院
 ○石橋 哲¹, 一條真彦¹, 李フエイ¹, 水澤英洋², 横田隆徳¹

[Backgrounds]

The presence of leptomeningeal collateral circulation correlates with smaller infarction volume in stroke patients. The leptomeningeal arteries are dilated by altered shear stress, but its detailed mechanism is unknown. Sphingosine-1-phosphate receptor 1 (S1PR1) is one of the key molecules regulating arterial development in response to altered arterial flow. This study aimed to investigate the temporal profile of S1PR1 expression and cell proliferation in leptomeningeal arteries after stroke.

[Methods]

C57BL/6 mice ($n = 35$) underwent left middle cerebral artery occlusion (MCAO). The expression of S1PR1 was analyzed with EDG-1 (endothelial differentiation gene 1) antibody immunostaining after surgery, and a set of mice was administered BrdU intraperitoneally to label mitotic cells.

[Results]

In control mice, the expression of EDG-1 signals was not detected. In MCAO mice, the expression of EDG-1 signals were observed in endothelial cells of the ipsilateral leptomeningeal arteries and neurons in peri-infarct region, with a peak from 12hrs and 4 days after surgery, and late phase expression was detected in astrocytes. The number of BrdU-positive cells in endothelial cells was significantly increased compared to the control group (1.8 ± 0.9 /slice vs. 6.2 ± 2.4 /slice, $P < 0.01$).

[Conclusion]

In MCAO mice, S1PR1 expression in endothelial cells and neurons mainly around ischemic region increased early after the onset, which was associated with endothelial cell proliferation. S1PR1 signaling may promote collateral growth by cell proliferation and neuroprotection after stroke.

O-09-2

S1PR1 agonist exert a neuroprotective effect via enhancing collateral growth

¹東京医科歯科大学病院 脳神経病態学, ²東京医科歯科大学病院 血管内治療学, ³国立精神・神経医療研究センター病院
 ○一條真彦¹, 李フエイ¹, 三木一徳², 石橋 哲¹, 水澤英洋³, 横田隆徳¹

[Backgrounds] The leptomeningeal collateral circulation is established by increase of shear stress after an acute occlusion of intracranial artery. We recently found that the expression of sphingosine-1-phosphate receptor-1 (S1PR1) in endothelial cells of collaterals markedly increased after cerebral hypoperfusion. This study aimed to investigate the effect of S1PR1 agonist on collateral growth and subsequent ischemic damage after focal ischemia.

[Methods] C57BL/6 mice underwent left common carotid artery occlusion (CCAO), and were assigned to one of the following groups ($n=102$): CCAO and S1PR1 agonist administration (SEW group); CCAO and DMSO administration (vehicle group); and sham occlusion (sham group). Leptomeningeal arteries were visualized 14 days after CCAO by latex perfusion method, and a set of animals underwent subsequent middle cerebral artery occlusion (MCAO). Neurological functions and infarction volume were evaluated.

[Results] In SEW group, better cerebral blood flow recovery and larger vasodilation of leptomeningeal vessels ($27.6 \pm 5.7 \mu\text{m}$ vs. $42.9 \pm 2.6 \mu\text{m}$, $P < 0.01$) were observed with significance. The infarct volume 7 days after pMCAO was significantly reduced in SEW group compared with vehicle group ($16.1 \pm 3.5\%$ vs. $7.6 \pm 4.4\%$, $P < 0.05$). Significant better recovery of neurological score (1.17 ± 0.75 vs. 2.25 ± 0.71 , $P < 0.05$) and elevated body swing test after permanent MCAO were observed in SEW group compared with other groups.

[Conclusion] S1PR1 selective agonist enhanced collateral growth in cerebral hypoperfusion model and may exert a neuroprotective effect after subsequent MCAO.

O-09-3

RANKL-RANK is a novel anti-inflammatory signaling system in ischemic brain

¹大阪大学大学院健康発達医学, ²大阪大学大学院医学系研究科神経内科学, ³大阪大学大学院医学系研究科臨床遺伝子治療学, ⁴東京大学大学院医学系研究科先端臨床医学開発講座
 ○島村宗尚^{1,2}, 中神啓徳¹, 望月秀樹², 若山幸示⁴, 森下竜一³

Background & Purpose: Although recent clinical studies showed that the high serum osteoprotegerin (OPG, decoy receptor for RANKL) level was associated with unfavorable outcome in ischemic stroke, its mechanism is unknown. Since OPG/ RANKL (receptor activator of nuclear factor- κ B ligand)/ RANK (receptor for RANKL) system has critical roles in immune systems, we examined their expressions and functions in mice.

Methods: The expression and function of OPG/RANKL/RANK were analyzed in transient middle cerebral artery occlusion model in C57BL/6J (WT) mice or OPG^{-/-} mice, whose serum RANKL level is higher than that in WT mice. The effects of RANKL/RANK signaling were also examined in mixed glial-neuron cultures (LPS).

Results: Expression of RANK, RANKL, and OPG mRNA was increased from 45 hrs after ischemia and observed in activated macrophage/microglia. Enhanced RANKL-RANK signaling in OPG^{-/-} mice or RANKL-treated WT mice showed reduced infarct volume, whereas the mice treated with RANK/Fc chimera showed increased infarct volume. The expression of IL-6, TNF- α , and IL-1 β was less in OPG^{-/-} mice and RANKL-treated mice. Additionally, LPS-stimulated neuron-glia mixed culture showed less neuronal death in the group of RANKL-treatment cultures through inhibition of inflammatory cytokines production.

Conclusions: RANKL/RANK signaling might work as anti-inflammation in in ischemic brain through inhibiting TLR signaling pathways. High level serum OPG in clinical situations might inhibit RANKL/RANK signaling and exacerbate the post-ischemic inflammation, resulting in poor outcome.

O-09-4

3- and 4-repeat tau is phosphorylated and cleaved by transient cerebral ischemia

¹広島大学大学院医歯薬保健学研究科脳神経内科学, ²広島大学大学院医歯薬保健学研究科神経薬理学
 ○藤井裕樹¹, 高橋哲也¹, 向井智哉¹, 田中 茂², 細見直永¹, 丸山博文¹, 酒井規雄², 松本昌泰¹

[Objective] Growing evidences have shown the epidemiological association between brain ischemia and Alzheimer's disease (AD). However, there are few research reports that compare the pathological alterations of both diseases. Here, we examined the accompanying AD pathology, with emphasis on modification of microtubule-associated protein tau in rodent stroke models.

[Methods] Six-week-old male Wistar rats were subjected to 90 min of focal cerebral ischemia followed by 6hr, 12hr, 24hr, 48hr or 72hr of reperfusion ($n=3$)(tMCAO). Tau5, RD3, RD4, and AT8 antibody were used for immunohistochemical studies and western blot analyses.

[Results] The full-length RD3 and RD4 were decreased and the 17kDa band of RD3 and the 25kDa band of RD4 both indicative of tau fragment was observed after tMCAO. The phosphorylated 3R and 4R tau were increased after tMCAO by the separation of phosphorylated forms using Phos-tag. Fluorescence immunohistochemistry revealed increased RD3 and RD4 staining in neuronal perikarya in peri-infarct area and accumulation of RD3 and RD4 immunoreactive granules in ischemic core. Some Tau5-positive neurons represented partial overlapping expression of AT8 in the peri-infarct area. On Gallyas-Braak staining, argyrophilic neurons were present in the ischemic lesion.

[Conclusion] We showed the evidence suggesting the phosphorylation as well as cleavage of both 3-repeat and 4-repeat tau isoforms in transient cerebral ischemia. The pathological alteration in transient cerebral ischemia was comparative to that of AD in terms of modification and accumulation of tau protein.

O-10-1

Functional connectivity change within syntax-related networks in glioma patients

¹昭和大学横浜市北部病院 内科 (神経), ²東京大学大学院総合文化研究科 基盤科学系, ³東京女子医科大学脳神経外科
○金野竜太^{1,2}, 太田真理², 村垣善浩³, 丸山隆志³, 笠井英世¹, 内山正信¹, 黒川信二¹, 栄 良樹¹, 酒井邦嘉²

Purpose: Previous studies have suggested gliomas to disrupt functional connectivity throughout the brain. A recent study found that agrammatic patients with a left frontal glioma showed task-related abnormal overactivity or underactivity in three syntax-related networks, with the type of agrammatic comprehension and activation patterns differing depending on the glioma location. We aimed to clarify how the functional connectivity within syntax-related networks is related to performance/activation changes associated with a left frontal glioma. **Methods:** We analyzed the functional connectivity in 21 glioma patients and 7 healthy controls employing a partial correlation method for the time-series fMRI data. **Results:** The partial correlation matrix for the healthy controls demonstrated the existence of three separate syntax-related networks. For the patient groups, nearly all functional connectivity was disrupted in the agrammatic patients. In contrast, some functional connectivity was preserved in other patients, who showed normal performance/activation. More specifically, these latter patients showed normal connectivity between the left fronto-parietal regions, as well as normal connectivity between the left triangular and orbital parts of the left inferior frontal gyrus. **Conclusions:** Our results indicate these pathways to be the most crucial among the syntax-related networks. Data from both the activation patterns and functional connectivity, which are different in temporal domains, should thus be combined to assess any behavioral deficits associated with brain abnormalities.

O-10-2

Vim-thalamotomy後の神経心理学的検討

¹北里大学医学部 脳神経外科, ²北里大学医学部 神経内科, ³東京都立松沢病院 脳神経外科
○佐藤澄人¹, 滝山容子², 渡辺克成³, 宮島良輝¹, 西山和利², 隈部俊宏¹

【目的】当施設では薬物抵抗性の振戦に対して、準微小電極記録法による選択的 Vim-thalamotomy を施行し、症状の改善が得られている。一方、利き手に対する優位半球の手術を行うことが多く、認知機能への影響も懸念される。当施設での手術例における神経心理学的検査結果について検討した。

【方法】対象は2008年1月～2013年7月に Vim-thalamotomy を施行した16例のうち、術前・術後の神経心理学的評価の同意が得られた10例から、脳器質病変に伴う症候性振戦2例およびPIQ50以下の1例を除いた7例。年齢は31～74 (平均61.7) 歳、男:女=5:2。全例右利き。診断は本態性振戦:5、パーキンソン病:2。手術側は左側:右側=5:2。評価項目は、知能 (WAIS-RまたはWAIS-III)、記憶力 (脳研式)、遂行機能 (WCST, TMT, 語流暢性テスト) で、術後の評価までの期間は3.5～11.5ヶ月 (平均7.2ヶ月)。

【結果】知能検査では3例でPIQが上昇。記憶力 (無関係対語) は4例で低下。WCSTの保続性誤反応が2例で悪化。セットの保持障害は全例でほぼ不変。TMTでは、Part A、Bともに改善が1例、Part Bの改善が1例、Part Bの悪化が1例、4例がほぼ不変。語流暢性テストは、カテゴリによる意味性語列挙は3例で改善、1例で悪化、3例は不変。意味性語列挙は2例で低下、音韻性語列挙は4例で低下。

【結論】Vim-thalamotomy後平均7ヶ月の時点において、知能や注意力は概ね保たれたが、2例 (65M, 74F、左側手術) で認知機能の悪化が目立ち、高齢者では術後の認知機能低下に注意する必要があると考えられた。

O-10-3

Lesions in the left precentral gyrus were associated with Buccofacial apraxia

¹広南病院 脳血管内科, ²東北大学大学院医学系研究科 高次機能障害学分野, ³広南病院 リハビリテーション科
○板橋 亮^{1,2}, 西尾慶之², 片岡由夏³, 矢澤由加子¹, 古井英介¹, 松田 実², 森 悦朗²

Background: The responsible lesion for buccofacial apraxia (BFA) in ischemic stroke patients still remains unclear. The aim of this study is to address this issue in consecutive patients with acute stroke.

Methods: We retrospectively studied consecutive 2146 ischemic stroke patients who were admitted to our department within 7 days after onset from April 2007 through March 2012. According to the inclusion criteria of first-ever stroke onset, right-handed, not complicated with dementia, isolated non-lacunar infarcts in the left middle cerebral artery (MCA) territory, and neuropsychological evaluation by speech-language pathologists, consecutive 136 patients (70.5 ± 12.9 years old, 79 male) were enrolled in this study. Lesions were delineated on T2-weighted images or fluid-attenuated inversion recovery images obtained during hospital stay. We generated a statistic map of lesions contribution related to BFA using voxel-based lesion symptom mapping (VLSM).

Results: The median interval between stroke onset and neuropsychological evaluation was 7 days [5-10, interquartile range]. The median NIHSS on admission was 5 [2-10]. Of the 136 patients, 20 patients (15 %) showed BFA. There was no patient with pure form of BFA. The median time from onset to MRI was 9 days [7-12.75]. The VLSM analysis revealed areas associated with BFA in regions centered at the left precentral gyrus.

Conclusion: In patients with acute left MCA stroke, lesions in the left precentral gyrus is the most likely site causing BFA.

O-10-4

慢性期失語症患者に対する Melodic Intonation Therapy 日本語版の効果

¹三重大学大学院医学系研究科 認知症医療学講座, ²三重大学大学院医学系研究科 神経病態内科学, ³三重大学大学院医学系研究科 放射線医学
○佐藤正之¹, 中野千鶴¹, 加藤奈津子², 伊藤 愛², 木田博隆¹, 朝日 理², 佐久間肇³, 富本秀和^{1,2}

【目的】慢性期失語症患者に対する Melodic Intonation Therapy (MIT) 日本語版の短期集中訓練の効果と脳内機序を調べる。

【対象】慢性期失語症患者 4名 (運動性失語 3例: 症例 1～3、発語失行 1例: 症例 4)。症例 1: 50歳代、男性、左被殻出血後 3年。症例 2: 70歳代、男性、左中脳動脈塞栓後 3年。症例 3: 70歳代、男性、左中脳動脈塞栓後 14年。症例 4: 50歳代、女性、左前頭葉と右側頭頂葉塞栓後 14年。

【方法】<MIT日本語版> 関ら (1983) によるMIT日本語版を用い、手順は Sparks & Holland (1976) を Sparks (2008) が発展させた手続きに倣った。患者の発話能力に応じた 2～5文節からなる課題を設定し、90%以上の正答率で次のレベルへと移行した。訓練は入院にて1日1回45分を連続9日間行った。

<評価> 訓練期間の前後で Western Aphasia Battery (WAB) と90単語の呼称を行い点数の変化と、後者については刺激提示から発話開始までの時間 (response time, RT) を検討した。

<fMRI> 訓練期間前後での呼称課題中の血流の変化を fMRI で測定し、statistical parametric mapping (SPM) 8 を用いて解析した。

【結果】WABの失語指数 (AQ) は2例で増加し (症例 1: 62.5→76.5, 3: 49.2→61.4)、主に自発話と呼称で改善がみられた。90単語のRTは3例で有意に短縮した (症例 1: $p=0.049$, 3: $p=0.049$, 4: $p<0.001$)。fMRI では訓練後には両側前頭葉や小脳の活性化部位が減少する傾向がみられた。

【結論】① MIT日本語版の短期集中訓練は慢性期失語症患者に有効である。② MIT日本語版は発話開始時間を短縮する。③ 改善機序として脳内資源の有効活用が考えられる。

O-11-1

Duchenne型筋ジストロフィーに対するエクソン53スキップ治療薬の早期探索的臨床試験

¹国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 遺伝子疾患治療研究部, ²東京医科歯科大学大学院 脳神経病態学分野, ³国立精神・神経医療研究センター病院 小児神経診療部, ⁴国立精神・神経医療研究センター病院 臨床研究推進部, ⁵国立精神・神経医療研究センター トランスレーショナル・メディカルセンター
○永田哲也^{1,2}, 齊藤 崇¹, 増田 智¹, 鈴木麻衣子^{4,5}, 中村治雅^{4,5}, 小牧宏文^{3,4}, 武田伸一^{1,5}

【目的・背景】デュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD) に対する様々な治療薬が開発される中で、核酸医薬品を用いた治療が目ざされている。我々はDMDの進行抑制を目的としたジストロフィン遺伝子エクソン53を標的としたエクソン・スキッピング治療薬を国内で開発し、早期探索的臨床試験を行うことを計画した。

【方法】2009年より当センターと日本新薬株式会社で共同研究を開始し、エクソン53スキッピングを誘導する核酸配列を網羅的に探索した。最適配列を決定後、モルフォリンで治療薬を合成し、薬効薬理などの非臨床試験で有効性及び安全性を評価・確認した。その後、治療実施計画書を作成し、薬事戦略相談対面助言などを経て完成させた。

【結果】本計画書では対象は本治療薬でジストロフィン遺伝子がin-frameに修復可能で、5歳以上18歳未満の原則自力歩行不能DMD男性患者とした。また全例にin vitro assayで投与前にエクソン53スキップを確認することとした。除外基準としては重度の心機能・呼吸機能低下を有する例等を設定した。主要評価項目は安全性。副次的評価項目は本治療薬の薬物動態や骨格筋のジストロフィン発現とし、試験デザインは事前登録方式による単一施設非盲検試験。投与方法は12週間の週1回静脈内投与で投与量群を1.25 mg/kg 3例, 5 mg/kg 3例, 20 mg/kg 34例の3コホートとした。センター内で医師主導治験の実施体制の構築や、安全性評価委員会の設置などの準備を進めつつ、2013年5月に治験届を提出し、6月より開始した。患者登録制度等を利用し被験者のリクルートを行い、組み入れ基準に合致した10名に対する投与を順次開始した。以降の進捗は順調に推移しており、現在、結果を解析中である。

【結論】本試験は国内で開発された初のエクソン・スキッピング治療薬によるDMDに対する医師主導治験である。

O-11-2

Development of exon-skipping therapy by hetero-chimera-duplex oligonucleotide

¹東京医科歯科大学脳神経病態学, ²大阪大学大学院薬学研究科生物有機化学分野
○吉岡耕太郎¹, 筋野裕美子¹, 國枝泰希¹, 下 剛典², 田中規恵¹, 朴 文英¹, 桑原宏哉¹, 仁科一隆¹, 小比賀聡², 横田隆徳¹

Objective: Splice-switching oligonucleotide (SSO)-mediated exon-skipping therapeutics for treating Duchenne muscular dystrophy (DMD) show great promise from pre-clinical studies. However, recent failure of clinical trials highlights the importance of identifying more effective SSOs. We developed a new structure of oligonucleotide, hetero-chimera-duplex oligonucleotide (HCDO) and showed that HCDO including locked nucleic acid (LNA)-based microRNA inhibitor achieved enhancement of *in vivo* efficacy of the therapeutic oligonucleotide. In the present study, we assessed efficacy of HCDO using LNA based SSO for exon-skipping of human dystrophin gene.

Materials and Methods: We designed a series of HCDO, which included LNA/DNA mixmer-modified phosphorothioate SSO complementary to the human dystrophin exon 58 sequence. We evaluated the ability to induce exon skipping *in vitro* (n=3) using RT-PCR, quantitative real-time RT-PCR and a minigene reporter encompassing exons 57-59 of the human dystrophin gene.

Results: HCDO-SSO demonstrated potent and dose-dependent exon-skipping which was better than the original SSO. We revealed effect on the efficacy by the side of SSO integrating into HCDO and chemical modification of HCDO.

Conclusions: We developed a new molecule technology of oligonucleotide structure for splice-switching therapy.

O-11-3

Fukutin is prerequisite to ameliorate muscular dystrophy by LARGE expression

¹神戸大学大学院医学研究科神経内科学/分子脳科学, ²国立精神・神経医療研究センター遺伝子疾患治療研究部, ³日本医科大学学生化学・分子生物学(分子遺伝学)

○大塚喜久¹, 金川 基¹, 游 智傑¹, 伊藤千代美¹, 千代智子², 小林千浩¹, 岡田尚巳^{2,3}, 武田伸一², 戸田達史¹

[Aim]

α -dystroglycanopathy (α -DGP) is a group of muscular dystrophy characterized by abnormal glycosylation of α -dystroglycan (α -DG), including Fukuyama congenital muscular dystrophy (FCMD), muscle-eye-brain disease, and congenital muscular dystrophy type 1D (MDC1D), etc. LARGE, the causative gene for MDC1D, encodes a glycosyltransferase to form [-3Xyl- α 1,3GlcA β 1-] polymer in the terminal end of the post-phosphoryl moiety, which is essential for α -DG function. It has been proposed that LARGE possesses the potential to rescue glycosylation defects in α -DGs regardless of causative genes. However, the in vivo therapeutic benefit of using LARGE activity is controversial. We explored the conditions needed for successful LARGE gene therapy.

[Methods]

We performed myofiber-selective LARGE expression via systemic adeno-associated viral gene transfer to *LARGE*-deficient and *fukutin*-deficient mice for MDC1D and FCMD, respectively.

[Results]

Myofiber-selective LARGE expression ameliorated dystrophic pathology of *LARGE*-deficient mice even when intervention occurred after disease manifestation. However, the same strategy failed to ameliorate the dystrophic phenotype of *fukutin*-conditional knockout mice. Furthermore, forced expression of *LARGE* in *fukutin*-deficient embryonic stem cells also failed to recover α -DG glycosylation, however coexpression with *fukutin* strongly enhanced α -DG glycosylation.

[Conclusion]

Our data demonstrated that fukutin is required for LARGE-dependent rescue of α -DG glycosylation, and thus suggesting new directions for LARGE-utilizing therapy targeted to myofibers.

O-11-4

マイオスタチンプロドメインの Inhibitory core はリガンド受容体結合を阻害する

川崎医科大学病院 神経内科

○大澤 裕, 深井雄太, 村上龍文, 砂田芳秀

【目的】 ヒトではこれまでに、30種類以上のTGF- β 分子が同定されてきたが、これらの分子が、どのようにそれぞれの細胞膜受容体を動員し、その特異的な細胞内シグナルを制御するのかについての全容は解明されていない。マイオスタチンは骨格筋量を負に制御するTGF- β ファミリー分子で、血中ではN末端のプロドメインがC末端の活性をもつアクティブドメイン（リガンド）を非共有結合で包含し、その活性を抑制する不活性型複合体を形成している。プロドメイン全長239アミノ酸残基から阻害活性中心(IC)を同定して解析する。【方法】 ①HEK293胎児腎細胞にマイオスタチンの細胞内エフェクターであるSmad感受性配列を上流に組み込んだレポーター遺伝子と、プロドメインの各部分と免疫グロブリンFcとの融合蛋白質を共発現させる。それぞれの細胞の培養上清にリコンビナントマイオスタチンを添加してその転写活性を阻害するプロドメイン領域を絞り込みICを同定。②ICとリガンド・受容体（タイプI, タイプII）を細胞に強制発現させ、それぞれの相互作用を検討。③ICに相当する合成ペプチドを肢帯型筋ジストロフィー(LGMD)ICモデルマウスの前脛骨筋に投与。【結果】 ①29アミノ酸残基からなるICを同定した。②IC強制発現では、リガンドばかりでなく、タイプII受容体およびタイプI膜受容体と共染色・共沈降した。一方、マイオスタチン全長からこの領域を欠損させると、阻害活性は消失した。③LGMDICモデルマウスの前脛骨筋への局所投与で筋萎縮と筋力低下が改善した (n=10)。【結論】 マイオスタチンN-末端を構成するプロドメインの阻害活性中心は、血中不活性型複合体を構成するばかりでなく、その細胞表面でリガンドによる受容体の動員を阻害する。相当する合成ペプチドによる、筋消耗性疾患治療への取り組みと今後の展望について紹介する。

O-12-1

Abnormal neural activity in natural motion perception in DYT1 dystonia

¹徳島大学大学院 臨床神経科学分野, ²ファインスタイン医科学研究所 神経科学センター

○佐光 亘^{1,2}, An Vo², Aziz Urug², David Eidelberg²

OBJECTIVE: We aimed to detect abnormalities of motion perception processing in the brains of patients with DYT1 dystonia using functional magnetic resonance imaging (fMRI).

METHODS: We studied 10 patients with DYT1 dystonia (4 men, 6 women, age 43.5 \pm 17.7 years), and 10 healthy controls (7 men, 3 women, 42.3 \pm 9.0 years old, NC). We used a speed-dependent motion perception fMRI task to discover abnormalities of motion perception processing in the brains of dystonia patients. The task consists of displaying natural and unnatural motion of a ball over an elliptic trajectory. Images were acquired in a 3T GE whole-body MR scanner with an eight-channel head coil. The activation map was created for each individual according to general linear model (GLM) in first-level analysis after image pre-processing. Second-level analysis was conducted through the results of first-level analysis.

RESULTS: There was significant brain activation during motion perception in occipital lobe, primary motor cortex (M1) and premotor cortex (PMC) in both groups. The range of increased area in M1 and PMC in patients during observing unnatural motion (β = 0 and -1/3), however, was larger than that of controls. Furthermore, only the group of DYT1 dystonia showed activation in cerebellum.

INTERPRETATION: Our findings supported the notion that hyper-activation of cerebellum and cortex in dystonia was involved in the disease, and could lead to novel method of diagnosis and treatment strategy

O-12-2

認知症を伴わないパーキンソン病患者の空間性作業記憶の障害

¹名古屋市立大学, ²浜松医科大学

○川嶋将司¹, 植木美乃¹, 田中悟志², 松川則之¹

【目的】 認知症を伴わないパーキンソン病 (PD) 患者を対象に、作業記憶および視空間認知を要求される課題を行い、課題の成績とfMRIで賦活される領域の差異を、健常者と比較する。【方法】 認知機能が正常なPD 10例 (平均罹病期間 6年) および年齢を照合させた健常者8例を対象とし、非言語の位置情報を即時に記憶し判断をする視空間性n-back課題をfMRIと同期して行った。【結果】 作業記憶を要しない0back課題の成績に差異はみられなかった。1back・2back課題は、ともにPD患者で正答率が有意に低かった。PDでは、本課題に関連した機能的な賦活領域が、両側楔前部・下頭頂小葉・両側前頭葉において健常者と比べ有意に低下していた。【結論】 パーキンソン病では、発症早期から空間性作業記憶が障害されている。視空間性n-back課題を用いた脳機能画像評価は、MMSEが正常な段階からパーキンソン病の軽度の認知機能障害を抽出できる可能性がある。

O-12-3

安静時 fMRIによるパーキンソン病および進行性核上性麻痺の機能的ネットワークの検討

島根大学病院 神経内科

○門田勝彦, 小野田慶一, 中川知憲, 安部哲史, 小黒浩明, 山口修平

【目的】 安静時fMRI解析に基づく脳内機能的ネットワークの検討は、認知症や統合失調症などの早期診断や病態解明に貢献している。一方、パーキンソン病(PD)と進行性核上性麻痺(PSP)の鑑別は臨床所見や脳画像検査では困難なことが多く、機能的ネットワークの解析が有用である可能性がある。本研究では、グラフ理論を用いた機能的結合性の解析を用いて、PD、PSPおよび健常者の脳内ネットワークを比較検討した。【方法】 当院神経内科でPSPの診断をうけた患者13名 (男性5名, 女性8名, 平均年齢73.5 \pm 6.4歳), MMSEが24点以上のPD患者22名 (男性8名, 女性14名, 平均年齢68.6 \pm 6.9歳) および認知機能を含めた神経所見に異常を認めない健常者19名 (男性9名, 女性10名, 平均年齢66.5 \pm 6.4歳) を解析対象とした。被験者には通常のMRI検査に加え、安静時fMRI測定を行った。安静時fMRIでは、被験者に閉眼して眠らないように教示し、5分間の測定を行った。測定されたBOLD信号からAutomatic Anatomical Labelingに基づく90領域の時系列信号を抽出し、全領域間の相関係数マトリックスを算出した。グラフ理論に基づき、機能的分離の指標であるクラスタリング係数及びモジュラリティ、機能的統合の指標である特徴的パス長、またスモールワールド性を評価し、年齢を共変量としたりえて群間比較を行った。

【結果】 グラフ理論解析では、PSPにおけるクラスタリング係数がPDおよび健常者よりも有意に低く、モジュラリティ、スモールワールド性も有意に低下していた。特徴的パス長には各群間に差が認められなかった。

【結論】

PSPではネットワーク構造が変化しており、その効率性がPDおよび健常者より低下していることを、安静時fMRIの脳内ネットワーク解析により明らかにした。

O-12-4

Diagnostic Significance of Cortical Superficial Siderosis in Alzheimer Disease

¹熊本大学大学院生命科学研究所神経内科学分野, ²熊本大学大学院生命科学研究所放射線診断学分野, ³熊本大学大学院生命科学研究所神経精神医学分野

○井上泰輝¹, 中島 誠¹, 上谷浩之², 平井俊範², 植田光晴³, 北島美香², 宇都宮大輔², 渡邊聖樹¹, 橋本 衛³, 池田 学³, 山下康行², 安東由喜雄¹

Objective: Because the association between cortical superficial siderosis (cSS) and the topographical distribution of cerebral microbleeds (MBs) and the diagnostic significance of cSS for Alzheimer's disease (AD) have been unclear, this study investigated the association between cSS and clinicoradiological characteristics in patients with cognitive impairment.

Methods: We studied 347 patients (217 women, 130 men; 74 \pm 9 years old) and underwent magnetic resonance (MR) imaging (3 T susceptibility-weighted imaging). We analyzed the association between cSS and the topographical distribution of MBs plus clinical characteristics including types of dementia.

Results: Twelve patients (3.9%) manifested cSS. They were older ($p = 0.026$) and more often had hypertension ($p = 0.038$) than did patients without cSS. Patients with cSS also had strictly lobar MBs significantly more often than did patients without cSS (50.0% vs. 19.4%, $p = 0.020$) the occurrence of strictly deep MBs and mixed MBs, however, did not differ in the two groups. In the multivariate regression analysis for diagnosis of AD, moderate to severe dementia, no lacunar infarcts were independently associated with AD. The presence of cSS had marginal associations with AD in simultaneous analyses with strictly lobar MBs or mixed MBs.

Interpretation: cSS was associated with a strictly lobar MB location. Furthermore, cSS and lobar MBs were similar nonsignificant diagnostic markers for AD. cSS in the general population and temporal trends of cerebral amyloid angiopathy-related MR findings require additional investigation.

O-13-1

The comprehensive study of genetics of Parkinson's disease

¹順天堂大学医学部附属順天堂医院 脳神経内科, ²順天堂大学大学院老人性疾患病態・治療研究センター
○西岡健弥¹, 吉野浩代², 李 元哲¹, 松島隆史¹, 船山 学^{1,2}, 服部信孝^{1,2}

[Purpose] Our group aim to report the prominent features of the patients with PD and pathogenic mutations, comprising from comprehensive data during our 15 years examinations. [Method] We enrolled the 1460 patients clinically defined PD to genetic analysis from JUL/1998 to JUN/2013. We assessed SNCA multiplication, parkin, PINK1, LRRK2 as first screening. Following, we additionally examined the genetic analysis of DJ1, GIGYF2, EIF4G1, ATP13A2, PLA2G6, VPS35, DCTN1, GBA, and WDR45 by each criteria. Next, we focus on parkin gene (PARK2) due to high frequency among these genes. We divide them into two groups; (i) the patients with parkin gene(n=238), (ii) the patients without known genes (n=1118). [Results] The frequencies of each gene was parkin 69.6% (n=238), GBA 8.2% (n=28), PINK1 6.43% (n=22), LRRK2 4.39% (n=15), SNCA multiplication 3.51% (n=12), and PLA2G6 2.63% (n=9). The others was very rare under 2% of ATP13A2, VPS35, DCTN1, and WDR45. None of pathogenic mutations existed in the DJ1, GIGYF2, and EIF4G1. Regarding to the analysis of parkin, the first symptoms of parkin were gait disturbance, tremor, and akinesia. The initial symptoms are the appearances of postural disabilities, increasing of deep tendon reflex, gait disturbance, well response for levodopa, wearing-off, sleep benefit, and dyskinesia at onset (p<0.05). [Conclusion] PARK2 is most common gene harboring several types of pathogenic mutations and rearrangements in our country, especially in young onset PD. The patients can be distinguished prominent features from typical PD with sporadic form.

O-13-2

A Japanese family of hereditary geniospasm (chin trembling)

徳島大学病院 神経内科
○宮本亮介, 瓦井俊孝, 沖 良祐, 梶 誠兒, 宮崎由道, 和泉唯信, 梶 龍兒

[Background] Geniospasm is characterized by spontaneous intermittent involuntary quivering or trembling of the chin that is intensified by stress or anxiety. To date, only about twenty families with geniospasm have been reported. [Objective] To describe the clinical characteristics of a novel family with geniospasm. [Method] We performed history taking and neurological examination on 4 symptomatic members in 4 generations of a Japanese family with geniospasm. [Result] The proband developed intermittent involuntary trembling in the chin in early infancy. He was otherwise healthy and neurologically normal. Although the involuntary movement was disappeared spontaneously at age 8 months, it recurred at age 21 months. His brother, mother and grandmother also showed an almost identical involuntary movement; spontaneous and intermittent trembling in the chin, neonatal or early infant onset, triggered by strong emotion, absent during sleep. There were some differences in the degree of the trembling among the affected patients. Spontaneous amelioration with age was not confirmed in the grandmother. None of the affected patients presented other neurological disturbances. Botulinum toxin therapy or anticonvulsant drugs have never been tried. [Conclusion] To our knowledge, this is the first report describing a Japanese family with geniospasm. The clinical features of the patients were analogous to those of previously reported cases.

O-13-3

Clinicogenetic study of beta-propeller protein-associated neurodegeneration

¹順天堂大学大学院医学研究科 老人性疾患病態治療研究センター, ²順天堂大学 脳神経内科, ³東京都立北療育医療センター 神経内科, ⁴国立精神・神経医療研究センター 神経内科, ⁵九州大学病院 神経内科, ⁶四街道徳洲会病院 神経内科, ⁷兵庫県立尼崎病院 神経内科, ⁸国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター 神経内科
○吉野浩代¹, 西岡健弥², 大山彦光², 李 元哲², 松島隆史², 竹内千仙³, 望月葉子³, 森まどか⁴, 村田美穂⁴, 山下 力⁵, 中村意道⁶, 小西洋平⁶, 大井和起⁷, 市川桂⁷, 寺田達弘⁸, 小尾智一⁸, 船山 学^{1,2}, 青木臣二², 服部信孝^{1,2}

[Objective] Recently, de novo mutations in WD repeat domain 45 (WDR45) were detected as one of the causal mutations of neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA), which is known as beta-propeller protein-associated neurodegeneration (BPAN). To evaluate the prevalence of the patients with WDR45 mutations as well as other previously reported genes for NBIA, and to define the clinical features. [Methods] We sequenced all protein coding exons and exon/intron boundaries of WDR45 by Sanger method in 28 Japanese patients with intellectual disability in childhood and young-onset parkinsonism. Additionally, we screened this series for mutations in genes previously linked to NBIA (PANK2, PLA2G6, C19orf12, COASY and FA2H). We enrolled 98 patients with early onset parkinsonism without intellectual disability. All patients with WDR45 mutations were clinically examined by neurologists and evaluated by brain MRI. [Results] We detected six heterozygous WDR45 mutations in 7 female patients (25.0%, 7/28). In contrast, pathogenic mutations in other NBIA genes were not observed among these patients, suggesting WDR45 mutations are most prevalent for NBIA. All patients had homogeneous clinical features, and brain MRI showed characteristic features of iron accumulation in the substantia nigra, the globus pallidus, and cerebral peduncles. [Conclusion] Our data suggest a high frequency of BPAN in the Japanese population. WDR45 mutations appear to be common among NBIA and highlight one of the molecular mechanisms of neurodegeneration associated with iron accumulation.

O-13-4

New gene therapy strategy for neurodegenerative disease with migration of BMDCs

¹滋賀医科大学 生化学・分子生物学講座 再生修復医学, ²滋賀医科大学 内科学講座, ³滋賀医科大学 解剖学講座 生体機能形態学
○寺島智也¹, 小川暢弘², 中江由希², 桒美和子¹, 岡野純子³, 川合寛道², 前川 聡², 小島秀人¹

[objectives] Bone marrow-derived cells (BMDCs) have migrated into pathological lesion, which were related with the pathogenesis in neurodegenerative diseases. We investigated whether this phenomenon could be useful for new gene therapy to target neurological tissues with gene transfer into BMDCs. [methods] (1) Bone marrow (BM) cells from normal mice were infected with lentiviral vectors expressing YFP driven by EF-1 promoter (LV-BOS-YFP) or CD68 promoter (LV-CD68-YFP). Infected BM cells were transplanted into normal mice. After one month, leukocytes were collected from recipient mice and were analyzed about the percentage of YFP positive cells with flow cytometry. (2) Infected BM cells with LV-BOS-YFP or LV-CD68-YFP were transplanted into ALS (hSOD1(G93A)) mice at the pre-symptomatic condition and YFP expression were observed in spinal cord of the mice. [results] YFP positive leukocytes were observed at approximately 10-20% in peripheral blood of wild type recipient mice. YFP positive BMDCs were observed in spinal cord from ALS mice after BM transplantation with infected BM cells with LV-CD68-YFP as well as LV-BOS-YFP. [conclusion] Endogenous physiological function as migration of BMDCs observed at the neurological tissues in neurodegenerative disease is very useful for new gene therapy with BM cells transferred treatable gene. This strategy are expected to have the high therapeutic potential that treatable gene expression gradually increases as much as disease becomes worse because many number of BMDCs migrate into neurological tissues by the development of inflammation.

口演

5月21日（木）

O-14-1

抗gAChR抗体陽性例における疾患スペクトラムの多様性についての検討

¹鹿児島大学病院 神経内科, ²長崎川棚医療センター○白元亜可理¹, 金子浩之¹, 安藤匡宏¹, 田代雄一¹, 吉村道由¹, 荒田 仁¹, 高嶋 博¹, 樋口 理², 中根俊成²

【目的】ganglionic acetylcholine receptor antibody(以下gAChR抗体)は主にautoimmune autonomic ganglionopathy(以下AAG)で検出される抗体であるが、AAGに免疫介在性脳症を呈した症例など報告されており、疾患スペクトラムは多様である。今回当科で経験した抗gAChR抗体(α3, β4)陽性例の病態や臨床的特徴を明らかにする。【方法】2013-2014年に当科で診断した抗gAChR抗体陽性例6例について後方視的に自律神経症状を含めた臨床症状を比較検討する。【結果】AASNI例, NMO1例, 免疫介在性脳症2例, autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants(ASIA)after HPV vaccination2例であった。6例中5例に自律神経症状を認め、その内訳は膀胱直腸障害を4例、起立性低血圧1例、高血圧1例、頻脈1例であり、6例中2例にてんかん発作、3例に認知機能障害を認めた。自律神経障害の評価としては全例にR-R間隔解析を行い2例で著明な変動係数低下を認めた。また皮膚生検を3/6例に行い、2例で表皮内神経密度の低下を認めた。頭部MRI検査ではNMO1例以外では全例に異常所見を認めず、脳血流シンチを施行した4例では前頭葉、側頭葉、頭頂葉などに血流低下を認めた。治療反応性に関してはNMO1例/ASIA1例でステロイド反応性を認め、免疫介在性脳症1例でIVIg、NMO1例/ASIA1例/免疫介在性脳症1例で血液浄化療法にて改善を認めた。【考察】抗gAChR抗体陽性例は多彩な臨床症状を認め多くの症例で自律神経障害だけでなくてんかん発作や認知機能障害などの中枢神経症状を認めた。α3, β4のサブユニットに対する抗体は免疫介在性脳症の疾患マーカーとなっている可能性があり、原因不明の亜急性に進行する認知症やてんかんの症例をみた際には抗gAChR抗体を測定する意義があると思われる。また中枢神経においてはgAChRの構成成分は異なっており、今後症例の蓄積と中枢神経に発現しているα7を含めたサブユニットに対する抗体の検索など検討を行う。

O-14-2

再発性Guillain-Barré症候群亜型の臨床像

獨協医科大学 内科学（神経）

○船越 慶, 永島隆秀, 平田幸一

【目的】Guillain-Barré症候群（GBS）の再発率は2-5%、Miller Fisher症候群（MFS）では14%とされているが、Bickerstaff脳幹脳炎（BBE）などまれな亜型の疫学的検討はなされていない。今回我々は、再発性GBS亜型の臨床的特徴を多数例で検討した。

【方法】当研究室へ抗ガングリオンド抗体検査依頼のあった15,000例を対象に、Kuitwaardら（JNNP 2009）の定義に基づいて、GBSおよびその亜型の再発例を検索した。

【結果】GBS 4,829例、MFS 744例、BBE 99例、acute ophthalmoparesis（AO）90例、MFS/GBS overlap 58例のうち再発は32症例（男性18例女性14例）でみられた。初発年齢は中央値24.5歳（範囲1-87歳）であり、再発回数は1回が29例、2回が2例、3回が1例（計68回のエピソード）で、平均再発回数は1.1回であった。臨床情報で得られた63回のエピソードの診断は、GBS 33例、MFS 20例、MFS/GBS overlap 4例、AO 4例、BBE 1例、acute ataxic neuropathy 1例であった。先行感染は上気道炎が33例（63%）、下痢が10例（19%）であった。再発時にMFS/GBS overlap 3例、GBS 1例、BBE 1例で呼吸不全による人工呼吸器管理を要した。GBSで初発しMFS/GBS overlapで再発した1例、GBSの再発1例でそれぞれのエピソードごとに末梢神経伝導検査を計3回施行し、電気診断はいずれも急性運動性軸索型ニューロパチーであった。IgG抗GQ1b、GT1a、GD1b、GM1b、GD1a、GM1、GalNAc-GD1a抗体がそれぞれ71%、62%、36%、28%、26%、22%、14%に認められた。

【結論】再発例は症状が比較的軽い症例も少なくないが、一方で人工呼吸器管理を要する重症例もみられた。呼吸器管理を要した5例のうち、4例でIgG抗GQ1b抗体が陽性であり、MFS/GBS overlapが3例であった。再発例においても、本抗体は重症化を予測するマーカーとなる可能性が示唆され、抗ガングリオンド抗体の測定は臨床上有用である。

O-14-3

ドミノ肝移植レシピエントにおけるde novo amyloidosis（医原性FAP）の検討

¹信州大学医学部 脳神経内科, リウマチ・膠原病内科, ²信州大学バイオメディカル研究所, ³信州大学医学部移植外科
○矢崎正英^{1,2}, 吉長恒明¹, 関島良樹¹, 池田修一^{1,2}, 三田篤義³, 池上俊彦³, 宮川眞一³

【目的】肝移植時に摘出された家族性アミロイドポリニューロパチー（FAP）患者肝をグラフトとして使用するドミノ肝移植では、ドミノ・レシピエントに発症するde novo amyloidosis(医原性FAP)が最大の問題である。今回我々は、当院のドミノ・レシピエントにおける医原性FAPの発症状況、組織アミロイド沈着動態について検討した。

【方法】当院でドミノ肝移植を受けた9名と、他院でドミノ肝移植を施行後、当院で経過観察を行っている2名のドミノ・レシピエント（男性6名、女性5名。肝移植時平均年齢53.9 ± 9.8歳）について、組織アミロイドの沈着状況、アミロイド沈着に起因するFAP関連症状の有無について検討した。

【結果】11名のドミノ・レシピエントのうち4名で、アミロイド沈着に起因すると考えられる末梢神経障害の発症を認めた。肝移植から症状発症までの平均期間は5.5 ± 2.9年で、発症時の年齢は58.8 ± 5.4歳であった。組織アミロイド沈着に関しては、移植後4年日以降に確定された患者が多かったが、一例、肝移植後約1年という極めて早期の段階で、アミロイド沈着を同定し得た患者を経験した。患者は60歳代女性（肝細胞癌）で、ドミノ肝移植後14か月で施行した胃・十二指腸粘膜生検において、粘膜筋板周囲に微量のアミロイド沈着を同定した。同時期に施行した腹壁脂肪吸引生検ではアミロイド沈着は認めなかった。

【結論】ドミノ肝移植後医原性FAPは移植後約5年で発症することが多く、一般的なFAP患者の発症（30歳以降）よりかなり短期間で発症し、組織アミロイド沈着は、移植後極めて早期の段階から生じている可能性がある。本研究では、アミロイドの沈着の早期診断に関しては、胃・十二指腸粘膜生検が有用であった。現在、FAP患者に対して、トランスサイレチン四量体構造の安定化薬剤の有効性が確立されており、今後は、医原性FAPの発症予防に、移植後早期からの治療介入の有効性について検討する必要がある。

O-14-4

Cramp fasciculation syndrome患者における遅いカリウムチャネルのゲート閉閉異常

¹徳島大学 神経内科, ²徳島県立中央病院 神経内科, ³千葉大学 神経内科, ⁴高松医療センター○島谷佳光^{1,2}, 野寺裕之¹, 渋谷佳子^{1,4}, 宮崎由道¹, 三澤園子³, 桑原 聡³, 梶 龍兒¹

目的:Cramp fasciculation syndrome(CFS)にはIsaacs症候群で見られるような速いカリウムチャネルの異常など様々な原因が存在する。閾値追跡法は非侵襲的に末梢神経軸索における膜電位やイオンチャネル機能の評価が可能である。今回CFS患者において閾値追跡法を行い、遅いカリウムチャネルの異常を呈した4症例を経験し報告する。

方法:CFS患者において、神経伝導検査、針筋電図検査、閾値追跡法（正中神経にて実施）を行った。脱腱などの末梢神経障害を呈する患者、VGKC抗体などの自己抗体を有する患者を除外した。モデリングを行い、イオンチャネル機能を評価した。

結果:4名（男性1名、女性3名、22〜55歳）の患者で遅いカリウムチャネルの異常が認められた。発症年齢は4〜54歳。1例は卵巣癌における化学療法後に発症した。いずれもCFSや神経筋疾患の家族歴は無かった。4例とも下肢全体にfasciculationを認めた。他には筋力低下などの異常所見は認められなかった。電気生理検査ではfasciculationの他に反復放電(doublet, triplet)、持続するF波を認めた。閾値追跡法では、TE法の脱分極性刺激にて閾値変化の増大、RC法にてsubexcitabilityの消失が認められた。モデリングでは遅いカリウム電流における電位依存性の変化が消失していた。KCNC2.3.5の遺伝子検査では4例とも異常はなかった。

結論:遅いカリウムチャネルにおけるゲートの開閉異常が認められたCFS患者を報告した。これによる末梢神経の異常興奮性がcramp, fasciculationの原因と考えられた。

O-15-1

海外最優秀候補演題

Genome Wide Serum microRNA Identifies Serum Biomarkers for Alzheimer Disease

Department of Neurology, Qingdao Municipal Hospital, College of Medicine and Pharmaceutics, Ocean University of China, Shandong, China

○Lin Tan, Jin-tai Yu, Lan Tan

Purpose: microRNAs (miRNAs) are endogenous small RNAs of 19-25 nucleotides that post-transcriptionally regulate gene expressions. Research reveal the stably expressed miRNAs and a great potential as disease fingerprints to diagnosis. To date, the potential role of serum miRNAs as diagnostic biomarkers for Alzheimer's disease (AD) is unclear. Here we investigate the value of serum miRNAs as biomarkers for the diagnosis of AD. Method: We firstly detected levels of six candidate miRNAs (miR-9, miR-29a, miR-29b, miR-101, miR-125b, and miR-181c) in 105 probable AD patients and 150 age- and gender-matched normal controls (NCs) by qRT-PCR. Next, we applied Next generation sequencing for screening the genome-wide serum miRNA expression of 50 AD and 50 NCs. Then the detected serum miRNAs were validated by qRT-PCR in 158 probable AD and 155 NCs. Results: Abundant miRNA profile was detected in serum. We found both three of the six candidate miRNAs (miR-9, miR-125b, and miR-181c) were dysregulated in serum of AD patients compared with NCs. In the genome-wide serum miRNA expression analysis, six miRNAs (miR-98-5p, miR-885-5p, miR-483-3p, miR-342-3p, miR-191-5p, and miR-let-7d-5p) were screened to distinguish AD patients from NCs with high sensitivity and specificity. Among the six miRNAs, miR-342-3p has the best sensitivity (81.5%) and specificity (70.1%). Meanwhile, a network of miRNAs and mRNAs of target genes was also predicted. Conclusion: These findings indicate that specific serum miRNAs could distinguish AD patients from healthy controls with high sensitivity and specificity.

O-15-2

Tau accumulation in patients with MAPT gene mutation measured by [11C]PBB3 PET

¹Molecular Imaging Center, National Institute of Radiological Sciences, ²Neurology Chiba Clinic, ³Department of Molecular Genetics, Brain Research Institute, Niigata University, ⁴Mayo Clinic, Jacksonville, ⁵Department of Neurology, Chiba University
○Hitoshi Shinotoh^{1,2}, Hitoshi Shimada¹, Zbigniew Wszolek⁴, Takeshi Ikeuchi³, Fumitoshi Niwa¹, Hironobu Endo¹, Souichiro Kitamura¹, Shigeki Hirano^{1,5}, Shunsuke Koga^{4,5}, Naruhiko Sahara¹, Dennis Dickson⁴, Makoto Higuchi¹, Tetsuya Sahara¹

【目的】Frontotemporal dementia with parkinsonism linked to chromosome 17 (FTDP-17) microtubule-associated protein tau (MAPT) 遺伝子変異症例における脳内タウ病理の分布をタウPETで調べる。【対象】経過6年の進行性認知症を呈し、R406W変異を持つ61歳男性例（症例1）、6か月前から左のパキンソニズムを呈し、N279K変異を持つ48歳女性例（症例2）および無変異（N279K変異を持つ48歳男性（症例3））である。健常ボランティア26例（53 ± 13歳、男性12例、女性14例）を対象とした。上記とは別家系のR406W変異を持つ症例およびN279K変異をもつ症例の側頭葉においてPBB3の蛍光染色を行った。【方法】タウイメージング剤である[¹¹C]PBB3を約12 mCi静脈投与し、Siemens ECAT EXACT HR+ scannerにて70分間で25フレーム撮像した。[¹¹C]PBB3静注30分から50分後のイメージを作成し、小脳皮質を参照領域として構造的組織と小脳皮質の比（SUVR）を求めた。Automated anatomic atlas（AAL）の脳内関心領域（VOI）を設定した。同日にアミロイドイメージング剤である[¹¹C]PiBを約10 mCi静脈投与し、SUVR画像を作成して視覚的にアミロイドβ（Aβ）蛋白蓄積を判定した。【結果】PiB（Aβ）は3症例および健常者において陰性であった。症例1および2では、MRIにて側頭葉、特に内側前部の萎縮がみられた。症例3では側頭葉内側前部に軽度の萎縮を認めた。この3症例で[¹¹C]PiBのSUVR画像にて側頭葉にPBB3の高い集積がみられた。VOI解析では、側頭葉、海馬、扁桃核において3症例で健常対照と比べてPBB3集積が高い傾向がみられた。R406WおよびN279K変異を持つ側頭葉のPBB3の蛍光染色では、それぞれの変異で特徴のあるタウ病変（ghost tangle, coiled body, 白質線維集塊など）の分布がみられた。【結論】[¹¹C]PBB3 PETにて、MAPT遺伝子変異症例のタウ病理の分布を発症前から捉えることができると考えられた。

O-15-3

Amyloid imaging of dementia using the radioligand 18F-AV45(Florbetapir F 18)

¹Division of Neurology and Gerontology, Department of Internal Medicine, Iwate Medical University, ²Cyclotron Research Center, Iwate Medical University, ³○Toshihide Shibata⁴, Hisashi Yonezawa¹, Junko Takahashi¹, Masako Kudo¹, Satoko Obara¹, Masako Suzuki¹, Toshiaki Sasaki², Kazunori Terasaki², Kohichiro Sera², Yasuo Terayama¹

【目的】脳内に蓄積したアミロイドの描出を¹⁸F-AV45 (Florbetapir) を用い、Positron emission tomography (PET) で評価し、Alzheimer病 (AD)、軽度認知機能障害(amnestic MCI)、正常対照 (HC)、前頭側頭葉型認知症 (FTLD) に対し比較検討を行い、その有用性、意義につき検討する。【方法】対象は、AD 25例 (うち男13)、MCI 15例 (男7)、HC 8例 (男3)、FTLD 11例 (男8)。¹⁸F-AV45を約370MBqを静脈投与し、PET (SHIMADZU製) により撮像。関心領域を前頭葉、頭頂葉、側頭葉、後頭葉の大脳皮質および小脳に設定し、投与後50分から60分での小脳を対照とした脳各部位のstandardized uptake value ratio (SUVR) を指標とした。各症例群間および各大脳皮質間でのSUVR値について統計学的に比較検討した。またADとMCIにおいて apolipoproteinE 4(Apoε 4)の有無による各大脳皮質のSUVR値の相違につき検討した。【結果】1) ADでは大脳皮質のSUVRが最も高く、MCIはADとHCの中間値であった。一方FTLDは低値であった。2) 各群とも脳各部位間でアミロイド集積に有意差はなかったが、AD以外は後頭葉でやや高値であった。3) ADとMCIにおいて Apoε 4の有無でSUVRに有意差はなかった。【結論】アミロイドイメージングは病理学的背景を推測することで、認知症性疾患の鑑別に有用である。簡便で多数の組み入れが可能な検査が行えるprobeとして有用であり、今後はcut off値などを決定し、感度・特異度など統計学的に有効性をさらに検討していく必要がある。

O-15-4

Curcumin derivative, Shiga-Y5, shows therapeutic effect in Alzheimer model mice

¹Molecular Neuroscience Research Center, Shiga University of Medical Science, ²Biomedical MR Science Center, Shiga University of Medical Science, ³Northeastern Industrial Research Center of Shiga Prefecture ⁴○Ikuko Tooyama¹, Daijiro Yanagisawa¹, Hiroyasu Taguchi¹, Nor Faeizah Ibrahim¹, Lina Wati Durani¹, Hamzah Shahrah Hamezah¹, Akihiro Shiino², Koichi Hirao³, Nobuaki Shirai⁴, Shigehiro Morikawa²

Aim: Recent experiments suggest favorable effects of curcumin and its derivatives on preventing or treating Alzheimer's disease (AD) pathology. The aim of this study is to investigate the effects of curcumin and two novel curcumin derivatives, Shiga-Y5 (F-methyl-curcumin-1) and Shiga-Y6 (F-methyl-curcumin-2) on AD pathology in APPsw/PS1dE9 double transgenic mice (APP/PS1 mice).
Methods: Thirty six model mice and 12 wild mice were used. APP/PS1 mice were divided into four groups: control diet, curcumin, Shiga-Y5 or Shiga-Y6 group. At 9 months of age, mice were fed with a standard chow diet (AIN-93M) with or without curcumin, Shiga-Y5, or Shiga-Y6 (600 ppm which is equivalent to 1.25 mg/day or 83 mg/kg body weight) for 6 months. Behavioral tests were conducted from 14.5 months of age, and mice were sacrificed at 15 months of age for pathological analyses. All experimental procedures in this study were approved by the Animal Care and Use Committee of our hospital.
Results: In the Morris water maze test, Shiga-Y5 showed a significant improvement on cognitive function compared to control group ($p < 0.05$). But no effect was detected in APP/PS1 mice treated with curcumin or Shiga-Y6. In addition, Shiga-Y5 treatment reduced β -amyloid peptide (A β) deposition and glial cell activity ($p < 0.05$).
Conclusion: Shiga-Y5 treatment inhibited the cognitive deficits in APP/PS1 mice and reduced A β deposition and glial cell activity. Shiga-Y5 may be a useful candidate for preventing AD.

O-16-1

Concordance and discordance between functional networks and epileptic networks

Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University
○Taira Uehara, Mitsunori Shimmura, Hiroshi Shigeto, Jun-ichi Kira

Purpose: Relationship between functional networks and epileptic networks remains unclear. Recent studies have revealed that the human brain is composed of several widely distributed large-scale functional networks (LSFN). Similarly, seizure propagation zones are often widely distributed in distant regions. Therefore, we compare the extent of LSFN with propagation pathways of ictal discharge by using resting-state functional connectivity (RSFC) analysis. RSFC is a hallmark of LSFN, and can be detected by both functional MRI and electrocorticography (ECoG). Methods: We analyzed ECoG data from seven patients with intractable focal epilepsy. All patients showed early seizure propagation to distant regions. We calculated RSFC based on ECoG gamma band power (ECoG-RSFC) to estimate whether seizure onset zone (SOZ) and early propagation zone (EPZ) are functionally connected. We also referenced a large RSFC MRI database of healthy subjects and estimated RSFC patterns of the locations corresponding to SOZ/EPZ. Results: All patients showed strong ECoG-RSFC between SOZ (or regions adjacent to SOZ) and EPZ. In 5 patients, SOZ and EPZ demonstrated very similar RSFC patterns in MRI database, and each pattern was overlapped with one of the known LSFN. Conclusion: SOZ and EPZ belonged to the same LSFN in majority of patients, suggesting that some epileptic activity propagates along LSFN. In 2/7 patients, SOZ and EPZ were functionally connected, but similar patterns were not detected in normal subjects' database. This indicated that the epileptic activity may distort the brain network.

O-16-2

Functional mapping of praxis network: Electrical cortical stimulation study

¹Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine, ²Department of Epilepsy, Movement Disorders and Physiology, Kyoto University Graduate School of Medicine, ³Department of Neurosurgery, Kyoto University Graduate School of Medicine, ⁴Department of Neurosurgery, Sapporo Medical University
○Akihiro Shimotake¹, Riki Matsumoto², Katsuya Kobayashi¹, Kiyohide Usami¹, Takeharu Kunieda³, Nobuhiro Mikuni⁴, Susumu Miyamoto³, Ryosuke Takahashi¹, Akio Ikeda²

【目的】脳卒中・神経機能画像研究から、下頭頂小葉-側頭運動前野ネットワークの行為への関与が提唱されている。皮質電気刺激の手法を用いて、行為関連ネットワークの解剖・機能連関とその障害機構を明らかにする。
【方法】対象は難治部分てんかんの術前評価のために言語優位半球外側面に硬膜下電極を留置した5症例。高頻度皮質電気刺激による皮質機能マッピングでは、従来の課題に加えて、頭頂葉電極で、言語、単純運動(舌運動・両手指タッパ)、失行関連(道具使用パントマイム、実際の道具使用、到達運動、掌握運動)の課題を患者同意のもとで追加施行した (IRB #C533)。同定された頭頂葉・前頭葉の行為関連皮質領域間の結合様式を、電気的 (CCEP) および解剖的(diffusion tractography)線維追跡法を用いて同定し、両領域の機能の異同を検討した。
【結果】全例で左下頭頂小葉(縁上回)と左側頭運動前野(下前頭回弁蓋部)の皮質電気刺激により失行様症状が出現した。下頭頂小葉の高頻度刺激では、道具使用のパントマイムが不能となったが、道具呼称を含めた言語課題、実道具使用を含めた運動課題の遂行は可能であった。一方、側頭運動前野の刺激では単純運動の停止(陰性運動反応)がみられた。CCEPの検討からは3例で縁上回と左側頭運動前野の間に部位特異的な機能的連結がみられ、両者は上縦束第3枝 (SLF III) を介して結合していた。
【結論】下頭頂小葉と側頭運動前野間の行為関連ネットワークの機能的結合を単発・高頻度皮質刺激の組み合わせにより明らかにした。高頻度皮質刺激ではそれぞれ古典的な観念運動失行と無動様失行症状が出現し、行為遂行のネットワークにおける両者の機能分化が示された。

O-16-3

Clinical conundrum of medically intractable seizures - A prospective study

¹Institute of Neurology, Madras Medical College, ²The TamilNadu Dr. MGR Medical University, ³RMB Neuro Care Centre
○Bhoopathy Rangappan Munirathinam¹, Amarnath Chellathurai¹, Vignesh S¹, Arthy Bhoopathy³, Bhanu Kesavamoorthy¹, Srinivasan V. Avathvadi²

AIM:To study the clinical conundrum of medically intractable seizures.METHOD:In this prospective study of 3220 epileptic patients in our epilepsy clinic (2012 and 2014),379 had intractable seizures. Detailed clinical history, Seizure types, EEG, CT, MRI brain and neuropsychological assessment were done.RESULTS:The mean age of onset was <5 years for Polymicrogyria,lissencephaly, Dysembryonic Neuroepithelial Tumor and Hemimegalencephaly. MCD of hippocampus,Focal Cortical Dysplasia and Nodular Heterotopia showed average age of onset between 19 to 30 years. MCD was confirmed in 13.45%(N=51). Most comonotype of MCDs were MCD of hippocampus -54.90%(N=28), FCD - 23.52% (N=12), NH- 7.84% (N=4), PMG -5.89% (N=3), Lissencephaly-3.92%(N=2), DNET- 1.9%(N=1), HM-1.9%(N=1). MCD group were often associated with dual or multiple pathologies (29.4%, N=15), febrile seizure (17.64%, N=9), family history (5.88%, N=3), neurocutaneous markers (9.8%, N=5), seizure semiology change (62.74%, N=32) and clustering (58.83%, N=30). Seizure types were heterogeneous. High association of complex partial seizure (62.74%, N=32) was noted with MCD group. Mean IQ Scores showed Sub average intelligence in FCD of hippocampus. Mild mental retardation in NH, PMG, and moderate mental retardation in lissencephaly. EEG was abnormal in 64.70%(N=33) in patients with MCD.CONCLUSION: We conclude that MCD is one of the important causes of intractable seizures. CPS type had a strong correlation to isolated MCD of hippocampus. MCD of hippocampus can occur in isolation or in association with the other forms of MCDs.

O-16-4

Characteristic p57/Kip2 Expression in Balloon Cells in Focal Cortical Dysplasia

¹Department of Pathology, Brain Research Institute, University of Niigata, ²Department of Functional Neurosurgery, Epilepsy Center, Nishi-Niigata Chuo National Hospital, ³National Center of Neurology and Psychiatry, ⁴Department of Pathology, National Children's Medical Center, National Center for Child Health and Development, ⁵Department of Neurosurgery, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center, ⁶Comprehensive Epilepsy Center, Seirei Hamamatsu General Hospital, ⁷Department of Neurosurgery, University of Hiroshima, ⁸Department of Neurology, Graduate School of Medical Science, Kyoto Prefectural University of Medicine
○Tadashi Kimura^{1,8}, Hiroshi Masuda², Shigeki Kameyama², Yuko Saito³, Kenji Suga³, Taisuke Ohtsuki¹, Atsuko Nakazawa¹, Nobuhito Morota⁵, Takamichi Yamamoto⁶, Koji Iida⁷, Masanori Nakagawa⁸, Toshiki Mizuno⁸, Hitoshi Takahashi¹, Akiyoshi Kakita¹

Balloon cells are a pathognomonic cellular feature of various cortical malformations, including focal cortical dysplasia type IIb (FCD IIb), cortical tubers of tuberous sclerosis (TSC) and hemimegalencephaly (HME). In the present study, we investigated the immunohistochemical expression of p57/Kip2, a member of the Cip/Kip family of cyclin-dependent kinase inhibitory proteins, in balloon cells in surgical specimens taken from 26, 17, and 6 patients with FCD IIb, TSC, and HME, respectively. Characteristic dot-like reactivity with a faint, intense, reticular, and process-like pattern was confined to the proximal portion of the cytoplasmic processes of the cells. Immunoelectron microscopy revealed the p57/Kip2 reactivity on intermediate filaments in the proximal portion of the processes. The immunohistochemical profile appeared similar to that of CD34; however, a double immunofluorescence study demonstrated that no cells showed reactivity for both p57/Kip2 and CD34. The frequencies of the p57/Kip2-positive cells in FCD IIb and HME were significantly higher than those in TSC, suggesting that the balloon cells may be heterogeneous. These findings suggest some functional significance of the protein on the cytoplasmic processes of balloon cells, and appear consistent with the notion that the cells are abnormally differentiated progenitor cells.

O-17-1

Loss of FUS affects adult neurogenesis by modulating Tau isoforms

¹Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine, ²Department of Brain Development and Neural Regeneration, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, ³Aichi Medical University, School of Medicine, Department of Neurology
○Shinsuke Ishigaki¹, Yusuke Fujioka¹, Daiyu Honda¹, Satoshi Yokoi¹, Yohei Okada³, Haruo Okado², Hirohisa Watanabe¹, Masahisa Katsuno¹, Gen Sobue¹

Aim: To clarify the regulation of hippocampal adult neurogenesis by FUS. **Methods:** We generated hippocampus specific FUS-knockdown mice by injecting AAV expressing shRNA against FUS. The mice exhibited abnormal behaviors including aberrant anxiety, disinhibition, and hyper activity which mimicked FTLD-like behavioral impairments. Using this mouse model, we investigated the effect of FUS-silencing and subsequent change of Tau isoform ratio on adult neurogenesis in the hippocampus. **Results:** We observed a decrease of doublecortin (DCX)-positive neurons and at subgranular zone (SGZ) in the hippocampus in FUS knock-down mice. The BrdU-incorporation assay revealed that decreased number of BrdU positive cells at SGZ in FUS knock-down mice. These aberrant adult neurogenesis caused by FUS-silencing was rescued by co-silencing of 4-repeat Tau (RD4). Next, we investigated whether the suppressive effect of a FUS-silencing on adult neurogenesis was cell-autonomous using a neurosphere formation assay and found that FUS-silencing negatively affects the proliferation of neuronal progenitors via increase of RD4 in a cell-autonomous fashion. **Conclusion:** Our findings suggest a pathophysiological link between FUS and Tau in ALS/FTLD through the regulation of RD4/RD3 isoforms accompanied with altered adult neurogenesis.

O-17-2

Effect of dietary conditions in Drosophila models of neurodegenerative diseases

Dept of Degenerative Neurological Diseases, National Institute of Neuroscience, NCNP
○Mari Suzuki, Anne-marie Neumann, Yuji Saitoh, Nobuhiro Fujikake, Keiji Wada, Yoshitaka Nagai

[Objective] Neurodegenerative diseases are considered to share a common molecular pathogenesis which involves protein misfolding and aggregation. Recently, increasing evidence suggests a relationship between metabolic syndrome and Alzheimer's disease. The purpose of this study is to explore whether the protein misfolding-related neurodegeneration is generally influenced by nutritional conditions and to examine underlying molecular mechanisms. [Methods] Disease model flies expressing Aβeta, tau, alpha-synuclein, MJD, TDP-43 and FUS protein were fed a high-nutrient diet or a nutrient-restricted diet, and compound eye degeneration was evaluated for screening. The effect of diet on locomotor ability and lifespan was further analyzed in the selected model flies, and protein aggregation was examined by immunohistochemistry and immunoblotting. [Results] Nutrient-restricted diet improved compound eye degeneration of alpha-synuclein, MJD- and TDP-43-expressing flies, while it exacerbated that of tau- and FUS-expressing flies. The nutrient-restricted diet also improved locomotor dysfunction and shortened lifespan of the MJD- and TDP-43-expressing flies, which is accompanied by reduced accumulation of MJD protein inclusion bodies and high-molecular-weight oligomeric TDP-43 protein. [Conclusion] The effect of nutritional condition is not commonly shared among the neurodegenerative disease model flies. The nutrient-restricted diet improved MJD- and TDP-43-induced neurodegeneration through suppression of the misfolded and aggregated protein accumulation in the host tissues.

O-17-3

Loss of FUS causes a decrease in brain volume accompanied with neuronal loss

¹Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine, ²Department of Brain Development and Neural Regeneration, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science
○Yusuke Fujioka¹, Shinsuke Ishigaki¹, Satoshi Yokoi¹, Daiyu Honda¹, Tsuyoshi Udagawa¹, Haruo Okado², Hirohisa Watanabe¹, Masahisa Katsuno¹, Gen Sobue¹

Background

FUS is a causative gene for familial ALS and FTLD. FUS aggregates are recognized as a pathological hall mark of both familial and sporadic ALS/FTLD. In ALS/FTLD, distinct atrophies are the major characteristics in the lesion with FUS pathology.

Aim

To determine whether FUS knock-down causes neuronal loss and brain atrophy by using a FUS knock-down mouse model established by injecting adeno-associated virus (AAV) encoding shRNA against FUS into the bilateral hippocampus, which exhibited FTLD-like behavioral impairments

Methods

We injected AAV encoding shRNA against FUS (shFUS) and control (shCont) to the bilateral hippocampus of C57/BL6J mice at the age of 6 weeks. The size of hippocampus was measured at 6-month, 12-month and 18-month of post-injection by 30T MRI. Immunohistochemical analysis was also performed to validate the results of imaging study.

Results

We observed a significant decrease in hippocampal volume in shFUS mice at 18 months of post-injection compared to shCont, whereas no apparent difference was observed until 12 months of post-injection. Marked hippocampal atrophy accompanied with neuronal loss and subsequent enlargement of the lateral ventricles were observed in shFUS mice at 18 months of post-injection, whereas histology was almost intact at 12 months of post-injection.

Conclusion

The loss of FUS leads to brain atrophy accompanied with neuronal loss in an age-dependent manner. Taken together with their behavioral impairments, our FUS knock-down animals mimic the phenotypes of FTLD.

O-17-4

Interaction of TDP-43 with NF-κB in MCI with Episodic Memory Deficits

¹ Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama University, ²Research Centre of Institut Universitaire en Santé Mentale de Québec, and Department of Psychiatry and Neuroscience, Laval University, Québec, QC, Canada., ³Research Center of Centre Hospitalier Universitaire de Québec, and Department of Pharmacy, Laval University, Québec, QC, Canada, ⁴Rush Alzheimer's Disease Center, Rush University Medical Center, Chicago, Illinois, USA
○Yasuyuki Ohta^{1,2}, Cyntia Tremblay³, Julie A. Schneider⁴, David A. Bennett⁴, Frederic Calon³, Jean-pierre Julien², Koji Abe¹

Introduction: Transactive response DNA binding protein 43 (TDP-43) is detected in pathological inclusions in many cases of Alzheimer's disease (AD) and mild cognitive impairment (MCI), but its pathological role in AD and MCI remains unknown. TDP-43 was reported to contribute to pathogenesis in amyotrophic lateral sclerosis through its interaction with p65 nuclear factor κB (NF-κB) resulting in abnormal hyperactivation of this signaling pathway.

Methods: Hence, we investigated the interaction of TDP-43 with p65 in the temporal cortex of subjects with a clinical diagnosis of MCI (n = 12) or AD (n = 12) as well as of age-matched controls with no cognitive impairment (NCI, n = 12).

Results: Immunoprecipitation and immunofluorescence approaches revealed a robust interaction of TDP-43 with p65 in the nucleus of temporal lobe neurons in four individuals with MCI (named MCI-p). The analysis of cognitive performance tests showed that MCI-p individuals presented intermediate deficits of global cognition and episodic memory between those of AD cases and of NCI cases.

Conclusion: From these results, we propose that enhanced NF-κB activation due to TDP-43 and p65 interaction may contribute to neuronal dysfunction in MCI individuals with episodic memory deficits.

O-18-1

Immunohistochemical analysis of ErbB4 in sporadic ALS patients

¹ Department of Neurology, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry, ² Department of Laboratory Medicine, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry, ³Department of Neurology and Neuropathology and Brain Bank for Aging Research, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital and Institute of Gerontology
○Yuji Takahashi¹, Ayako Shioya², Chihiro Matsumoto¹, Terunori Sano², Akiko Uchino³, Shigeo Murayama³, Miho Murata¹, Yuko Saito²

[OBJECTIVE] *ERBB4* was recently identified as a novel causative gene for familial ALS (ALS19). No immunohistochemical analysis (IHC) of ErbB4 has been reported on sporadic ALS (SALS) patients. This study aims to investigate the relevance of ErbB4 to the pathogenesis of SALS. [METHODS] Autopsy specimen from 16 SALS patients, 14 normal subjects, and 2 patients with spinobulbar muscular atrophy (SBMA) were subjected to IHC using an anti-ErbB4 polyclonal antibody sc-285 (Santa Cruz Biotechnology). [RESULTS] In the spinal cord from normal subjects, ErbB4 immunoreactivity (IR) was specifically observed in the cytoplasm of motor neurons. In SALS patients, striking variability of IR was noted: motor neurons with enhanced or profoundly reduced IR were juxtaposed. Conversely, IR was uniformly observed in the cytoplasm of neurons in Onuf's nuclei or oculomotor nuclei. Subcellular localization was altered in some of the residual motor neurons including localization in nuclei, axons or proximal dendrites. Spheroids were intensely immunostained. IR was also detected in glial cells in the anterior horn or the lateral column. In the advanced stage, the majority of residual spinal motor neurons displayed loss of IR. In contrast, in SBMA patients, residual spinal motor neurons exhibited normal IR patterns. [CONCLUSIONS] This study demonstrated the aberrant expression of ErbB4 in SALS patients, raising the possibility that ErbB4 is relevant to the pathogenesis of SALS. IHC in SBMA did not support the idea that the observation is a non-specific phenomenon following motor neuron dysfunction.

O-18-2

Matrin3 is a component of neuronal cytoplasmic inclusion of motor neuron in SALS

Department of Neurology and Stroke Medicine, Yokohama City University
○Mikiko Tada, Hiroshi Doi, Shigeru Koyano, Fumiaki Tanaka

Objectives Mutations in the *MATR3* have been identified as a cause of familial amyotrophic lateral sclerosis. The purpose of this study is to elucidate the involvement of matrin 3 in sporadic amyotrophic lateral sclerosis (SALS) pathology. **Methods** We analyzed the brains and the spinal cords from ten SALS and five control autopsied cases. For immunohistochemical analysis, we used anti-ubiquitin (Ub) antibody, anti-phosphorylated TDP-43 (pTDP-43) antibody and anti-matrin 3 (MATR3) antibody. **Results** All SALS cases showed Ub-positive and pTDP-43-positive neuronal cytoplasmic inclusions (NCIs) in the anterior horn cells of the lumbar spinal cord. We observed MATR3-positive NCIs in six out of ten SALS cases. None of Ub-, pTDP-43- or MATR3-positive NCIs were seen in control cases. A part of Ub- and TDP-43-positive NCIs were double-labeled by MATR3, but no MATR3-positive and pTDP-43-negative NCIs were observed. In cases with MATR3-positive NCIs, we could not detect Ub-positive granular NCIs in cerebellum, which were reported as the specific finding of the ALS cases with C9orf72 hexanucleotide-repeat expansion. **Discussion** In the previous report, MATR3-positive NCIs were detected only in the ALS cases with C9orf72 mutation. On the other hand, we detected MATR3-positive NCIs in more than half of SALS cases. We also showed co-localization of MATR3 and pTDP-43. Our results indicated the broader involvement of MATR3 in ALS pathology. **Conclusion** Matrin3 is one of the components of NCIs of motor neuron in SALS.

O-18-3

Nuclear translocation of cytoplasmic 1C2 and TDP-43 in anterior horn of SCA2

¹Dept. of Neurology and Stroke Medicine, Yokohama City University Graduate School of Medicine, ²Dept. of Pathology, Kanagawa Rehabilitation Center, ³Laboratory of Structural Neuropathology, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science
 ○Shigeru Koyano¹, Saburo Yagishita², Mikiko Sugiyama¹, Toshiki Uchihara³, Fumiaki Tanaka¹

Back Ground:SCA2 is one of the polyglutamine diseases, caused by the toxic effects triggered by an expanded polyglutamine within ataxin-2, resulting in neurodegeneration in cerebellum, brain stem and spinal cord. SCA2 have been reported to exhibit a phenotype combining cerebellar symptoms and upper and lower motor neuron semiology mimicking amyotrophic lateral sclerosis.

Objectives:We examined neuropathological findings of the anterior horn in SCA2 to investigate the protein components of polyglutamine aggregates and evaluate the subcellular distribution of pathologically altered proteins.

Materials & Methods:Genetic analysis confirmed the clinical diagnosis in all of the three SCA2 patients by demonstrating the expanded CAG repeat sequences in the mutated SCA2 alleles. Brain tissues of three SCA2 patients from unrelated families were obtained postmortem. Immunohistochemistry was performed using antibodies against 1C2 and TDP-43.

Results:Interestingly, the cytopathology of the anterior horn in SCA2 was classified into three types by immunostaining. These types are as follows; type A: cytoplasmic staining of 1C2 and nuclear staining of TDP-43, type B: co-localized nuclear staining of 1C2 and TDP-43 with NfL, type C: cytoplasmic staining of TDP-43 and nuclear staining of 1C2.

Conclusion:Sequential alternation of nuclear translocation patterns of 1C2 and TDP-43 in anterior horn, i.e. from type A to B, and from type B to C, observed in this study, strongly suggests that TDP-43 might play a role in motor neuron pathogenesis of SCA2.

O-18-4

Clinicopathologic study of autopsied familial ALS cases with optineurin mutation

¹ Department of Neurology, Wakayama Medical University, ² Department of Neurology, IHI Harima Hospital, ³ Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine, ⁴Department of Clinical Neuroscience, The University of Tokushima Graduate School, ⁵Department of Neurological Intractable Disease Research, Kagawa University School of Medicine, ⁶Department of Epidemiology, Research Institute for Radiation Biology and Medicine, Hiroshima University
 ○Takashi Ayaki¹, Hidefumi Ito¹, Osamu Komure², Shinsui Tatsumi³, Masaki Kamada^{4,5}, Makoto Urushitani¹, Kawakami Hideshi⁶, Ryosuke Takahashi³

Aim: *Optineurin (OPTN)* was reported as a causative gene in familial amyotrophic lateral sclerosis (FALS). Here we report clinicopathological features of ALS cases with mutations of *OPTN*. **Methods and clinical features:** Case 1: A 66-year-old woman noticed right arm weakness followed by weakness in extremities and died of pneumonia at age 76. Case 2: A 52-year-old woman developed dysphagia followed by weakness in extremities and died of respiratory failure at age 61. Case 3: A 64-year-old woman showed right arm weakness followed by weakness in extremities and resting tremor and died of heart failure at age 81. All cases were characterized with dementia and dystonic gait deformity. We performed genetic analysis of *OPTN* and neuropathological examinations. **Result:** Case 1 (heterozygous E478G mutation): There were motor neuron degeneration, TDP-43-positive neuronal cytoplasmic inclusions (NCIs) in the motor neurons, and neurofibrillary tangles (NFTs) in the hippocampus. Case 2 (homozygous Q398X mutation): There were degeneration in motor neurons, the basal ganglia, and the substantia nigra (SN), and pTDP-43-positive NCIs throughout the nervous system. Case 3 (heterozygous E478G mutation): There were mild motor neuron degeneration, depigmentation of SN, pTDP-43-positive NCIs, AT8-positive NFTs, and α -synuclein-positive Lewy bodies in the brainstem. **Conclusion:** OPTN was discerned as an autophagy receptor in selective autophagy. Our results support the idea that mutant OPTN would cause abnormal accumulation of TDP-43, tau, and α -synuclein through dysfunction of selective autophagy.

O-19-1

Multiple therapeutic effects of progranulin on experimental ischemic stroke

¹新潟大学脳研究所神経内科, ²東京大学大学院農学生命科学研究科, ³新潟大学脳研究所統合脳研究センター
 ○金澤雅人¹, 川村邦雄¹, 高橋哲哉¹, 田中良法², 三浦 南¹, 小山美咲¹, 鳥谷部真史¹, 五十嵐博中³, 中田 力³, 西原真杉², 西澤正豊¹, 下畑享良¹

Introduction: In central nervous system, a growth factor progranulin (PGRN) is considered to play crucial roles in maintaining physiological functions, and mutations in *PGRN* gene cause TDP-43-positive frontotemporal lobar degeneration. **Methods:** We determined the temporal changes of expression and localization of PGRN after ischemia as well as therapeutic effects of PGRN on ischemic brain injury (all N>5). **Results:** We demonstrated a dynamic change of PGRN expression in ischemic Sprague-Dawley rats, including increased levels of PGRN expression in microglia within the ischemic core, and those in survived neurons as well as induction of PGRN expression in endothelial cells within the ischemic penumbra. We observed that PGRN could protect against acute focal cerebral ischemia by variety of mechanisms including via attenuation of blood-brain barrier disruption via vascular endothelial growth factor, suppression of neuroinflammation via anti-inflammatory interleukin-10 in microglia, and neuroprotection in part by inhibition of cytoplasmic redistribution of TDP-43 using PGRN knock-out mice. Finally, we demonstrated the therapeutic potential of PGRN against acute focal cerebral ischemia using a rat autologous thromboembolic model with delayed tissue plasminogen activator treatment. Intravenously administered recombinant PGRN significantly reduced volumes of cerebral infarct and edema, suppressed hemorrhagic transformation, and improved motor outcome.

Conclusions: PGRN may be a novel therapeutic target that provides vascular protection, anti-neuroinflammation, and neuroprotection.

O-19-2

Therapeutic time window on transplant auto-mononuclear cells into stroke mice

¹東海大学医学部内科学系 神経内科, ²東海大学医学部基盤診療学系 再生医療科学, ³東海大学 生命科学統合支援センター
 ○中山 平¹, 永田栄一郎¹, 増田治史², 小原さおり¹, 湯澤公子¹, 高張洋子³, 浅原孝之², 瀧澤俊也¹

[Purpose]

Endothelial Progenitor Cell (EPC) was reported to enhance repairing and regenerating neurovascular units. So far many papers have reported repairing and regenerating experiments using EPCs derived from bone marrow, spleen, or peripheral blood. However, the results were not always satisfied. Recently, we succeeded to get mononuclear cells (MNCs) including higher grade quality EPCs using a novel colony assay system which we have developed (Masuda H, et al. 2011). In the present study, we used this novel EPC colony assay system, and evaluated EPC effects on ischemic stroke model in mice

[Methods]

We made 69 ischemic stroke model mice (10 weeks male C57BL/6 mice) with permanent middle cerebral artery occlusion (MCAO). We injected PBS as control (n=23), MNCs from peripheral blood (n=22), or cultured MNCs (n=24) into external carotid artery at each 1 day, 3 days, 5 days, and 7 days after MCAO. At 3 weeks after MCAO, we took the brains and investigated time-lapse physiological parameters including cerebral blood flow and immunohistochemistry against some anti-vasculogenetic factor antibodies.

[Results]

In the stroke model mice at 1 day and 3 days MNCs injections after MCAO, the stroke volume was decreased; however, the positive cells were increased with immunochemistry of IL10. The cerebral blood flow tended to increase on all stroke mice models.

[Conclusions]

Those results indicate that the mice's MNCs including EPCs could promote repairing and regenerating neurovascular units after ischemic stroke, and the better MNCs injection timings might be 1 day and 3 days after MCAO.

O-19-3

Impact of antithrombotic therapy on intracerebral hemorrhage onset after stroke

¹国立病院機構 九州医療センター 脳血管・神経内科, ²九州大学大学院医学研究院病態機能内科学, ³九州大学大学院医学研究院医療経営・管理学
 ○松岡幹晃¹, 桑城貴弘¹, 吾郷哲朗², 矢坂正弘¹, 鶴崎雄一郎¹, 中村麻子¹, 湧川佳幸², 鴨打正浩², 岡田 靖¹, 北園孝成²

Background and purpose: Antithrombotic therapy carries a certain risk of bleeding events. We therefore investigated the incidence of intracerebral hemorrhage (IH) in patients taking antithrombotic agents for secondary prevention.

Methods: We examined 6,769 ischemic stroke patients (4,073 males; mean age, 72 ± 12 years) registered in the Fukuoka Stroke Registry (FSR) from June 2007 to May 2013. Clinical characteristics and kinds of antithrombotic agents being administered at discharge were assessed, and the clinical course of all patients was followed. Patients were classified into the following three groups according to antithrombotic treatment: Group I, antiplatelet agent (67%); Group II, anticoagulant (25%); and Group III, anticoagulant plus antiplatelet group (8%). We assessed cumulative risks of IH using the Kaplan-Meier method, and calculated hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CIs) using Cox proportional hazards modeling.

Results: In total, 111 patients (1.6%) suffered IH during follow-up (878 ± 598 days). The Kaplan-Meier method revealed that cumulative recurrence rates of IH in the three groups differed significantly (I vs. II, p = 0.01; I vs. III, p = 0.008, by log-rank test). On Cox proportional analysis with adjustments for multiple confounding factors, II (HR 1.74, 95% CI: 1.12-2.65, p = 0.014) and III (HR 2.01, 95% CI: 1.08-3.50, p = 0.03) groups were at greater risk of IH compared with Group I.

Conclusions: In stroke patients who take an anticoagulant plus antiplatelet agent for secondary prevention, the risk of IH is increased significantly.

O-19-4

Gut microbiota in patients with ischemic stroke

¹順天堂大学医学部附属順天堂医院 脳神経内科, ²順天堂大学浦安病院 脳神経内科, ³順天堂大学大学院医学研究科プロバイオティクス研究講座, ⁴株式会社ヤクルト本社中央研究所
 ○山城一雄¹, 田中亮太¹, 上野祐司¹, ト部貴夫², 山城雄一郎³, 野本康二^{3,4}, 高橋琢也^{3,4}, 辻 浩和⁴, 朝原 崇⁴, 服部信孝¹

Background: Systemic inflammation is associated with an increased risk of stroke. However, little is known about the cause of systemic inflammation in stroke patients. It has been recently reported that gut dysbiota is associated with obesity, type 2 diabetes and systemic inflammation. We therefore investigated whether the composition of gut microbiota is altered in patients with ischemic stroke.

Methods: We investigated the bacteria counts and short chain fatty acid levels in feces, and serum inflammatory cytokines in 25 patients with acute ischemic stroke and in 23 control subjects.

Results: The counts of the Atopobium cluster were significantly higher, while those of L. sakei subgroup were significantly lower in fecal samples of stroke patients than in the control subjects. The fecal concentrations of total organic acids and acetic acids were significantly lower in stroke patients than in the control subjects. Frequency of detection of isovaleric acid and concentrations of valeric acid were significantly higher in stroke patients than in the control subjects. The concentration of serum interleukin-6 was significantly higher in stroke patients than in the control subjects.

Conclusions: Our study showed alteration of gut microbiota composition and increased systemic inflammation in patients with ischemic stroke. Further studies are needed to elucidate the mechanisms of ischemic stroke by gut dysbiosis.

O-20-1

Association of CSF Levels of LOTUS with Disease Activity in Multiple Sclerosis

¹Department of Neurology and Stroke Medicine, Yokohama City University Graduate School of Medicine, ² Molecular Medical Bioscience Laboratory, Department of Medical Life Science, Yokohama City University Graduate School of Medical Life Science, ³ Department of Molecular Pharmacology and Neurobiology, Yokohama City University Graduate School of Medicine
○Keita Takahashi^{1,2}, Yuji Kurihara², Yume Suzuki¹, Yoshio Goshima³, Kohtaro Takei², Fumiaki Tanaka¹

Objective

Although multiple sclerosis (MS) is generally considered an autoimmune demyelinating disorder, axonal degeneration through Nogo receptor-1 (NgR-1) signaling was recently recognized as an important pathological feature. Our previous identification of lateral olfactory tract usher substance (LOTUS), an endogenous NgR-1 antagonist, prompted us to analyze the relationship between LOTUS levels of cerebrospinal fluid (CSF) and the clinical course of MS.

Methods

CSF samples were obtained from normal controls (NCs (n=27) and patients with MS (n=62), amyotrophic lateral sclerosis (n=22) and multiple system atrophy (n=10). Patients with MS were divided into relapsing-remitting MS (RRMS) and secondary progressive MS (SPMS). Patients with RRMS were further divided into relapse and remission groups. The LOTUS concentration in CSF was quantitatively detected by immunoblotting using a specific LOTUS antibody.

Results

The LOTUS concentration (mean ± SD, μg/dL) in the relapse group of RRMS (0.3 ± 3.0) was lower than that of NCs (19.2 ± 4.7, P < 0.001) whereas the level in the remission group of RRMS (19.6 ± 5.8) was similar to that of NCs. The LOTUS concentration in SPMS (6.7 ± 1.4) was lower than that of NCs and the remission group of RRMS. The LOTUS levels in other neurodegenerative diseases were normal.

Conclusions

Variations in LOTUS were correlated with disease activity in MS. Therefore, LOTUS concentration may be useful as a possible biomarker for MS. Low LOTUS concentrations may be possibly involved in NgR-1 signaling, which may induce axonal degeneration in the relapse phase of RRMS and MS.

O-20-2

Genetic factors associated with phenotypes of multiple sclerosis in Japanese

¹Department of Neurological Therapeutics, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, ² Department of Neurology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, ³Department of Medical Chemistry, School of Medicine, Kurume University, ⁴ The Japan Multiple Sclerosis Genetics Consortium
○Takuya Matsushita¹, Shinya Sato², Ken Yamamoto³, Jun-ichi Kira², The Japan Multiple Sclerosis Genetics Consortium⁴

Aim: To clarify genetic factors which are associated with clinical phenotypes of multiple sclerosis (MS) in the Japanese population.

Methods: Genome-wide 600,000 SNPs were genotyped in Japanese MS patients. The association of SNP with MS phenotypes was tested by using linear regression analysis or Cochran-Armitage trend test. The age of onset, MS Severity Score (MSSS) calculated from the disease duration and the Kurtzke's Expanded Disability Status Scale (EDSS) score, the positivity of oligoclonal IgG bands (OCB), and the fulfillment of the Barkhof's MRI criteria for MS were included in the clinical phenotypes. The MS genetic burden (MSGB) score was calculated in each individual based on the established risk SNPs outside the major histocompatibility complex (MHC) region for European descent MS and the correlation with the phenotypes were analyzed.

Results: 553 cases were available for the analyses. rs7679359 in chromosome 4 was significantly associated with the age of onset ($p = 4.7 \times 10^{-9}$). Several SNPs in the MHC region were also associated with the positivity of OCB. SNP rs16987159 was associated with MSSS, though the p value was not genome-wide significant ($p = 8.6 \times 10^{-4}$). MSGB score was weakly correlated with MSSS ($p = 0.086$, $p = 0.049$) and higher in patients with OCB or brain lesions fulfilling the Barkhof's criteria than in patients without such phenotypes ($p = 0.048$ and 0.00049).

Conclusions: Some SNPs were associated with clinical phenotypes of MS. MSGB calculated from the risk SNPs for European MS was correlated with OCB positivity and multiple brain lesions.

O-20-3

The investigation of Sema4A as a biomarker for treatment selection for MS

¹Department of Neurology, Osaka University Graduate School of Medicine, ²Department of Neurology, Osaka General Medical Center, ³Department of Neurology, National Hospital Organization Toneyama National Hospital, ⁴ Department of Respiratory Medicine, Allergy and Rheumatic Diseases, Osaka University Graduate School of Medicine
○Toru Koda¹, Tatsusada Okuno¹, Yuji Nakatsuji¹, Kazushiro Takata¹, Akiko Namba¹, Josephe Honorat¹, Satoru Tada², Makoto Kinoshita², Saburo Sakoda³, Atsushi Kumanogoh⁴, Hideki Mochizuki¹

BACKGROUND: Although interferon-beta (IFN-β) is the first-line therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS), one-third of patients do not respond to IFN-β therapy. We previously reported that immune semaphorin Sema4A is increased in the sera of MS patients and those with high Sema4A do not respond well to IFN-β therapy. We also reported Sema4A inhibited the therapeutic effect of IFN-β in experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE).

OBJECTIVE: The purpose of this study is to establish clinical significance of Sema4A as a biomarker.

METHODS: The subjects for this investigation were 54 patients with MS in our hospital and 71 patients with MS in other hospitals. We examined the serum Sema4A levels by a sandwich ELISA. We analyzed the association between Sema4A and clinical course. Correlation between Sema4A levels and efficacy of IFN-β or fingolimod was analyzed using sample of our facility.

RESULTS: The serum Sema4A titer was 3871 ± 6767 U/ml in patients of our hospital and 2343 ± 4464 IU/ml in patients of other hospitals. Serum Sema4A were elevated in about one fourth in both our hospital and other hospitals. The patients with high Sema4A tended to have earlier onset than those with low Sema4A. The ratio of patients who changed other DMD from IFN-β was higher in high Sema4A group than low Sema4A group. Although fingolimod inhibited the relapse in both high Sema4A group and low Sema4A group, high Sema4A group were more likely to relapse than low Sema4A.

CONCLUSIONS: These data indicates that Sema4A is a biomarker for treatment selection of MS.

O-20-4

Inverse vaccination for multiple sclerosis model by superior dominant peptide

¹Department of Immunology, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry, ² Department of Neurology, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry, ³ Department of Immunology, Faculty of Medicine, Juntendou University
○Youwei Lin^{1,2}, Sachiko Miyake³, Takashi Yamamura¹

[Objective]

Recently developed disease-modifying agents dramatically improved the therapeutic efficacy in multiple sclerosis (MS). However, they might have risk of severe adverse effects and none of them could completely inhibit the disease activity.

Focused on experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE), we previously demonstrated that the hierarchy of sensitizing peptide determined the prognosis by governing ability to induce CD69⁺CD103⁺ (DP) subset of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells (Treg).

We next searched the mechanism to shut down the reactivation uniquely observed in PLP136-150-EAE.

[Results]

1) We analyzed antigen-specificity by peptide-specific I-A^b dextramer. It was exclusively detected in CD4⁺CD25⁺ T cells in PLP136-150-monophasic EAE, whereas it was also detected in CD4⁺CD25⁺ T cells equally in PLP139-151-relapsing EAE. Additionally, antigen-specific T cells in DP-subset were mostly composed of Foxp3⁺Treg.

2) We sensitized encephalitogenic peptides subsequently to evaluate threshold of reactivation. Priming with dominant peptide, especially PLP136-150, suppressed reaction to subsequent peptide, unlike cryptic peptide.

3) We asked the necessity of development of EAE. PLP136-150-priming without M.Tbc could also suppressed subsequent EAE with induction of DP-subset of Treg.

[Conclusion]

Sensitization of PLP136-150 efficiently induced antigen-specific Treg and suppressed reactivation in tissue-specific manner to maintain remission.

We might apply this mechanism harnessing the immune system by dominant epitope for alternative therapy as inverse vaccination.

O-21-1

De novoパーキンソン病における血圧日内変動と臨床的諸病態の関連

¹東京慈恵会医科大学附属第三病院 神経内科, ²東京慈恵会医科大学附属病院 神経内科
○松野博優¹, 梅原 淳¹, 豊田千純子², 岡 尚省¹

【目的】パーキンソン病 (PD) 患者では血圧日内変動の異常がしばしば認められ、心血管系の自律神経機能障害との関連が指摘されている。今回我々は、PD患者の血圧日内変動と臨床的諸病態の関連を検討した。**【方法】**de novo PD患者70例を対象に、24時間血圧測定を行い、血圧日内変動を評価した。昼間収縮期血圧に対する夜間収縮期血圧の下降度を指標としてdipper型 (10%以上)、non-dipper型 (10%未満) に分けた。また、24時間の収縮期血圧の変動係数 (coefficient of variation in systolic blood pressure; CV-SBP) を求めて指標とした。これらの指標とPD患者の年齢、Unified Parkinson's Disease Rating Scale part III, motor subtype, Mini-Mental State Examination (MMSE), ¹²³I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) 心筋シンチグラフィ、起立性低血圧 (OH)、食事性低血圧、Odor Stick Identification Test Japan (OSIT-J) との関連を検討した。**【結果】**PD患者の血圧日内変動の評価では、dipper型19例 (71.3 ± 8.0歳)、non-dipper型40例 (74.7 ± 7.3歳) であった。また、PD患者のCV-SBPの値は12.29 ± 3.17%であった。non-dipper型ではdipper型に比べ、MIBG心筋シンチグラフィの早期および後期像におけるheart-to-mediastinum (H/M) 比が小さく (早期像: 1.50 ± 0.21 vs 1.76 ± 0.28, $p < 0.001$, 後期像: 1.24 ± 0.18 vs 1.48 ± 0.28, $p < 0.001$)、またOHを有する例が多かった (χ^2 検定: $p < 0.05$)。その他の諸病態との関連はなかった。CV-SBPは年齢の高い例 ($r = 0.363$, $p < 0.005$)、罹病期間の長い例 ($r = 0.266$, $p < 0.05$)、MMSEの低い例 ($r = 0.294$, $p < 0.05$) で有意に大きかった。**【結論】**de novo PD患者の血圧日内変動の評価において、non-dipper型ではMIBGの心筋への取り込み低下を認め、OHを有する例が多く、心血管系の変感神経機能障害を反映していた。一方、CV-SBPは年齢、罹病期間の影響をうけ、認知機能障害との関連も認められた。

O-21-2

[11C]BF-227 PETにおける多系統萎縮症脳内α-シヌクレインの経時的変化

¹東北大学病院 神経内科, ²東北大学医学部 機能薬理学, ³東北大学病院 高次脳機能障害科, ⁴山形市立病院済生館 神経内科, ⁵東北大学 サイクロトロン核医学研究部, ⁶東北大学 未来医工学治療開発センター, ⁷国際医療福祉大学, ⁸仙台西多賀病院 神経内科

○菊池昭夫¹, 岡村信行², 馬場 徹^{1,3}, 長谷川隆文¹, 菅野直人¹, 今野昌俊^{1,4}, 三浦永美¹, 大嶋龍司¹, 吉田 隼¹, 古本祥三², 平岡宏太良⁵, 谷内一彦², 田代 学⁵, 工藤幸司⁶, 糸山泰人⁷, 武田 篤⁸, 青木正志¹

【目的】多系統萎縮症(MSA)の病理学的特徴はグリア細胞質内封入体(GCI)であり、その主たる構成成分はα-シヌクレイン(αS)蛋白凝集体である。MSAの生体脳内αS蛋白凝集体は¹¹C]BF-227 PETによって可視化・画像化することが可能である。しかしながら、生体脳内αS蛋白凝集体の経時的変化については、可視化・画像化ができておらず、その病態は不明のままである。今回、我々はMSA同一患者において¹¹C]BF-227 PETを繰り返し施行し、生体脳内αS蛋白凝集体の経時的変化について検討する。**【方法】**MSA-C患者4人に1回目の¹¹C]BF-227 PET撮影から約2年の間隔をおいて、2回目の¹¹C]BF-227 PET撮影を施行した。さらに、そのうち2人にさらに約2年の間隔をおいて3回目の¹¹C]BF-227 PET撮影を施行した。撮像は¹¹C]BF-227 投与後60分間のPETダイナミックで行った。重症度の指標としてUMSARSを用いた。解析にはeZISソフトを用いて、症例1例ずつを15人の年齢を一致させた正常コントロール群と比較した。**【結果】**4人のMSA-C患者はいずれも正常コントロール群と比較して、レンズ核、大脳白質、前頭葉から頭頂葉かけての大脳皮質において¹¹C]BF-227の集積亢進を認めた。いずれの症例においても、これらの領域の¹¹C]BF-227集積は病期の進行とともに増加・拡大していった。**【結論】**集積亢進を示したこれらの領域はMSAの病理でGCIが多い分布と一致しており、経時的変化も酷似していた。このように¹¹C]BF-227 PETによってMSAの生体脳内αS蛋白凝集体の蓄積量を経時的に測定できた。MSAにおいて¹¹C]BF-227 PETが病期進行や治療効果の判定としてのサロゲートマーカーに応用できる可能性がある。

O-21-3

レビー小体型認知症では123I-MIBG シンチグラム異常はいつか見られるのか

¹社会医療法人春回会 長崎北病院 神経内科, ²社会医療法人春回会 長崎北病院 放射線科○瀬戸牧子¹, 中田るか¹, 湯浅隆行¹, 中尾洋子¹, 一瀬克浩¹, 富田逸郎¹, 佐藤秀代¹, 佐藤 聡², 越智 誠², 辻畑光宏¹

【目的】レビー小体型認知症(DLB)は①特徴的幻視②パーキンソニズム③意識レベルの変動を特徴とする認知症で、認知症の2-30%を占めるといわれている。MIBG取り込みの低下はDLBを示唆する所見とされている。そこでDLB症状(主にパーキンソン症状)と¹²³I-MIBGシンチグラム異常との関連について検討した。

【対象と方法】対象は56-90才のDLB 88例。MMSEは21.3±5.5。SPECTはMIBG注射30分後(early image),4時間後(delayed image)に撮像し、H/M比、washout rateを測定した。

【結果】①DLBはパーキンソン症状を伴った65例(DLB-P)と伴わない23例(DLB-N)。②DLB-P群とDLB-N群の罹病期間に差はなかった。③幻視、幻視以外の幻覚、REM睡眠異常(RBD)など、非運動性症状に両群間に差はなかった。④H-M比はearly imageでDLB-P 1.72±0.30, DLB-N 1.62±0.62で有意差なかったが、delayed imageではそれぞれ1.45±0.33と1.30±0.21, washout ratioは47.7±7.0と50.3±4.6とDLB-Nで取り込みはより低下を示していた(P<0.05)。

【結論】パーキンソン症状を伴わないDLBでは伴うDLBに比べてMIBG取り込みの低下をより強く認め、パーキンソン症状の出現と¹²³I-MIBGシンチグラムにおける異常には関連が見られなかった。DLB症例におけるMIBGシンチの意味するところに関して今後更なる検討が必要である。

O-21-4

多系統萎縮症患者 (MSA-P) に対するL-Dバ合剤の有効性の評価

国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科

○滝澤歩武, 水野由輝郎, 磯部 隆, 小松奏子, 松本千尋, 金井雅裕, 田港朝也, 川添僚也, 向井洋平, 古澤嘉彦, 村田美穂

【目的】L-Dバテストを用いて多系統萎縮症 (MSA-P) 患者のL-Dバによるパーキンソニズムの改善度について検討した。【方法】2012年1月から2014年9月までに当院に入院しMSA-Pと診断した患者で、心臓のMIBG集積が低下 (H/M比遅延相2.0未満) していない13例 (男5例, 女8例, 年齢中央値65歳, 罹病期間中央値4年, UMSAR IV中央値2 (完全な自立とは言えない), L-Dバ合剤内服量中央値300mg/日) を対象とした。副作用 (ふらつきなど) のため5例がL-Dバ合剤を中止または増量できずにいた。早朝空腹時にL-Dバ合剤の内服前から4時間後までの血中濃度とパーキンソニズム、起き上がり時間、歩行時間の変化を評価した(L-Dバテスト)。起き上がり時間と歩行時間はL-Dバ合剤内服前後で比較し、所要時間が30%以上短縮し、かつ評価者が認めたものを改善と判定した。L-Dバテスト施行時の内服量は、基本的に内服していたL-Dバ合剤の1回量と同量以上とし、内服していなかった場合は100mgまたは200mgとした。【結果】L-Dバテスト施行時にはL-Dバの最高血中濃度 (平均値±SD) は12.5±6.5 nmol/mlと十分上昇していた。10例 (76.9%) が症状の改善を自覚し、10例 (76.9%) で他覚的に症状改善を認めた。他覚的には固縮が8/13、募動が8/13、静止時振戦が2/4、姿勢反射障害が1/11、起き上がりおよび歩行時間は各々8/12、4/11に改善を認めた。9例 (69.2%) は自覚的にも他覚的にも症状の改善を認めたため、そのうち5例で入院中にL-Dバ合剤を増量した。同9例のうち6例に頭部MRIで被殻の萎縮を認めた。【結論】L-DバテストはMSA-P患者のパーキンソニズムおよび一部のADLに対するL-Dバの効果を評価することが可能で、適切な薬剤調整に有用と思われた。被殻の萎縮を認めてもL-Dバが有効な症例が存在することを示した。

O-22-1

Silencing neuronal mutant AR suppresses neuropathogenesis in a SBMA mouse model

¹Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine, ² Isis Pharmaceuticals, California, USA○Kentaro Sahashi¹, Masahisa Katsuno¹, Gene Hung², Naohide Kondo¹, Hideaki Nakatsuji¹, Genki Tohnai¹, Madoka Iida¹, Frank C. Bennett², Gen Sobue¹

Objective: Spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA), an adult-onset neurodegenerative disease that affects males, results from CAG triplet repeat expansions in the *androgen receptor* (AR) gene. Patients develop progressive muscular weakness and atrophy due to degeneration occurred in lower motor neurons and skeletal muscle. The tissue-specific pathogenesis, especially relative pathological contributions between motor neurons and muscles, remains elusive. Though peripheral pathology in muscle caused by toxic AR protein has been reported to play pivotal roles in the pathogenesis of SBMA using mouse models, the clinical and histopathological features of patients redirects us to address potential intrinsic motor neuron defects in SBMA.

Methods: We exploited synthetic antisense oligonucleotides (ASOs) so as to inhibit the RNA levels of mutant AR in motor neurons in the CNS and explore its therapeutic effects in our SBMA mouse model that harbors mutant AR gene with 97 CAG expansions and characteristic SBMA-like neurogenic phenotypes.

Results: Intracerebroventricular ASO administration efficiently suppressed the mutant gene expression in the CNS, delayed the onset and progression of motor dysfunction, and improved body weight gain and survival with the amelioration of neuronal histopathology in motor units such as spinal motor neurons, neuromuscular junctions and skeletal muscle.

Interpretation: These findings refocus importance of the neurotoxicity of mutant AR protein in motor neurons as a therapeutic target and support the applicability of antisense therapeutics for SBMA.

O-22-2

Autophagy dysregulation in amyotrophic lateral sclerosis

¹Center for Translational Research of Neurology Disease, 1st Affiliated Hospital, Dalian Medical University, ²Institute of Health Sciences, Shanghai Institutes for Biological Sciences, Chinese Academy of Sciences○Weidong Le¹, Xiaojie Zhang²

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is an adult-onset devastating neurodegenerative disease. Although the causes in most cases of ALS are not yet undefined, it is believed that a toxic gain of function resulting from abnormal protein aggregation is probably one of the mechanisms contributing to this disease.

To investigate if there is any autophagic alteration in ALS we used SOD1-G93A mutant mice, a model of ALS to examine the processing of autophagy related molecules by electronic microscope, immunostaining, Western blot, and real-time PCR in the spinal cord and other central nervous system.

We have found that the macroautophagy is specifically activated in the motor neurons (MNs) of the ALS mice at early stages, including an accumulation of LC3-II and p62 in the MNs, an increase of autophagic vacuoles (AVs) in the myelinated axons of MNs, an activation of mTOR-dependent autophagic pathway, aggregation of ubiquitin and SOD1 proteins associated with LC3-II deposition. In addition, we have demonstrated that autophagy enhancer rapamycin treatment in the ALS mice causes accumulation of AVs, but fails to reduce the level of mutant SOD1 aggregates, indicating the possibility of abnormal autophagic flux in ALS. On the contrast, we found that MTOR independent autophagic enhancer trehalose prolongs the MNs survival and ameliorates autophagic flux defect in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. These studies indicate that defect in autophagic flux and proteasome dysregulation is the critical pathogenetic mechanisms of ALS.

O-22-3

Ablation of neuronal TDP-43 causes non-cell autonomous neuronal death in mice

¹ Department of Neuroimmunology, Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya University, ² Futuristic Environmental Simulation Center, Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya University, ³ Center for Neurodegenerative Disease Research, the Hospital of University of Pennsylvania, USA○Hideyuki Takeuchi¹, Hiroyuki Mizoguchi², Tetsuya Mizuno¹, Akio Suzumura¹, John Trojanowski³, Virginia Lee³

Objectives: TDP-43 has been linked to the pathophysiology of FTLT/ALS, but the precise mechanism of TDP-43-mediated neurotoxicity is still open to debate (i.e. gain-of-toxic function vs. loss-of function, cell-autonomous neuronal death vs. non-cell autonomous neuronal death). To elucidate these issues, we developed TDP-43 loss of function model for FALD/ALS using the neuronal-specific, drug-inducible TDP-43 knockout mice.

Methods: The neuronal-specific, tamoxifen-inducible TDP-43 knockout mice were generated using Thy1.2-Cre-ERT2 system. To ablate TDP-43 expression, mice (10-12 weeks old) were given 5 μ mol/kg/day tamoxifen by gavage for 5 consecutive days. To inhibit glial excitotoxicity, mice were intraperitoneally injected with 20 mg/kg of INI-0602 (a BBB permeable gap junction hemichannel blocker) every other day 3 weeks after tamoxifen treatment (n = 13 in each groupe).

Results: After ablation of neuronal TDP-43, mice exhibited behavioral abnormalities, cognitive dysfunction and rapid progressive motor paralysis associated with neuronal loss and massive gliosis, which resembles FTLT/ALS phenotypes. INI-0602 treatment suppressed CSF glutamate level, gliosis, and neuronal loss, and improved the disease symptoms.

Conclusion: Our findings suggested that the mechanisms of loss of function and non-cell autonomous neuronal death contribute to TDP-43-mediated neurotoxicity.

O-22-4

The mouse C9ORF72 ortholog is enriched in neurons known to degenerate in ALS/FTD

¹Department of Neurology, Tohoku University School of Medicine, ²Department of Stem Cell and Regenerative Biology, Harvard University○Naoki Suzuki^{1,2}, Asif Maroof², Florian Merkle², Kathryn Koszka², Atsushi Intoh², Ian Armstrong², Rob Moccia², Brandi Davis-dusenberry², Kevin Eggan², Masashi Aoki¹

Purpose: Recently, expansion of a noncoding hexanucleotide repeat in C9ORF72 was identified as a common cause of both amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and frontotemporal dementia (FTD). The normal physiological function of C9ORF72 and its expression pattern in the developing and adult nervous system have not been explored. We produced mice harboring a LacZ reporter gene targeted to the mouse ortholog of C9ORF72 and used them to study the gene's expression pattern.

Method: Using 7-9-week-old heterozygous mice (n = 5), we studied the expression pattern of 31104021Rik using X-galactosidase staining. To determine the identity of X-gal-positive cells in the CNS, we performed co-immunostaining with antibodies to beta-galactosidase (beta-gal) and antibodies that labeled relevant classes of neuronal and non-neuronal CNS cell type

Result: In the brain, we found X-gal activity in the hippocampus, dentate gyrus, striatum, thalamus, brainstem nucleus, cerebellum and throughout the cortex. In the spinal cord, X-gal activity was distributed throughout the gray matter, with the highest levels being observed in the ventral horn. We found that most beta-gal+ cells of the cortex expressed NeuN. Two thirds of beta-gal+ cells in layer V further co-stained with antibodies specific to CTIP2. In cortical layers II and III, most beta-gal+ cells expressed CUX1. In the spinal cord, cells expressing beta-gal co-labelled with ChAT.

Conclusion: The C9ORF72 ortholog was most highly transcribed in the neuronal populations that are sensitive to degeneration in ALS and frontotemporal dementia.

O-23-1

Nicotine receptor and amyloid burden for frontal activation in Alzheimer disease

¹浜松医科大学 生体機能イメージング研究室, ²浜松医科大学 分子病態イメージング研究室, ³浜松ホトニクス中央研究所, ⁴浜松医療センター
○尾内康臣¹, 大星有美¹, 寺田達弘¹, 吉川悦次³, ニッ橋昌実³, 坂本政信⁴, 間賀田泰寛²

[Objective] To investigate the relation of task-induced frontal activation with nicotinic cholinergic (nAChR) function and amyloid burden in Alzheimer's disease (AD). [Method] Eleven early-stage AD patients underwent a series of neuropsychological tests, near-infrared spectroscopy (NIRS) measurements and PET scans with [¹⁸F]2FA (α 4 β 2 nicotinic receptors), [¹¹C]PIB (amyloid deposition). In the NIRS study, prefrontal brain responses during pretask, early half and later half task (visual working memory) periods were compared with the resting responses just before the pretask period in each NIRS channel and with those in healthy age-matched elderly subjects. After detecting channels that showed significant changes, mean brain responses across the channels were used as covariates in further regression analyses. Then, we examined which of these PET markers was significantly associated with task-induced brain responses using multivariate regression analyses by SPM. [Result] The NIRS channels in the middle anterior prefrontal region differed significantly between groups. Unlike healthy elderly, brain responses in AD patients were delayed and sustained elevated during the later-half task period. This response was only correlated with prefrontal [¹⁸F]2FA binding. [Conclusion] In AD, slow response to cognitive demand may be ascribed to slow activation in the prefrontal cortex partly due to reduction in α 4 β 2 nAChR function, suggesting that not amyloid deposition but α 4 β 2 nAChR function is a key biomarker for predicting cognitive impairment in AD at an early stage.

O-23-2

Viability of basal forebrain in AD: a longitudinal FDG-PET study

¹結核予防会複十字病院 神経内科, ²慶應大学 核医学科
○飯塚友道¹, 亀山征史²

Objective: Selective vulnerability of cortical cholinergic neurons originated from basal forebrain is one of the outstanding characteristics of AD. This study investigated the longitudinal decline in rCMR_{glc} of basal forebrain and the other regions of the brain with AD by using FDG-PET and statistical analysis.

Methods: This study included 21 patients with mild to severe AD. Subject selection was as follows: 1) over 65 years of age, 2) received more than twice examination of FDG-PET, 3) characteristic image views of AD in recent FDG-PET, 4) initial FDG-PET was taken more than two years before recent examination (2 to 8 years; mean 3.8), 5) without AChEI administration. Results: Regional CMR_{glc} was well preserved in sensorimotor cortex and pons. With the progress of the disease, the rCMR_{glc} in striatum, pallidum, thalamus and basal forebrain gradually decreases while fluctuating. In contrast, rCMR_{glc} in parietal association cortex, prefrontal cortex and temporal cortex was consistently and obviously decreased. The rCMR_{glc} of basal forebrain was relatively higher in moderate AD than in mild and severe AD. Conclusion: Our findings indicated that basal forebrain might be viable until progressed AD.

O-23-3

DATスキャン・MIBG心筋シンチを共に行ったパーキンソン病とその関連疾患の臨床的検討

¹東海大学 大磯病院 神経内科, ²平塚市民病院 神経内科, ³東海大学 放射線科
○吉井文均¹, 森谷祐介¹, 大貫知英¹, 梁 正淵¹, 小出隆司², 橋本 順³

【目的】2年以内の間隔でDATスキャンとMIBG心筋シンチ(MIBG)をともに行ったパーキンソン病とその関連疾患を対象に、DATとMIBGの相互関係、および臨床的特徴との関係について検討する。【方法】対象は76例(男性42例、女性34例、平均年齢:69±9歳)。DATは¹²³I-イオフルバン静注後3時間で撮像。左右の線条体のSBR(specific binding ratio)を用いて評価した。MIBGは早期像(E)、後期像(D)のH/M比、WR(washout ratio)を算出し、施設基準係数で補正した標準化値を用いた。DATのSBRは4.5以下、MIBGのH/M比は2.2以下を異常とした。これを基準に4群に分け、Yahr重症度、罹病期間、臨床症状(wearing-off(W/O)、dyskinesia(Dys)、幻覚(Hal)の有無)との関係を検討した。またSBRの左右の比率が0.8以下を左右差ありとした。【結果】DATのSBRとMIBGのH/M比($E_r=0.443$, $D_r=0.505$)、およびWR($r=-0.474$)はともに有意な相関を示した。SBRとYahr重症度とは $r=-0.281$ 、罹病期間とは $r=-0.399$ で、ともに有意な相関を示した。DAT<4.5、MIBG<2.2(A群)は39例(71±7歳)、DAT<4.5、MIBG>2.2(B群)は14例(65±13歳)、DAT>4.5、MIBG<2.2(C群)は5例(69±9歳)、DAT>4.5、MIBG>2.2(D群)は18例(69±10歳)あり、重症度、罹病期間、W/O・Dys・Halの陽性率は、A群は2.9、10.2年、48.7%、43.6%、17.9%、B群は2.8、7.3年、28.6%、21.4%、21.4%、C群は2.2、3.8年、0%、0%、0%、D群は2.4、5.4年、5.6%、0%、5.6%であった。また、SBR<0.8の37例と、SBR>0.8の39例の重症度、罹病期間、W/O・Dys・Halの陽性率はそれぞれ2.7、7.6年、24.3%・27.0%・18.9%および2.7、8.6年、38.5%・25.6%・10.3%で、W/O、幻覚は左右差と関係が認められた。【結論】DATとMIBGは相互に有意な相関があり、DATのSBRは重症度、罹病期間とも相関した。DATとMIBGの組み合わせ、SBRの左右差から、パーキンソン病とその関連疾患の臨床的特徴を明確にできることが示された。

O-23-4

Progressive supranuclear palsy患者における臨床症候と11C-PBB3 PET集積の関係

¹放射線医学総合研究所 分子イメージング研究センター 分子神経イメージングプログラム, ²神経内科千葉, ³千葉大学大学院医学研究院 神経内科学
○遠藤浩信¹, 島田 斉¹, 篠遠 仁^{1,2}, 丹羽文俊¹, 北村聡一郎¹, 平野成樹^{1,3}, 古川彰吾^{1,3}, 樋口真人¹, 須原哲也¹

目的: Progressive supranuclear palsy (PSP)患者の剖検例においてタウ病理の分布が報告されているが、症候とタウ蓄積の関係は十分明らかにされていない。タウに高い親和性を持つ¹¹C-PBBを用いたPETスキャンを行い、タウ蓄積と臨床情報との関係を検討する。

方法: 対象はPSP患者12名(71.6±8.0歳[mean±SD]; 罹病期間4.9±3.2年; UPDRS part III 42.4±15.3)と年齢をマッチさせた健常対照(HC)20名(64.2±12.3歳)とした。¹¹C-PBB3 PET、¹¹C-PIB PETを施行し、小脳を参照領域としたstandardized uptake value ratio (SUVR)画像を作成した。¹¹C-PBB PETはSUVR画像を解剖学的標準化した後、規定atlasを用いて各大脳皮質・白質、視床、線条体、脳幹、小脳歯状核にregion of interest (ROI)を置き、各ROIの集積平均値を解析に用いた。¹¹C-PIB PETはSUVR画像を用いた視覚判定で大脳β amyloid沈着の有無を確認した。統計解析はHC群のうちMini-Mental State Examinationで24点であった1名と¹¹C-PIB集積を認めた1名を除外し、PSP群と比較した。PSPの臨床情報、脳萎縮、¹¹C-PBB3の集積はspearman順位相関係数で検定した。

結果: PSP群とHC群のROI解析では中脳(p=0.002)、視床(p=0.001)、大脳皮質(Broadmann area [BA] 14 p=0.001、頭頂葉p=0.001)で有意に高い¹¹C-PBB3集積を認めた。¹¹C-PBB3集積とUPDRS、罹病期間との間に有意な相関は認めなかった。UPDRSのうち四肢の寡動スコアとBA 14の¹¹C-PBB3集積($r=0.59$, $p=0.046$)および中脳萎縮($r=-0.71$, $p=0.01$)との間に相関を認めた。中脳萎縮は小脳歯状核($r=-0.61$, $p=0.036$)などでの¹¹C-PBB3の集積と相関が見られた。

結論: ¹¹C-PBB3 PETを用いてPSPにおける特徴的なタウの蓄積が捉えられた。タウイメージングにてタウ蓄積と臨床症状、脳萎縮との関係を明らかにできる可能性が示された。

O-24-1

A Placebo-Controlled Exploratory Study of Zonisamide for Parkinsonism in DLB

¹Department of Neurology, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry, ²Psychiatric Center, Yokohama City University Medical Center, ³Department of Neurology, Sagami Hospital, ⁴Sumitomo Dainippon Pharma Co., Ltd., ⁵Clinic Ian Center Minami
○Miho Murata¹, Toshinari Odawara², Kazuko Hasegawa³, Yoichi Tamai⁴, Masatoshi Nakamura⁴, Kenji Kosaka⁵

OBJECTIVE: To evaluate the efficacy of zonisamide (ZNS) for Parkinsonism accompanying dementia with lewy bodies (DLB). METHODS: Eligible patients were diagnosed as probable DLB, had a Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Part 3 total score ≥ 10 and a Mini-Mental state examination (MMSE) score 10-26, and had received L-dopa/DCI therapy for ≥ 12 weeks. They received placebo (P) for 4 weeks in a single-blind manner, and then P, ZNS 25 or 50 mg/day for 12 weeks in a double-blind manner. The primary endpoint was the UPDRS Part 3 total score. The MMSE, Neuropsychiatric inventory (NPI), Zarit caregiver burden interview (ZBI), adverse events (AEs), clinical laboratory tests, and ECG were also evaluated. RESULTS: Of 159 patients (58 [P], 51 [ZNS 25 mg], 50 [ZNS 50 mg]) randomized, 153 (65, 48, 50, respectively) were included in the mITT analysis (the primary), and 159 in the safety analysis. The UPDRS part 3 total score reduced in the 3 treatments at Week 12 (change from baseline [LS Mean \pm SE]: -2.1 \pm 0.9 [P], -4.4 \pm 1.0 [ZNS 25 mg], -6.2 \pm 1.0 [ZNS 50 mg]), and the reduction was greater for ZNS 50 mg than for P ($p=0.003$, ANCOVA [Fisher's LSD]). The score of MMSE, NPI-10, or ZBI did not significantly change. The incidence of AEs was 50.0% (P), 43.1% (ZNS 25 mg), and 64.0% (ZNS 50 mg). The reported AEs were similar to those in patients with Parkinson's disease. No notable differences in incidences of somnolence, hallucination, or cognitive disorder were found between ZNS and P. CONCLUSION: The study suggested ZNS is effective for Parkinsonism accompanying DLB.

O-24-2

Pharmacokinetic factors and levodopa-induced dyskinesia in Parkinson disease

Clinical Research Center and Neurology, Utano National Hospital
○Tomoko Oeda, Atsushi Umemura, Satoshi Tomita, Masayuki Koksaka, Kwiyoung Park, Yuko Mori, Hiroshi Sugiyama, Hideyuki Sawada

Purpose: To clarify which pharmacokinetic parameters of plasma levodopa concentration contribute to develop troublesome dyskinesias (TD) in Parkinson's disease (PD) patients in advanced stages.

Methods: Plasma levodopa concentration at hourly intervals in the daytime was measured in 100 PD patients. The concentration was determined by HPLC with electrochemical detection. Assigning subjects with TD (defined as ≥ 2 points on Rush Dyskinesia Scale) as cases and those without TD as controls, we conducted a case-control study. Clinical background features and pharmacokinetic factors were compared between the cases and controls. The pharmacokinetic factors that were associated with TD were identified in multivariate logistic regression models.

Results: Twenty six subjects had TD. Compared to controls, cases had female dominancy, longer PD duration, and higher daily doses of levodopa per body weight (LD/BW). In levodopa-pharmacokinetic factors, the proportion of patients with troughs ≥ 3 times/day was significantly higher in cases than controls (61.5% in cases and 27.0% in controls, $p=0.004$). A multivariate model revealed that female and trough numbers were significantly associated with TD with adjusted odds ratios (95%CI) of 12.5(1.5-102.4) and 3.5(1.2-10.0), respectively; however, daily dose of LD/BW was not significantly associated with TD.

Conclusion: The number of troughs in plasma levodopa concentration was associated with the development of TD.

O-24-3

海外最優秀候補演題

Effect of Lee Silverman Voice Treatment in Filipino Parkinson's Disease Patients

St. Luke's Medical Center, Philippines
○Juan Miguel P. Bautista, Carla Krishan A. Cuadro, Roland Dominic G. Jamora

Purpose. Lee Silverman Voice Treatment (LSVT) is an intensive course focused on improving voice of Parkinson disease patients. No studies have been done on LSVT and the Filipino PD patient. Aim of study is to determine the effect of LSVT on these patients based on: vocal intensity and length of time of sustained phonation. Another objective is to correlate the subjects' PD profile to their response to treatment. **Methods.** This is a cross-sectional pilot study of PD patients in a single institution in the Phils. Records of PD patients independent of disease severity who completed the course were retrieved. Vocal intensity and time of sustained phonation at different vocal pitches were measured at baseline and during all 16 sessions. Baseline data and the mean of all 16 sessions were analyzed statistically. **Results.** 7 patients completed the LSVT course. For vocal intensity, 5 of 7 subjects showed louder vocal intensity compared to baseline on at least 1 vocal pitch. 2 of the 7 subjects did not show any improvement on any of the 3 vocal pitches. For the length of time of sustained phonation, 5 out of 7 subjects had longer sustained phonation on at least 1 vocal pitch. Improvement was seen more in patients with mild PD. **Conclusion.** Among Filipino PD patients who completed LSVT, majority showed improvement in either vocal intensity or length of time of sustained phonation. Improvement was seen more on the patient's habitual pitch. Most improvement was seen in patients with mild PD and mild speech disorder. This implies that LSVT may have most benefit in this category of patients.

O-24-4

The effectiveness of the Parkinson's disease rehabilitation using tai chi

¹ Department of Neurology, Tokushima National Hospital, National Hospital Organization, ² Department of Rehabilitation, Tokushima National Hospital, National Hospital Organization, ³ NonProfit Organization of Japan Health Taijiquan Association, ⁴ Chubu Gakuin College
○Yoshiharu Arai¹, Kazuyuki Kawamura¹, Toshio Inui¹, Yuuki Sawada², Mayumi Oda³, Itsuro Hashi^{3,4}, Takao Mitsui¹

【目的】近年、太極拳がパーキンソン病の症状、特に姿勢の安定性を改善させることが報告され、多くの注目が集まっている。我々はパーキンソン病に対する独自の5週間入院リハビリテーションを実施している。平成23年より独自の太極拳メニューを作成しこれを同患者のリハビリテーションに取り入れている。本研究ではパーキンソン病の運動症状が太極拳を取り入れることで改善するか否かを検討した。**【対象と方法】**対象は当院で5週間入院リハビリテーションをうけたパーキンソン病患者295名。年齢は47～86歳。Hoehn-Yahr stageは3～4。対象は2群に割り付けられ、このうち通常のリハビリテーションを受けた群（通常群）が4141名、太極拳を併用した群（太極拳群）が4154名であった。通常のリハビリテーションは週5回、一日合計2時間実施した。太極拳群ではさらに週1回、インストラクターにより1時間の太極拳を実施した。評価は、運動機能として、UPDRS (part 1-4) および歩行（速度、歩幅、歩数）を測定した。精神機能ではMMSE、FABおよびSDSを測定した。**【結果】**UPDRSの改善ポイントは通常群ではPart 1は1.6±2.0、Part2は5.2±4.7、Part 3は8.3±8.6、Part 4は0.02±1.4(mean±SD)であった。太極拳群では、Part 1は2.0±2.0、Part2は6.7±6.6、Part 3は11.2±8.7、Part 4は1.12±1.17で、通常群と比較してPart 2およびPart 3で有意に改善が見られた（P<0.05）。歩行速度、歩幅および歩数の変化（改善）量は通常群と太極拳群で有意差は認められなかった。SDS、FABおよびMMSEの変化（改善）量は、それぞれ通常群で3.3±8.7、-0.41±2.8、-0.05±4.0、太極拳群で5.6±9.1、0.17±4.1、0.81±6.0であり、SDSIに関して太極拳群で有意な改善が見られた（P<0.05）。**【結論】**パーキンソン病のリハビリテーションに太極拳を併用することで、運動機能のさらなる改善が認められた。

O-25-1

脊髄小脳失調症31型の自然史 多施設共同前向き調査

¹信州大学医学部病院 遺伝子診療部、²信州大学医学部 神経難病学講座分子遺伝学部部門、³伊那中央病院 神経内科、⁴佐久総合病院 神経内科、⁵信州大学医学部附属病院 脳神経内科、リウマチ・膠原病内科、⁶長野赤十字病院 神経内科、⁷NHOまつもと医療センター中信松本病院 神経内科、⁸富士見高原医療福祉センター神経内科、⁹健和会病院 神経内科、¹⁰長野県立本曾病院
○中村勝哉¹、吉田邦広²、清水雄策³、佐藤充人⁴、松嶋 聡⁵、佐藤俊一⁶、矢彦沢裕之⁶、森田 洋⁵、大原慎司⁷、矢澤正信⁸、牛山雅夫⁹、井上 敦¹⁰、池田修一⁵

【目的】脊髄小脳失調症31型(SCA31)は、常染色体優性遺伝性の脊髄小脳変性症(ADCA)の一病型であり、長野県のADCA207家系中89家系(43%)にみられる最多の病型である。本研究では、SCA31患者の臨床像を前向きに調査し、その自然史を明らかにする。**【方法】**遺伝学的検査にて診断したSCA31患者45名を対象に、1年毎にScale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA)、およびBarthel Index (BI)を3年間にわたり前向きに調査した。**【結果】**45名の登録時年齢73.6±8.5歳(mean±SD)、発症年齢58.6±10.2歳、罹病期間 15.1±9.5年であった。登録時から現在までに5名(84.8±5.4歳)が死亡(肺炎3名、窒息・心不全各1名)、2名が転居のため脱落した。観察期間中に5名(計7回)に入院を要する併発症がみられた。登録時(2011年9月)のSARAは、16.0±7.0であり、1年後17.6±7.6、2年後18.2±7.3、3年後 18.4±6.5と平均0.8ポイント増悪した。下位項目の3年間の変化は平均で、1)歩行4.3→5.1、2)立位2.7→3.0、3)指追いつ試験0.9→1.2、7)回内・回外運動1.5→2.1、8)踵脛試験2.3→2.7であった。BIは登録時85.4±18.4であり、1年後82.4±19.6、2年後81.6±20.2、3年後 79.7±20.8と年平均1.9ポイント増悪した。**【結論】**SARA下位項目を検討すると、歩行と回内・回外運動の増悪が他項目と比較してより顕著であった。同じ純粋小脳型であるSCA6の自然史の既報告では、SARAは年平均0.87-1.44ポイント増悪し、下位項目の変化はSCA31と同様に歩行、回内・回外運動で顕著であった。以上より、SCA31の運動失調症状の変化はSCA6と同様の傾向がみられた。

O-25-2

MSA-CにおけるVBM画像を用いた画像病期の検討

東京医科大学八王子医療センター 神経内科
○田口丈士、上田優樹、小林万希子、田中伸幸、石河朝子、南里和紀

【はじめに】我々は小脳萎縮をきたす疾患において、診断および病型分類にVBM (Voxel-based morphometry)画像が有効であることを報告している。今回、MSA-CにおけるVBM画像を画像病期別に分類し、進展様式、罹病期間および歩行状態との関連性について検討した。**【方法・対象】**対象は2007年以降にVBM画像での評価をおこなったMSA-C22例(のべ36例)、発症年齢は48-77歳(中央値59歳)、男性7例女性15例、VBM画像撮影時の罹病期間は6-129か月(中央値37か月)であった。MSA-Cの診断は、Gilmanらの診断基準でprobableまたはpossibleの症例でパーキンソニズムに比べて小脳症状が前景に立つものとした。VBM画像解析にはVSRAD advanceを用い、MRI脳画像の灰白質(GM)と白質(WM)を分離・抽出し、得られたZ-score画像をもとにGMを4段階に、WMを5段階にgrade分けをおこなった。vbSEE解析をおこない各grade別の平均画像を作成した。また罹病期間・歩行能力(SARA:歩行点数)との関連性についても検討した。**【結果】**脳萎縮の進展は、GMにおいて各小脳半球にZ-score(以下Z2/3の分布をみとめ(GM grade1:GM1)、Z4へと進行拡大し(GM2)、片側がZ5-6へと障害され(GM3)、最終的に両側半球がZ6へ高度に障害された(GM4)。WMにおいては、中小脳脚より始まり(WM1)、橋へ波及するがZ4以下にとどまる(WM2)、そして片側の中小脳脚萎縮がZ5-6と高度となり(WM3)、両側中小脳脚へ広がり(WM4)、最終的には橋・両側中小脳脚がZ6へ高度に障害された(WM5)。GMとWMのgradeには強い相関がありWM5とGM4がほぼ一致していた。歩行能力(SARA≥6)はWM4:1/8例、WM5:7/9例と有意差があった(p<0.05)。WM grade分けは視覚的に伸展様式を把握しやすく、GM grade分けと罹病期間・歩行能力との相関性が高かった。**【考察・結語】**VBM画像を用いた画像病期分類は、MSA-Cの進展様式と進行レベルの評価に有効であり、surrogate markerになりうる評価方法と考えられた。

O-25-3

Progressive supranuclear palsy with predominant cerebellar ataxia (PSP-C)

¹新潟大学脳研究所神経内科、²新潟大学脳研究所病理学分野
○下畑享良¹、金澤雅人¹、高橋 均²、西澤正豊¹

Background: We reported cases of pathologically confirmed progressive supranuclear palsy (PSP) with cerebellar ataxia as the initial and principal symptom, and proposed a new variant of PSP called PSP-C. **Objectives:** To establish the diagnostic criteria for PSP-C. **Methods:** We reviewed the medical records of 4 and 11 patients with pathologically proven PSP-C and multiple system atrophy with predominant cerebellar features (MSA-C), respectively. We recorded the presence or absence of clinical features that developed within 2 years after disease onset. We also described the MRI features. **Results:** Adult onset, early falls, and supranuclear vertical gaze palsy without dysautonomia may predict the diagnosis of PSP-C. Brain MRIs have shown that dilatation of the pontocerebellar cistern accompanying a well-proportioned small-sized pons and cerebellum might be the characteristic imaging feature of PSP-C. We propose preliminary diagnostic criteria for PSP-C: required items include (A) slowly progressive course (B) onset>40 years (C) supranuclear palsy (D) truncal and limb ataxia within 2 years after symptom onset (E) postural instability with fall within 2 years after symptom onset. Exclusion items include marked dysautonomia and hot cross bun sign on brain MRI. Probable PSP-C requires A+B+C+D+E, and possible PSP-C requires A+B+D+E. **Conclusions:** We consider PSP-C to be an adult-onset slowly progressive disease characterized by truncal and limb ataxia, supranuclear palsy, and postural instability with falls and without the presentation of dysautonomia and the hot cross bun sign.

O-25-4

痙性失調症を呈した新規PLA2G6変異の一卵性双生児例

¹山梨大学大学院総合研究部医学域神経内科学、²南和歌山医療センター小児科、³東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻神経内科学、⁴Japan Spastic Paraplegia Research Consortium
○高 紀信¹、星野恭子²、泉 鉦吉²、石浦浩之³、辻 省次³、瀧山嘉久¹、Japan Spastic Paraplegia Research Consortium⁴

【目的】遺伝性痙性対麻痺はheterogeneousな疾患群であり、様々な原因遺伝子が存在する。遺伝性痙性対麻痺の原因遺伝子以外に、他疾患の原因遺伝子変異が表現型として痙性対麻痺を呈する事がある。今回我々は、幼児発症の痙性失調症を呈した一卵性双生児例の原因遺伝子の同定を試みた。**【対象と方法】**症例は6歳の男児2名である。妊娠分娩に問題はなかった。2歳9ヶ月で知的障害、多動、筋緊張低下を認め、3歳過ぎから歩行障害が出現、4歳9ヶ月から痙性が強くなりボトックス療法を受けた。長男、両側においてエクソーム解析を行い、候補遺伝子を出し、家族内共分離を確認した。加えて、JASPACでエクソーム解析を行った症例の中にPLA2G6遺伝子変異を伴う症例が含まれているかどうかを検討した。**【結果】**PLA2G6遺伝子に複合ヘテロ複合性変異(c517C>T/c1634A>G、p.Q173X/p.K545R)を認めた。双生児はそれぞれc517C>Tを父から、c1634A>G変異を母から受け継いでいた。JASPAC 88症例の中にPLA2G6変異は認めなかった。**【考察】**PLA2G6遺伝子はinfantile neuroaxonal dystrophy、neurodegeneration with brain iron accumulationやPARK14の原因遺伝子であり、parkinsonism、mental retardation、hyperreflexiaをきたすが、幼児発症例においては表現型として痙性失調症を呈することに注意が必要である。**【結論】**痙性失調症を呈した一卵性双生児において、PLA2G6遺伝子に新規の複合ヘテロ複合性変異を認めた。まれではあるが、遺伝性痙性対麻痺症例においてもPLA2G6遺伝子変異を検索する必要があると考えられた。

口演

5月22日（金）

O-26-1

筋萎縮性側索硬化症(ALS)における線維束電位(FP)のプロファイルについて

¹都立神経病院 脳神経内科, ²東京都医学総合研究所 運動・感覚システム研究分野, ³東京都医学総合研究所 脳発達・神経再生研究分野
○木田耕太^{1,2}, 清水俊夫¹, 木村英紀¹, 山崎寿洋¹, 関口輝彦¹, 上山 勉¹, 川田明広¹, 渡部和彦², 林 雅晴³, 磯崎英治¹

【背景】ALS診断における針筋電図検査(nEMG), 特に安静時筋活動は今なお重要な意味を持つ。2008年のAwaji基準以降, 特にFPの重要性が強調されている。【目的】当院でnEMGを行ったALS患者連続51例の後方視的検討により, FPのプロファイルについて定量解析, 各パラメータの臨床像との比較を行い, FPの診断的意義について検討する。【対象】2013年10月から2014年6月までの間に当院でnEMGを行ったALS患者(改訂El Escorial基準clinically possible以上)連続51例(男性26例, 女性25例, 平均発症時年齢65.74±10.33(SD)歳, 検査時平均年齢68.52±9.92歳, 検査時ALSFERS-R 32.86±9.22, 平均罹病期間27.38±17.69ヶ月)。【方法】各患者の5筋(僧帽筋, 上腕二頭筋, 第一背側骨間筋, 内側広筋, 前脛骨筋)で観察された全FP 1,240個について持続時間, 振幅, 位相数, 形状の多様性, 出現数の定量分析を行い, 各被検筋の筋力(MRC 5E常, 4 軽度低下, 3-0 高度低下)との関係を検討した。さらに脱神経電位(fib/psw)の有無についても筋力との関係を検討した。加えて全身のFP出現総数について罹病期間, 発症部位, 性別, 発症年齢, ALSFRS-Rとの関連について多変量解析を行った。【結果】5筋中4筋でFPの持続時間と筋力の間に有意な負の相関を認めた。位相数と筋力の関連は2筋のみ, 振幅と筋力の関連は1筋のみで認めた。FPの多様性や出現数は各筋の筋力との関連は明らかでなかった。fib/pswは筋力低下に伴い出現が増加するのに対し, FPの出現は筋力低下がない時期から見られた。FP出現総数は罹病期間の長期化により減少傾向が見られ, 多変量解析では, 罹病期間(P=0.023)のみが有意な関連を示した。【結論】FPはALS発症後早期より出現し, fib/pswに先行する。ALS早期診断には, FPが有用である可能性が高い。FPの形態は筋力低下に伴いその持続時間および位相数が増大する。

O-26-2

ALSにおける正中神経刺激SEPの皮質電位高振幅は予後不良因子である

¹東京都立神経病院 脳神経内科, ²東京医科歯科大学大学院 脳神経病態学
○関口輝彦^{1,2}, 清水俊夫¹

【目的】筋萎縮性側索硬化症(以下ALS)の早期において, 運動ニューロンの興奮性増大が病態の本質である可能性が指摘されている。特に下位運動ニューロンにおける持続性Na電流, すなわち軸索興奮性の指標であるSDTCの延長は予後不良因子であると報告されている。また, 本症においては病期の進行とともに運動ニューロン以外へも障害が進展するとされ, 近年注目されている。そこでALS早期における体性感覚誘発電位(以下SEP)を評価し, 感覚系のニューロ興奮性と予後との関連について検討した。【方法】孤発性ALS患者63例を対象とし, 体性感覚系に異常を来したし得る中枢・末梢神経疾患合併例を除外した。認知症の合併は問わなかった。初回精査時において初発側正中神経を手首部で1000回刺激し, CPe-Fz誘導よりN20やP25などのSEPを記録した。同時に同側正中神経の運動・感覚神経伝導検査を施行した。死亡ないし気管切開をエンドポイントとし, 検査時からエンドポイントまでの予後を併せて生存分析を行った。【結果】N20-P25振幅が8μV以上群において, 8μV未満群と比較し有意に予後不良であった(p 値=0.025)。発症から検査までの罹病期間, 発症部位, 正中神経伝導検査の複合筋活動電位(以下CMAP)や感覚神経活動電位(SNAP)振幅に2群間で有意差はなく, SEPの振幅増大が特定の病期に限局した変化とは考え難かった。多変量解析においても, 球症状発症, 発症後検査まで短期間, 検査時点でのCMAP振幅低値といった他の因子よりも, N20-P25振幅高値の方がより強い予後不良因子であることが確かめられた(ハザード比=4.27, p 値=0.003)。【結論】一部のALS症例では, 一次体性感覚野など運動系以外においても早期から興奮性が増大しており, これが急速に進行に寄与している可能性がある。ALSの治療戦略の一つとして, 運動系以外のニューロン興奮性を抑制することも重要と考えられる。

O-26-3

発症時年齢はALSの脳萎縮の進行に影響する

¹世田谷神経内科病院, ²順天堂大学医学部第一生理
○菅野和彦¹, 吉野英夫¹, 中里泰三², 今井壽正¹

【目的】ALSはしばしば脳萎縮FTLDを併発する。その発症時年齢はALSの病状経過に影響することが知られており, 今回は発症時年齢がALSの脳萎縮の進行に影響する態様を検討した。【方法】ALSで気管切開・人工呼吸器装着下の入院患者94例で, 現在年齢・発症時年齢・罹病期間を同定し, 頭部CTを半年毎に反復検査して脳萎縮の進行過程を調べた。萎縮の重症度は, 萎縮なし・軽度・中等度・重度の4段階とした。罹病期間と現在年齢について, 脳萎縮の重症度別に平均値と標準偏差を求め, 重症度間で比較検定し, 脳萎縮の重症度と罹病期間・現在年齢の間の相関を求めた。罹病期間については, 全体(94例)とともに, 発症時年齢62歳以下(若年発症群)(47例)と発症時年齢63歳以上(高齢発症群)(47例)で検討した。【結果】脳萎縮の重症度は, 各例の最終検査で, 94例中, 萎縮なしが20例, 軽度が33例, 中等度が26例, 重度が15例だった。脳萎縮の重症度と罹病期間・現在年齢の間に, とともに緩やかな正の相関が認められ, 相関係数は各々0.38と0.40だった。発症時年齢で2分すると, 重度萎縮は, 15例中, 若年発症群が3例, 高齢発症群が12例だった。萎縮の重症度別に見た罹病期間の平均値は常に若年発症群>高齢発症群で, 萎縮の重症度と罹病期間の相関係数は, 全体での0.38から, 若年発症群で0.44, 高齢発症群で0.49に上昇した。罹病期間と現在年齢の間に, 全体では相関がなかったが, 若年発症群では0.40, 高齢発症群では0.53と, とともに正の相関を認めた。若年発症群で, 萎縮なしと軽度で罹病期間10年以上が7例存在した。【結論】ALSの脳萎縮は, 若年発症群が, 相対的に軽度で, 進行が緩徐な傾向が認められ, その中に少数だが進行の停止を窺わせる症例群の存在が示唆された。すなわち発症時年齢は, ALSの筋萎縮の進行や生存期間にだけでなく, 脳萎縮の進行の仕方にも影響することが判明した。

O-26-4

筋萎縮性側索硬化症患者における侵襲的および非侵襲的人工呼吸器装着後の予後

大阪医科大学病院 第一内科(神経内科)
○木村文治, 廣瀬昂彦, 谷 裕基, 太田 真, 宇野田喜一, 細川隆史, 石田志門, 中嶋秀人

【目的】筋萎縮性側索硬化症(ALS)における治療的選択肢である気管切開を伴う侵襲的人工呼吸器装着(=TIV)および気管切開を伴わない非侵襲的人工呼吸器装着(=NIV)の可否は, インフォームドコンセントを必要とする重要な治療方針の一つである。今回は, TIVおよびNIVによる延命期間を明らかにすると共に, その予後に影響する因子を検討した。【対象・方法】対象者は1990年から2010年の間に当院で加療され診断から呼吸器装着または死亡まで経過観察されたALS患者160例の中で, TIV装着患者52例(33%), NIVのみでTIVへ移行しなかった22例を含めたNIV 42例である。いずれも十分な病状説明がなされた結果, TIV・NIVに至った症例である。【結果】1) ALS患者の33%がTIVを施行しており, NIVが標準的な治療選択肢の一つとなった1999年以降はTIV30例またはNIVのみ22例を含めて3分の2の患者が人工呼吸器装着を選択した。2) 生存期間中央値は, 自然死 32か月, NIV:48か月, TIV:74か月($p<0.001$)とそれぞれ有意な延命効果が得られた。ただ, NIV単独使用では, TIVに比べその延長期間は短かった。3) TIVによる生存期間へ影響因子分析では, 65歳以下の患者, 配偶者がいる患者, 在宅が主たる療養先である患者, において有意に長かった。4) NIVによる生存期間へ影響因子分析では, 年齢, 性差, 在宅/病院, 年代, 配偶者, などいずれも有意な差がなかったが, NIV導入時球症状を有する症例は有しない症例に比し予後は不良であった($p=0.04$)【結論】TIV装着後の生存延長効果は症状の有無には関連せず年齢, 配偶者, 在宅により異なる一方, NIVでは, それら因子は関連せず, 球症状の有無が予後を左右する唯一の因子であった。これらの生命予後およびその影響因子情報はALS患者とその家族, 医師にとって, 治療方針に関する意思決定に際してその一助となると考えられた。一部の内容はJournal of Neurological Sci (in print, 2014)

O-27-1

Pilot longitudinal follow-up study of Myelin Map in multiple sclerosis

¹Department of Neurology, Keio University School of Medicine, ²Department of Orthopaedic Surgery, Keio University School of Medicine, ³Department of Orthopaedic Surgery, National Hospital Organization Murayama Medical Center, ⁴Department of Physiology, Keio University School of Medicine, ⁵Department of Diagnostic Radiology, Keio University School of Medicine
○Mariko Tanikawa¹, Jin Nakahara¹, Kanehiro Fujiyoshi^{2,3}, Keigo Hikishima⁴, Junichi Hata⁴, Suketaka Momoshima², Shinichi Takahashi¹, Hideyuki Okano⁴, Masaya Nakamura², Norihiro Suzuki¹

【Objectives】Diagnosis and treatment decision-making in multiple sclerosis (MS) greatly depend on magnetic resonance imaging (MRI). MS plaques in conventional MRI are defined as T2-hyperintense lesions. The major limitation of T2-hyperintensity is that it cannot discern remyelinated lesions from chronic demyelinated lesions. A sensitive measure to visualize myelin status is mandatory for a better clinical practice. We developed a novel q-space imaging-based MRI method named 'Myelin Map', and we have previously shown the ability of Myelin Map to differentiate remyelinated T2-lesions among MS plaques. In the current study, we aimed to testify the feasibility of Myelin Map to monitor demyelination and remyelination in a longitudinal axis in selected MS cases. 【Methods】Ten MS cases without clinical deterioration during the observation period (three benign, two relapsing-remitting [RR], four secondary progressive [SP] and one primary progressive [PP] MS) with or without treatment were included in the study. Myelin Map was performed with a 3-tesla MR scanner at an interval of 3-16 months for each patient. 【Results】All 3 benign MS patients had limited disease activity. All 4 SPMS patients had progressive brain atrophy. PPMS patient showed the most severe disease activity. Remyelinated activity was evident in 1 benign, 1 RRMS and 1 SPMS patients. 【Conclusions】Our results suggest that there are inter-individual difference in remyelination capacity among MS patients. Myelin Map may be a useful tool to monitor myelin status in MS and further studies are warranted.

O-27-2

Latitude and HLA-DRB1 alleles affect emergence of CSF IgG abnormalities in MS

¹Department of Clinical Research, Hokkaido Medical Center, ²Department of Neurology, Kyushu University, ³Sapporo Neurology Clinic, ⁴Department of Neurology, Sapporo Medical University, ⁵Department of Neurology, Asahikawa Red Cross Hospital, ⁶Department of Neurology, Obihiro Kosei General Hospital, ⁷Department of Neurology, Hokkaido Medical Center
○Masaaki Niino¹, Shinya Sato², Toshiyuki Fukazawa³, Satoshi Yoshimura², Shin Hisahara⁴, Takuya Matsushita², Noriko Isobe², Kazuto Yoshida², Hideki Houzen⁶, Yusei Miyazaki^{1,7}, Shun Shimohama⁴, Seiji Kikuchi⁷, Jun-ichi Kira²

OBJECTIVE

This study aimed to investigate whether the rates of oligoclonal IgG band (OCB) positivity and an elevated IgG index in Japanese multiple sclerosis (MS) patients are different between Hokkaido and Kyushu, which exhibit a latitude difference of 10°. We also investigated whether any differences in OCB positivity and the elevated IgG index in MS patients from these islands were affected by HLA-DRB1*04:05 and *15:01 alleles.

METHODS

This study included 180 MS patients from Hokkaido and 184 patients from Kyushu. The IgG index was considered increased if it was >0.658. The presence of CSF OCBs and/or an increased IgG index were defined as positive CSF findings.

RESULTS

Positive CSF findings and OCB positivity were significantly more frequent in MS patients from Hokkaido than in those from Kyushu (73.9% vs. 43.5% for CSF positivity; 63.3% vs. 41.4% for OCB positivity; $p<0.0001$ for both). Logistic regression analysis revealed that after adjusting for covariates possibly related to abnormal CSF IgG production, Hokkaido showed odds ratios of 4.08 and 2.57 for positive CSF findings and OCB positivity, respectively, while HLA-DRB1*04:05 showed odds ratios of 0.36 and 0.30, respectively.

CONCLUSIONS

A north-south gradient in OCB positivity in MS patients may be common in Japan and Western countries. However, OCB positivity in Japan, even in northern Japan, which shows a high prevalence of OCB positivity, is lower than that observed in Western countries. The HLA-DRB1*04:05 allele is protective for abnormal IgG production in Japanese MS patients, regardless of latitude.

O-27-3

Mechanistic insight into IL-6 signal blockade therapy for multiple sclerosis

¹Department of Immunology, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry (NCNP), ²Multiple Sclerosis Center, National Center Hospital, NCNP, ³Department of Neurology, National Center Hospital, NCNP, ⁴Department of Immunology, Juntendo University School of Medicine
 ○Masakazu Nakamura¹, Manabu Araki², Takako Matsuoka¹, Wakiro Sato^{1,2}, Youwei Lin^{1,2,3}, Tomoko Okamoto³, Miho Murata³, Toshimasa Aranami¹, Sachiko Miyake^{1,4}, Takashi Yamamura^{1,2}

Purpose: Heterogeneous pathology in multiple sclerosis (MS) yields responders and nonresponders to the first line therapy interferon β (IFN β), and the latter needs alternative rescues targeting its pathological mediators. Type I IFNs could exacerbate autoimmunity via promotion of B-cell differentiation into plasmablasts (PBs) which potentially produce autoantibody. In fact, we found that MS patients who expand circulating PBs (PB-high MS) are resistant to IFN β therapy like neuromyelitis optica (NMO). Interestingly, circulating PBs from both conditions share IL-6-dependent survival *in vitro*. Considering successful treatment with anti-IL-6 receptor blocking antibody tocilizumab (TCZ) for NMO, we started a clinical trial of this therapy for PB-high MS and explored mechanisms underlying its clinical efficacy.

Methods: Monthly TCZ (8 mg/kg) was administered to two patients with PB-high MS for six months, and their peripheral blood mononuclear cells were analyzed by flow cytometry.

Results: PB frequency in B cells was fluctuated under the treatment. Its elevation was due to expansion of Ki-67⁺ and HLA-DR^{high} immature PBs. This was accompanied by decrease of CXCR5⁺ subset in memory CD4⁺ T cells, that requires IL-6 stimulation in its own differentiation and potentially works as follicular helper T cells. Consistent with this, IL-21 secretion from memory CD4⁺ T cells was suppressed *in vitro*.

Conclusion: TCZ therapy may ameliorate the pathology of PB-high MS via inhibition of PB maturation in lymphoid follicles, promoting compensatory extra-follicular differentiation of immature PBs.

O-27-4

Facilitation of experimental autoimmune encephalomyelitis by peripheral atopy

¹Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, ²Department of Neurological Therapeutics, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University
 ○Mei Fang¹, Ryo Yamasaki², Koji Shinoda¹, Jun-ichi Kira¹

Purpose: To investigate the modulation of experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) by the presence of atopy.

Methods: C57BL/6J and 2D2 mice > 7 weeks of age were used in this study (N \geq 3 in each group). Mice were pretreated with an intraperitoneal injection (200 μ l per mouse) of ovalbumin and aluminum hydroxide gel (O+A) once per week to induce atopic diathesis for three to seven weeks. Another two groups were separately administered 0.01 M phosphate-buffered saline (PBS, 200 μ l per mouse) and aluminum solution (200 μ l per mouse) as the same condition. For making the O+A solution, 50 μ g of ovalbumin was dissolved in 2 mg of aluminum hydroxide gel in a total of 200 μ g of 0.01 M PBS (200 μ l), 2 mg of aluminum hydroxide gel was dissolved in 0.01 M PBS (200 μ l) to make aluminum solution. EAE was induced by immunization of all groups mice with MOG₃₅₋₅₅ peptide emulsified in CFA at a dose of 200 μ g per mouse, followed by the administration of pertussis toxin (500 ng per mouse) on days 0 and 2. Mice were sacrificed and brain, spinal cord, spleen, and lymph nodes were harvested for immunohistochemical analyses at the acute phase of EAE.

Results: EAE developed 2 to 3 days earlier in the O+A group than in the PBS group. We observed more eosinophil cationic protein deposition in the fourth lumbar anterior median fissure and spleen red pulp of mice from the O+A group than in mice from the control group.

Conclusion: Atopic diathesis appears to induce early development of EAE and facilitate eosinophil infiltration into the central nervous tissue in this animal model.

O-28-1

アテローム硬化性脳主幹動脈閉塞性疾患患者の5年脳卒中再発率と貧困灌流、血圧管理

滋賀県立成人病センター研究所 画像研究部門
 ○山内 浩, 東 達也, 加川信也, 岸辺喜彦, 高橋昌章

【目的】 症候性アテローム硬化性脳主幹動脈閉塞性疾患患者で、貧困灌流を呈する患者は脳卒中再発リスクが高いが、1) 貧困灌流を呈する患者の再発リスクは時間と共に低下するか、2) 厳格な血圧コントロールが再発リスクを低下させるかは明らかでない。本研究の目的は、1) 貧困灌流を呈する患者の5年間の再発リスクを明らかにし、2) 貧困灌流、経過観察中の血圧と再発リスクとの関係について検討することである。**【方法】** 症候性アテローム硬化性脳主幹動脈閉塞性疾患患者130例を対象とし、PETを用いて脳循環動態評価を行ない、その後5年間内科的治療で経過観察した。血圧値は、イベント例ではその直前受診時のもの、イベント無し例は5年後のものを解析した。収縮期血圧値は、<130mmHg、130-149mmHg、150-169mmHg、>170mmHgの4群に分類した。**【結果】** 5年間の同側脳梗塞再発、および、全脳卒中発症は、貧困灌流（酸素摂取率増加かつ血流量/血液量比低下）がある群で、それぞれ、25.0% (4/16)と37.5% (6/16)であり、ない群の、3.5% (4/114)と13.1% (15/114) に比べて、有意に多かった（それぞれ、P<0.001とP<0.01）。2年後以降、同側脳梗塞再発は著明に減少し、貧困灌流がない患者で1例発生したのみだった。血圧と脳卒中再発率との関係は灌流障害（血流量/血液量比低下）の有無で異なっていた（interaction, P<0.01）。灌流障害のある例（貧困灌流例を含む）では血圧<130mmHgで再発リスクが高く、灌流障害のない例では、130-149mmHgで再発リスクが最も低いJ-curve関係を呈した。**【結論】** 貧困灌流を呈する患者は5年再発リスクが高いが、5年再発リスクの大部分は2年後に消失する。灌流障害のある患者（貧困灌流を含む）では、過度の降圧（<130mmHg）は再発リスクを高める可能性があり、厳格な血圧コントロールは、特に発症後2年以内の場合には注意が必要である。

O-28-2

TIA後の脳梗塞発症に関する新たな予測スコアの検討：PROMISE-TIA registry

国立循環器病研究センター 脳血管内科
 ○森 興太, 上原敏志, 尾原知行, 石原稔也, 関 賢太, 徳田直輝, 佐藤祥一郎, 鈴木理恵子, 早川幹人, 豊田一則, 峰松一夫, PROMISE-TIA研究グループ

【目的】 多施設共同登録研究のデータを用いて、わが国の一過性脳虚血発作(TIA)患者の新たな脳梗塞発症予測スコアを作成する。**【方法】** 2011年6月から2013年12月までの期間に発症7日以内のTIAと診断され、多施設共同前向き観察研究であるPROMISE-TIA registryに登録された連続1353例のうち90日後の予後調査が完了した1277例(男性822例、年齢69.5 \pm 12.4歳)を解析対象とした。Cox比例ハザードモデルを用いて、p<0.1の項目を予測スコア作成に利用した。ROC曲線を作成し、既存のABCD2スコア、ABCD3スコア、ABCD3-Iスコアと曲線下面積を比較し、妥当性を評価した。**【結果】** 年齢80歳以上(HR: 1.90; 95%CI: 0.95-3.61, p=0.069)、来院時収縮期血圧160mmHg以上又は拡張期血圧90mmHg以上(HR: 4.05; 95%CI: 2.01-9.05, p<0.001)、片側運動麻痺(HR: 4.05; 95%CI: 1.23-8.27, p=0.0124)、言語障害 (HR: 2.68; 95%CI: 1.39-5.57, p=0.0026)が7日以内の脳梗塞発症と関連していた。各項目に1点を与え、合計点をABC(Age, Blood pressure, Clinical features)スコアと定義した。7日以内の脳梗塞発症率は0点:0%、1点:1.37%、2点:2.06%、3点:6.36%、4点:16.7%であった。合計スコア3-4点の群は0-2点の群と比較して脳梗塞発症率が有意に高値であった(HR 3.27; 95%CI:1.19-11.5)。90日以内の脳梗塞発症に関しても同様の傾向を認めた。ROC曲線下面積 (0.721) は既存の予測スコアと比較して有意に高値であった(ABCD2スコア: 0.596, p=0.0011, ABCD3: 0.597, p=0.0087, ABCD3-I: 0.566, p=0.0050)。**【結論】** 年齢、来院時血圧、臨床症状を用いた新たなABCスコアは、わが国のTIA患者の脳梗塞発症リスク指標として有用であった。

O-28-3

複数回の一過性脳虚血発作を呈する例の臨床的特徴と予後：PROMISE-TIA registry

国立循環器病研究センター 脳血管内科
 ○徳田直輝, 上原敏志, 森 興太, 石原稔也, 関 賢太, 尾原知行, 佐藤祥一郎, 早川幹人, 鈴木理恵子, 豊田一則, 峰松一夫, PROMISE-TIA研究グループ

【目的】 多施設共同前向き研究のデータを用いて、複数回の一過性脳虚血発作(TIA)を呈する例における臨床的特徴と予後を明らかにする。**【方法】** 2011年6月～2013年12月の期間に発症7日以内に外来受診したTIA患者1414例が登録された。最終診断がTIA以外の42例、データが不完全な19例を除いた1353例 (男性873例、69 \pm 12歳)を対象とした。対象例を、登録前90日以内にTIAがあった複数回TIA (mTIA) 群となかった単回TIA (sTIA) 群の2群に分類し、背景因子および登録後90日以内の脳梗塞発症率を比較した。**【結果】** mTIA群は318例 (23.5%)、sTIA群は1035例 (76.5%)であった。mTIA群のうち189例 (59.4%) には登録の契機となったTIAを含む2回の発作、129例 (40.6%) では3回以上の発作がみられた。228例 (71.7%) で毎回同様の症状、195例 (61.7%) で同程度の症状を呈し、191例 (60.3%) で症状持続時間が同じであった。mTIA群はsTIA群に比して、有意に若年で (66 \pm 13歳 vs 71 \pm 12歳, p<0.001)、心房細動 (7.9% vs 18.9%, p<0.001)、60分以上の症状持続 (22.6% vs 44.4%, p<0.001) が少なく、頭蓋外主幹動脈狭窄性病変 (19.7% vs 14.5%, p=0.037)、頭蓋内主幹動脈狭窄性病変 (42.8% vs 29.7%, p<0.001) が多かった。90日以内の脳梗塞発症はmTIA群では22例 (7.3%)、sTIA群では49例 (5.0%)にみられた (p=0.138 log-rank)。**【結論】** 登録されたTIA例のうち約1/4で複数回の発作がみられ、単回発作例に比して、若年であり、心房細動が少なく、頭蓋内外動脈の狭窄性病変が多かった。

O-28-4

意識障害を主症状に救急搬送された患者における脳卒中

¹国立病院機構 横浜医療センター 神経内科, ²横浜市立大学 医学部 神経内科
 ○高橋竜哉¹, 山崎舞子¹, 森原啓介¹, 田中章景², 岡本光生¹

【目的】 意識障害を主症状として救急車を要請される患者は、脳卒中を始めとする脳神経疾患の場合も少なくないが、そうでないこともよく経験する。それらの患者の中にはどれ位脳神経疾患が含まれているのか、その中で救急隊が脳卒中を見分けられるか、その疑問に答えるため調査研究を行った。**【方法】** 平成24年11月1日から平成26年10月31日までの2年間に、意識障害を主症状として当院に救急車で来院し小児科と産婦人科以外に入院となつた患者を調査対象として抽出した。救急隊がくも膜下出血を含む脳卒中を疑った場合に神経内科医か脳神経外科医に直接連絡できる脳卒中頭痛ライン(Stroke-Headache Line:SHライン)を導入した平成25年11月からの1年における救急隊の判断を調査した。**【結果】** 対象患者は380例、男性201例、女性179例、年齢は12歳から100歳、平均71.7歳であった。診断名では、脳卒中104例(脳梗塞37例、脳出血43例、くも膜下出血23例、一過性脳虚血発作1例)が最も多く、てんかん関連疾患50例、脳腫瘍などの脳疾患4例、頭部外傷25例、非脳神経系疾患197例で、脳神経系疾患および脳卒中の占める割合はそれぞれ48.2%、27.4%であった。非脳神経系疾患の内訳は、感染症、糖尿病関連疾患、心臓血管疾患など多岐にわたっていた。SHラインによる搬送は36例あったが脳卒中中は19例(52.8%)であり、脳卒中以外ではてんかん(7例)、頭部外傷(4例)が多かった。同期間の脳卒中中は53例でありSHラインの利用率は35.9%にとどまった。**【結論】** 意識障害患者のおよそ半数が脳神経疾患で脳卒中はさらにその半数であること、救急隊が脳卒中を疑うと半数は的中するが脳卒中中の2/3は疑えておらず判別は困難であることがわかった。

O-29-1

Phenolic compounds prevent the oligomerization of α -synuclein

¹Department of Neurology and Neurobiology of Aging, Kanazawa University Graduate School of Medical Science, ²System Emotional Science, Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Science, University of Toyama, ³Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Toyama, ⁴Department of Neurology, National Hospital Organization Iou Hospital
 ○Ryoichi Takahashi¹, Kenjiro Ono¹, Yusaku Takamura², Mineyuki Mizuguchi³, Tokuhei Ikeda^{1,4}, Hisao Nishijo², Masahito Yamada¹

Objective: Lewy bodies, mainly composed of α -synuclein (α S), are pathological hallmarks of Parkinson's disease (PD) and dementia with Lewy bodies. Epidemiological studies showed habitual intake of phenolic compounds reduced PD risk. Cumulative evidences suggests that low-order α S oligomers are neurotoxic and critical species in the pathogenesis of α -synucleinopathies. To develop disease modifying therapies for α -synucleinopathies, we examined effects of phenolic compounds (myricetin (Myr), curcumin, rosmarinic acid (RA), nordihydroguaiaretic acid, and ferulic acid) on α S oligomerization.

Methods: We evaluated α S oligomerization and secondary structure conversion, using the methods of photo induced cross-linking of unmodified proteins, circular dichroism spectroscopy, the electron microscope, and the atomic force microscope. Thioflavin S assay were performed to show the seeding activity of α S oligomer. The nuclear magnetic resonance analysis were used to reveal the binding site of Myr and RA. The α S synaptic toxicity were assessed with electrophysiological assays for long-term potentiation (LTP) in mouse hippocampal slices.

Results: Phenolic compounds, especially Myr and RA, reduced neurotoxicity by inhibition of α S oligomerization and secondary structure conversion. NMR experiment showed that Myr bound to the N-terminal region of α S, and did not show the binding site of RA. LTP experiment revealed that Myr and RA ameliorated α S synaptic toxicity.

Conclusion: These results suggest that Myr and RA prevent α S aggregation process and reduce the synaptic toxicity of α S oligomers.

O-29-2

I2020T LRRK2 iPSC-derived neurons exhibit increased Tau phosphorylation

¹Department of Immunology, Kitasato University School of Allied Health Sciences, ²R & D Center for Cell Design, Institute for Regenerative Medicine and Cell Design, Kitasato University School of Allied Health Sciences, ³Department of Neuro-Regenerative Medicine, Kitasato University, ⁴Department of Neurology, Kitasato University School of Medicine, ⁵Department of the Brain Bank for Aging Research, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital and Institute of Gerontology, ⁶Department of Physiology, Keio University School of Medicine, ⁷Department of Medical Laboratory, Kitasato University Hospital, ⁸Department of Dermatology, Keio University School of Medicine, ⁹Department of Neurobiology, National Center for Geriatrics and Gerontology, ¹⁰Department of Neurology, Osaka University Graduate School of Medicine
 ○Etsuro Ohta^{1,2}, Tomoko Nihiara³, Akiko Uchino^{4,5}, Yoichi Imaizumi⁶, Wado Akamatsu⁶, Kayoko Takahashi⁷, Makiko Nagai⁴, Manabu Ohyama⁸, Masafuchi Ryo⁴, Mieko Ogino⁴, Shigeo Murayama⁹, Akihiko Takashima⁹, Kazutoshi Nishiyama⁴, Yoshikuni Mizuno³, Hideki Mochizuki¹⁰, Fumiya Obata¹², Hideyuki Okano⁶

Leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2) is the causative molecule of the autosomal dominant hereditary form of Parkinson's disease (PD). PARK8, which was originally defined in a study of a Japanese family (the Sagami-hara family) harboring the I2020T mutation in the kinase domain. Although a number of reported studies have focused on cell death mediated by mutant LRRK2, details of the pathogenetic effect of LRRK2 remain completely unknown. In the present study, to elucidate the mechanism of neurodegeneration in PD caused by LRRK2, we generated induced pluripotent stem cells (iPSC) derived from fibroblasts of PD patients with I2020T LRRK2 in the Sagami-hara family. We found that I2020T mutant LRRK2 iPSC-derived neurons had a lower phospho-AKT level than control iPSC-derived neurons. Furthermore, patient iPSC-derived neurons exhibited activation of glycogen synthase kinase-3 β (GSK-3 β) and high Tau phosphorylation. In addition, the postmortem brain of the patient from whom the iPSC had been established exhibited deposition of neurofibrillary tangles as well as increased Tau phosphorylation in neurons. These results suggest that I2020T LRRK2-iPSC could be a promising new tool for reproducing the pathology of PD in the brain caused by the I2020T mutation, and applicable as a model in studies of targeted therapeutics.

O-29-3

Dopaminergic influences on functional neural connectivity in Parkinson's disease

¹Dept. Neurology, Fukushima Medical University, ²Advanced Clinical Research Center, Fukushima Medical University
 ○Shunsuke Kobayashi¹, Kohei Asano¹, Nozomu Matsuda¹, Mitsunari Abe¹, Hitoshi Kubo², Winnugroho Wiratman¹, Yoshikazu Ugawa¹

[Objective] Although dopaminergic (DA) treatments alleviate Parkinsonian symptoms, the underlying functional changes in cortical-basal ganglia (BG) network remain largely unknown. We evaluated the influences of levodopa on network connectivity by resting-state fMRI (rs-fMRI). **[Methods]** 9 PD patients and 9 healthy subjects participated in the study. Rs-fMRI was examined during ON and OFF treatment with oral levodopa/carbidopa (100mg/10mg). 16 ROIs were anatomically predetermined. After standard preprocessing by using FSL and SPM8, time-series BOLD signal in each ROI was set as a seed for voxel-wise functional connectivity (FC) mapping. FC was tested by factorial 2-way ANOVA (group, PD and healthy subjects; treatment, ON and OFF; random-effect model). In addition to the connectivity analysis, frequencies of BOLD signal transitions in each ROI were submitted to power spectrum analysis. **[Results]** Interaction effects (group x treatment) were observed for FC among various BG ROIs and wide cortical areas, such that levodopa increased FC in healthy subjects but reduced FC in PD. BOLD frequency analysis also showed the interaction effect, such that levodopa slowed BOLD transition in healthy controls but facilitated transition in PD. Thus, levodopa induced network desynchronization in PD was associated with enhanced BOLD transition frequency. **[Conclusion]** The current study demonstrates differential responses of cortical-BG connectivity and BOLD transition between PD and healthy subjects. Rs-fMRI might be a useful tool for detecting pathological network responses to levodopa.

O-29-4

Exome Association Study and 2nd SNP-GWAS of Parkinson's disease

¹Division of Neurology, Kobe University Graduate School of Medicine, ²National Center of Neurology and Psychiatry, ³Department of Neurology, Juntendo University Graduate School of Medicine, ⁴Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology, ⁵Department of Neurology, Osaka University Graduate School of Medicine, ⁶Department of Neurology, Tottori University Graduate School of Medical Sciences, ⁷Sagamihara National Hospital, Kitazato University Graduate School of Medical Sciences, ⁸Sendai Nishitaga National Hospital, ⁹Department of Neurology, The Univ of Tokyo, Graduate School of Medicine, ¹⁰Takamatsu Neurology Clinic
 ○Wataru Satake¹, Yuko Ando¹, Mari Suzuki², Hiroyuki Tomiyama³, Yoshitaka Nagai², Shigeo Murayama⁴, Hideki Mochizuki⁵, Kenji Nakashima⁶, Fumiya Obata⁷, Kazuko Hasegawa⁸, Atsushi Takeda⁸, Keiji Wada⁹, Shoji Tsuji⁹, Mitsutoshi Yamamoto¹⁰, Miho Murata², Nobutaka Hattori³, Tatsushi Toda¹

[Aim] Parkinson's disease (PD) is a complex disorder caused by multiple genetic variants. We previously reported a SNP-GWAS (Genome-Wide Association Study) which detected 4 PD-risk loci: *PARK16*, *BST1*, α -synuclein, and *LRKK2* (*Nature Genet* 2009). To identify further rare and common variants with PD-risks, we performed 2 genomic studies: (A) Exome Association Study and (B) 2nd SNP-GWAS. **[Method]** (A) To search for rare-variant risks, we performed whole exome (exome) sequencing of 755 PD patients using HiSeq2500. (B) To identify further common-variant risks, we performed Japanese 2nd SNP-GWAS (1,948 cases and 28,990 controls), which expanded our previous one. **[Result]** (A) Average depth of our data was x126, and 94.4 % of whole exon sequence was covered by >10 reads. Using data of 625 PD cases and 961 controls, we tested association between PD and exonic variants within the 4 PD-loci (*PARK16*, *BST1*, α -synuclein, and *LRKK2*). We detected 2 nonsynonymous variants with moderate PD-risk ($P \sim 10^{-4}$) within *LRKK2*. But, within the other 3 PD-loci, we detected no nonsynonymous variants with moderate PD-risk, suggesting that these 3 PD-loci contribute to the disease as common variants. (B) We identified a novel PD-risk locus with $P < 5 \times 10^{-8}$. Expression level of a gene within the locus is reduced when the risk SNP exists. In a fly model, knockdown of the gene worsen motor function. **[Conclusion]** (A) We are now analyzing association between whole exonic variants and PD to identify novel rare-variant risks for PD. (B) Our genomic and *in-vivo* model data show that this gene is a novel PD-risk.

O-30-1

心房細動患者の脳卒中・全身性塞栓症と出血の発症率:EXPAND研究

¹山王メディカルセンター 脳血管センター, ²国際医療福祉大学臨床医学研究センター, ³熊本大学大学院循環器内科学, ⁴日本医科大学福永大摩永山病院, ⁵富山大学, ⁶九州大学大学院医学研究部病態機能内科学, ⁷東邦大学医学部内科学講座循環器内科学分野, ⁸九州大学大学院医療経営・管理学, ⁹東北大学大学院医学系研究科循環器内科学, ¹⁰熊本大学医学部附属病院地域医療システム学寄附講座
 ○内山真一郎^{1,2}, 小川久雄³, 新 博次⁴, 井上 博⁵, 北園孝成⁶, 池田隆徳⁷, 海北幸一⁸, 鴨打正浩⁸, 福田浩二⁹, 松井邦彦¹⁰, 下川宏明⁹

【目的】 非弁膜症性心房細動患者を対象としたリバーロキサパンの有効性と安全性に関する全国多施設共同前向き登録観察研究EXPAND Studyにおける一次・二次予防集団別の脳卒中・全身性塞栓症および出血性イベントの発生状況を明らかにする。**【方法】** 2012年11月から2014年6月に登録された7,178例を対象に、2016年3月までに発生した脳卒中・全身性塞栓症および重大な出血事象の発生状況について、脳梗塞またはTIAの既往の有無別に調査した。

【結果】 登録症例7,178例(データ登録完了7,079例)のうち、脳梗塞またはTIA未既往例は5,495例、既往例は1,584例であった。平均年齢は未既往例70.9歳、既往例73.9歳、男性は未既往例67.0%、既往例70.9%、平均CHADS₂スコアおよび平均HAS-BLEDスコアは、それぞれ未既往例1.6および1.2点、既往例3.7点および2.3点であった。平均観察期間は未既往例383日、既往例381日であった。脳卒中および全身性塞栓症の発生率は未既往例0.82% (0.78%/年)、既往例3.39% (3.24%/年) ($p < 0.001$, log-rank)、重大な出血事象発生率は未既往例0.62% (0.59%/年)、既往例1.50% (1.43%/年) ($p < 0.001$, log-rank)であった。なお、頭蓋内出血の発生率は、未既往例0.28% (0.27%/年)、既往例0.98% (0.94%/年) ($p < 0.001$, log-rank)であった。

【結論】 EXPAND Studyにより実臨床でのリバーロキサパン投与例の一次・二次予防集団での脳卒中・全身性塞栓症と出血性合併症の発生状況が判明した。

O-30-2

血液透析患者における脳梗塞予防に対するワルファリンの効果と安全性の検討

名古屋第二赤十字病院 神経内科

○角佐佐織, 大岩康太郎, 宮嶋真理, 遠藤邦之, 辻河高陽, 加藤重典, 安井敬三, 長谷川康博

【背景】 日本透析医学会の「血液透析患者における心血管合併症の評価と治療に関するガイドライン」において、日本では高度腎機能障害患者におけるワルファリン使用は原則的に禁忌であるとされている。これは一次予防についての記載かつ脳出血および脳梗塞についての記載である。また海外データを基としており、本邦での検討はされていない。**【目的】** 当院における血液透析患者における脳梗塞予防に対するワルファリンの有効性と安全性について検討する。**【方法】** 2009年1月1日から2012年12月31日までに当院に急性期脳梗塞で入院した血液透析患者95人について、5年以内の脳梗塞や出血合併症の頻度を検討する。また2012年から2014年7月までに脳出血で当院に入院した血液透析患者について、内服薬および予後を検討する。**【結果】** 予防薬としてワルファリン単剤が13人であり、予後は脳出血が1人、死亡は4人(出血による死亡なし)。ワルファリン+抗血小板剤は8人で、急性硬膜下血腫が1人、死亡は3人。抗血小板剤単剤は54人で、脳梗塞再発が2人、脳出血が2人、死亡は11人。抗血小板剤複数人が17人で脳梗塞が1人、出血が2人、死亡は4人(出血2例を含む)。再発予防薬なしが3人であったが、予後は全例死亡であった。また脳出血で入院した透析患者は14例であったが、このうちワルファリンを内服していたのは1例のみであった。**【結論】** 必ずしもワルファリン投与が脳出血を増やし、予後不良につながるとはいえない。本邦ではワルファリンコントロールをPT-INRを用い適正に行われていることが多いこと、出血のリスクが増える高齢者では目標PT-INRが1.6~2.6とされていることなどが、この結果の背景にあると考える。

O-30-3

ビタミンK非拮抗型経口抗凝固薬投与例における凝血学的分子マーカーの有用性

¹東京女子医科大学 神経内科, ²東京女子医科大学 循環器内科
○長尾毅彦¹, 山崎昌子¹, 志賀 剛², 北川一夫¹

目的: ビタミンK非拮抗型経口抗凝固薬 (non-vitamin K antagonist oral anticoagulant: NOAC) は半減期が短く, 血中薬剤濃度の日内変動が大きい. これまで日常診療で測定可能な検査項目を用いた有用なモニタリング方法はなかった. 今回われわれはNOACの有効性, 安全性の指標として3種の凝血学的分子マーカーの有用性を二次予防症例において検討した.

方法: 2種のNOAC, ダビガトラン, リバロキシパン内服中の非弁膜症性心房細動に起因する心原性脳塞栓症例において, 活性化部分トロンボプラスチン(aPTT), プロトロンビン時間 (PT), プロトロンビンフラグメント1+2 (F1+2), Dダイマー (DD), 可溶性フィブリンモノマー複合体 (SFMC) を同時に測定し, その相関について薬剤別に解析した.

結果: ダビガトラン内服18例 (女性3例, 平均70.3歳) から45検体, リバロキシパン内服17例 (女性5例, 平均65.5歳) から27検体を分析した. aPTT, PT値はいずれも正常対照との比を使用した. ダビガトラン内服例では, F1+2とaPTTは有意な負の相関を示した ($r=-0.66$, $p<0.0001$) が, DDとは明らかな相関は認められなかった. リバロキシパン内服例では, F1+2, DDいずれもPTとは明らかな相関関係を見いだせなかった. SFMCは両剤すべての検体で測定感度以下であった.

結論: ダビガトラン内服例においては, F1+2はaPTTと良く相関したが, それ以外の解析では一定の傾向は認められず, NOAC内服例では, 凝血学的分子マーカー測定のさらなる有用性は確認できなかった. SFMCの上昇が認められなかったことは, 一定のフィブリン産生抑制効果を示している可能性がある.

O-30-4

心房細動合併虚血性脳血管障害に対する急性期新規経口抗凝固薬の有効性と安全性の検討

熊本市市民病院 神経内科
○伊藤康幸, 渡利菜里, 阪本徹郎, 橋本洋一郎

【背景】 非弁膜症性心房細動 (non-valvular atrial fibrillation: NVAf) 患者が虚血性脳血管障害を発症した場合急性期の新規経口抗凝固薬 (novel oral anticoagulant: NOAC) の有効性, 安全性はまだ確立していない.

【目的】 NVAf合併虚血性脳血管障害急性期におけるNOACの有効性, 安全性を検討.

【方法】 2011年3月から2014年3月までの37ヵ月間に当科へ入院した虚血性脳血管障害患者連続782例 (男性450例, 女性332例) を後ろ向きに検討. NOAC別に発症～内服, 入院～内服の日数と理由, 急性期再発, 顕性出血性合併症について検討.

【結果】 NVAf患者は207例 (26.4%) にみられ, 退院時抗凝固薬はダビガトラン18.3%, リバロキシパン16.9%, アビキサパン7.5%に使用. 入院当日66.7%, 52.8%, 62.5%で内服を開始し, 入院1週間以内内服率95%, 94%, 100%. 内服遅れの理由はrt-PA静注療法, 入院後の捕捉, 嚥下障害など. 急性期NOACs内服中の再発は1例 (ダビガトラン220mg群), 出血性合併症は痔核出血 (ダビガトラン300mg群), 悪性髄膜腫からの出血 (ダビガトラン220mg群), 肉眼的血尿 (ダビガトラン300mg群) のみ.

【結論】 NVAf合併虚血性脳血管障害には入院初日からNOACを内服させても重篤な出血性合併症も急性期の再発もほとんどなく, 有効で安全な治療法である可能性が高い.

O-31-1

筋萎縮性側索硬化症における運動神経軸索特性:167例における検討

千葉大学大学院医学研究院 神経内科学
○岩井雄太, 三澤園子, 澁谷和幹, 関口 縁, 別府美奈子, 三津間さつき, 渡辺慶介, 網野 寛, 磯瀬沙希里, 大森茂樹, 桑原 聡

【目的】

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) において広範な線維束性収縮は特徴的な所見であり, 末梢神経遠位部の興奮性増大に関連する可能性がある. ALSにおける運動神経軸索興奮性の検討では, 持続性Na電流増大及びK電流低下等の興奮増大の所見が示されている. さらに, 軸索興奮性増大は生存期間の短縮と関連し, 予後不良因子である可能性も指摘されている. 既報告は数十例での報告であるため, 今回はさらに多数のALSにおける軸索興奮性の変化について検討した.

【方法】

2001-2014年にかけて当院にて軸索機能検査を施行したALS患者連続167例 (男性89例, 平均年齢66歳) 及び健常対照30例 (男性16例, 平均年齢66歳) を対象とした. ALSは検査時に改訂El Escorial基準でprobable以上の症例に限定した. 正中神経手首部で運動神経軸索興奮性検査を行い, strength-duration time constant (SDTC), threshold electrotonus (TE), recovery cycle (RC) を評価した.

【結果】

ALSでは正常対照と比較し, SDTCの増大, TEにおけるTEd10-20の増大, RCにおけるSupernormality増大の所見を認めた. 上記所見は持続性Na電流増大及びfast K電流低下に相当する所見であり, 既報告と同様の結果であった.

【結論】

100例を超える多数のALSでの検討においても, 運動神経の軸索興奮性増大の所見が一貫して得られた. ALSにおける運動神経の軸索興奮性増大は神経細胞死が進む過程で生じている可能性が考えられるが, 興奮性増大に基づく線維束性収縮等の自発発射の増加は細胞死を加速させる可能性がある. イオンチャネル作動薬等による軸索興奮性の調整はALSの進行を抑制する新規治療手段となる可能性がある.

O-31-2

脳卒中患者における感覚運動野の脳波位相同期と運動機能との関連

¹森之宮病院 神経リハビリテーション研究部, ²理化学研究所・脳科学総合研究センター・BSI-トヨタ連携センター・脳リズム情報処理連携ユニット, ³大阪大学 大学院医学研究科 神経内科学
○河野佛司¹, 服部憲明^{1,2}, 宇野 裕², 北城圭一², 畠中めぐみ¹, 矢倉 一¹, 藤本宏明^{1,3}, 吉岡知美¹, 長廻倫子¹, 宮井一郎¹

【目的】 脳卒中では局所のみならず神経ネットワーク全体の機能も低下し, 機能障害やADL低下の原因となる. 我々は昨年度の学会で, 安静時脳波位相同期によりこの神経ネットワークを評価し, 半球間位相同期 (interhemispheric phase synchrony: IHPS) が虚血性脳卒中患者のADLスケール (Functional Independence Measure: FIM) と有意な相関を示すことを報告した. 本研究の目的は, 感覚運動野付近(C3-C4)の脳波位相同期 (Phase Synchrony Index: PSI) と, 上下肢運動機能スケール (Fugl-Meyer Assessment: FMA) との相関および経時的変化との関係を検討することである.

【方法】 2012年10月から2014年2月までに回復期リハビリテーション科で当院に入院した虚血性脳卒中による片麻痺患者のうち, 書面で同意を得られた者を対象とした. 被験者数は43名 (男性/女性: 33/10), 平均年齢66.0±13.7歳, 発症からの平均日数は40.6±16.5日であった. うち19名については, 退院時にも評価を実施した.

【結果】 PSI(C3-C4)はFMAの四肢, 下肢の各サブスコアおよび合計スコアと有意な相関を示した (相関係数: Spearman's ρ). 四肢 (β 帯: $\rho=0.420$ $p<0.01$, γ 帯: $\rho=0.455$ $p<0.01$), 下肢 (δ 帯: $\rho=0.458$ $p<0.01$, β 帯: $\rho=0.438$ $p<0.01$, γ 帯: $\rho=0.435$ $p<0.01$).

経時的に測定を実施した症例群では, 上下肢FMAは有意に増加し, 退院時のFMA改善率とPSI変化率は有意な相関を認めた. (γ 帯: $\rho=0.534$ $p<0.05$)

【結論】 運動感覚野付近の位相同期PSI(C3-C4)は, 虚血性脳卒中患者において上下肢FMAと有意に相関することが明らかとなった. また, 経時的な検討ではFMAの改善率とPSIの変化率は相関していた. 安静時脳波位相同期は, IHPSによるADLのような全般的な機能評価だけでなく, PSIによる片麻痺のような機能障害の評価も可能であり, 幅広い脳卒中病態の評価に有用であると考えられる.

O-31-3

前補足運動野・補足運動野に対する経頭蓋反復磁気刺激が視覚運動系列学習に与える影響

¹東京大学医学部附属病院神経内科, ²北里大学医学部神経内科学, ³福島県立医科大学神経内科

○清水崇宏¹, 花島律子², 代田悠一郎¹, 堤 涼介², 田中信心¹, 徳重真一¹, 濱田 雅一¹, 寺尾安生¹, 宇川義一³

【目的】 ヒト前補足運動野 (pre-SMA)・補足運動野 (SMA) の視覚運動系列学習における役割を明らかにすることを目的として, pre-SMA・SMAに対する反復単相性四連発磁気刺激法 (QPS) が視覚運動系列学習に与える影響を検討した.

【方法】 学習課題として2×10課題を用いた. QPSの刺激条件はヒト一次運動野に対し増強効果をもたらす刺激間隔5ms (QPS5) と抑圧効果をもたらす50ms (QPS50) を用いた. 実験1では新しい系列の学習におけるpre-SMA・SMAの役割を検討した. pre-SMA刺激, SMA刺激それぞれ16名の健常被験者を対象に, QPS (QPS5, QPS50またはSham刺激) を与えた後, 2×10課題を施行した. エラー回数・学習曲線における50%到達地点の回数, button press reaction time (BPRT) の平均・movement time (MT) の平均, BPRTの加速・MTの加速を測定した. 実験2では既に学習した系列の遂行におけるpre-SMA・SMAの役割を検討した. pre-SMA刺激10名, SMA刺激11名の健常被験者を対象に, 2×10課題 (同一の系列) を3回施行したのちにQPS (QPS5, QPS50またはSham刺激) を与え, QPS後に同一の課題を1回施行した. 刺激直前の施行と刺激後の施行におけるエラー回数の差・BPRTの比・MTの比を測定した. 実験1・2ともクロスオーバーデザインで行った.

【結果】 実験1ではpre-SMA刺激でQPS5群においてエラー回数と学習曲線における50%到達地点の回数がSham刺激群と比較して有意に増加した ($p=0.043$, $p=0.048$). SMA刺激ではBPRTの加速がSham刺激群と比較してQPS5群で有意に小さく ($p=0.001$), QPS50群で有意に大きかった ($p=0.001$). 実験2ではpre-SMA刺激・SMA刺激の両者でエラー回数の差, BPRTの比, MTの比のいずれにおいてもQPS5群, QPS50群, Sham刺激群の間に差を認めなかった.

【結論】 pre-SMAは正しい系列の習得, SMAは正しい系列を習得したのちに遂行速度が上昇することに関与することが示唆された.

O-31-4

若年の心自律神経機能の推移と機能性脳循環疾患一起立時超早期脈拍変動による検討

¹千葉県循環器病センター 神経内科, ²北海道大学医学研究科生理学
○本間甲一¹, 赤沢悠一¹, 島田潤一郎¹, 仲野義和¹, 橋本憲一郎¹, 松田信二¹, 山仲勇二郎²

【目的】 機能性脳循環疾患 [神経調節性失神(POTS), 体位性脈頻症候群(POTS), 片頭痛(M)] は青年期に多く出現し心身の成熟度に密接に関係している. 今回, 児童期から青年期にかけての心自律神経機能の変化, それとの機能性脳循環疾患の出現の関連について起立時超早期脈拍変動検査 (UEHRS) で検討した.

【対象】 健常は314名 (6~30歳) で, 笠原の分類に従い児童期 (6~9歳), プレ青年期 (10~14歳), 青年前期 (15~17歳), 青年後期 (18~22歳), プレ成人期 (23~30歳) に分けて検討し, 機能性脳循環疾患は129名 (6~30歳, 20±6歳) で検討した.

【方法】 UEHRSは, 5分間の安静臥床後, できるだけ速く起立してもらい, その前後の脈拍変動を測定し, 各項目 [安静時脈拍 (Ho), 初期脈拍増加 (Δ Him), 最大脈拍 (Hmax), 最小脈拍 (Hmin), 最大脈拍/安静時脈拍 (Hmax/Ho), 最大脈拍/最小脈拍 (Hmax/Hmin), 起立後2分脈拍 (H2min)] の平均値を求め実施した.

【結果】 健常者の6~17歳 (青年前期) までは, 各項目の全てで高い値を示し, 18歳 (青年後期) 以降は健常値を示した. 機能性脳循環疾患ではHmax, Hmin, H2min, Hmax/Hoが高値を示し, Hoが低値である以外は, 15~17歳の値とはほぼ一致した.

【考察】 健常者では, 学童期から17歳まで心交感神経機能は亢進状態を示し, その年齢を境に心副交感神経・圧受容体機能の発達で, ようやく十分な制御を受けて, 18歳以降 (青年後期) は安定する. 機能性脳循環疾患では起立負荷に対し心交感神経機能は亢進状態を示し, このUEHRSのパターンは15~17歳にはほぼ一致した.

【結論】 心自律神経機能は17歳と18歳を境に安定する. 機能性脳循環疾患の要因に心副交感神経, 圧受容体の未成熟があり, 青年前期以下では常にこれら疾患による症状には注意が必要である.

O-32-1

急性再開通治療における転帰の改善：修正可能な予後因子の検討

小倉記念病院 脳卒中センター

○園田和隆, 中原一郎, 松本省二, 定政信猛, 石橋良太, 五味正憲, 坂 真人, 岡田卓也, 西 秀久, 宮田 悠, 高下純平, 渡邊定克, 永田 泉

【背景/目的】急性再開通治療の転帰改善のために、これまでの治療転帰不良因子を検討することで、治療前背景、並びに治療手技において介入できる改善点を明らかにする。【方法】2006年5月から2014年4月までに単一施設で急性再開通治療を施行した連続136例中、治療前NIHSS8点以上、CTまたはDWI ASPECTS 6点以上で前方循環で発症8時間以内、後方循環で24時間以内に治療を開始できた症例を対象に、3ヶ月後mRS4-6の予測因子を検討した。術前因子として患者背景、脳梗塞の原因、閉塞血管、治療前のNIHSS、術前画像所見、発症からの時間経過、術中術後因子として手技時間、使用デバイス、再開通の有無、術後出血性合併症の有無について解析を行った。p<0.05を有意な相関とした。【結果】平均年齢72.1歳、67名(64%)の男性を含む105例が対象となった。3ヶ月後mRS4-6は57例(54%)であり、高年齢、高い治療前NIHSS、発症から病院着、シース挿入までの時間経過、Merci retrieverの使用、TICI2a以下の不完全再開通、術後脳出血の合併が予後を増悪する因子であった。多変量解析では、年齢、治療前NIHSS、不完全再開通、術後脳出血が独立した予後不良因子であった。【結語】治療前背景として高齢と重症度、術中術後の因子として再開通の有無、術後脳出血の有無は予後不良に独立して相関した。病院到着及びシース挿入から再開通までの時間は予後に影響せず、むしろ発症から病院到着及びシース挿入までの時間が予後に影響した。病院到着時間短縮のための啓発活動を行うことや、治療に際しては再開通率の向上を図るのみならず、出血性合併症を減じることが転帰不良の減少に寄与する可能性がある。

O-32-2

急性脳主幹動脈閉塞に対する血管内治療の変遷と転帰に影響する因子

¹新潟市民病院 脳神経内科, ²新潟市民病院 循環器病・脳卒中センター
○新保淳輔^{1,2}, 若杉尚宏¹, 畠山公大¹, 関谷可奈子¹, 佐藤 晶¹, 五十嵐修一¹

【目的】2010年以降、急性脳主幹動脈閉塞に対する血管内治療は、デバイスの変遷により大きく変化した。この間の治療成績に影響した因子を検討する。【方法】2010年4月から2014年9月に急性脳主幹動脈閉塞に対して血管内治療を行った中で、発症時間が明らかな症例を対象とした。初期対応は原則単純CTで、血管内治療の適応はMRIを撮影して決定した。年齢、性別、脳梗塞所見(NIHSS, DWI-ASPECTS, 閉塞血管), IVtPA有無、使用デバイス、到着・穿刺時間(DTP), 穿刺・再灌流時間(PTR), 到着・再灌流時間(DTR), 発症・再灌流時間(OTR), 有効再開通(TICI \geq 2b), 転帰良好を90日後修正Rankin scale (mRS) 0-2として検討した。【結果】対象は60例、年齢72歳(IQR 66-78)、男性68%、NIHSS 19.5(IQR 16-23.5)、DWI-ASPECTS 6(IQR 4-8)、ICA+M1近位部閉塞48%、IVtPA施行48%。第一選択デバイスは局所線治療法20%、Merci 40%、Penumbra 11%、Penumbra MAX (MAX) 27%、stent retriever 2%で、DTP 112.5分(IQR 96-151), PTR 75分(IQR 52-100), DTR 209分(IQR 167-247), OTR 285分(IQR 238-337)、有効再開通57%、転帰良好35%だった。転帰良好と不良の2群で単変量解析を行うと、年齢(66 vs 74, p=0.007), DTR(216 vs 185, p=0.009), PTR(60 vs 85, p=0.009)で有意差を認めた。DTRを年齢、NIHSS, DWI-ASPECTS, 有効再開通で補正しても転帰良好と関連した(オッズ比0.85/10分, 95%信頼区間 0.75-0.96, p=0.01)。時期別に見るとDTP/PTR/DTR/有効再開通/転帰良好は、局所線治療法中心の2010年は121分/68分/215分/62%/25%で、Merci/Penumbra全盛の2012年は111分/100分/249分/33%/21%、MAX主流の2014年は111分/40分/185分/73%/63%だった。【結論】到着・再灌流時間の短縮により、急性脳主幹動脈閉塞への血管内治療の転帰が改善した。到着・穿刺時間はほとんど短縮しなかったが、デバイスと治療戦略の成熟に伴う、穿刺・再灌流時間の短縮が寄与したと思われる。

O-32-3

遠位部主幹動脈閉塞に対するステント型血栓回収機器の治療成績

¹神戸市立医療センター中央市民病院 神経内科, ²神戸市立医療センター中央市民病院 脳神経外科
○河野智之¹, 藤堂謙一¹, 上田哲大¹, 藤原 悟¹, 村瀬 翔¹, 十河正弥¹, 石井淳子¹, 吉村 元¹, 星 拓¹, 川本未知¹, 今村博敏², 足立秀光², 坂井信幸², 幸原伸夫¹

【目的】ステント型血栓回収機器はMerciリトリバーと比較して再開通率、臨床転帰ともに優位性が証明され、本邦でも2014年7月に保険償還された。当院は急性脳梗塞の主幹動脈閉塞症例に対する血行再建術においてステント型血栓回収機器を第一選択としており、その初期治療成績を報告する。【方法】当院でステント型血栓回収機器を使用した30例を対象に、近位主幹動脈閉塞群(P群:ICA/M1近位部/VA-BA)と遠位主幹動脈閉塞群(D群:M1遠位部/M2)に分類し、再開通率(\geq TICI 2b)とくも膜下出血の合併率を後方視的に調査した。【結果】患者背景は年齢中央値78(45-94)、女性8例(27%)、脳梗塞病型は心原性脳塞栓症22例(73%)、アテローム血栓性脳梗塞3例(10%)、原因不明の脳梗塞5例(17%)であった。閉塞血管はICA 8例, M1近位部8例, M1遠位部4例, M2 4例, VA-BA 6例であった。ステント型血栓回収機器以外の併用は8例(P群:7例(32%), D群:1例(13%), p=0.39)であった。全症例のTICI 2b以上の再開通率は22例(73%)、くも膜下出血の合併は4例(13%)であった。閉塞血管別の再開通率はD群で有意に低く(P群:19例(86%), D群:3例(38%), p<0.05)、ステント型血栓回収機器単独での再開通率もD群で低い傾向であった(P群:15例(68%), D群:3例(38%), p=0.13)。くも膜下出血の合併率はD群で有意に高かった(P群:1例(5%), D群:3例(38%), p<0.05)。【結論】遠位主幹動脈閉塞に対するステント型血栓回収機器の治療成績は近位部主幹動脈閉塞例に比べて不良であり、より慎重な治療適応判断が求められる。

O-32-4

CAS後過灌流症候群の予測：採血法OEFとSPECTの応用

湘南鎌倉総合病院脳卒中センター 脳卒中診療科

○岩田智則, 森 貴久, 青柳慶憲, 丹野雄平, 笠倉至言, 吉岡和博

目的:

CAS後過灌流症候群(CHS)を予測するために、CAS前後採血法OEFとSPECTの応用について検討した。

対象:

2010年9月から2014年6月に待機的CAS(無症候あるいは発症30日以後の症候性)を受け、術直前・直後に採血法OEFを計算でき、術前・術直後SPECTを受けた患者。術後の頭痛、不穏、脳血栓塞栓症と無関係の麻痺、脳出血をCHSと定義した。術直前OEF(pre-CAS OEF)、術直後OEF(post-CAS OEF)、SPECTではacetazolamideによる血管反応性(CVR)、pre-CAS病側脳血流量(CBF)の指標としての病側MCA領域CBF対病側小脳CBF比(M/CE)、pre- and post-CAS病側CBF変化の指標としての病側MCA領域CBF対病側小脳CBF比の増加値(M/CE差)とCHSとの関係を調べた。

結果:

解析対象は134例。年齢:74.1 \pm 7.0歳、pre-CAS OEF:0.41 \pm 0.06、post-CAS OEF:0.42 \pm 0.08、CVR:24.5 \pm 28.2%、M/CE:88.7 \pm 15.4%、M/CE差:1.86 \pm 12.3%(平均値 \pm SD)。CHSは9例。CHS発症有無で2群を比較すると、pre-CAS OEF、M/CE、M/CE差の3つが統計学的に有意な因子だった(p<0.05)。これら3つを説明変数、CHSを応答変数として2変数の関係を調べ、ROCを用いCHS予測分岐値を求めると、pre-CAS OEF:0.46以上(オッズ比(OR):9.3, p<0.005)、M/CE:92%以下(OR:6.5, p<0.05)、M/CE差:8.8%以上(OR:6.6, p<0.01)だった。pre-CAS OEF:0.46以上でM/CE:92%以下だとOR:9.2 (p<0.005)、pre-CAS OEF:0.46以上でM/CE差:8.8%以上だとOR:15.9 (p<0.005)であった。

結論:

CAS直前OEF値が0.46以上の時、病側CBFが低下しているかCAS後に病側CBFが増加するとCHS発症の危険性が高い。

O-33-1

Cerebral microbleeds in patients with Parkinson's disease

Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine

○Yasunobu Hoshino, Kazuo Yamashiro, Ryota Tanaka, Taku Hatano, Kenya Nishioka, Nobutaka Hattori

Background: Cerebral microbleeds (CMBs) have emerged as an important manifestation of cerebral small vessel disease that can be detected by gradient echo T2*-weighted magnetic resonance imaging (MRI). The prevalence and distribution of CMBs are associated with hypertension and cerebral amyloid angiopathy in general and cerebrovascular populations. However, little is known about CMBs in patients with Parkinson's disease (PD). We investigated the prevalence and the risk factors for CMBs in patients with PD.

Methods: One hundred and sixty-seven patients with PD aged 50 years and older who underwent brain MRI including gradient echo T2*-weighted images were examined in the present study. We analyzed the association of risk factors including orthostatic hypotension (OH) with the presence and location of CMBs with multivariate logistic regression.

Results: The mean age of the patients was 70.1 \pm 7.9 years. CMBs were detected in 29 (17%) patients. In patients with CMBs, 19 (66%) had CMBs in deep or infratentorial regions with or without lobar CMBs, and 10 (34%) had CMBs in strictly lobar regions. The presence of any CMBs was significantly associated with hypertension, OH and a past history of stroke. OH was more strongly associated with the presence of deep or infratentorial CMBs.

Conclusions: The prevalence of CMBs in patients with PD might be higher than that in general population. In addition to the established risk factor for CMBs such as hypertension and stroke, OH was associated with the presence of CMBs.

O-33-2

D3-R in Parkinson disease with impulse control disorders: a [11C]-PHNO PET study

¹Juntendo Tokyo Koto Geriatric Medical Center, ²University of Toronto○Yoshiaki Furukawa¹, Doris Payer², Mark Guttman², Stephen Kish², Isabelle Boileau²

【目的】パーキンソン病(PD)の治療中に衝動制御障害(Impulse Control Disorders [ICD])が生じ得る事が注目されているが、ドパミン受容体(R)の検索は少なくD3-Rに焦点をあてた報告は認められない。我々はD3-R-preferringである事が知られている[11C](+)-PHNOを用いPD-ICD(+)とPD-ICD(-)におけるD3-Rの変化を初めて比較検討した。【方法】検索時Agonistを服用しなかったPD-ICD(+)11例(Voon & Fox, 2007)、PD-ICD(-)21例、正常対照18例においてPETを用いて[11C](+)-PHNO結合能を解析した。ICDの重症度判定の為South Oaks Gambling Screen (SOGS)、DSM-IV-based Questionnaire (DSM-IV-Q [Gambling]), Sexual Addiction Screening Testを施行した。【結果】黒質・淡蒼球では正常対照、PD-ICD(-)、PD-ICD(+)の間で[11C](+)-PHNO結合能の差は認められなかった。線条体(St)ではLimbic Stの結合能が、PD-ICD(+)において正常対照及びPD-ICD(-)両者と比較し有意に低下(29%及び20%)していた。PD-ICD(+)のLimbic Stにおける結合能とSOGS及びDSM-IV-Qスコア間には有意な負の相関(r=-0.8及びr=-0.9)が認められた。【結論】PD-ICD(+)症例ではD3-RのUpregulationは認められなかった。これらの症例のLimbic Stでは[11C](+)-PHNO結合能が減少しており、同部位における細胞外ドパミンの増加が示唆された。Hyperdopaminergiaの状態は病的賭博症例(PDを伴わない)でも最近指摘されており興味深い所見と思われる。

O-33-3

Atrophy of hippocampus of Parkinson's disease correlates with fallingDepartment of Internal Medicine, Kohka Public Hospital
○Shuro Kogawa, Isamu Yamakawa, Syuhei Kobashi

Purpose To elucidate independent risk factors of falling of Parkinson's disease (PD) patients. **Methods** Subjects were 103 PD patients aged from 40 to 90 year-old (mean age was 72.7). We defined patients who experienced falling once or more during past one year as falling group. Intellectual activity was evaluated by MMSE. Subjective walking difficulty was measured by freezing of gait questionnaire (FOG). Severity of motor symptoms of PD was evaluated by UPDRS part 3. Grade of atrophy of hippocampus was evaluated by T1WI MRI using Voxel-Based Specific Regional Analysis System for Alzheimer's disease (VSRAD). We asked all subjects whether they had lower back pain or not, and whether they experienced hallucination in one year or not. In addition to these variables, we included age and duration of PD for analysis as potential risk factors of falling. **Results** Falling were experienced by 29 patients (28%). Comparing with no-falling group by uni-variate analysis, falling group had lower MMSE (26.4 vs 28.3), higher VSRAD score (1.7 vs 1.2), higher FOG (11.0 vs 4.5), and higher UPDRS part 3 (23.8 vs 14.8), significantly. Falling group also experienced lower back pain (69.0% vs 46.7%) and hallucinations (55.2% vs 20.0%) more frequently than no-falling group significantly. Logistic correlation analysis revealed that VSRAD score and FOG were independent correlation factor of falling. **Conclusion** Results of this study suggest that atrophy of hippocampus is an independent risk factor of falling of PD patients.

O-33-4

Genetic and neuropathological analyses of a pedigree with familial psp

¹Department of Neurology, Hokkaido University Graduate School of Medicine, ²Department of Cancer Pathology, Hokkaido University Graduate School of Medicine, ³WakKanai City Hospital
○Ichiro Yabe¹, Yasutaka Kato², Shinichi Shirai¹, Ikuko Takahashi¹, Fumihito Nakano¹, Kazunori Sato¹, Makoto Hirotsani¹, Takahiro Kano¹, Yasuyuki Kunieda³, Shinya Tanaka², Hidenao Sasaki¹

[Background and Objectives] Progressive supranuclear palsy (PSP) is a sporadic neurodegenerative disorder, but there are rare pedigrees with PSP. We experienced a family with autosomal dominant PSP, and conducted a case of autopsy. Here we report about neuropathological and gene analyses conducted to clarify the pathology of this disorder.

[Clinical presentation] The proband was a 62 years old male. Forgetfulness started from 43 years old, and was gradually exacerbated. Bradykinesia and a tendency to fall appeared at 52 years old. Although his brain MRI showed hot cross bun sign in the pons in addition to significant atrophy of the mesencephalic tegmentum, he was diagnosed with PSP. Similar family histories were found in his mother and elder brother. Autopsy of the brother was implemented after he died at the age of 64 years. [Results] Tufted astrocytes were observed in the striatum as a neuropathological finding, that is compatible with PSP. Fifty candidate genes including *MAPT*, *DCTN1*, *TARDBP* and *C9ORF72*, previously reported as genes responsible for inherited PSP, were analyzed, but no causal variations were observed. However, a novel missense mutation, which is specifically expressed in the patients that developed PSP, was found in one of the genes expressed in the nervous system by linkage analysis and whole exome sequencing.

[Discussion] This newly discovered candidate gene is involved in translation of proteins related to the release of neurotransmitters from presynaptic locations. Currently, a neuroimmunological study is underway using antibody to this protein.

O-34-1

壊死性筋症におけるHMGRに対する自己抗体の臨床的意義

¹慶應義塾大学医学部神経内科, ²国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第一部, ³和歌山県立医科大学神経内科, ⁴広島大学脳神経内科, ⁵福井大学神経内科, ⁶三重大学神経内科, ⁷富山大学神経内科, ⁸千葉大学神経内科, ⁹旭川赤十字病院
○渡邊由里香¹, 鈴木重明¹, 西村洋昭², 村田顕也³, 倉重毅志⁴, 井川正道⁵, 朝日理⁶, 小西宏史⁷, 三津間さつき⁸, 河端聡⁹, 鈴木則広¹, 西野一三²

<背景>スタチン誘発性ミオパチーは炎症性筋疾患に含まれHMGR (3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase)に対する自己抗体が原因となる。

<目的>抗HMGR 抗体のELISA を樹立し、炎症性筋疾患における抗HMGR 抗体の臨床的意義を追求した。

<方法>筋病理診断で確定した炎症性筋疾患75例を対象として、抗HMGR 抗体のELISA は吸光度 450 nmで optical density をスタチン誘発性ミオパチー患者標準血清との比(anti-HMGR index)で評価した。

<結果>健常人30例のanti-HMGR index の平均値 + 5x標準偏差を正常範囲とした。筋病理診断ごとの陽性率は壊死性筋症 8/26例, 封入体筋炎 1/27例, polymyositis 0/7例, dermatomyositis 0/18例, Duchenne 型筋ジストロフィー 0/25例であった。抗HMGR 抗体陽性血清の蛋白免疫沈降法ではHMGR に対応した抗原を検出した。筋生検で得た凍結筋切片による免疫組織化学では、筋再生線維中心にHMGR が発現した。抗HMGR 抗体陽性患者血清を一次抗体とした免疫染色の結果、HMGR の分布と一致した。抗HMGR 抗体陽性8例の平均年齢は66歳で、スタチン内服例は3例であった。症状は2ヶ月以内に進行し、血清CK値はいずれも3000IU/L以上で初期には横紋筋融解症が示唆された。近位筋優位、左右対称性の四肢筋力低下を全例で認めたが、嚥下困難を呈した症例はなかった。筋電は3例で認めた。針筋電図では筋原性変化を認め、筋MRIのSTIR画像で高信号域が検出され病変分布把握に有用であった。筋病理では炎症性細胞浸潤の壊死性筋症が特徴でMHC class I発現を4例、MHC class II発現を3例で認めた。経通観察可能な全例で経口ステロイド治療が行われ、4例で免疫グロブリン療法が追加され、治療反応は良好であった。

<結論>壊死性筋症の筋病理は筋線維の壊死と再生が中心で炎症性細胞浸潤が乏しく血清の自己抗体検出が免疫介在性を示唆する根拠となる。壊死性筋症で抗HMGR 抗体は、有用性の高い疾患マーカーであると示唆された。

O-34-2

封入体筋炎の臨床診断における筋力低下の分布の意義

¹帝京大学神経内科, ²東京大学神経内科
○山本淳平¹, 北國圭一¹, 畑中裕己¹, 清水 潤², 園生雅弘¹

【目的】封入体筋炎 (IBM) に関しては、現在いくつか診断基準があるが、いずれにおいても筋生検・病理学的検討は必須の項目とされている。一方IBMは非常に特徴的な筋力低下の分布を示すので、それを含む臨床的特徴のみからIBMと確信できる例もしばしば経験する。明確に有効な治療法が確立されていない本疾患で、侵襲を伴う筋生検がどこまで必要かという議論はこれまであまりなされていないが、以上の情報を正確に説明した場合に患者が筋生検を拒否するケースも少なくない。今回、我々はIBMの筋力低下の分布を検討しその特徴と診断的意義を明らかにすることを目的とした。

【方法】2008年～2014年の7年間の筋電図検査データベースから、IBMが疑われた症例を抽出し、病理学的にIBMと診断され、ENMC probable以上の診断基準を満たす症例をエントリーした。以下の各筋について、単一の熟練検査者の施行した徒手筋力テスト (MMT) の値を検討した。対象筋は、頸部屈曲(NF)、三角筋(Del)、上腕二頭筋(BB)、指伸筋(ED)、長母指屈筋(FPL)、示指の深指屈筋 (FDP1)、小指の深指屈筋(FDP4)、短母指外転筋 (APB)、第一背側骨間筋(FDI)、小指外転筋(ADM)、腸腰筋(Ip)、大腿四頭筋(QF)、前脛骨筋(TA)とした。

【結果】11例 (男性6例, 女性5例) が抽出された。年齢74.7±5.8 (62-82)歳。罹病期間は5.0±3.8 (2-12)年であった。各筋のMMTの平均値は、NF 2.8, Del 3.7, BB 4.2, ED 3.6, FPL 1.8, FDP1 1.1, FDP4 0.9, APB 4.4, FDI 4.1, ADM 3.8, Ip 3.5, QF 2.4, TA 3.9であった。ENMC診断基準にある、QF≤Ip (QF=Ipが4例)、FDP<Delは全例が満たしたが、その他FDP<APB/FDIも全例が満たした。

【結論】ENMC診断基準のQF≤Ip, FDP<Delは主に筋炎との鑑別を想定した基準と考えられるが、それ以外に、FDP<APB/FDIもIBMの際立った特徴であり、橈側の固有手筋が強く障害されるALSとの鑑別に有用である可能性が示唆された。

O-34-3

Muscle biopsy findings predictive of cancer in rare infiltrative dermatomyositis

¹城南病院 神経内科, ²熊本大学大学院 神経内科学分野, ³山鹿中央病院 神経内科
○内野 誠¹, 山下 賢², 内野克尚¹, 小出達也¹, 森 麗², 原 暁生³, 平原智雄², 木村 円², 前田 寧², 安東由喜雄²

Objective: The characteristic pathological muscular findings of polymyositis (PM) and dermatomyositis (DM) have been shown to reflect their different pathogenesises. Here, we characterized the muscle biopsy findings of PM and DM patients with or without malignancy.

Methods: We evaluated the muscle biopsy findings of 215 consecutive PM and DM patients (PM: 161, DM: 54), who met either the "definite" or "probable" category of Bohan/Peter's criteria and moreover underwent muscle biopsy between 1970 and 2009. Patients showing rimmed vacuoles on pathological examination, and others showing other characteristic clinical features were excluded. Patients with myopathy associated with anti-signal recognition particle (SRP) antibodies, exposure to statins, and paraneoplastic necrotizing myopathy were also excluded. Pathology of the lesion biopsy sections was classified into 3 types: endomysial infiltration-type, perivascular infiltration-type, and rare-infiltrative-type.

Results: The mean age of PM was 55.8±15.4 years and that of PM patients with malignancies (n=9) was 68.6±9.6. The mean age of all DM was 50.5±18.5 years, and that of DM patients with malignancies (n=11) was 59.5±9.5. There was no difference between the muscle pathology of PM patients with and without malignancy. However, the incidence of rare-infiltrative type muscle pathology in DM patients with malignancy was significantly higher than in those without such tumors (p=0.0345).

Conclusion: The incidence of rare-infiltrative type muscle pathology may be a predictive marker of DM with malignancy.

O-34-4

Establishment of a new human muscle microvascular endothelial cell line

山口大学大学院医学系研究科神経内科
○佐野泰照, 佐野宏徳, 前田敏彦, 安部真彰, 尾本雅俊, 神田 隆

Purpose: Dermatomyositis (DM) is a multisystem, immune-mediated disorder that most prominently involves muscle and skin. Although microvascular involvement has long been considered as one of the causative characteristics of DM, little is known regarding its cellular mechanisms. Since human muscle microvascular endothelial cells (HMMECs) are the structural basis of capillary in human endomysium, understanding on the cellular characteristics of HMMECs using cell culture technique may provide new insights regarding the pathogenesis of DM. However, no in vitro muscle microvascular models have been reported. Here we firstly established a new human muscle microvascular endothelial cell line. **Method and result:** HMMECs were isolated from right biceps muscle of a patient with a carcinomatous meningitis and were transfected by retroviral vectors harboring temperature-sensitive SV40 T antigen and telomerase genes. This cell line showed a spindle fiber-shaped morphology and immunoreactivity to anti-factor VIII antibody. The cells expressed tight junctional molecules such as occludin, claudin-5, zonula occludens 1 and transporters like Mdr1, ABCG2, and GLUT-1. The TEERs of HMMECs were as high as those of human brain microvascular endothelial cell line. **Conclusions:** We successfully established a conditionally immortalized human muscle microvascular endothelial cell line. This cell line might facilitate analyses for pathophysiology of inflammatory myopathy such as DM and would be useful in the study of drug delivery targeting the skeletal muscle.

O-35-1

Risk scores on severity and outcomes in acute stroke with atrial fibrillation

¹ Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, ²Department of Neurology, Saiseikai Fukuoka General Hospital, ³Department of Neurology, Fukuoka City Hospital, ⁴Department of Neurology, Iizuka Hospital, ⁵Medical Information Center, Kyushu University Hospital
 ○Koji Tanaka¹, Takeshi Yamada², Takako Torii¹, Takeo Yoshimura³, Keiichi Tanaka⁴, Yoshifumi Wakata⁵, Hiroyuki Murai¹, Naoki Nakashima⁵, Jun-ichi Kira¹

Background: We aimed to elucidate the associations between pre-admission risk scores, and severity and functional outcome in acute ischemic stroke with atrial fibrillation (AF).

Methods: Between September 2011 and April 2014, we retrospectively extracted consecutive patients with ischemic stroke with AF and pre-admission modified Rankin Scale (mRS) <3 from our prospective database. Pre-admission CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc, and R₂CHADS₂ score were calculated in each patient and associations between these scores and NIHSS score on admission or unfavorable outcome; mRS ≥3 at 3 months were assessed.

Results: A total of 325 patients (179 men, 77.4 ± 10.1 years) were included for the analysis. The median pre-admission CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc, and R₂CHADS₂ score were 2, 4, and 3. NIHSS score was positively correlated with pre-admission CHADS₂ ($p=0.115$, $p=0.039$), CHA₂DS₂-VASc ($p=0.161$, $p=0.004$), and R₂CHADS₂ score ($p=0.124$, $p=0.026$). ROC curve analysis revealed pre-admission CHADS₂ score ≥2 (sensitivity, 78%; specificity, 47%; AUC, 0.655), CHA₂DS₂-VASc score ≥3 (sensitivity, 85%; specificity, 45%; AUC, 0.686), and R₂CHADS₂ score ≥4 (sensitivity, 61%; specificity, 63%; AUC, 0.663) were associated with unfavorable outcome. The CHA₂DS₂-VASc score was better than the CHADS₂ score to predict outcome ($p=0.018$). In multivariate analysis, cutoffs of those scores, female sex, higher NIHSS score, and internal carotid artery occlusion were associated with unfavorable outcome.

Conclusions: Pre-admission risk scores were associated with severity and functional outcome in acute ischemic stroke with AF.

O-35-2

Evaluation of ischemic stroke risk based on the aortic plaque characteristics

¹Departments of Neurology, Tokai University School of Medicine, ²Departments of Neurology, Tokai University Tokyo Hospital
 ○Atsushi Mizuma¹, Maiko Kouchi¹, Chikage Kijima², Saori Kohara¹, Yoichi Ohnuki¹, Shunya Takizawa¹

[Purpose] Atheromatous aortic plaques (AAPs) in the excess of 4mm are the risk factor of ischemic stroke. Especially in mobile or ulcerated aortic plaques (MUAPs) have been attended to higher risk of cerebral embolism. We evaluated the relationship between the aortic plaque characteristics and the markers for platelet activation, both of which may reflect the inflammation and atherosclerotic changes.

[Methods] We enrolled 85 patients with first-ever ischemic stroke, undergoing transesophageal echocardiography. We measured the markers for platelet activation in 40 patients, who did not receive antiplatelet therapy, nor had significant stenosis in carotid artery. We checked aortic plaque lesion (AAPs, MUAPs, branched aortic plaques (BAPs), and gray-scale median (GSM) value), CAM score, and platelet activating markers (PAC-1, anti-CD62P, WBC-platelet complex, and platelet aggregation). We evaluated the degree of platelet activation on the basis of AAPs and the characteristics.

[Results] Platelet activating markers were not significantly different between AAPs <4mm group and AAPs ≥4mm group. In addition to MUAPs and BAPs, PAC-1 and CD62P were significantly higher in MUAPs/BAPs positive group than MUAPs/BAPs negative group (PAC-1: $P<0.001$, CD62P: $P<0.01$) and AAPs <4mm group (PAC-1: $P<0.001$, CD62P: $P<0.01$). GSM value reduced according to increasing platelet activation (CD62P: $P<0.01$).

[Conclusion] Our results suggested the positive correlation between the aortic plaque characteristics and platelet activation. We emphasize the stratification of risk including not only AAPs, but also characteristics in this study.

O-35-3

Clinical Features and Risk Factors of Primary IVH in Filipino Patients

University of Santo Tomas Hospital
 ○Ria Monica S. Asuncion, Jose C. Navarro

Introduction: Spontaneous primary IVH in non contrast CT scan or MRI studies is extremely rare, 0.31% of all stroke cases and about 3% of all hemorrhagic strokes². The study will be significant in raising awareness regarding the initial presentation and give the clinician a high index of suspicion for quick diagnosis and early intervention. This study aims to discuss the clinical manifestation, risk factors and clinical outcome on discharge and on 1 year follow up.

Methodology: Patients were collected from the Stroke Databank from 2010-2012. The clinical data, risk factors and review of cranial CT scan and cranial MRI was done. A review of imaging of intracranial vessels (MRA, CTA and 4VA) was also done if available. Clinical outcome on discharge and on 1 year follow up was done using mRS.

Results: Eighty (29.5% of ICH) patients with IVH was collected, only 7 satisfied this study's criteria for primary IVH. Patient complaints included headache, nausea, vomiting, and alteration in sensorium. Focal deficits were absent or mild which may be due to lack of parenchymal involvement and damage. Risk factors included hypertension (85.7%), diabetes (42.8%), dyslipidemia, smoking, alcohol use and use of OCPs.

Conclusion: Primary IVH present clinically with headache, nausea/vomiting and alteration in sensorium with minimal or no focal deficit. Hypertension is the most significant risk factor, however, in cases of young patients, structural abnormalities has to be investigated. Mortality is predicted by the amount and location of the hemorrhage and concomitant hydrocephalus.

O-35-4

Influence of glycemic control on stroke recurrence in transient ischemic attack

¹ Department of Cerebrovascular Medicine and Neurology, Cerebrovascular Center and Clinical Research Institute, National Hospital Organization, Kyushu Medical Center, ²Department of Medicine and Clinical Science, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, ³Department of Health Care Administration and Management, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

○Kei Yamanaka¹, Takahiro Kuwashiro¹, Tetsuro Ago², Masahiro Yasaka¹, Yuichiro Tsurusaki¹, Asako Nakamura¹, Yoshiyuki Wakugawa¹, Masahiro Kamouchi³, Yasushi Okada¹, Takanari Kitazono²

Background and purpose: In transient ischemic attack (TIA) patients, diabetes mellitus is a risk factor for subsequent ischemic stroke. We investigated whether the glycemic control in acute-phase TIA patients affects stroke recurrence.

Methods: Among 7,802 stroke patients registered to the Fukuoka Stroke Registry from June 2007 to May 2013, participants comprised 931 TIA patients (579 males; mean age, 69 ± 13 years). Clinical characteristics of patients were assessed on admission, and the clinical course of all patients was followed. With regard to glycemic control, we divided patients into the following three groups according to their casual blood glucose (CBG) on admission: G1, CBG <126mg/dl; G2, 126mg/dl ≤ CBG <200mg/dl; G3, 200mg/dl ≤ CBG. We then compared the risk of stroke recurrence within 1 year after TIA between groups.

Results: Of the 931 patients, 108 (12%) suffered stroke recurrence during the first year after TIA. The Kaplan-Meier method revealed that the cumulative recurrence rates of ischemic stroke was significantly higher in the patients of G3 than in those of G1 (G3 vs G1, $p=0.048$ by the log-rank test). Multiple confounding factors adjusted Cox proportional hazards modeling showed that risks of stroke recurrence in the first year for patients in G2 and G3 compared to patients in G1 were indicated by a hazard ratio (HR) of 1.12 (95% confidence interval [CI] 0.71-1.72, $p=0.611$) and HR 1.83 (95% CI 0.96-3.22, $p=0.063$) respectively.

Conclusions: A high CBG in the acute phase TIA tends to increase the risk of stroke recurrence.

O-36-1

Toward the First in Human Clinical Trial of Medical Chaperone for Prion Diseases

¹United Graduate School of Drug Discovery and Medical Information Sciences, Gifu University, ²National Center Hospital, NCNP
 ○Kazuo Kuwata¹, Hidehiro Mizusawa²

A medical chaperone (MC) is a molecule that stabilizes the native conformation of a protein. Here we applied the MC strategy for prion diseases. MC was initially designed to stabilize the prion protein (PrP^C). We optimized a lead compound, GN8, in terms of anti-prion activity, delivery to the brain, and safety. The optimized compound was successfully synthesized according to the GMP guidelines. For the first time in academia, we constructed an explosion-proof organic synthesis facility in conformity with GMP. Non-clinical studies required for the first-in-human clinical trial were conducted in conformity with GLP. Detailed pharmacological and medical benefit studies were initiated at Tsukuba Primate Research Center. Furthermore, we received the pharmaceutical strategic consultation from the Pharmaceutical and Medical Device Agency in Japan. We set up a Japanese Consortium of Prion Diseases (JACOP) for natural history investigation and clinical trials in conformity with GCP. The primary endpoint is safety. We will establish a LC/MS/MS P3 facility at Nagasaki University for pharmacokinetic analysis in patients under the clinical trial. Accordingly, we have established a practical drug development system for prion diseases under the regulations of the pharmaceutical affairs law and the international conference for harmonization (ICH). Joint collaboration in the international clinical trials is further required for the development of therapeutics for prion diseases.

O-36-2

Analysis of biomarkers and RT-QUIC method of CSF in prion disease' patients

Department of Molecular Microbiology and Immunology, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences
 ○Katsuya Satoh, Ryuichiro Atarashi, Hanae Takatuki, Tsuyoshi Mori, Noriyuki Nishida

【目的】 平成23年我々はプリオン病患者における髄液中の異常プリオン蛋白を検出させるために、異常型プリオン蛋白試験管内増幅法を報告した。しかしながらプリオン病患者における髄液中の異常型プリオン蛋白試験管内増幅法による検出感度とバイオマーカーの有効性は未だ証明されていない。

【方法】 平成23年4月1日から平成24年10月6日までの長崎大学感染分子解析学教室に依頼された検体数は646症例であった。その中で平成23年・24年度プリオン病サーベイランス委員会にて検討された症例数は232症例であった。

【結果】 髄液検査に依頼された症例の中、孤発性プリオン病は118症例、遺伝性プリオン病は41症例、獲得性プリオン病は3症例であった。非プリオン病は70症例であり、非プリオン病の症例では症候性てんかん、アルツハイマー型認知症、レビー小体型認知症、前頭側頭型認知症、傍腫瘍症候群であった。

ヒトプリオン病患者における孤発性プリオン病の髄液中のバイオマーカーでは感度は76.2%、特異度は74.2%であった。遺伝性プリオン病では65.9%、獲得性プリオン病では66.7%であった。ヒトプリオン病患者における髄液中異常プリオン蛋白試験管内増幅法 (RT-QUIC法) の感度は孤発性プリオン病では80%、遺伝性プリオン病では69.1%、獲得性プリオン病では66.7%、特異度は97.1%であった。

【結論】 さらなる症例の蓄積と特異度を高めるRT-QUIC法の改良が必要であると考えられた。

O-36-3

Jolt accentuation of headache in patients with suspected meningitis

Department of Neurology, Yokohama City University School of Medicine
 ○Yoshiharu Nakae, Fumiaki Tanaka

Objectives: We aimed to clarify the diagnostic sensitivity and specificity of jolt accentuation of headache in meningitis.

Methods: We prospectively investigated the diagnostic accuracy of jolt accentuation of headache in patients in whom meningitis was suspected on the basis of 2 or more classic symptoms (headache, fever, nuchal rigidity, and altered mental state). We performed the jolt accentuation maneuver in 249 patients hospitalized for suspected meningitis and calculated the sensitivity and specificity for the diagnosis of meningitis. This result was compared to the sensitivity and specificity of other classic symptoms.

Results: Among the 249 patients in whom meningitis was suspected, the CSF pleocytosis was confirmed and diagnosis of meningitis was made in 109 patients. Sensitivity of jolt accentuation of headache for the diagnosis meningitis was 51.4%, and specificity was 52.9%. Sensitivity of headache was 83.5%, and specificity was 18.6%. Sensitivity and specificity of fever (≥ 37.0) were 94.5% and 12.9%, respectively, and those of fever (≥ 38.0) were 48.6% and 59.3%, respectively. Sensitivity of nuchal rigidity was 68.8%, and specificity was 52.9%. Sensitivity of altered mental state was 29.4%, and specificity was 81.4%.

Conclusions: Sensitivity and specificity of jolt accentuation of headache were not superior to those of nuchal rigidity for the diagnosis of meningitis. Neurologists should take into consideration the rarity of diagnostic value of jolt accentuation of headache when using this maneuver.

O-36-4

A mathematical study in the management of hydrocephalus from TB Meningitis

University of the Philippines- Philippine General Hospital
 ○Julette Batara, Gerard Saranza

CSF diversion in the management of hydrocephalus from TB Meningitis has been proven to be an effective means of treatment in addressing the increased intracranial pressure. However, available treatment algorithms to properly select patients for surgery are not yet standardized and are tedious to follow, causing delays in the optimal management for the patient. This study aims to develop a mathematical model which will serve as an objective guide in helping the clinicians decide whether to perform surgery or not among patients with hydrocephalus from TB Meningitis. Using 13 different clinical and CSF parameters, a saturated logistic regression model was developed. The model was tried retrospectively on 37 previously managed cases of hydrocephalus from TB meningitis. Predicted probabilities were then obtained for each patient using the model. The model was found to be statistically significant ($p=0.0170$), with a 93.2% concordance index, in predicting the physician's decision on admission whether the patient will undergo surgery or not. When the model was compared to a post hoc analysis, a cut-off value is set at 0.04, such that a score above 0.04, surgery is recommended. At this cut off value, our model has a sensitivity of 90.48% in predicting the set of patients who will likely need surgery. With its significant p value and high concordance index, our model is a good representative of the actual decision making of physicians in the management of hydrocephalus from TBM.

O-37-1

Basal ganglia cerebral microbleeds and cognitive function: Kashima Scan Study

¹佐賀大学医学部 内科 (神経内科), ²佐賀大学医学部 放射線科, ³佐賀大学医学部 予防医学教室, ⁴佐賀大学医学部 地域医療科学教育研究センター, ⁵祐愛会織田病院 内科
 ○薬師寺祐介¹, 野口智幸², 江里口誠¹, 西原正志², 原めぐみ³, 南里悠介¹, 堀川悦夫⁴, 西山雅則⁵, 原 英夫¹

Background and purpose: Global cognitive function was associated with deep or infratentorial (D/I) CMBs in our healthy cohort. We performed further investigation to focus on the impact of different distributions of D/I CMBs on global cognitive function.

Methods: A total of 1392 subjects including subjects without CMBs ($n=1335$); with D/I CMBs limited to the basal ganglia (BG) (BG group, $n=33$), thalamus (thalamus group, $n=14$), infratentorial area (infratentorial group, $n=10$) were included in analyses. Subjects with strictly lobar CMBs ($n=43$) were excluded, but subjects in the BG, thalamus and infratentorial groups could also have lobar CMBs. The MMSE was administered to determine global cognitive function; scores <27 or >1.5 SDs below the age-education-related mean were regarded as impaired.

Results: In the multivariable logistic regression analyses, hypertension and severe white matter hyperintensities were associated with the BG group and the thalamus group. In multivariable logistic regression analysis of the association between D/I CMBs classification and impaired MMSE score, only the BG group consistently displayed associations with both MMSE score <27 (OR, 5.96; 95%CI, 2.08-17.09) and MMSE score >1.5 SDs below the age-education-related mean (OR, 3.34; 95%CI, 1.24-8.99). In the BG group, adjusted mean scores of total MMSE and "attention and calculation" were lower compared with subjects without CMBs.

Conclusions: In our study of D/I CMBs, only BG CMBs have strong association with global cognitive function. This association was independent of CMBs in other location.

O-37-2

Analysis of Skin Biopsy Samples from patients with NIID

神戸大学大学院医学研究科神経内科学
 ○古和久朋, 関口兼司, 上田健博, 鷺田和夫, 佐竹 渉, 久我 敦, 菊田典生, 戸田達史

OBJECTIVE: Neuronal intranuclear inclusion disease (NIID) is a rare neurodegenerative disorder whose presenting features are typically widespread to multisystem. Confirmation of intranuclear inclusions from skin biopsy samples makes it easier for the diagnosis of NIID, however, its pathomechanism is still unknown. The aim of this study is to obtain suggestion on the pathomechanism of NIID from skin biopsy samples.

METHODS: We examined skin biopsy samples from six cases (two males and four females) of NIID whose MR images showed symmetrical hyperintensities in subcortical white matter on FLAIR with lateral boundary showing high intensity on diffusion weighted images. We examined additional four samples from normal control cases (NC). We evaluated frequency of intranuclear inclusions, size of nuclear and morphometric features.

RESULTS: 19.4% of adipocyte nuclei in NIID had intranuclear inclusions, which never existed in NC. Adipocyte nuclei in NIID had significantly higher frequency of intranuclear vacuoles compared to NC samples (21.5 vs 5.7%). The average cross-sectional area of NIID adipocyte nuclei was larger in those with inclusions compared to those without inclusions (65.4 vs 32.8 μm^2), the latter of which was similar to that of NC.

CONCLUSIONS: The nuclear size of adipocyte harboring intranuclear inclusions is larger compared to that without inclusions. Vacuoles in nucleus are significantly more frequent in NIID than in NC. These observations suggest that intranuclear inclusions could cause nuclear size increasing with vacuolation and lead to nuclear dysfunctions.

O-37-3

神経核内封入体病の生前診断における尿細胞診の有用性

京都大学病院
 ○井上 穰, 齊田浩二, 山下博史, 辰己新水, 澤本伸克, 池田昭夫, 高橋良輔

【目的】 神経核内封入体病の生前診断は頭部MRI画像所見と皮膚生検での核内封入体の病理所見にてなされる。今回、より侵襲性の低い尿細胞診での核内封入体の検索と診断への有用性を検討する。

【方法】 当院で経験した神経核内封入体病の患者の尿細胞を採取し、核内封入体の検索を行った。症例は60代女性。6年前、右手の静止時振戦が出現した。4年前、認知機能障害、歩行障害、起立性低血圧、夜間失禁、頭部振戦が出現した。1年前から、認知機能障害のさらなる進行 (MMSE18点) を認め当院に精査入院した。頭部MRIにてDWIで前頭葉優位に両側側頭葉の皮質直下の高信号を認めた。また、皮膚生検を施行し汗腺細胞、脂肪細胞、線維芽細胞にユビキチン抗体、p62抗体陽性の核内封入体を認め、神経核内封入体病と診断した。その後、患者の尿細胞に対して、p62抗体を用いて免疫染色を施行した。

【結果】 尿中の遊離細胞にてp62抗体陽性の核内封入体を認めた。

【結論】 神経核内封入体病の生前診断において、尿細胞診がより非侵襲的な診断根拠になりうる可能性がある。

O-37-4

DLB診断におけるDAT-SPECTとMIBG心筋シンチグラフィ併用の有用性

東京医科大学病院 高齢診療科

○清水聡一郎, 平尾健太郎, 深澤雷太, 廣瀬大輔, 馬原孝彦, 櫻井博文, 羽生春夫

【目的】 DAT-SPECTを用いて、ADとDLBの鑑別に有用であるかを検討した。更にMIBG心筋シンチと併用する事での有用性について検討した。

【方法】 当科物忘れ外来受診中のAD患者24例とDLB患者57例 (probable:39例, possible:18例)を対象とした。画像検査におけるDLBとADの鑑別には、以下の指標を使用した。DAT-SPECTは、Specific Binding Ratio (SBR)の左右平均値を使用した。MIBG心筋シンチは、delay imageのH/M比を使用した。DAT-SPECTとMIBG両方を使用した鑑別として、DAT×MIBG index (SBR×H/M比(delay))を設定した。

【結果】 各検査の感度、特異度はMIBG心筋シンチ:78.9%, 87.5%, DAT:91.2%, 83.3%, DAT×MIBG: 89.5%, 95.8%であった。ROC解析におけるAUCは、MIBG心筋シンチ: 0.88, DAT: 0.91, DAT×MIBG: 0.98であった。DLBの中では、DAT低下MIBG低下群が39例(68%), DAT低下MIBG正常群が13例(23%), DAT正常MIBG低下群5例(9%)であった。DAT低下MIBG低下群において、他の2群と比較し、有意にprobable症例が多かった($p<0.05$)。DAT低下群では有意にパーキンソンズが多く($p<0.01$)、MIBG低下群では有意にレム睡眠行動異常が多かった($p<0.05$)。

【考察】 DAT-SPECTとMIBG心筋シンチの併用はDLBとADの鑑別に有用である可能性が示唆された。

O-38-1

The importance of clinical features in numb chin/cheek syndrome

Kameda Medical Center, Department of Neurology
○Hajime Yano, Kentaro Tokumoto, Etsuko Fujisawa, Yuki Yamamoto,
Kazue Tajima, Fumiaki Katada, Susumu Sato, Hidehiro Shibayama,
Toshio Fukutake

Introduction: Focal numbness in the face is a rare neurological condition which origins in the absence of trauma. However, physicians are needed to be aware of the relationship between malignancies and paresthesia or complete loss of sensation in the trigeminal nerve territory, more specifically the mandibular and maxillary branch territory. They are known as numb chin syndrome and numb cheek syndrome.

Patients and Methods: We report eight cases of numb chin syndrome and three cases of numb cheek syndrome who presented our hospital between February 2003 and November 2013. We studied their age, gender, onset of numbness, associated neurological deficits, underlying causes (final diagnosis), and prognosis.

Case presentation: The patient was a 77-year-old women who presented with numbness of her right cheek for 7 months. Her laboratory tests, head MRI, whole body CT scan showed no remarkable findings. However, FDG-PET/CT detected abnormal accumulation in the left breast. Tissue biopsy revealed breast cancer. She was performed operation and radiotherapy. Fortunately, she discharged with fully recovered.

Conclusion: We described cases of numb chin syndrome and numb cheek syndrome. We would like to highlight these rare and unusual conditions, because we should consider them as differential diagnoses for early intervention of malignancies and improve the prognosis.

O-38-2

The Axonal Property in Prediabetes Patients

¹Department of Neurology, Wan Fang Hospital, Taipei Medical University,
²Department of Neurology, School of Medicine, Taipei Medical University
○Yi-chen Lin¹, Jia-ying Sung^{1,2}

Purpose

Whether or not the axon excitability changes in prediabetic patients.

Method

Ten patients diagnosed as prediabetes at least for 2 years were enrolled to receive the nerve excitability test. Prediabetes is defined by American diabetes association (ADA) as one of the three following criterion: HbA1C 5.7% to 6.4%, or fasting glucose 100mg/dL to 125mg/dL, or 2 hour oral glucose tolerance test 140 to 199mg/dL. Age-matched healthy subjects were also received nerve excitability test. Subjects with radiculopathy, myelopathy, entrapment neuropathy such as carpal tunnel syndrome, and polyneuropathy were excluded.

Result

Among all parameters in nerve excitability test, superexcitability and strength-duration time constant (SDTC) showed significant difference ($p < 0.05$) to the Healthy control (HC). These findings are similar to those diabetic patients with normal nerve conduction study (NCS) cohort that has been reported before.

Conclusion

The results suggest that nodal and paranodal ion permeability was affected in the early stage of prediabetic patients. These results can hint us to evaluate the early treatment or protective treatment for the diabetic neuropathy.

O-38-3

Elucidation of the cervical sudomotor pathway based on hemifacial dyshidrosis

Department of Physiology, Aichi Medical University School of Medicine
○Yoko Inukai, Satoshi Iwase, Naoki Nishimura, Yuuki Shimizu,
Maki Sato, Chisato Onizuka, Junichi Sugeno, Motohiko Sato

Objective: The present study was performed to elucidate the cervical intramedullary sudomotor pathway. **Patients and Methods:** We analyzed 14 patients aged 37-74 years with hemifacial hyperhidrosis compensatory to the anhidrotic area caused by cervical disc hernia. A qualitative sweat test (Minor's method) and infrared thermography were conducted to evaluate the lesion in an artificial climate chamber at 40°C and 50% relative humidity. Neurological examination and magnetic resonance imaging (MRI) were also performed. **Results:** Hemilateral and segmental hyperhidrotic distribution patterns were specified. MRI showed disc protrusion near the midline (median type) in the hemilateral sweat pattern and approximately 3 mm lateral to the midline (paramedian type) in the segmental sweat pattern with no intramedullary lesion. In 80% of the latter cases, the disc protrusion was ipsilateral and corresponded to the segment of anhidrosis. **Discussion:** In patients with the median type, the protruded disc may compress the central artery and cause insufficient peripheral perfusion of the sudomotor pathway around the anterior horn, resulting in ipsilateral anhidrosis without motor or sensory disorders. In patients with the paramedian pattern, the disc may compress the sympathetic premotor neuron in the dorsolateral funiculus and spare the upper segments synapsing the spinal segmental autonomic interneurons and propriospinal neurons projecting to the intermediolateral nucleus. **Conclusion:** Analysis of hemifacial hyperhidrosis could help to clarify the cervical intramedullary sudomotor pathway.

O-38-4

Modeling Charcot-Marie-Tooth disease using patient iPSCs

¹Center for iPS Cells for Research and Application (CiRA), Kyoto University,
²Department of Neurology, Kyoto Prefectural University of Medicine, ³JST CREST, ⁴North Medical Center, Kyoto Prefectural University of Medicine
○Ryo Ohara^{1,2}, Fukiko Morii^{1,2}, Naohiro Egawa^{1,3}, Keisuke Okita¹,
Toshiki Mizuno², Masanori Nakagawa⁴, Shinya Yamanaka¹,
Haruhisa Inoue^{1,3}

Purpose:

Charcot-Marie-Tooth Disease (CMT) is the most common inherited neuropathy. There has been no therapeutic drug for CMT. CMT is classified as axonal and demyelinating types. CMT2A2 is the most common form of the axonal type of CMT, which is caused by mutation in a gene encoding a mitochondrial fusion protein, mitofusin2 (MFN2). Our purpose was to model CMT using induced pluripotent stem cells (iPSCs) from CMT2A2 patients for pathology elucidation and drug development.

Methods:

We generated iPSCs from peripheral blood mononuclear cells from two healthy individuals and CMT2A2 patients. Spinal motor neurons were generated from iPSCs derived from CMT2A2 patients by serum-free floating culture of embryoid body-like aggregates with quick reaggregation (SFEBq) method. Then, we analyzed the cellular phenotypes of motor neurons.

Results:

MFN2 mutation was preserved in CMT2A2 patient iPSCs. These iPSCs showed pluripotency by staining of Nanog and SSEA-4, and *in vitro* three germ layers assay. Immunocytochemical analysis with MAF2 (neuron marker) and SMI-32 (motor neuron marker) revealed no differences in differentiation propensity between control and CMT2A2 iPSCs.

Conclusion:

We generated CMT motor neurons using CMT2A2 patient iPSCs. This model may be useful for pathology elucidation and drug development.

O-39-1

Microglial activation by multiple inductions of cortical spreading depression

慶應義塾大学医学部神経内科

○滝沢 翼, 柴田 護, 萱間洋平, 清水利彦, 鳥海春樹, 海老根妙子,
黄 杏里, 鈴木則宏

Background and Aim

Cortical spreading depression (CSD) is a slow propagating wave in the cerebral cortex that spreads at 2 to 5 mm per minute. CSD is likely to be the biological substrate of migraine aura. Further, multiple CSD occurrences are observed in patients with subarachnoid hemorrhage, malignant stroke, and possibly hemiplegic migraine. Cortical microglia is involved in immune surveillance, and microglial activation leads to brain inflammation. Here, we examined the effect of multiple CSD inductions on the density and morphology of cortical microglia.

Methods

CSD was induced five times by applying 1 M KCl to the cerebral cortex in male C57BL/6 mice. The induction of CSD was monitored by recording DC potentials at an electrode close to the CSD induction site. Cortical sections were immunostained for the microglia-specific marker, Iba1. Sham-operated mice were also investigated (n=13 in total). The somal area of Iba1-positive cells was measured using an imaging software. Iba1-positive cell with somal area larger than 70 μm^2 was considered as enlarged microglia.

Results

There was no significant change in the density of microglia after multiple CSD inductions. Meanwhile, the number of enlarged microglia significantly increased at 24 hours after CSD ($p < 0.05$ vs sham). Such hypertrophic changes were not recognized at 30 minutes and 3 hours after CSD.

Conclusion

Multiple CSD inductions cause activation of resident microglia, which may lead to the development of brain inflammation.

O-39-2

当院におけるRCVS10例のSPECT所見に関する検討

トヨタ記念病院 神経内科

○小倉 礼, 岩田麻衣, 守吉秀行, 中井紀嘉, 西田 卓, 伊藤泰広,
安田武司

【目的】可逆性脳血管収縮症候群(RCVS)は、主に雷鳴頭痛で発症し脳血管所見上可逆性の脳血管収縮をきたす症候群である。予後は良好とされてきたが、脳血管障害の合併が少なくないことや機能的転帰が必ずしも良好でないことが指摘され、"可逆性"と言い切れない点が問題とされている。今回、RCVS患者に対し脳血流シンチグラフィ(SPECT)を用い検討した。**【対象と方法】**2011~2014年に当院でRCVSと診断した連続18症例(男性2例、女性16例)のうち、SPECTを実施した10例(男性2例、女性8例)を対象とし、初発症状、脳血管障害合併の有無、臨床経過、脳血管所見、SPECTを継続的に、また3ヶ月後のmodified Rankin Scale (mRS)を評価した。**【結果】**平均年齢は44.3(31-59)歳、全例とも雷鳴頭痛で発症し、うち5例は頭痛の既往歴(片頭痛3例、緊張型頭痛2例)を有していた。RCVS発症の誘因として、入浴(4例)、排泄(3例)、水泳(1例)、炊事(1例)が挙げられた(重複あり)3例は産後月経再来前の産褥期での発症であった。4例で脳血管障害を合併した(皮質性クモ膜下出血2例、脳梗塞2例)。3DCTA、MRA、脳血管造影等で全例において、血管収縮像が確認された。3ヶ月以内に血管所見が完全に回復したのは5例のみであった。初回のSPECTは全例で血流低下を認め(4SD:3例、5SD:5例、6SD:2例)、血流低下部位は血管収縮部位より広範であった。再検査で追跡できた7例のうち、正常化したのは1例で、一部改善を認めたが6例で血流低下所見が遷延した。3ヶ月後のmRSは0:8例、1:2はそれぞれ1例であった。**【結論】**RCVSは、SPECTで遷延性の血流低下所見を認める例が多く、必ずしも可逆性とは言えない。

O-39-3

レム睡眠行動異常症におけるDATスキャンによるドパミン作動神経機能の評価

¹獨協医科大学越谷病院 神経内科, ²獨協医科大学内科学 (神経), ³獨協医科大学看護学部看護医科学 (病態治療)
○宮本智之¹, 鈴木圭輔², 宮本雅之³

【目的】パーキンソン病 (PD) あるいはレビー小体型認知症 (DLB)では、その疾患に前駆あるいは合併するレム睡眠行動異常症 (RBD) が高率に存在する。ドパミン作動神経の評価にDATスキャンが有用であると報告されている。本研究ではPD 30例, DLB 4例, RBD 26例を対象にDATスキャンによる線条体集積の状態について比較検討した。

【方法】当科通院中のPD 30例 (70.7±10.9歳), DLB 5例 (74.6±5.3歳), RBD 26例 (69.7±4.6歳) を対象にDATスキャンを施行した結果を調査した。運動機能はUPDRS-III, 認知機能の評価にはMMSEを用いた。さらに嗅覚同定検査 (OE) を施行した症例では線条体集積の程度との相関を調べた。

【結果】視覚的な観察で線条体の集積低下の分布が、PDでは片側の線条体尾側から、DLBでは線条体全体が低下し、RBDで低下した症例ではPDとDLBの両パターンがみられた。その定量評価の指標として用いたspecific binding ratio (SBR) はPD 1.98±0.79, DLB 1.20±0.68, RBD 3.00±0.90であり、PDとDLBではRBDと比べ有意に集積低下を認めた。RBDにおいてSBRは年齢と負の相関を示し、OEとの間には相関を示さなかった。

【結論】RBDでは嗅覚同定検査よりもドパミン作動神経の評価によって、神経変性疾患への進展方向性が予測できる可能性が示唆される。

O-39-4

片頭痛の慢性化と大脳基底核の鉄沈着

¹富永病院 神経内科, ²富永病院 放射線科
○菊井祥二¹, 宮原淳一¹, 柏谷嘉宏¹, 縄田昌浩², 竹島多賀夫¹

【背景と目的】近年、慢性片頭痛が注目されており、国際頭痛分類第3版β版(ICHD-3β)では、片頭痛の合併症から、一つのサブタイプとして再分類された。中脳水道周囲灰白質をはじめとした下行性疼痛制御系である深部大脳核の機能異常をMRIで鉄沈着を指標として解析する試みが注目されており、片頭痛慢性化における脳機能変化を明らかにするため、反復性片頭痛(EM)、慢性片頭痛(CM)での大脳基底核の鉄沈着を検討した。

【対象】当院通院中でICHD-3βで診断されたEM(38名, 45.3±7.2歳), CM(43名, 46.1±7.9歳, 22例で薬物乱用頭痛:MOHを含む)で全例、女性。対照群として反復性緊張型頭痛(ETH, 22名, 48.7±8.9歳, 女性)を検討した。

【方法】同意取得後、1.5T-MRI(GE healthcare)により、Proton density画像とT2強調画像を全脳で3mmスライスで撮像。ワークステーション上で、神経放射線科専門医がブラインド下で被殻、被殻後部、淡蒼球、尾状核、黒質網状層、黒質緻密層、赤核でROIを設定し、PDとT2の信号値を測定することで、鉄沈着を反映するT2値を計算。

【結果】EM群, CM群, ETH群の3群間ではT2値には統計学的な有意差はみられなかった。45歳以下の片頭痛患者の左黒質緻密層のT2値はCM群(113.4±8.8)でEM群(120.2±7.9)に比して有意に低値であった (P=0.02)。CM群では、45歳以下において、左黒質緻密層のT2値(113.4±8.8 VS 119.1±11.0)は低値の傾向があり (P=0.07)、左赤核(111.7±6.6 VS 117.0±8.0)で有意に低値であった (P=0.03)。CM with MOH群では、CM without MOH群と比較して、T2値は右被殻(106.4±4.4 VS 103.4±4.5)で有意に低値 (P=0.04)、左被殻(105.6±5.4 VS 102.9±4.0)で低値の傾向 (P=0.07) であった。

【結論】若年のCMおよびMOHの大脳基底核において、鉄沈着の亢進がみられ、病態との関連の可能性が示唆された。

口演

5月23日（土）

O-40-1

免疫沈降アッセイ系による抗synapsin 1a抗体の検討

杏林大学 医学部 神経内科
○千葉厚郎, 内堀 歩

【目的】IgG抗synapsin 1a抗体の測定系の確立と、多数例での検討。【方法】ラット synapsin 1a組換蛋白を昆虫細胞発現系で発現。その末端に殆ど付加アミノ酸の無い完全長の蛋白を精製し、それを抗原として患者血清による免疫沈降法での抗体測定を行った。抗原液と患者血清を混合・反応後、反応液中より血清IgGをProtein G Sepharoseで回収、IgGと結合した抗原蛋白を、synapsin 1aのC末端側を認識する抗体を用いてWesternブロットにより検出した。ブロット上のバンド強度から抗体価を求めた。【結果】一次進行型多発性硬化症(PPMS, n=4)、再発寛解型多発性硬化症(RRMS, n=8)、視神経脊髄炎(NMO, n=8)、健常対照(n=8)を用いて、測定系の再現性に関して検討した。最も強い反応を示したPPMS症例の血清を標準血清として、その標準血清での反応との反応強度の比を各対象の抗体価とした。3回の計測での各測定間でのデータは良好な相関を示した。PPMS以外の対象について、更に合計の検計数をRRMS(n=17)、NMO(n=13)、非ヘルペス性辺縁系脳炎(n=3)、健常対照(n=15)まで増やして検討しているが、健常対照での抗体価の平均+2SD、+2.5SD、+3SDのいずれのレベルをcut-offに設定した場合においても、それを越える抗体価を示したのは、PPMS群の2例のみであった。この内の1例に関しては、ステロイドパルス療法前後の比較で抗体価の低下を認めた。【結論】異なるアッセイ間でも結果の比較が可能な、IgG抗synapsin 1a抗体の測定系を作製した。現時点での検討では、本抗体価の有意な上昇は臨床的にPPMSと診断された症例の一部に認めるのみであった。今後更に対象疾患・対象数を増やし、陽性例の臨床像の検討を要するが、本抗体は臨床的にPPMSと診断される症例群に関して、更に診断細分化のためのバイオマーカーとなる可能性がある。

O-40-2

抗NAE抗体陽性辺縁系脳炎型橋本脳症19例の臨床的特徴

¹福井大学病院 神経内科、²鹿児島大学大学院医歯学総合研究科神経内科・老年医学、³金沢医科大学神経内科、⁴福井県立大学看護福祉学部
○岸谷 融¹, 松永晶子¹, 井川正道¹, 林 浩嗣¹, 山村 修¹, 濱野忠則¹, 渡邊 修², 田中恵子³, 米田 誠⁴

【目的】橋本脳症は様々な臨床病型を呈するが、非ヘルペス性辺縁系脳炎の鑑別においても重要な位置を占めている。辺縁系脳炎型橋本脳症の臨床免疫学的特徴を明らかにする。【方法】①対象は、当施設に抗N末端 α -enolase (NAE) 抗体の解析依頼があった中より、精神・神経症状を有し、抗甲状腺抗体陽性、免疫療法が有効であり、橋本脳症と診断され、頭部MRI上、辺縁系に病変がある多施設症例19例とした(自験例3例、男:女=6:13、中央値年齢62歳)。明らかな腫瘍を認めたものは除外した。抗NAE抗体の検出は、組換えNAE蛋白を用い免疫ブロット法を行った。抗NMDA受容体抗体、抗VGKC複合体抗体の測定も行った。発症様式、臨床徴候、検査所見、免疫療法の反応性等を後方視的に評価した。②ラット海馬スライスを用いて患者血清との反応性を免疫組織染色で評価した。【結果】①急性発症例(2週間未満)が9例、亜急性発症例(2週間以上)が10例であった。意識障害は63%に認め、急性発症例では全例に認めた。痙攣発作、精神症状は52%に認め、痙攣発作は、急性発症例78%、亜急性発症例30%、精神症状は急性発症例56%、亜急性発症例70%であった。記憶障害は63%に認め、亜急性発症例では90%に認めた。脳液検査では施行された16例のうち81%で徐液化を認めた。抗VGKC複合体抗体陽性例を5例に認めたが、抗NMDA受容体抗体はいずれも陰性であった。自然軽快を1例認めたが、その他はいずれも免疫療法が奏効した。②患者血清は、海馬神経細胞の細胞質と反応を示し、抗 α -enolase抗体の反応部位と一部一致した。【結論】抗NAE抗体陽性辺縁系脳炎型橋本脳症は、急性発症例と亜急性発症例に症状の差異がみられ、特に亜急性例は精神症状や記憶障害を主体とした。免疫療法は発症様式に関わらず奏効するため、診断した段階で治療を開始することが重要である。更に患者血清は海馬神経細胞に反応性を示すことより、抗体が病態に関与する可能性が示唆された。

O-40-3

抗NMDAR抗体の受容体結合特性と臨床的特徴についての検討

¹金沢医科大学 総合医学研究所、²金沢医科大学 神経内科学、³秋田大学 精神科
○田中恵子^{1,2}, 筒井 幸³, 松井 真²

【目的】抗NMDA受容体抗体(NMDAR-Ab)は、NR1・NR2の4量体よりなる細胞膜受容体に対する抗体である。抗体結合部位はNR1とされNR1単独発現細胞での検出法が多用されるが、生体内ではNR1単独でNMDARは形成されない。我々はNR1・NR2共発現による受容体抗原での検出系で、患者抗体の結合特性を検討した。【方法】NR1・NR2共発現HEK293細胞(NR1+NR2細胞)およびNR1単独発現細胞(NR1細胞)を使用し、cell-based assayにてそれぞれに特徴的な染色パターンを確認した後、NR1+NR2細胞系でNMDAR-Abを検出した。抗体陽性連続46例で、NR1+NR2型またはNR1型を呈する細胞が80%以上のものをNR1+NR2型、NR1型と分類し、各群の臨床的特徴を比較した。【結果】各群の染色パターンは、NR1+NR2型、NR1型それぞれで31/46(67.4%)、15/46 (32.6%)であった。症候上は、NR1+NR2型/NR1型各群で、精神症状 (86/75%)、意識障害 (86/88%)、痙攣(64/50%)、不随意運動 (64/50%)、呼吸不全 (36/25%)、自律神経症状 (38/38%)、頭部MRI異常 (29/38%)、脳液異常 (60/57%)、髄液異常 (71/63%)、奇形腫合併 (57/38%)であった。【結論】我々は生体内の抗原存在様式に近いNR1+NR2共発現細胞を抗原としたNMDAR-Abの検出系を用いて染色パターン毎の臨床的特徴を検討した。その結果、NR1+NR2型を認めた例で、抗NMDAR脳炎の特徴的症候がより多数認められ、奇形腫の合併は有意に高頻度であった。いずれの検出系でも、定性的な抗体陽性率は同等ながら、臨床像には抗体結合部位の差が関与する可能性が考えられた。

O-40-4

脳アミロイドアンギオパチー関連炎症および高齢者における抗A β 40抗体の特異性の検討

¹岐阜大学 神経内科・老年学分野、²岐阜大学 病態情報解析医学分野
○木村暁夫¹, 竹村正男², 吉倉延亮¹, 竹腰 顕¹, 安西将大¹, 瀬川 一¹, 原田斉子¹, 香村彰宏¹, 林 祐一¹, 犬塚 貴¹

【目的】脳アミロイドアンギオパチー関連炎症(Cerebral amyloid angiopathy related inflammation: CAA-I)および高齢者における抗A β 40抗体の臨床的意義を明らかにする。【方法】CAA-Iのproposed diagnostic criteria (Chung KK, et al. JNNP, 2011)でProbableないしDefinite CAA-I患者4名および非CAA-I高齢者38名(AD 19名, MCI 13名, その他認知症・非認知症6名)の血清・髄液中の抗A β 40抗体価をELISA法にて測定し、CAA-Iと非CAA-I高齢者で抗体価を比較検討した。さらに非CAA-I高齢者内で、Boston criteria (Knudsen KA, et al. Neurology, 2011)のProbableに該当するCAAを合併した群 (n=5)と合併しなかった群 (n=33)で抗体価を比較検討した。また抗体価と臨床データ(髄液所見(細胞数、蛋白量、A β 42, P-Tau)・脳MRI所見 (Fazekas rating scaleのPVHおよびDSWMHスコア、ラクナ梗塞の有無)・認知機能スケール (MMSE)の関連性を検討した。【結果】1)CAA-Iでは、非CAA-I高齢者と比較し、髄液抗A β 40抗体価の有意な上昇をみとめた ($P<0.003$)。2)非CAA-I高齢者内での検討では、血清抗A β 40抗体価は、PVHスコア ($P<0.04$)およびDSWMHスコア ($P<0.02$)と有意な相関関係を認めた。3)非CAA-I高齢者の中で、髄液抗A β 40抗体価は、髄液蛋白量と有意な相関関係を認めた ($P<0.03$)。一方CAA合併群と非合併群の間で抗体価に有意差はみられなかった。【結論】1)CAA-I患者では、従来の報告と同様、髄液抗A β 40抗体価の有意な上昇がみられた。髄液抗A β 40抗体の測定は、現在確定診断のために脳生検が必要な同疾患の新たな診断マーカーとなりうる可能性がある。2)非CAA-I高齢者において、血清抗A β 40抗体価と大脳白質病変(特にDSWMH)の間に有意な相関関係がみられた。大脳白質障害の背景に血清抗A β 40抗体が関連する病態機序の存在が示唆された。しかし、少数例での検討であり、今後はさらに症例数を増やした検討が必要と考える。

O-41-1

レヴィ小体型型認知症における排尿障害の検討

東邦大学医療センター佐倉病院
○館野冬樹, 岩川幹弘, 相羽洋介, 岸 雅彦, 榊原隆次, 尾形 剛

(目的)レヴィ小体型型認知症(DLB)は過活動性膀胱を来す疾患として知られている。今回我々は、DLBの排尿障害について、ウロダイナミクスを施行し検討した。(対象と方法)対象は2007年3月～2011年12月の期間、当院ウロダイナミクス検査室を受診した37名(男性28名、女性9名、平均年齢76.2歳)である。(結果)日中頻尿、夜間頻尿、週1回以上の尿失禁の出現率は42%、91%、71%と高頻度にみられた。排尿筋過活動(DO)の出現率は88.9%と高く、平均初発尿意量は94.7 ml (正常100-300 ml)、平均膀胱容量は172.8 ml (正常200-600 ml)と低下していた。括約筋の神経原性変化が検査を施行した者のうち47.7%と高頻度にみられた。(考察)以上の結果を、我々が以前検討した典型的パーキンソン病(PD)と比較すると、DLBでは排尿障害が高頻度にみられ、その程度は、DO・最大尿意量の点から、高度といえる。責任病巣として、大脳基底核と前頭葉皮質の病変が考えられた。一方DLBでは、PDと異なり、括約筋の神経原性変化が高頻度に認められた。これはDLBでOnuf核が障害されていることを示唆するものと思われる。DLBで機能性尿失禁のみならず神経因性膀胱が高頻度に認められたことは、高齢認知症患者のケアにあまり留意すべきと思われた。

O-41-2

アルツハイマー病マウスにおける記憶機能と末梢インスリン代謝の解析

¹九州大学大学院医学研究院 神経内科学、²国立病院機構大牟田病院 臨床研究部
○柳原由記¹, 大八木保政², 今村友裕¹, 雑賀 徹¹, 中村憲道¹, 飯沼今日子¹, 吉良潤一¹

【目的】糖尿病(DM)はアルツハイマー病(AD)の重要なリスクであり、インスリン代謝異常はADの分子機序に深くかかわる。高齢ADマウスにおける記憶機能と末梢インスリン抵抗性・分泌の相関を検討する。【方法】3xTg-ADマウスは3つの家族性AD関連変異(*APP*^{SWE}, *PS1*^{M46V}, *TAU*^{P301L})遺伝子を有し、4ヶ月齢より記憶障害を呈する。中等度～高度AD相当の16ヶ月齢3xTg-ADマウス19匹において、絶食7時間後の血糖・インスリン測定後、ノボリンR 0.5単位/kgを腹腔内注射し、30、60、90分後に血糖を測定した。インスリン分泌評価は、ヒトで使われるHOMA-b(空腹時インスリン×360/[空腹時血糖(FBS)-63])を便宜的に用いた。また、モリス水迷路(MWM)でゴール台場所記憶完了24時間後にゴール台なしで60秒間遊泳を行い、ゴール場所1/4区画遊泳率、到達時および交差回数を記憶機能の指標とした。二群間比較はWilcoxon t-検定、相関はピアソンで解析した。【結果】MWM各指標の成績上位群(n=10)と下位群(n=9)に分けたところ、インスリン負荷試験の反応性に差はなかったが、FBSは下位群で上昇し($P<0.05$)、インスリンおよびHOMA-bは下位群で低かった(有意差なし)。また、交差回数とFBSは負の相関を示し($R^2=0.30781$, $P=0.0137$)、HOMA-b低下と記憶力低下に相関傾向を認めた(有意差なし)。【結論】最近、高脂肪食飼育3xTg-ADマウスにおいて隣インスリン分泌低下と脳AD病理促進の関連が報告されており、我々の結果はそれを支持している。一方、軽度AD患者では末梢インスリン抵抗性上昇と認知機能低下が相関している(大八木ら、本学会、2015年)。現在、6ヶ月齢3xTg-ADやDM合併3xTg-ADマウスの解析を行っている。

O-41-3

非糖尿病アルツハイマー病患者における認知機能と末梢インスリン代謝の解析

¹九州大学病院 医学研究院 神経内科学, ²国立病院機構 大牟田病院 臨床研究部, ³九州大学病院福岡市認知症疾患医療センター
○大八木保政^{1,2}, 柳原由記¹, 中村憲道¹, 川村有希子³, 吉良潤一¹

【目的】糖尿病(DM)はアルツハイマー病(AD)の重要な発症リスクであるが、DMではないAD患者の認知機能におけるインスリン糖代謝の影響はあきらかではない。非DM AD患者の認知機能と末梢インスリン抵抗性・分泌との関連を検討する。【方法】当院受診のAD患者85名のうち、空腹時血糖(FBS) 125mg/dl以下、HbA1c (NGSP) 6.4以下の72名(男20名、女52名、平均年齢73.34±9.38歳)を対象とした。HbA1c、FBS、空腹時インスリン値(IRI)、HOMA-IR(末梢インスリン抵抗性: IRI×FBS÷405)、HOMA-β(末梢インスリン分泌: IRI×360÷[FBS-63])とMMSE、HDS-R、レーヴン色彩マトリックス(RCPM: 36点満点・cut-off 24点)の関連をピアソン解析した。【結果】対象72名は、CDR=0.5 (12名)、1 (41名)、2 (7名)、3 (4名)、未評価(8名)で、prodromal~mild ADが多かった。HbA1c、FBS、HOMA-βは、MMSE、HDS-R、RCPMのスコアのいずれとも相関はなかった。一方、IRIおよびHOMA-IRは認知機能スコアと有意に逆相関していた(IRI vs. MMSE, $p=0.0389$, $R^2=0.13896$; HOMA-IR vs. MMSE, $p=0.0231$, $R^2=0.165552$; HOMA-IR vs. RCPM, $p=0.0393$, $R^2=0.153379$)。【結論】最近、久山町研究などで、インスリン抵抗性はAD発症の重要因子と報告されている。一方、高齢ADマウスではインスリン分泌低下が記憶障害と相関している(柳原ら、本学会、2015年)。今回、初期~中期ADの認知症進行にインスリン抵抗性が深く関わっている可能性が示唆された。

O-41-4

脳卒中後認知障害の急性期・亜急性期の検出にはMoCAがMMSEよりも優れる

¹国立循環器病研究センター病院 脳神経内科, ²京都大学大学院 医学研究科 臨床神経学, ³国立循環器病研究センター研究所 再生医療部
○高橋由佳子^{1,2}, 山本由美³, 木下康正¹, 齊藤 聡^{2,3}, 猪原匡史^{1,3}, 長束一行¹

【目的】モントリオール認知評価法(MoCA)は、ミニメンタルステート検査(MMSE)と比較して、視空間認知障害や実行機能障害の検出感度が高く、脳血管障害後の認知機能評価に対して、その有用性が報告されている。今回、急性期・亜急性期の脳卒中患者におけるMoCAの有用性を検討した。

【方法】意識障害を伴わない、急性期・亜急性期の脳卒中患者68名(平均71.6歳)を対象として、MMSE検査と日本語版MoCA(MoCA-J)を用い認知機能評価を行った。MMSE<27点、MoCA-J<26点を認知機能障害の指標とした。

【結果】MMSEとMoCA-Jスコアは高い相関を示し($r=0.78$, $p<0.001$)、心原性(平均75.3歳, $r=0.85$, $p<0.001$)・アテローム血栓性(平均76.9歳, $r=0.68$, $p=0.001$)・ラクナ(平均71.2歳, $r=0.96$, $p<0.001$)のいずれの群においても高い相関を示した。MMSEスコアはその分布が高得点側へ偏倚していた(15-30点、中央値27点)、MoCA-Jスコアは比較的均等に分布していた(5-29点、中央値24点)。MoCA-Jで認知機能障害と診断されたのは68例中39例(57.4%)で、このうち15例(38.5%)はMMSEでは診断不能であった。一方、MMSEで認知機能障害と診断されたのは68例中27例(39.7%)だった。変動係数が0.4以上だったのは、MoCAでは7項目中、言語、遅延再生、抽象概念の3項目で、MMSEでは10項目中、遅延再生の1項目のみであり、MoCA-Jの高い弁別性を示した。また、MMSEの単語の逆唱課題も施行したところ、遅延再生よりもさらに高い変動係数を示した。

【結論】MoCA-JはMMSEよりも脳卒中発症後、比較的早期からの認知機能障害の検出に優れる。また、MMSE下位項目の中では、単語の逆唱は連続減算課題よりその弁別能が高い。

O-42-1

合成GM1dimerに対する抗GM1抗体の反応性の解析:Guillain-Barré syndromeにおける検討

¹防衛医科大学校内科3神経・抗加齢血管内科, ²近畿大学医学部神経内科, ³Department of Medical Chemistry, Biochemistry and Biotechnology, University of Milan

○中川慶一¹, 桑原 基², 楠 進², 尾上祐行¹, 池脇克則¹, Maria Grazia Ciampa³, Laura Mauri³, Sandro Sonnino³, 海田賢一¹

【目的】Guillain-Barré syndrome (GBS)において抗GM1抗体の天然GM1 (n-GM1) と合成GM1dimer (d-GM1) に対する反応性の違いを解析し、臨床症状との関連を検討する。

【方法】2014年4月~2014年9月の間に当院に抗糖脂質抗体測定依頼のあったGBS症例のうち31名の抗GM1抗体陽性血清を対象とした。各症例に対し抗原として牛脳から精製した天然GM1と、合成GM1 dimer (1つのセラミドに2つのGM1糖鎖が結合)を用いELISA法によりIgG抗体を測定した。GM1 dimerに対する抗体活性と天然GM1に対する抗体活性の差(d-GM1抗体補正OD値 - n-GM1抗体補正OD値) ≥ 0.1をd-GM1群 (0.1未満をn-GM1群)と定義した。収集したアンケートを元に臨床情報を後方視的に解析し、2群間で比較した。

【結果】d-GM1群は14名(男性4名)、n-GM1群は17名(男性13名)、d-GM1に対する抗体活性の補正OD値(平均±SD)はd-GM1群0.78±0.24、n-GM1群0.40±0.37であった。他の抗糖脂質抗体に関する比較ではIgG抗GD1b抗体がn-GM1群で有意に高頻度であった(n-GM1群64.3% vs. d-GM1群14.3%, $p=0.025$)。臨床症状に関してはd-GM1群で女性が多く(71.4%, $p=0.0077$)、先行感染では消化器感染が有意に多かった(78.6%, $p=0.016$)。純粋運動型GBSは両群とも約半数にみられ有意差は認められなかった。

【結論】GM1に特異的な抗体はGM1 dimerにより強い反応を示し、d-GM1群に多い消化器感染がGM1特異的抗体の産生と関連すると考えられた。GM1 dimer抗原を用いることによって、よりGM1特異的な抗体の検出が可能になることが示唆された。

O-42-2

抗MAG抗体陽性ニューロパチーにおけるランビエ絞輪部周辺分子の分布異常

名古屋大学病院 神経内科
○川頭祐一, 高橋美江, 大山 健, 飯島正博, 小池春樹, 祖父江元

【目的】有髄神経はRanvier絞輪部、paranode, juxtaparanode, internodeの4つの機能ドメインに分かれ、それぞれ部位特異的にイオンチャンネルや接着分子が分布することが明らかとなっている。抗MAG抗体陽性ニューロパチーでは、ミエリン終末部の形態異常と接着障害が脱髄機転の重要なメカニズムであることが示されており、本疾患におけるこれらの分子の分布異常を明らかにすることは、病態解明の鍵となりうる。

【方法】対象は診断目的に腓腹神経生検を施行された抗MAG抗体陽性ニューロパチー15例。Naチャンネル、Contactin-associated protein(Caspr)、Neurofascin(NF)などの分布異常について、ときどきし標本を用いた免疫染色を行った。神経疾患以外で死亡した剖検8例を正常コントロールとした。

【結果】正常コントロールでは、NaチャンネルはRanvier絞輪部に、Casprはparanodeに局限し、抗pan-NF抗体はparanodeとRanvier絞輪部ともに染色された。Ranvier絞輪部の形態が保たれて脱髄のみられない線維では、Naチャンネルおよび絞輪部NFの分布異常はみられなかった。一方paranodeのCasprとNFは、形態異常がないにもかかわらず、いずれもinternode側に延長している点特徴であった。脱髄が生じている線維では、Naチャンネルおよび絞輪部NFは消失していた。一部の脱髄が著明な線維では、Naチャンネルおよび絞輪部NFは、髄鞘に接した両端で分布がみられた。症例間の検討では、脱髄のない線維におけるCaspr、NFの長さは、抗MAG抗体価や末梢神経伝導速度、脱髄の面積がみられた。絞輪部周辺のイオンチャンネルや接着分子は、形態学的な変化がみられる前から障害されている可能性があり、これらと脱髄の関連が示唆された。

【結論】イオンチャンネルや絞輪部近傍の接着分子が、抗MAG抗体陽性ニューロパチーの病態に深く関わっている可能性があり、これらの障害を明らかにすることは病態を考える上で重要であると考えられた。

O-42-3

Sera from CIDP patients disrupt blood-nerve barrier via activation of rho-kinase

山口大学大学院 医学研究科 神経内科学
○前田敏彦, 佐野泰照, 尾本雅俊, 安部真彰, 清水文崇, 竹下幸男, 佐野宏徳, 高橋志織, 神田 隆

Objective

In our recent *in vitro* study, sera from CIDP patients were shown to possess effects to disrupt blood-nerve barrier (BNB). We studied the molecular background of BNB damage in CIDP using patients' sera and cultured microvascular endothelial cells derived from human peripheral nerve (PnMECs). Methods

We evaluated the effects of sera obtained from patients with CIDP on the expression levels of tight junction proteins, intercellular cell adhesion molecule-1 (ICAM-1), actin stress fiber formation and transendothelial electrical resistance (TEER) value in the PnMECs. We then investigated the influence of the CIDP sera on PnMECs in the presence of specific rho-kinase inhibitor (Y-27632) in order to determine whether rho-kinase pathway is involved in BNB alterations induced by patients' sera. Results

The sera obtained from the patients with CIDP significantly decreased the amount of claudin-5 and ZO-1 protein levels and TEER values in the PnMECs as compared with normal controls. CIDP sera also increased ICAM-1 protein levels and actin stress fiber formation. Treatment with Y-27632 attenuated reduction of TEER values and claudin-5 expression levels induced by CIDP sera. Y-27632 treatment also prevented the increase of ICAM-1 protein amount and excessive actin stress fiber formation. Conclusions

Humoral factors in the sera of CIDP patients may disrupt BNB via activation of rho-kinase pathway.

O-42-4

慢性炎症性脱髄性多発神経炎におけるヘルパーT細胞ケモカイン受容体に関する研究

¹独立行政法人国立精神・神経医療研究センター神経研究所免疫研究部, ²東京女子医科大学病院神経内科, ³独立法人国立精神・神経医療研究センター病院神経内科
○池口亮太郎^{1,2}, 佐藤和貴郎¹, 千原典夫¹, 荒浪利昌¹, 岡本智子³, 村田美穂³, 清水優子², 北川一夫², 山村 隆¹

【目的】慢性炎症性脱髄性多発神経炎(CIDP)は末梢神経の炎症性脱髄性疾患であり、ヘルパーT細胞(Th)の病理性が示唆されている。Th細胞の各サブセットには特徴的なケモカイン受容体発現パターンがあり、Th1細胞はCCR5、CXCR3、Th17細胞はCCR6を高発現する。我々はこれまでに、CIDP患者末梢血中でCCR5+CCR6+(以下5+6+)メモリーTh細胞が増加し、同サブセットが高病原性細胞の特徴を備えていることを報告した。今年度は症例数を増やしCCR4、CXCR3の解析も行い、疾患と関連するサブセットの同定を行った。またステロイド等への耐性を付与するMDR-1(multidrug resistance protein 1)の発現を調べ、臨床パラメーターとの関連について検討した。

【方法】対象はEPFNS/PNS診断基準を満たすCIDP患者22名、年齢・性別のマッチした健康者18名である。1)末梢血メモリーTh細胞におけるCCR4、CCR5、CCR6、CXCR3の発現をフローサイトメーターで解析した。2)血清サイトカイン・ケモカイン濃度をELISA、Bioplex®を用い測定した。3)各サブセットにおけるMDR-1の発現を解析した。

【結果】1)CIDP患者では健康者と比較し、5+6+およびCCR6+CXCR3+(以下6+3+)、CCR5+CXCR3+(以下5+3+)メモリーTh細胞の頻度が有意に低下していた。5+6+細胞低下のメカニズムについて検討した結果、CIDPでは細胞内のCCR5陽性細胞が増加し、細胞膜のCCR5陽性の細胞が低下している可能性があることがわかった。CCR5の内在化はケモカインの受容体への結合や活性化により起こることから、これらのサブセットがin vivoで活性化していると考えられた。2)患者血清中のIL-7、IL-4、IL-13、VEGFが有意に増加していた。3)MDR-1陽性細胞の頻度は5+6+、6+3+細胞で高く、これらの細胞が治療抵抗性に寄与している可能性が示唆された。

【結論】CIDPにおける5+6+および6+3+Th細胞の重要性が示唆された。これらの細胞はin vivoで活性化しており、また免疫治療抵抗性細胞の可能性があり、

O-43-1

CSF derived exosomal microRNA profile in patients with Parkinson's disease

¹Division of Neurology, Department of Neuroscience & Sensory Organs, Tohoku University Graduate School of Medicine, ²Department of Neurology, Sendai Nishitaga Hospital
 ○Takafumi Hasegawa¹, Naoto Sugeno¹, Akio Kikuchi¹, Ryuji Oshima¹, Shun Yoshida¹, Atsushi Takeda², Masashi Aoki¹

Objectives: The clinical diagnosis of Parkinson's disease (PD) entirely relies on medical history, neurological findings and the response to dopamine-replacement therapy. However, for development of disease-modifying therapy, early diagnosis by objective laboratory test is urgently needed. The aim of this study is to characterize the CSF derived, exosomal microRNA (miRNA) profiles in PD patients and healthy controls, to determine its usefulness as biomarkers for PD.

Methods: The study cohort consisted on sex and age matched healthy controls (n=3; mean age 67.6; 2 males and 1 female) and patients (n=5; mean age 63.9; 3 males and 2 females) who fulfilled the clinical diagnostic criteria of PD. Exosome was isolated from freshly corrected CSF using ExoMir kit (Bioo Scientific). After purification of miRNA from exosome, Agilent Human microRNA Microarray v2.0 (Agilent Technologies) was used to identify miRNAs expressed at high level in CSF derived exosome in PD patients versus controls. Total RNA (100 ng per sample) was hybridized to the microarrays. Predicted miRNA-mRNA interactions were taken from TargetScan 4.1 and miRDB ver.5 and DIANA LAB.

Results: We identified that the expression of hsa-miR-X miRNA, which specifically binds the mRNA of polo-like kinase (PLK)2, a known α -synuclein kinase, was significantly higher in PD patients compared to controls.

Conclusions: CSF derived, exosomal miRNA expression profiles may provide supplemental biomarkers for diagnosing PD.

O-43-2

Cerebrospinal fluid cytokine levels in multiple system atrophy patients

¹ Department of Neurological Therapeutics, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, ² Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, ³ Department of Clinical Radiology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

○Ryo Yamasaki¹, Hiroo Yamaguchi², Akio Hiwatashi³, Takuya Matsushita¹, Jun-ichi Kira²

[Purpose] To discover cytokines that have influences on disease activity and brain atrophy in the cerebrospinal fluids (CSF) of multiple system atrophy (MSA) patients. **[Methods]** We measured 27 cytokine/chemokines among 20 patients with cerebellar dysfunction subtype of MSA (MSA-C) and 12 patients with hereditary spinocerebellar degeneration (hSCD) by multiplexed fluorescent bead-based immunoassay. We also measured the size of brainstem and cerebellum on MRI.

[Results] MSA-C patients were older than hSCD patients (MSA-C: 59.1 y.o vs. hSCD: 44.7 y.o) and the disease durations were shorter in MSA-C than hSCD (MSA-C: 25.2 months vs. hSCD: 125.9 months). Among 27 cytokines, IL-1 β (p=0.0343), IFN- γ (p=0.0361) and IL-1Ra (p=0.0213) were increased in MSA-C patients compared with hSCD patients. Interestingly, there was a negative correlation between CSF MCP-1 levels and disease durations in MSA-C patients (p=0.0088, R=0.57). Brain MRI also revealed positive correlation between the size of pontine bases and CSF IL-6 levels in MSA-C patients (p=0.0274, R=0.49).

[Conclusions] These data suggested the involvement of inflammatory mechanisms in the early course of MSA-C. Anti-inflammatory therapy for early MSA-C patients may be useful to attenuate the neuronal damages.

O-43-3

Hyposmia might be linked to inferior temporal thickness in Parkinson's disease

¹Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine, ²Department of Radiology, Juntendo University School of Medicine, ³Department of Neurology, Sendai Nishitaga National Hospital

○Taku Hatano¹, Koji Kmagata², Ayami Okuzumi¹, Masaaki Hori², Atsushi Takeda³, Shigeki Aoki², Nobutaka Hattori¹

Objective: Severe hyposmia is thought to be a prodromal symptom of cognitive decline in Parkinson's disease (PD). Recently, several evidences have suggested that the early presence of mild cognitive impairment (MCI) in patients with PD is associated with a faster rate of grey matter thinning in various cortical regions, including the inferior temporal lobe and medial occipital lobe. In this study, we aim to reveal the correlation between cortical thickness and hyposmia in PD. **Methods:** We enrolled 28 patients with PD without any cognitive decline (age: 68.8 \pm 8.0; Male: 17). Participants' olfactory performance was assessed using the OSIT-J. We performed 3T-cranial MRI and examined the relationship between olfactory impairment and global and regional gray matter volumes, cortical thickness, diffusion tensor/kurtosis imaging metrics, in order to estimate white matter integrity using quantitative neuroanatomical approaches. **Results:** Correlating the rate of changes of cortical thickness and white matter integrity with the results of OSIT-J scores, revealed significant thinning of left inferior temporal lobe (β = 0.418, 95% CI = 1.586-13.484) and decrement of fractional anisotropy at the left hippocampus white matter (β = 0.409, 95% CI = 8.577) associated with olfactory dysfunctions, as similar to those of PD patients with MCI. **Conclusions:** These results indicated that the presence of severe hyposmia in PD patients is associated with abnormalities in various lesions, including inferior temporal lobe and hippocampus white matter; this is also evident in PD patients with MCI.

O-43-4

Patterns of cognitive decline in Parkinson's disease

¹Department of Behavioral Neurology & Cognitive Neuroscience, Tohoku University Graduate School of Medicine, ²Department of Neurology, Tohoku University Graduate School of Medicine, ³Department of Occupational Therapy, Yamagata Prefectural University of Health Sciences, ⁴Department of Clinical Neuroscience, Yamagata University, Graduate School of Medical Sciences, ⁵Department of Diagnostic Radiology, Tohoku University Graduate School of Medicine, ⁶Department of Nuclear Medicine and Radiology, Institute of Development, Ageing and Cancer, Tohoku University, ⁷Sendai Nishitaga National Hospital, ⁸International University of Health and Welfare, ⁹Tohoku Pharmaceutical University
 ○Toru Baba¹, Yoshiyuki Hosokai¹, Yoshiyuki Nishio¹, Akio Kikuchi², Takafumi Hasegawa², Kazumi Hirayama^{1,3}, Kyoko Suzuki^{1,4}, Masashi Aoki², Yasuto Itoyama^{2,8}, Shoki Takahashi⁵, Hiroshi Fukuda^{6,9}, Atsushi Takeda¹, Etsuro Mori¹

Objective: Cognitive impairment is common in patients with Parkinson's disease (PD). The Movement Disorders Society (MDS) published the criteria for PD with mild cognitive impairment (PD-MCI), but longitudinal evidence for the applicability of this criteria is limited. We performed this study to clarify whether the MDS PD-MCI criteria is suitable for longitudinal assessment of cognitive status in PD or not.

Method: Data of 46 PD patients who did not have dementia at baseline and completed 3-year follow-up were retrospectively analyzed. To validate the applicability of the PD-MCI criteria, we performed voxel-by-voxel analyses of the fluorodeoxyglucose-PET data.

Results: At baseline, 29 patients were classified as cognitively normal PD, and 17 patients fulfilled PD-MCI level I criteria. At follow-up, 28 patients were classified as cognitively normal group, 12 patients were classified as PD-MCI, and 6 patients were classified as PDD. Dementia converting rate was much higher in the PD-MCI group compared with that in the cognitively normal PD group (10.3% vs 17.6%). Interestingly, 11 of 17 patients initially diagnosed as PD-MCI reverted to cognitively normal group at follow-up, although cortical metabolic abnormalities in these patients were worsened.

Conclusion: Current PD-MCI criteria may be useful in predicting dementia in PD. However, careful attention to cognitive reversion phenomenon, probably reflecting repetition effect, is needed.

O-44-1

Long-term follow-up of microbleeds in patients with acute cerebral infarction

Dept. of Neurol, Japanese Red Cross Nagoya Daini Hosp.

○Keizo Yasui, Takashi Uematsu, Chisato Ogawa, Koutaro Oiwa, Mari Miyajima, Kuniyuki Endo, Koyo Tsujikawa, Saori Morozumi, Shigenori Kato, Yasuhiro Hasegawa

【目的】 脳梗塞の再発予防で抗血栓薬を使用すると頭蓋内出血を起こすことがある。これは疾患によるものか、薬剤によって誘発された病態なのかは不明である。microbleeds (MBs) は症候性脳内血腫の強力な予測因子であり、その長期経過を追ってその特徴を明らかにしたい。

【方法】 2009年に当院に入院加療した急性期脳梗塞481名のうち繰り返しMRI T2*強調像を撮影できた症例をカルテ検索し、後方視的に入院時と5年後のMBsの数の変化と入院時の臨床データを比較検討した。

【結果】 5年間のMBsの増減が確認できたのは49例であった。5年後も0個であった陰性群14例 (29%)。5年後に同数みられた無変化群4例 (8%)。5年以内に増加した増加群31例 (63%)の3群に分類した。前2者を非増加群として増加群と比較した。増加群の特徴は、年齢には無関係であるが男性は75%と多かった (vs 56%)。既往歴では高血圧を有する例は73% (vs 56%)。同様に高LDL血症例は81% (vs 59%)。糖尿病例は78% (vs 67%)。脳梗塞再発例は90% (vs 59%)であり、いずれも多くみられた。発症機序別にみると、ラクナ梗塞、アテローム性梗塞、心原性脳塞栓のうち増加群はそれぞれ66%、71%、75%を占めた。薬剤別にみると、抗血小板薬単剤66%、DAPT82%、抗凝固薬88%であるのに対し、抗血栓薬を使用しなかった2例は非増加群であった。

【結論】 脳梗塞5年後にMBs増加群が過半数を占めていた。抗血栓薬非使用者では増えなかった点、抗血小板薬単剤に比してDAPTでより多くみられた点から抗血栓薬がMBsを誘発する一因である可能性がある。

O-44-2

Robotic-Assisted Training with Functional Task in Subacute Stroke Patients

¹Chang Gung University, Taiwan., ²Kaohsiung Chang Gung Memorial Hospital, Taiwan

○Ching-yi Wu¹, Ku-chou Chang²

Purpose. To compare the effects of Robot-assisted training (RT) combined with functional task practice vs dose-matched task-related training (TT) on the outcomes of motor impairment, functional independence, and quality of life.

Method. The RT employed bi-manu Track for robot-assisted training followed by the functional task practice. The dose-matched TT was delivered by therapists without robot involvement and included task-specific training. Thirty-one subacute stroke patients with severe to moderate upper extremity impairments were randomly assigned to RT and TT, 1.5 hours/day, 5 days/ week for 4 weeks. Primary outcomes were the modified Rankin Scale and the Fugl-Meyer Assessment. Secondary outcome was the physical domain of the Stoke Impact Scale version 3.0 (SIS).

Results. Both RT group combined with functional task practice group and TT group improved significantly in motor impairments and quality of life in the physical domain over 4-week intervention, but there were no between group differences. However, the RT group showed superiority to TT at the level of mRS (p = .049) and strength subscale in the physical domain of SIS (p = .004).

Conclusions. RT combined with functional task practice exhibited comparable improvements to TT on motor impairment and quality of life. RT led to significant improvements in functional independence and muscle strength. With the additive advantage of labor-saving and additional benefits of RT, RT combined with functional task practice may be a promising approach for subacute patients with stroke.

O-44-3

CYP2C19 polymorphisms and adjunctive cilostazol in patients taking clopidogrel

Saitama Medical University International Medical Center, Department of Neurology and Cerebrovascular Medicine
 ○Hajime Maruyama, Takuya Fukuoka, Ichiro Deguchi, Yuji Kato, Yohsuke Horiuchi, Hiroyasu Sano, Yuito Nagamine, Satoko Mizuno, Takeshi Hayashi, Masaki Takao, Norio Tanahashi

【目的】クロビドグレルの反応性には個人差があり、その理由の1つとして薬物代謝酵素 CYP2C19 の遺伝子多型の関与が指摘されている。また、クロビドグレルとシロスタゾールを併用すると抗血小板作用が強化されることが報告されている。しかし、日本人の虚血性脳卒中患者を対象としたこれらの研究は未だ少ない。今回我々は、クロビドグレルを内服している非心原性虚血性脳卒中患者の CYP2C19 遺伝子多型とシロスタゾール併用効果について検討した。【方法】2012年12月から2014年3月までに非心原性虚血性脳卒中で当院脳卒中センターを受診したクロビドグレル (75mg/day) 単剤内服患者110名、クロビドグレル (75mg/day) およびシロスタゾール (100mg or 200mg/day) 併用内服患者28名を対象とした。PCR direct sequencing法を用いて機能低下型遺伝子変異 (CYP2C19*2, *3) を解析し、extensive metabolizer (EM 群: *1/*1), intermediate metabolizer (IM 群: *1/*2, *1/*3), poor metabolizer (PM 群: *2/*2, *2/*3, *3/*3) を判定した。VerifyNow P2Y12 Test を用いて ADP 20 μM による血小板凝集能を測定し、EM 群、IM 群、PM 群におけるクロビドグレル単剤内服患者とシロスタゾール併用内服患者の血小板凝集能を比較した。【結果】P2Y12 Reaction Units (PRU) (クロビドグレル内服群 vs. シロスタゾール併用群) は、EM 群 (89.2±61.6 vs. 52.0±53.9; p=0.055), IM 群 (147.7±70.9 vs. 93.4±66.7; p=0.056), PM 群 (187.3±88.3 vs. 109.3±47.0; p=0.029) であった。%inhibition (クロビドグレル内服群 vs. シロスタゾール併用群) は、EM 群 (62.2±24.7 vs. 76.0±25.2; p=0.085), IM 群 (39.7±24.8 vs. 59.6±27.7; p=0.093), PM 群 (21.3±27.5 vs. 48.5±25.5; p=0.020) であった。【結語】クロビドグレルとシロスタゾールを併用すると CYP2C19 機能低下型遺伝子変異の有無に関わらず抗血小板作用が強化されることが示唆された。

O-44-4

Chronic Metformin Preconditioning Provides Neuroprotection in Ischemia Rats

Department of Neurology, Qingdao Municipal Hospital, Nanjing Medical University, China
 ○Xi-chen Zhu, Jin-tai Yu, Lan Tan

Purpose: Accumulating evidence suggests that chronic metformin preconditioning offers potent neuroprotective effects against ischemic stroke. However, the underlying mechanisms remain largely unknown. We tested the hypothesis that chronic preconditioning with metformin conferred neuroprotection via suppression of nuclear factor kappa B (NF-κB)-mediated inflammatory pathway. **Methods:** Eighty male Sprague-Dawley rats were treated with vehicle or metformin (50 mg/kg daily, i.p.) for 3 weeks and were subjected to permanent middle cerebral artery occlusion (pMCAO). At 24 h (acute phase) and 96 h (subacute phase) after pMCAO, infarct volume and neurological deficits were evaluated. The activity of NF-κB and the levels of its downstream pro-inflammatory cytokines were detected at 24 h after pMCAO. **Results:** Our results showed that chronic metformin preconditioning significantly reduced infarct volume and improved neurological deficits at 24 and 96 h after pMCAO. It also suppressed brain NF-κB activity, which was accompanied by a reduction of tumor necrosis factor-α, interleukin (IL)-1β, IL-6, and induced nitric oxide synthase in the peri-infarct regions at 24 h after pMCAO. The microgliosis and astrogliosis induced by pMCAO were also ameliorated by chronic metformin preconditioning. **Conclusions:** We provide the first evidence that suppression of NF-κB-mediated inflammatory pathway may represent one potential mechanism underlying the neuroprotection of chronic metformin preconditioning. And metformin may have a practical clinical use for stroke prevention and treatment.

O-45-1

筋萎縮性側索硬化症患者における次世代シーケンサーデータを用いた構造変異解析

¹東京大学病院 神経内科, ²国立精神神経医療研究センター 神経内科, ³東京大学新領域創成科学研究科
 ○田中真生¹, 高橋祐二², 成瀬紘也¹, 石浦浩之¹, 三井 純¹, 後藤 順¹, 辻 省次¹, 吉村 淳³, 土井晃一郎³, 森下真一³

【目的】筋萎縮性側索硬化症患者において、既知の疾患原因遺伝子の構造変異の有無について、次世代シーケンサーデータを用いて解析を行い検討する。
 【方法】筋萎縮性側索硬化症と診断され、当科でエクソーム解析を行った症例371例について、構造変異の有無について解析を行った。次世代シーケンサー (100塩基ペアエンド) 解析により得られたリード数情報を元に、CONIFERプログラムを用いて構造変異を検出し、既知の疾患原因遺伝子を含む変異が認められるかどうか確認した。
 【結果】3例においてOPTN遺伝子の構造変異を認めた。変異はいずれも欠失変異で、1例はホモ接合性、2例はヘテロ接合性であった。欠失領域の範囲は3例とも異なっており、既報の変異とも異なっていた。また、検出された変異は開始コドンを含む、もしくはフレームシフトを来す欠失変異であり、RNA産生が出来なくなると考えられた。臨床的には、ホモ接合性に欠失変異を有する症例は26歳発症であったが、ヘテロ接合性の2例はいずれも70代での発症であった。また、OPTN遺伝子以外の既知の疾患原因遺伝子について、構造変異を有する症例は検出されなかった。
 【結論】次世代シーケンサーデータを用いた解析により、3例においてOPTN遺伝子の構造変異を検出した。筋萎縮性側索硬化症においても塩基置換変異のみならず、構造変異を含めた解析が必要であると考えられた。また、OPTN遺伝子の欠失変異をホモ接合性もしくはヘテロ接合性で有する際に、疾患発症への寄与あるいは臨床症状に差があるかどうかについては、さらなる症例の蓄積、およびコントロール例のデータの蓄積が必要と考えられる。

O-45-2

Genotype-phenotype correlation with FUS/TLS-linked familial ALS cases in Japan

東北大学医学部 神経内科

○秋山徹也, 鈴木直輝, 割田 仁, 加藤昌昭, 西山亜由美, 井泉瑠美子, 池田謙輔, 小野洋也, 四條友望, 青木正志

Objective: To describe the properties in Japanese case series with familial ALS (FALS) carrying fused in sarcoma/translated in liposarcoma (*FUS/TLS*) gene mutations. **Materials and Methods:** This study included 110 unrelated Japanese autosomal dominant (AD) FALS pedigrees. For all probands, we screened copper/zinc superoxide dismutase 1 (*SOD1*) gene and found 31 *SOD1*-linked pedigrees. We then screened all exons of the *FUS/TLS* gene out of cases without *SOD1* mutations. Clinical data including age at onset, site of onset, duration of symptoms, and cognitive function were collected. **Results:** We found 9 different mutations in 11 independent families. *FUS/TLS* mutations cases were the second most common in this cohort (10%). Most of the *FUS/TLS*-linked cases in this cohort showed early onset, predominantly onset from bulbar to upper spinal, and short duration of the disease. Both of two probands with p.S513P mutation exhibited late onset, predominantly lower limb onset, and long duration which differed from typical cases with *FUS/TLS* mutations. The case with p.G497AfsX527 mutation also showed unusual phenotype: extremely early onset and complicated mental retardation. The case with p.R521L presented ALS with frontotemporal dementia. **Conclusion:** Since *FUS/TLS* gene occupies the second most common mutated gene in AD FALS cases in Japan, screening of this gene is highly recommended, especially in cases without *SOD1* mutations. Although early-onset and rapid progression are the characteristics of our overall cases, there are some cases with mild phenotype or mental retardations.

O-45-3

Involvement of caudate nucleus head connectivities in ALS

¹名古屋大学 脳とこころの研究センター, ²名古屋大学神経内科, ³名古屋大学放射線科

○渡辺宏久^{1,2}, 榊田道人², 千田 譲², Epifanio Bagarinao¹, 田中康博², 陸 雄一², 中村良一², 渡辺はづき², 伊藤瑞規², 石垣診祐², 熱田直樹², 勝野雅史², 長縄慎二³, 祖父江元^{1,2}

Objectives: Our aim was to clarify the common microstructural anatomical lesions of gray and white matter among amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and frontotemporal lobe dementia with ALS (FTD-ALS).

Methods: We investigated the 3T-MRI findings of 51 patients estimated having TDP-43 background (44 patients with ALS, 7 with FTD-ALS) and 24 healthy controls (HC) using voxel-based morphometry (VBM) and diffusion tensor imaging with tract-based spatial statistics (TBSS) and probabilistic diffusion tractography (PDT). ALS patients were divided into two groups, an ALS normal cognitive (ALS-NC) group (n = 19) and an ALS cognitive deficient (ALS-CD) group (n = 25), by cluster analysis using frontal assessment battery, digit span and word fluency tests, and word recognition items.

Results: VBM showed significant gray matter atrophy in the temporal pole, lateral part of the orbitofrontal cortex, and dorsolateral prefrontal cortex in all patients group compared to HC. Caudate nucleus head, anterior insula, and medial orbitofrontal cortex were involved in ALS-CD and FTD-ALS. TBSS showed widespread changes of white matter abnormalities in all patients group particularly surrounding caudate nucleus head even in ALS-NC. PDT showed the significant abnormal connectivities between caudate nucleus head and dorsomedial frontal cortex and lateral orbitofrontal cortex of inferior frontal gyrus in ALS-NC.

Conclusion: Our results indicated that microstructural connectivities of the caudate nucleus head networks would be involved in the early stage of sporadic ALS with TDP-43 pathology.

O-45-4

Ultra-high doses of methylcobalamin attenuate wobler mouse motor neuron disease

¹東邦大学医療センター大森病院 神経内科, ²徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部臨床神経科学分野

○池田 憲¹, 岩崎泰雄¹, 梶 龍兒²

OBJECTIVE: The common clinico-phenotypic, molecular and neuropathological profiles were suggested between wobler mice and amyotrophic lateral sclerosis (ALS) patients. A randomized double-blind trial of methylcobalamin (MeB₁₂) is under analysis in Japanese ALS patients. We aimed to examine whether MeB₁₂ treatment improves wobler mouse motor neuron disease.

METHODS: After the symptomatic onset at postnatal 3-4 weeks, wobler mice received MeB₁₂ (3 or 30 mg/kg, n=10/group) or vehicle (n=10), daily for 4 weeks by intraperitoneal administration in a blind fashion. Symptomatic and neuropathologic changes were compared among 3 groups. Vitamin B₁₂ levels of the serum, the skeletal muscle and the spinal cord were measured in 3 experimental groups and untreated normal littermates (n=5/group).

RESULTS: Higher dose MeB₁₂ treatment delayed progression of forelimb muscle weakness (P<0.01) and contracture (P<0.01), and suppressed denervation atrophy in the biceps muscle (P<0.01) and axonal degeneration in the musculocutaneous nerve (P<0.02) compared to vehicle. The mean number of cervical motoneurons was increased at 20% in the high-dose MeB₁₂ group compared to vehicle. Vitamin B₁₂ levels were elevated 6-fold in the serum, 5-fold in the biceps muscle and 4-fold in the spinal cord of high-dose MeB₁₂-treated wobler mice compared to vehicle and normal littermates.

CONCLUSIONS: The present study supported neuroprotective effects of ultra-high dose MeB₁₂ on denervating muscle and degenerating motor nerve in wobler mice. This medication might have disease-attenuating benefits in ALS patients.

O-46-1

高齢者における軽度パーキンソン徴候の縦断的検討

鳥取大学医学部脳神経医科学講座脳神経内科学分野
○和田健二, 田中健一郎, 岸 真文, 中下聡子, 田尻佑喜, 田頭秀悟,
山本幹枝, 中島健二

【目的】

軽度パーキンソン徴候(MPS; mild parkinsonian sign)は神経疾患に先行する病態として認識されつつあるが、その経過については不明な点が多い。地域疫学研究において、MPSを呈する高齢者の運動機能の経過について前向きに検討した。

【方法】

ベースライン調査(2008-2009年)においてA町内の65歳以上の住民でMPSと診断された168名(80.0±7.6歳, 男性35%)を対象とし、追跡調査(2012-2013年)において運動機能を再評価した。運動機能の評価は、UPDRS運動スコアを用い、Louisらの診断基準に従い1点以上の項目が2項目以上、あるいは2点以上の項目が1項目以上、振戦の項目が1点以上のいずれかを満たすものをMPSと診断し、2点以上の項目が2項目以上有するものをパーキンソニズム(PS)と診断した。ベースライン時において評価した認知機能(MMSE)、睡眠障害(PSQI)うつ状態(GDS-15)および頭部MRI大脳白質病変(Fazekasスコア)とMPSの経過について検討した。

【結果】

168名のうち、23名は死亡・転居しており、残りの145名のうち104名の追跡が可能であった(受診率73.2%)。未受診者の年齢は81.6±8.2歳で、受診者の年齢78.4±6.8歳に比べ有意に高かった。追跡調査において、43名(41.3%)はMPSのまま(s-MPS群)であったが、22名(21.2%)はPSに進展(p-MPS群)し、39名(37.5%)は運動機能正常(r-MPS群)と判定された。ベースライン時のUPDRSスコアおよびGDS-15スコアには群間差はなかった。s-MPS群は他の2群に比較して、年齢は低く、ベースライン時の睡眠障害の頻度は少なく、Fazekasスコアが有意に低値であった。一方、p-MPS群は他の2群に比較して、年齢は高く、ベースライン時のMMSEスコアが有意に低値であった。

【結論】

MPSはパーキンソニズムへ進展するほかに、可逆的に正常化するという経過を辿ることもある。加齢、認知機能低下、睡眠障害および大脳白質病変はMPSの経過に関連していることが示された。

O-46-2

Parkinson病患者の指タッピング運動に対する同時運動課題の影響

埼玉医科大学病院 神経内科
○三宅晃史, 山元敏正, 古谷友嗣, 池田 桂, 高橋一司, 田村直俊,
荒木信夫

【目的】一般にパーキンソン病では同時運動課題を行うと運動症状が増悪することが知られているが一般診療内では具体的に運動のどの要素が障害されているのかを把握するのは困難である。本検討では同時運動負荷を行いパーキンソン病患者においてさまざまなパラメータの変化がパーキンソン病の罹病期間、運動症状の重症度とどのように相関するのかを解析した。

【対象・方法】パーキンソン病患者(PD) 23例(67.1±1.7歳; mean±SE, 罹病期間60±0.9年, UPDRS part3の合計点26.7±2.8)に症状優位側でFTを行わせ、反対側で反復拮抗運動を負荷しFTを高速度カメラで10秒間撮影した。FT時の第一指と第二指の最大距離と周期(C), 各々の変動係数(CV; 標準偏差/平均値×100), 第2指の速度(V)を2次元動画計測ソフト(ライブラリー社 Move-tr/2D®)を使って測定した。罹病期間が6年未満の群と6年以上の群に分け、それぞれの数値と罹病期間との相関を調べた。UPDRS part3の合計点は26点未満の群と26点以上の群に分け、それぞれの数値との相関も同様に調べた。

【結果】PDでは同時運動負荷をすると振幅が低下し、振幅のばらつきが増大した。平均速度には影響がなかった。平均周期には影響はなかったが、周期のばらつきが増大した。平均振幅、平均周期、平均速度いずれも罹病期間、UPDRS part3の合計点との相関はなく、負荷後の変化にも差がなかった。

【結論】PDでの同時運動負荷の影響は基底核障害によって生じていると考えられるが、重症度に関係なく、臨床症状が出現した段階ですでに障害が出現していると考えられた。

O-46-3

パーキンソン病患者における姿勢異常と遂行機能障害の関連

日本大学医学部内科学系神経内科学分野
○二宮智子, 寺本紘子, 森田昭彦, 石川晴美, 塩田宏嗣, 大石 實,
亀井 聡

【目的】パーキンソン病(PD)患者にみられる姿勢異常や姿勢反射障害は患者のADLを大きく低下させる要因となる。これまでに我々は、PD患者の遂行機能の評価にBehavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome(BADS)が有用であること、すくみ足を呈するPD患者でBADSが有意に低くなることを報告してきた。PD患者における姿勢異常や姿勢反射障害と遂行機能障害との関連についていくつかの報告があるが、BADSとの関連について検討した報告は限られている。今回、自施設のPD患者の姿勢異常、姿勢反射障害とBADSとの関連について検討した。【方法】対象は当科でUK Parkinson Disease Bank criteriaに準じPDと診断され書面での同意がえられた一連の患者。United Parkinson's Disease Rating Scale(UPDRS)の姿勢の評価項目(UPDRS Part III-28)と姿勢の安定性の評価項目(UPDRS Part III-30)を用い、姿勢異常、姿勢反射障害が「ない(=0)」群、「軽度(=1)」である群、「中等度以上(≥2)」である群の3群に区分した。各々3群間におけるBADSの年齢補正標準化得点(BADS得点)との関連をKruskal-Wallis testを用いて比較した。(有意水準 $\alpha=0.05$)【結果】姿勢異常の悪化、姿勢反射障害の悪化とともにBADS得点の有意な低下を認めた($p=0.005$, $p=0.021$)【結論】PD患者における姿勢異常や姿勢反射障害が遂行機能障害と関連することが示唆された。

O-46-4

ドパミンアゴニスト離脱症候群(DAWS)の臨床的検討

¹順天堂大学医学部附属練馬病院脳神経内科, ²順天堂大学医学部附属順天堂医院脳神経内科
○三輪英人¹, 江口博人¹, 町田 裕¹, 服部信孝²

【目的】ドパミンアゴニスト離脱症候群dopamine agonist withdrawal syndrome(DAWS)は、薬物治療中のパーキンソン病患者においてアゴニスト中止後に生じ、精神刺激薬の離脱症状と類似する自律神経症状を伴う精神症状(不安、パニック発作、気分変動、うつ、焦燥など)の出現を特徴とする。われわれは、臨床経過よりDAWSが疑われた患者について臨床的検討を行った。

【方法】対象は定期的に外来通院治療中の臨床的にパーキンソン病と診断された患者。ドパミンアゴニストを減量・中止後に自律神経症状を伴う顕著な精神症状(不安、パニック発作、気分変動、うつ、焦燥など)を呈したためDAWSと考えられた患者を抽出。それらの臨床的特徴について検討を行った。

【結果】11例において、ドパミンアゴニストの中止後にDAWSと思われる症状の出現がみられた。行動障害(衝動制御障害, *punding*)は男性患者のみで認められた。アゴニスト中止理由は、姿勢異常(N=6)、行動障害(N=3)、幻覚妄想(N=2)であった。先行投与されていたアゴニストはすべてpramipexoleであった。DAWSはアゴニスト中止後数日から1週間以内に出現していた。アゴニストの再投与を余儀なくされた例は、衝動制御障害が主な中止理由であった。姿勢異常のためアゴニストを中止された例では、DAWS症状は比較的軽く最終的にはアゴニストの完全中止が可能であった。

【結論】DAWSの対処には指針がないため、患者ごとに試行錯誤的治療を行わざるを得ない。今回の検討では約半数が薬剤誘発姿勢異常で、DAWSは衝動制御障害合併患者でなくとも出現し得ることが示された。衝動制御障害が薬剤中止理由である場合には、その対処は困難でアゴニスト再投与を余儀なくされるか、遷延性アパシーが問題となった。姿勢異常が中止理由の場合にはDAWSが発生しても遷延・難治化しにくいことが明らかにされた。

O-47-1

脳卒中後上肢麻痺に対する反復経頭蓋磁気刺激治療(rTMS)の有効性の検討

鹿教湯三才山リハビリテーションセンター 鹿教湯病院 神経内科
○片井 聡, 鈴木彩子, 宮坂 洋, 田幸健司, 伊沢 真

【目的】

近年、脳卒中後上肢麻痺に対して、反復経頭蓋磁気刺激療法(rTMS: repetitive transcranial magnetic stimulation)を用いた治療が試みられている。今回、当院で経験した慢性期脳卒中後上肢麻痺患者50例に対するrTMS+集中的作業療法の臨床的效果について検討した。

【方法】

対象は発症から1年以上経過した慢性期脳卒中片麻痺患者50症例。方法は2週間の入院により、rTMSと集中的作業療法の併用治療を行った。まず健側大脳半球(非病変側)運動野に1Hzの低頻度rTMSを20分間(1200発)行い、引き続き集中的作業療法(OT)を1時間行い、その後に自主トレーニングを行った。これを1セッションの訓練として行い、2週間の入院期間中に合計18セッション施行した。入院時と退院時に、上肢運動機能の評価を行い、治療効果を判定した。評価項目は、麻痺の回復スケール(Brunnstromステージ、上田式12段階テスト)、上肢機能(Fugl-Meyer Assessment(FMA), Wolf Motor function Test(WMFT), Action Research Arm Test(ARAT)), 痙縮(Modified Ashworth Scale(MAS)), 日常生活での使用頻度(Motor Activity Log(MAL))を評価した。

【結果】

全例で有害事象は認められなかった。上肢運動機能評価検査では、FMA, WMFT, ARAT, MAS, MALの全ての検査において治療後に有意な成績の向上が認められた($P<0.05$)。

【結論】

低頻度rTMS(1セッション20分、合計18セッション)と集中的作業療法の併用治療は慢性期脳卒中患者の上肢麻痺改善に有効であることが示唆された。

O-47-2

Dual electrical stimulation improved upper limb paresis of patients with stroke

井野辺病院 総合リハビリテーションセンター
○井野邊純一

Objective: We recently developed a dual electrical stimulation system that stimulates synergistic muscles during shoulder flexion, elbow extension, wrist extension, and finger extension to improve motor functions of hemiparetic upper limbs. Here we investigated the effectiveness of this system in chronic stroke patients. Participants: The eight patients (male: female, 5:3, mean age: 68.9) with chronic stroke received dual electrical stimulation.

Interventions: The patients undergoing dual electrical stimulation underwent upper limb training for 60min per day, 5 days per week for 3 weeks.

Main Outcome Measure: Outcomes were assessed using the upper extremity component of Fugl-Meyer assessment(FMA), Wolf Motor Function Test(WMFT), Modified Ashworth Scales(MAS), Motor Activity Log(MAL) before and after intervention. The dependent t-test for paired samples was used to perform pre- vs post-treatment comparisons of the FMA, WMFT, MAS, and MAL.

Results: All patients completed the training successfully using this system without any incidents or complications. The mean FMA score increased from 23.9 to 29.9 ($p<0.05$), WMFT time decreased from 1050.9 sec to 779.5 sec ($p<0.05$). The mean MAS did not show the difference, and MAL was increased from 8.7 to 12.7 ($p<0.05$).

Conclusions: In this study, our new dual electrical stimulation system may be effective for upper limb paresis of patients with chronic stroke.

O-47-3

A survey of difficulties in taking medicine

¹兵庫医療大学 リハビリテーション学部, ²あおぞら内科, ³近畿大学堺病院 神経内科, ⁴国立病院機構 刀根山病院 神経内科, ⁵国立病院機構 鳥取医療センター 神経内科, ⁶大阪警察病院 神経内科
○野崎園子¹, 馬木良文², 平野牧人³, 久保久美子⁴, 金藤大三⁵, 岡崎知子⁶

Introduction:

Patients with cerebrovascular /neuromuscular disorder (CVD/NMD) are sometimes unable to consume oral medications, resulting in inaccurate determinations about the effectiveness of treatment. This study intended to analyze data on taking medicine through medical profession, and extract the clinical problems in taking medicine.

Material & Method:

Difficulty in taking medicine was defined as difficulty in swallowing medicine, repeatedly washing it down, choking, and retaining drug remnants in the oral cavity and pharynx. A total of 136 case cards of CVD/NMD with difficulties in taking medicine was collected from 26 facilities. This study was supported by JSPS KAKENHI 25360694.

Results:

Among the CVD/NMD patients with difficulties in taking medicine, drug remnants were observed in the oral cavity in 51 (8%) patients, and in the pharynx in 41 (30%). Remaining drugs included orally disintegrating tablets, tablets, capsules, and powdered medicine. Of these patients, 38 (28%) required no assistance in taking medicine, 43 (32%) required partial assistance. In daily diet, 44 (32%) patients took a NON-modified food. Abnormalities of swallowing was observed during pre-screening in 89(65%) of CVD/MND patients with difficulties in taking medicine

Conclusion:

Even if the patients taking non-modified diet, taking medicine independently, they feel difficulty in taking medicine or drug remnants were found in their oral cavity or pharynx.

Careful observation of the patient's medicine taking is required.

O-47-4

筋萎縮性側索硬化症患者に対する助間筋ストレッチが及ぼすリラクセーション効果

¹村上華林堂病院 リハビリテーション科, ²村上華林堂病院 神経内科, ³村上華林堂病院 在宅診療科
○北野見祐¹, 今村怜子¹, 山崎 結¹, 丸山俊一郎², 田代博史^{2,3}, 菊池仁志²

【目的】助間筋ストレッチは、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 患者の胸部柔軟性維持やリラクセーションを目的に多用される。しかし、ALS患者におけるリラクセーション効果を生理的变化より検討した報告は確認されない。本研究は、ALS患者に対する助間筋ストレッチのリラクセーション効果を交感神経活動の指標となる唾液アミラーゼの変化より検証する。**【方法】**対象は、理学療法を処方しているALS患者10名 (66.6±11.1歳)。厚生労働省ALS重症度分類のⅢが3名、Ⅳが4名、Ⅴが3名。対象者には、紙面を用いて研究概要を十分に説明し同意を得た。助間筋ストレッチは、背臥位にて安静姿勢を5分間保持した後に、筋萎縮性側索硬化症の包括的呼吸ケア指針に準拠し、担当理学療法士が2回左右の第2肋骨から第6肋骨までを順に下制し伸張を加えた。ストレッチによるストレス変化を確認する為に、安静姿勢保持5分後とストレッチ1回目直後および2回目直後に唾液アミラーゼをNIPRO社製モニターにより測定した。飲食物の影響を避けるために、検査前2時間は飲食を禁止した。さらに、測定開始前は、言語聴覚士が真水を用いて口腔ケアを行った。測定中はパルスオキシメータを右中指に装着し、経皮的酸素飽和度 (SpO₂) と脈拍を測定した。統計学的処理は、一元配置分散分析後にBonferroni検定を行った。有意水準は5%とした。**【結果】**助間筋ストレッチによる唾液アミラーゼは、安静時45.2±24.0KU/L、1回目直後28.8±18.7KU/L、2回目直後20.9±7.0KU/Lに推移し、安静時と2回目で有意な低下 (p<0.05) を認めた。SpO₂値と脈拍は、差を認めなかった。**【結論】**ALS患者に対する助間筋ストレッチを繰り返し実施することで徐々にストレスが緩和され、リラクセーション効果を得られることが示唆された。

O-48-1

The usefulness of MR cisternography for the intracranial artery dissection

¹自治医科大学附属さいたま医療センター 神経内科, ²自治医科大学付属さいたま医療センター耳鼻咽喉科, ³自治医科大学付属さいたま医療センター放射線科
○眞山英徳¹, 柴田頌太¹, 小野さやか¹, 崎山快夫¹, 飯野ゆき子², 小野澤裕昌³

[Introduction]It is often difficult to diagnose intracranial artery dissection. Although we use BPAS and 3D-CTA as noninvasive tools for diagnosis, they are not always useful due to the position of the artery dissection and the existence of renal dysfunction. I considered whether constructive interference in steady state (CISS), one of the imaging methods of MR cisternography, was useful for diagnosing intracranial artery dissociation. **[Method]** We investigated eight cases in which intracranial artery dissections were diagnosed with CISS and MRA in our hospital from 2013 to 2014. As views that suggest artery dissection, we listed three findings: a flap in the blood vessel's longitudinal section, the dual structure of the blood vessel lumen in a cross section, and a clear difference between the inside diameter of the blood vessel evaluated in the MRA and the outer diameter evaluated using CISS. As a control, we used 57 cases with MRI of the acoustic organ, which contain CISS images. **[Result]** The subjects included five men and three women whose ages ranged from 51 to 79 years old (65.3±8.63). Six cases involved the left vertebral artery, and two cases involved the right middle cerebral artery. In 7 cases, diagnostic findings were discovered using CISS and MRA. In one case, we suspected dissection only with CISS. In the control group, only one case was suspected to have a left vertebral artery dissection. **[Conclusion]** We consider CISS to be a useful tool for diagnosing intracranial artery dissection. Further study is needed for investigating the presence of false positives.

O-48-2

Cerebral artery dissection as a cause of convexity subarachnoid hemorrhage

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 脳血管内科
○福岡一樹¹, 猪原匡史¹, 田中智貴¹, 豊田一則², 長束一行¹

Purpose: Convexity subarachnoid hemorrhage (cSAH), defined as intrasulcal bleeding restricted to the hemispheric convexities, has several etiologies: reversible cerebral vasoconstriction syndrome, cerebral amyloid angiopathy, and internal carotid artery stenosis/occlusion. However, it remains unknown whether cerebral artery dissection causes cSAH. The aim of this study was to clarify the association between cSAH and cerebral artery dissection.

Methods: We retrospectively investigated patients diagnosed with ischemic stroke or transient ischemic attack caused by cerebral artery dissection and admitted to our hospital between 2005 and 2013. Participants were selected from those presenting with spontaneous cSAH. Data referring to demographics, medical history, symptoms, neuroimaging, and treatment were collected.

Results: Eighty-two patients were diagnosed with ischemic stroke caused by cerebral artery dissection. The affected arteries were the internal carotid artery in 9 patients, anterior cerebral artery (ACA) in 12, middle cerebral artery (MCA) in 12, vertebral artery in 37, basilar artery in 5, posterior cerebral artery in 2, and posterior inferior cerebellar artery in 4. The dissected vessel was MCA in 4 cases and ACA in the remaining 2 with a cSAH frequency of 33% (4/12) and 17% (2/12) in MCA and ACA dissection cases, respectively. Artery dissection in the vertebral-basilar artery system was not responsible for the cSAH (0/48).

Conclusion: cSAH accompanying intracranial dissection in the anterior circulation is not a rare but a self-limiting process.

O-48-3

Perfusion Mismatch Analyzer (PMA) を用いた急性期脳梗塞巣の迅速定量評価

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 放射線科, ⁴北海道大学病院 放射線診断科, ⁵岩手医科大学 医歯薬総合研究所 超高磁場MRI診断・病態研究部門
○吉村壮平¹, 古賀政利¹, 山上 宏², 森田佳明³, 東 将浩³, 工藤興亮⁴, 佐々木真理⁵, 長束一行², 豊田一則¹

【目的】標準化脳灌流画像解析ソフトウェア、Perfusion Mismatch Analyzer (PMA)を用いた、急性期脳梗塞巣体積迅速測定の適切な条件設定を検討する。

【方法】対象は2014年3月～11月に当施設でPMAを用いて画像解析した主幹動脈閉塞を伴う急性期脳梗塞連続症例のうち、発症から1日間以上再開通を認めなかった症例。2機種の3テスラMRI装置を用いて撮像されたMRIデータは、DICOMデータ送受信、マスキング、レジストレーションを自動で行うソフトウェア、DICOM Receiverにより、MRI装置に直接接続したノートPCに送信された。同PC上のPMAが、ASIST-Japan法により拡散強調画像 (DWI) 表示を標準化し、ウィンドウ値との相対値による閾値設定により、スライス毎にピクセル単位でDWI高信号域を判定し、脳梗塞巣体積を自動算出した。また、DWIb=1000画像と、再検したMRI FLAIR画像の高信号領域周囲を神経内科医が手動トレースし、急性期脳梗塞巣体積、最終梗塞巣体積として算出した。DWI標準化のために自動設定された左視床下のROI位置を手動で変更し、PMA算出DWI高信号体積と手動トレース梗塞体積の相関を検討した。

【結果】8症例中1例は、発症より48分と超急性期のMRI撮像で、通常閾値でのDWI陽性領域感知が困難であり除外した。残り7例(女性2例、年齢77±5歳、入院時NIHSS中央値14 (IQR 11-19)、DWI-ASPECTS中央値7 (IQR 5-10、3例にrt-PA静注療法施行)において、ROI位置を適切に調整することでPMA算出DWI高信号体積と急性期脳梗塞巣体積、最終梗塞巣体積との相関が強くなった (それぞれ相関係数0.8425→0.9414、0.5709→0.8014)。陈旧性視床病変を有する症例では、ROIを放線冠下に設定する必要があった。

【結論】症例によりROI位置を適切に設定することで、PMAによる急性期脳梗塞巣体積の迅速な定量評価が可能と考えられた。

O-48-4

ファブリー病における頭部MRI所見の特徴

¹川崎医科大学病院 脳卒中医学, ²大阪大学大学院医学系研究科神経内科学, ³大阪大学大学院医学系研究科小児科学, ⁴大阪大学医学部附属病院遺伝子診療科, ⁵国立病院機構大阪南医療センター脳血管内科, ⁶東京女子医科大学神経内科学
○八木田佳樹^{1,2}, 酒井規夫^{3,4}, 坂口 学², 尾原信行⁵, 望月秀樹^{2,4}, 北川一夫⁶

【目的】ファブリー病患者においては、頭部MRIで大脳白質病変などの異常所見をみとめることが多いとされている。本検討では日本人ファブリー病患者における、頭部MRI所見の特徴を明らかにすることを目的とした。

【方法】2000年9月から2014年8月までの間に、当院小児科に通院歴のあるファブリー病患者のうち、頭部MRIを施行した25例を対象として後ろ向きに検討をおこなった。MRI施行前後の病歴や臨床検査値などのデータは診療録から収集した。

【結果】対象症例の平均年齢は38.8±16.8歳、女性が14例 (56.0%) であった。症候性脳血管障害既往は1例であった。MRI撮像時点で酵素補充療法は14例に対して施行されており、うち5例は酵素補充療法開始後1ヶ月以内であった。大脳白質病変は15例に認め、Fazekas分類ではgrade1が13例 (52.0%)、grade2が2例 (8.0%) であった。脳底動脈径は平均3.15±0.55mmであり、2.70mm以上の症例が19例 (76.0%) と拡張傾向をみとめた。無症候性脳梗塞を1例でみとめた。初回MRI施行後、3例が症候性脳血管障害を発症した。この3例の初回MRIにおける脳底動脈径は3.76、3.77、4.51mmと他症例に比し拡張傾向を示していた。

【結論】脳卒中既往のないファブリー病において、若年のうちからMRI異常所見を呈する症例が存在する。頭部MRIで原因不明の脳底動脈拡張や白質病変などの異常所見をみとめた場合、原因検索の過程でファブリー病を念頭におくことが必要と考えられた。

O-49-1

Pericytogenesis in spinal cord microvasculature of a rat model of ALS

Department of Neurology, Tohoku University Graduate School of Medicine
 ○Warita Hitoshi, Tomomi Shijo, Kensuke Ikeda, Hiroya Ono,
 Tetsuya Akiyama, Ayumi Nishiyama, Rumiko Izumi, Naoki Suzuki,
 Masaaki Kato, Masashi Aoki

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a devastating disease characterized by motor neuron degeneration. Pericytes are known to control key neurovascular functions in the adult central nervous system. Loss of pericytes and its detachment from microvasculature were reported in postmortem tissue from ALS patients. However, a possible endogenous regeneration against the deficits, remains to be elucidated. Here, we examined newly-generated microvascular pericytes longitudinally in an ALS model.

Newborn cells were labeled with a thymidine analogue for 7 days *in vivo*. Perfusion-fixed cryosections of spinal cords from mutant *SOD1*-transgenic (Tg) rats were harvested for neuropathology and multiple immunofluorescence using antibodies for cell-selective markers. Their age-matched wild-type littermates were used as controls (n=12). In addition, a growth factor for pericytes or vehicle was infused intrathecally in symptomatic Tg rats for 14 days (n=5).

In contrast to controls, the Tg rats showed a significant increase of newborn pericytes in the ventral spinal cord. The pericytes surrounded by basal lamina were identified between endothelium and astrocytic endfeet. The pericytic proliferation was peaked at early symptomatic phase. Moreover, the growth factor-treated Tg rats showed a modest augmentation of the pericytogenesis and neuroprotection.

The present results suggest an endogenous regenerative response in the microvascular components under ALS-like neurodegeneration. The microvascular pericytes may be a potential therapeutic target for neuroprotection in ALS.

O-49-2

Optogenetic activation of astrocyte-blood flow signaling in anesthetized mouse

¹ Department of Neurology, School of Medicine Keio University, ² Tomita Hospital, ³ Faculty of Informatics and Engineering, University of Electro-Communications, ⁴ Brain Science Inspired Life Support Research Center, University of Electro-Communications, ⁵ Molecular Imaging Center, National Institute of Radiological Sciences, ⁶ Division of Interdisciplinary Medical Science, Tohoku University Graduate School of Medicine, ⁷ Department of Neuropsychiatry, School of Medicine Keio University
 ○Yutaka Tomita^{1,2}, Tatsushi Watanabe³, Kazuto Masamoto^{3,4,5}, Miyuki Unekawa¹, Hiroya Yuki³, Haruki Toriumi¹, Hiroyuki Takuwa⁵, Hiroshi Kawaguchi⁵, Iwao Kanno⁵, Ko Matsui⁶, Kenji Tanaka⁷, Norihiro Suzuki¹

[Background] The cortical neural activities lead to changes in the cerebral blood flow (CBF), which involves astrocytic control of cerebrovascular tones. However, how astrocytic activity leads to vasoregulation was difficult to figure out. [Purpose] To determine whether specific activation of astrocytes affects CBF in *in vivo* brain in transgenic mice with cortical astrocytes genetically expressing a light-sensitive cation channel, channelrhodopsin-2 (ChR2). [Methods] Urethane-anesthetized mice were specifically activated with transcranial irradiation of blue laser, while the spatiotemporal changes of CBF were noninvasively monitored with laser speckle flowgraphy (n=18). [Results] A brief photostimulation induced a fast transient increase of CBF. The response onset time was 0.6 sec at the activation foci (0.5 mm in diameter), while this CBF increase spreads widely from the irradiation spot with an apparent propagation speed of 1.1 mm/sec. The broad increase of the CBF could be due to a scattering effect of photostimulation through the skull and/or propagation of diffusible vasoactive signals derived from the stimulated astrocytes. Pharmacological manipulation showed that topical administration of K⁺ channel inhibitors significantly reduce the photostimulation-induced CBF responses, which suggest that the ChR2-evoked astrocytic activity involves K⁺ signaling to the vascular cells. [Conclusion] These findings demonstrate a unique model for exploring the role of the astrocytes in neurovascular coupling with non-invasive, time-controlled, cell-type specific perturbations.

O-49-3

Small fish as a model of human neurophysiology and neurological disorders

Department of Neuroscience, Faculty of Medicine, University of Miyazaki
 ○Hideaki Matsui

[Objective]: We have utilized teleost fish to model human neurological disorders. In this study, we describe the similarity and difference between teleost and human by examining dopamine system, cerebellum, red nucleus and cerebrum. [Method]: We compare neuroanatomy and neurophysiology of teleost and human. Furthermore, we examine the possibility to model human neurodegenerative disorders and other diseases by using these teleost. [Result]: The anatomy of dopamine system was already described, but the existence of neuronal cluster that corresponds to the substantia nigra is not clear. We have produced a lot of Parkinson's models by medaka and zebrafish, and we found a cluster that is vulnerable to various toxins and genetic manipulation. Thus this cluster may correspond to human substantia nigra. Teleost cerebellum lacks deep cerebellar nuclei. However, by using optogenetics, we disclosed the existence of similar functional map between teleost and human. The presence of red nucleus has been not confirmed in teleost. We revealed a structure that received contralateral afferent from the cerebellum and projected contralateral efferent to the spinal cord. This structure anatomically fulfills the demand of red nucleus. [Conclusion]: Small teleost species are small but as vertebrates they share very similar neuroanatomy and neurophysiology with us human. Furthermore, there have been a lot of disease models that mimic human diseases. By utilizing the great merit of small fish like transparency and small size, these animal models will be developed further in the future.

O-49-4

The novel mutations of the CLCN-1 and SCN4A in non-dystrophic myotonia

¹The Third Hospital of Hebei Medical University, ²Shenzhen peoples hospital, Clinical Medical College of Jinan University
 ○Jing Hu¹, Yan-xin Meng¹, Sha-yan Wang²

Purpose: We aimed to examine the molecular, clinical and histopathological characteristics of 13 patients with NDMs. Methods: We collected information on the clinical characteristics and detailed skeletal muscle biopsy features of 13 patients with NDMs. Sequenced the *CLCN-1* gene in patients having clinical features and muscle pathology indicative of NDMs. *SCN4A*, *KCNE3*, *CACNA1S* were sequenced subsequently. Results: *CLCN-1* mutations were identified in 9 patients, encompassing 2 missense (p.C277R, p.A298T), 3 nonsense (p.E624X, p.Q788X, p.R338X), 2 insertion (c.1262insC, c.1389insT) and 2 deletion mutations (c.2330delG and c.214_215delAG). Mutations c.1262 insC, p.R338X, p.C277R and p.A298T were detected in our study have been reported. Two patients were homozygote and six patients were compound heterozygote. We detected 3 novel missense mutations (P1823R; G1761R; R1639H) occurred in exon 24 and 1 missense mutation (V1293I) in exon 22 in *SCN4A*, which were located in hot-spot region and associated with PMC. In contrast to the previous researches, secondary dystonia, joint contracture and accompanied with cardiac abnormal were showed in some patients. In routine pathological examination, ATPase of fiber subtypes demonstrated a predominance of type 2A fibers, a complete absence of type 2B muscle fibers in patients with *CLCN-1* mutations. Conclusion: Skeletal muscle biopsy is an essential tool for making a definite and differential diagnosis of NDMs. Novel mutations in *CLCN-1/SCN4A* were detected, and the spectrum of *CLCN-1/SCN4A* mutations known to be associated with NDMs was expanded.

O-50-1

エクソーム関連解析によるHAM疾患感受性遺伝子の探索

¹鹿児島大学病院 神経内科, ²鹿児島大学大学院 難治ウイルス病態制御研究センター 分子病理病態研究分野, ³東京大学医学部 神経内科, ⁴聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター 病因病態解析部門
 ○野妻智嗣¹, 松浦英治¹, 久保田龍二², 児玉大介², 松崎敏男², 渡邊 修¹, 三井 純³, 石浦浩之³, 山野嘉久⁴, 辻 省次³, 出雲周二², 高嶋 博¹

【目的】

HAMの発症因子や抑制因子としていくつかの宿主遺伝子が知られており、HAMの発症には遺伝的背景があることを示唆している。近年、次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析の進歩によって多因子疾患においても疾患感受性遺伝子の解明が進んでおり、特に家族内集積例を解析することが病態解明につながると思われる。われわれは以前、家族内に複数のHAMを発症した家系群を報告した。今回、HAM発症の疾患感受性遺伝子を同定するために、エクソーム解析を行った。

【方法】

34例の家族性HAM、92例の孤発性HAM、92例の無症候性キャリアの全エクソーム解析を行った。候補変異の対象を1000ゲノムでアレル頻度が1%未満、日本人集団で5%未満と定義したレアバリエントとし、家系内で共有する変異、キャリアに比べ家族性HAM、孤発性HAMともに有意に多い変異を考慮に入れたフィルターを用いた。この方法により候補遺伝子を抽出し、別の孤発性HAM200例、キャリア200例を患者・対照群として関連を検定した。またHTLV-1ウイルスの塩基配列解析も行った。

【結果】

キャリアに比べ家族性HAM、孤発性HAMで有意に多い変異 (p<0.05) はそれぞれ1699個、223個あり、両群に共通する変異は36個あった。両群に共通する変異のうち6個を候補遺伝子とし、新たな孤発性HAM、キャリアで検討したところ、1個の遺伝子が有意に孤発性HAMに多かった (OR 2.7, P=0.04929)。またCollapsing methodを用いて遺伝子単位でレアバリエント解析を行ったところゲノムワイド関連解析での有意水準 (p<5×10⁻⁸) を満たす遺伝子を家族性HAMで27個、孤発性HAMで3個同定した。HTLV-1ウイルスは家族性HAM、孤発性HAMともにキャリアに比べ有意にtranscontinental subtypeが多かった。

【結論】

HAM発症に関わる疾患関連遺伝子を同定した。今後、宿主・HTLV-1ウイルス双方の疾患関連遺伝子を検討する方針である。

O-50-2

広汎な自律神経障害を伴うシェーグレン症候群に対する複合的免疫療法

¹長崎大学大学院医歯薬学総合研究科, ²長崎川棚医療センター 神経内科, ³長崎川棚医療センター 臨床研究部
 ○向野見弘¹, 中根俊成^{2,3}, 樋口 理³, 中村英樹¹, 川上 純¹

【目的】

シェーグレン症候群 (SS) には起立性低血圧、膀胱直腸障害、瞳孔異常などの広汎な自律神経障害を伴う症例が存在するが、それらの自律神経障害の原因は不明である。広汎な自律神経障害を来す疾患として自己免疫性自律神経節障害 (AAG) が知られており、その主因は抗ganglionic Aセチルコリン受容体 (gAChR) 抗体である。しかしながら、広汎な自律神経障害を伴うSSと抗gAChR抗体の関連性については明らかでない。

本研究では広汎な自律神経障害を伴うSSにおける抗gAChR抗体の有無および複合的免疫療法の効果を明らかにする。

【方法】

広汎な自律神経障害を伴うSS確定群7例、SS疑い4例計11症例の血清および各種臨床情報を対象とした。ルンフェラゼ免疫沈降法 (LIPS法) を用いて抗gAChR (α3, β4 subunit) 抗体測定を行うとともに、提供された各種臨床情報をもとに複合的免疫療法の効果を検討した。

【結果】

SS確定群7例中、2例 (28.6%)、SS疑い4例中3例 (75%) で本抗体が陽性 (全例α3 subunit) であった。11例中10例でステロイドパルス、免疫グロブリン大量静注療法 (IVIg) などの免疫療法が行われており、治療経過が不明である2例を除く8例で免疫療法は有効であった。広汎な自律神経障害のうち起立性低血圧、sicca symptom、上下部消化器症状など一部の自律神経障害のみが改善する症例も認められた。

【考察】

自律神経障害を伴うSSにおいて複合的免疫療法は有効であり、中には本抗体が陽性となる例があることが判明した。抗体陽性例だけでなく、陰性例にも強力な免疫療法が奏効することから未知の自己抗体が陰性症例に潜在的にも存在する可能性がある。今後更に症例を蓄積し、臨床症状、検査所見や有効な治療戦略を策定する必要がある。

O-50-3

Long-term outcome of chronic progressive neuro-Behcet's disease

¹北里大学医学部 膠原病感染内科, ²帝京大学医学部内科, ³東京医科大学第3内科, ⁴聖マリアンナ医科大学内科, ⁵慶応義塾大学医学部内科, ⁶横浜市立大学医学部第1内科
○廣畑俊成¹, 菊地弘敏², 沢田哲治³, 永瀬裕子⁴, 桑名正隆⁵, 岳野光洋⁶, 石ヶ坪良明⁶

Objectives: Chronic progressive neuro-Behcet's disease (CPNBD) is characterized by progressive deterioration leading to disability and death. Thus, the prognosis of the patients treated with high doses of steroid, azathioprine, or cyclophosphamide have been usually miserable. Although methotrexate has been found effective for CPNBD, its influences on the long-term outcome remain unclear. We therefore explored the effects of various treatments on the prognosis.

Methods: Thirty-seven patients, who met the international classification criteria for BD and developed chronic progressive neuropsychiatric manifestations after 1988, were followed up until October 2013. The effects of various treatments on prevention of death or severe disability of bedridden state were examined by Kaplan-Meier analysis and Cox's proportional hazard model.

Results: Twenty-eight of 37 patients with CPNBD (76.0%) received methotrexate. Among the 28 patients, none died and only 5 patients progressed to disability with bedridden state. By contrast, among the 9 patients without methotrexate, 5 patients died and 3 patients progressed to bedridden state. Thus, methotrexate significantly improved the survival of patients with CPNBD (HR 0.0507, $p=0.020$) as well as reduced the rate of progression into the bedridden state or death (HR 0.0694, $p=0.0258$), but none of high doses of steroids azathioprine or cyclophosphamide did.

Conclusion: The results indicate that methotrexate, but not high doses of steroids, azathioprine or cyclophosphamide, is effective to prevent the progression of CPNBD.

O-50-4

肥厚性硬膜炎17症例の臨床経過と再発予防の検討

¹東京医科歯科大学大学院脳神経病態学(神経内科), ²独立行政法人国立病院機構 災害医療センター神経内科, ³横浜市立みなと赤十字病院神経内科
○喜納里子^{1,2}, 三條伸夫¹, 八木橋のぞみ^{1,3}, 古木美紗子^{1,2}, 石橋 哲¹, 横田隆徳¹

【目的】肥厚性硬膜炎は、ANCA、腫瘍、感染症などが原因で、急性に頭痛、脳神経障害、小脳症状などを引き起こす。初期治療としてステロイド療法が奏功する例も多いが、再発は43%と高率であり、自験例における治療と再発予防の有効性を評価する目的で臨床経過を検討した。**【方法】**2000年1月から2014年2月に肥厚性硬膜炎で当科を受診し、加療した全患者の基礎疾患、症状、検査所見、治療と経過について解析した。**【結果】**対象は全17症例、平均発症年齢は58歳で、男10名、女7名と男性に多く、初発症状として頭痛82%、脳神経障害88%を認め、脳神経障害の内訳は顔面神経(10/17)、視神経(9/17)、三叉神経(9/17)、聴神経(7/17)の順に認め、病型の内訳は特発性47%、MPO-ANCA関連性35%、低腫瘍圧性12%、サルコイドーシス6%であった。硬膜の肥厚は頭蓋内びまん性が最も多く(11/17)、2例に脊椎病変を認めた。発作時にCRP・ESRの上昇を高頻度で認め、治療後速やかに正常化していたが、再発の4ヶ月～2週間前より再上昇を認めていた。発作時のステロイド治療はいずれの症例でも有効で、再発予防に関してはステロイド単独群の方が、免疫抑制剤併用群よりもステロイドの維持量や再発が多かった(Fisher: $p=0.6$)。免疫抑制剤の内訳はCyclophosphamide6例、Azathioprine5例、MethotrexateとTacrolimus各1例となり、寛解期間は各々平均14.8ヶ月、7.8ヶ月、29.5ヶ月、15.5ヶ月であった。発症からステロイド・パルス療法までの期間が短いと再燃までの期間が長い傾向があった($R^2=0.13$)。**【結論】**肥厚性硬膜炎では、速やかな造影MRI撮影が診断に、CRPやESRが再発モニターに有用である。経過中に腫瘍を発症することがあるため、繰り返し腫瘍の検索を行うことが重要である。再発予防薬ごとの有効性に関しては、早期の治療開始以外に明らかな傾向がなく、大規模な介入研究による有効性の解明が必要である。

O-51-1

Transcription factor 4 variants in schizophrenia: Investigation of age at onset

Universiti Tunku Abdul Rahman
○Tze Jen Chow, Shiau Foon Tee, Pek Yee Tang

Purpose: Age at onset (AAO) is a known prognostic indicator for schizophrenia and is hypothesized to correlate with cognition and symptoms severity. Studies support the genetic basis for variation in onset, but specific loci have yet to be identified. Despite numerous linkage and association analyses, the prevalence of Transcription factor 4 (TCF4) gene variants in schizophrenia AAO remains to be elucidated. The current study examines the interaction effect of TCF4 variants on AAO of schizophrenia.

Methods: This study consisted of 322 patients with schizophrenia meeting the DSM-IV criteria. Six TCF4 single nucleotide polymorphisms (rs12966547, rs8766, rs2958182, rs9960767, rs10401120 and rs17512836) were genotyped using Taqman® SNP-Genotyping-based Assays method. Relationship of AAO with each variant was investigated using analyses of variance (ANOVA).

Results: There was an interaction between TCF4 variants with AAO. Among the six variants, rs12966547 ($p=0.024$) and rs8766 ($p=0.021$) were significantly associated with earlier AAO. Patients with AA genotype of rs12966547 and CT genotype in rs8766 were demonstrated to have lower average AAO. Our finding suggested an age-dependent influence of specific variants. Individual risk genotype may influence cognitive performance in schizophrenia in an age-specific manner.

Conclusions: This finding supports that TCF4 variants rs12966547 and rs8766 are associated with AAO owing to the role of TCF4 in cognition. Future studies incorporating cognitive performance assessment could provide unique insights.

O-51-2

Longterm effects of botulinum toxin type A on hemifacial spasm

¹Botulinum Toxin Therapy Center for Neurology, Tokyo Clinic, ²Department of Neurology, Tokyo Women's Medical University
○Mikio Osawa¹, Mutsumi Iijima²

【目的】HFSに対するBTA治療の長期効果を、開始数年後の維持期(初期)と10年目以上(長期)間で検討した。**【対象】**HFS 18例、うち男8例、女10例で、同治療開始時の年齢が41-66(平均57.7)歳、BTA治療期間が10-15(12.5)年間、治療回数が30-46(39.0)回であった。**【方法】**初回は、1カ所当たりの施注量を1.25単位としたが、他院で既に治療開始した症例ではより多くの単位から開始した。治療間隔を最低3か月間とし、効果、副作用をみながら施注量を漸増した。初期と長期間で、1回当たりのBTA総施注量、1カ所当たりの平均、最大、最小の各施注量、施注筋数、効果の発現・ピーク到達期間、効果持続を、各々比較検討した。**【結果】**初期、長期ともに、ピーク時点で攀縮が消失/軽度(1分間1回未満、または顔面筋の随意収縮時に誘発)なり、著明改善/改善を示した。治療年数が10-15(12.5)年、同回数が30-46(39.0)回であった。各治療時の1回当たりの総施注量 初期8.75-57.5(平均26.5)単位、長期16.3-80(40.9)単位($p<0.01$)、1カ所当たりの平均施注量 初期1.25-4.1(2.1)単位、長期1.69-5(2.72)単位($p<0.05$)、1カ所当たりの最大施注量 初期1.25-7.5(3.2)単位、長期2.5-7.5(4.0)単位($p<0.05$)、1カ所当たりの最小施注量 初期1.25-2.5(1.5)単位、長期1.25-2.5(1.8)単位($p<0.05$)、施注筋数 初期6-9(8.1)、長期5-10(8.9)($p<0.05$)で、いずれも有意に増量・増加した。他方、効果発現 初期6-9(8.1)日、長期5-10(8.9)日、効果のピーク到達期間 初期2-15(7.8)日、長期3-20(8.8.)日、効果持続 初期2-4(3.2)月、長期1.5-4(2.8)月に有意差はなかった。**【結語】**HFSに対するBTA治療は、施注開始10年以上でも1回当たりの施注総量、1カ所当たりの施注量、施注筋数が増加・増量するが、効果自体のほか、効果の発現時期、ピーク到達時期、施注間隔に有意差はなく、安定した長期効果を示す。

O-51-3

Predictive risk factors for neurologic sequelae after carbon monoxide poisoning

¹Department of Neurology, Tohoku University Graduate School of Medicine, ²Department of Multiple Sclerosis Therapeutics, Tohoku University Graduate School of Medicine, ³Division of Emergency Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine
○Hiroshi Kuroda¹, Kazuo Fujihara², Shigeki Kushimoto³, Masashi Aoki¹

Background: Neurologic sequelae (NS) after carbon monoxide (CO) poisoning include persistent neurologic sequelae (PNS) and delayed neurologic sequelae (DNS). Although several retrospective studies have been reported the predictive risk factors for NS, no prospective study confirmed their results.

Objective: To reveal predictive risk factors for NS after acute CO poisoning.

Methods: This study was designed as a prospective, observational study. Study period was between October 2006 and September 2014. We analyzed clinical and laboratory factors predictive for NS.

Results: Of 103 patients experiencing acute CO poisoning [median age, 46 years; 70% male], 3 patients (3%) showed PNS, 20 (19%) developed DNS, and 80 (78%) showed no sequelae. By univariate analyses, relative risk (RR) and 95% confidence interval (95% CI) for NS were the lowest score of Glasgow Coma Scale < 10 [RR, 5.33; 95% CI, 2.30-12.4], brain CT abnormality on admission [RR, 7.87; 95% CI, 4.08-15.2], duration of CO exposure > 6.25 hours [RR, 7.23; 95% CI, 2.91-18.0], duration of consciousness disturbance > 24.5 hours [RR, 19.5; 95% CI, 6.25-60.9], lactate > 1.85 [RR, 14.3; 95% CI, 2.00-103], base excess < -2.6 [RR, 4.15; 95% CI, 1.75-9.85], white blood cell count > 11,900 [RR, 3.67; 95% CI, 1.53-8.81], CRP > 0.15 [RR, 7.5; 95% CI, 2.71-20.8], CK > 435 [RR, 7.61; 95% CI, 3.30-17.5], and no rapid pattern in the serum bilirubin response [RR, 28.7; 95% CI, 4.0-206].

Conclusions: The knowledge about the predictive risk factors would be beneficial for risk stratification of patients with acute CO poisoning.

O-51-4

Mitochondrial Polyubiquitin phosphorylation by PINK1 Promotes Parkin relocation

¹Dept. of Neurology Juntendo University Graduate School of Medicine, ²Kyoto University Graduate School and Faculty of Pharmaceutical Sciences
○Kahori Fukushima¹, Taku Arano¹, Gen Matsumoto¹, Tsuyoshi Inoshita¹, Shigeru Yoshida², Yasushi Ishihama², Nobuyuki Nukina¹, Nobutaka Hattori¹

【Background】The kinase PINK1 and the E3 ubiquitin ligase Parkin participate in mitochondrial quality control. The phosphorylation of Ser65 in Parkin's ubiquitin-like domain by PINK1 stimulates Parkin activation and translocation to damaged mitochondria, which induces mitophagy generating polyubiquitin chain. However, Parkin phosphorylation is insufficient for Parkin mitochondrial translocation.

【Methods】PINK1 substrates were screened in combination with phospho-mass spectrometry, RNA interference and Parkin translocation assay in cultured cells.

【Results】PINK1 phosphorylates both mono- and poly-ubiquitin at Ser65. The phosphorylation of mono-ubiquitin by PINK1 activates Parkin E3 activity whereas the formation of polyubiquitin chains phosphorylated by PINK1 on the mitochondria activated Parkin E3 activity and its mitochondrial translocation in cultured cells. The expression of Tom70^{MTS}-4x ubiquitin SE, which mimics phospho-polyubiquitin chains on the mitochondria, improved mitochondrial degeneration in PINK1-deficient *Drosophila*. **【Conclusions】**Our study suggests that the phosphorylation of mitochondrial polyubiquitin chain by PINK1 is implicated in both Parkin activation and mitochondrial translocation, predicting a feedforward mechanism of mitochondrial phospho-polyubiquitin production by which rapid translocation of Parkin is achieved.