

第57回日本神経学会学術大会

抄 録 集

大会長講演

座長：木村 淳 (Department of Neurology, University of Iowa Health Care, USA)

5月19日 (木) 12:55~13:40 第1会場(神戸国際展示場 2号館1F コンベンションホール) E



Pr-1

なおる神経内科をめざして

梶 龍児

徳島大学大学院 医歯薬学研究部 医科学部門 内科系 臨床神経科学分野

私が24歳のころ、神経内科医になる決心をしたとき、神経疾患の大半は難治性、または不治の病とみなされていた。友人には、どうしてまた治らない病気ばかりみる分野に進むのかと言われた。きっかけは、当時できたばかりの京都大学神経内科の初代教授であった亀山正邦先生が、講義の中で「君たちは、大学にいるからわからないだろうけれども、褥創の治し方ひとつにしても立派な研究だ」とおっしゃったことである。そのときはじめて、何もなされていないからこそ、これから治療法を見つけていくべき大海のような分野であると直感した。その後、幸運にもよい師とめぐり合えることができ、また患者の多くが最良の教科書となってくれた。

本講演では「なおる神経内科」を目指すために次の3点について述べたい。

1. 神経疾患ではなく、それに悩む患者を理解する。
2. 常に治癒を、それが不可能であれば、患者の役に立ついかなる方策でも考える。
3. その後の展望をもつ。

最初の2点については、最も理解していただきやすい方法として、私がたどった道をお示しすることをお許しいただきたい。

まず、京大では当時、誰も専攻する人がいなかったもので、神経生理学を学んだ。たまたま、それが患者で起こっていることを理解する最強の道具となった。大学院を終え渡米してペンシルバニア大学で臨床を勉強していたころ、第2の指導者であるAustin Sumner 教授が非常に興味ある例を示してくれた。それは慢性の運動神経主体の脱髄性ニューロパチーであったが、ALSに酷似していて線維性筋収縮を伴っていた。おかげで私の3番目の恩師に当たる木村淳先生と帰国後、この多巣性運動ニューロパチーと呼ばれる病態が大量ガンマグロブリン静注 (IVIg) で治療できることを世界で始めて報告することができた(1)。すると当然ながら京大の外来はALSの患者さんであふれかえることになる。皆、少しでも可能性があれば治療でなおる病気にかけてみたくなるためだ。亀山先生が回診で、大量のメチルコバラミンを静注すると線維性筋収縮が減少するということを言われたのを思い出して、ALSに対するパイロット試験を行った(2)。現在、製薬会社によるPhase 2/3 試験で有望な結果が出たが、発症後早期に治療を開始しなくては効果がないことが判明した。この可能性は従来から指摘されており、木村先生と相談しALSの早期診断のための電気診断基準(Awaji基準)を作成することができた。その後、海外での追試でもその有用性が示されている(3)。木村先生は、また米国からボツリヌス治療を持って帰ることを提案され、筋電図の技術を生かして、わが国で初めてとなるジストニアに対する臨床研究が開始された。対象は痙性斜頸や眼瞼痙攣など局所性ジストニアが中心であったが、それらは決して稀な病態ではなく、当時は心因性とみなされていた症例が少なからずあった。治療を進めることは、患者を理解する上でも非常に楽しい思い出になっている。欧米では、今回の大会で講演していただくFahn博士や故Marsden博士が、ジストニアの概念を基底核疾患として確立されていたが、わが国でそれが浸透するのには時間を要した。その特徴の1つとして感覚入力の変化により症状が改善する「感覚トリック」と呼ばれる現象がある。たまたま、ある上肢ジストニア患者に局所麻酔薬を筋注することがあったが、偶然症状が軽快した。その経験から筋感覚入力を刺激すると症状が再現され、ブロックすると症状が消失することを見出し、ジストニアが自動運動に関する感覚運動連関の異常が本態であることを突き止めた(4)。患者を数多く診ているうちに、従来のボツリヌス製剤よりも安全性・有効性が高い製剤を見つけることもできた(5)。すべて、これらの一連の仕事は、患者の切迫したニーズに基づくものであり、よき指導者・同僚とともに、ヒントを与えてくれた患者にも感謝したい。

第3の点に関しては、神経疾患の治療は飛躍的に進歩したといっても、まだまだこれらに苦しむ患者のニーズには追い

ついていない。我々は、従来以上にアルツハイマー病や脳卒中など高齢化社会で大切な疾患に軸足を移していかななくてはならない(6)。例えば、脳卒中の後遺症に悩む患者は現在推計300万人、そのうち痙縮に悩む患者は120万人とされている。例えば、要介護度5の寝たきりに近い患者の半数以上は脳卒中による。我々は、ボツリヌス治療でこれらの痙縮患者の手足の緊張を取るばかりではなく、積極的に麻痺を改善する可能性を見出し、ロボットスーツとの併用で、寝たきり患者を減らすプロジェクトを立ち上げた。リハビリテーション医学との協力はますます重要になる。一方、遺伝性疾患に関しては次世代シーケンサーなど革新的な技術で全エクソーム解析が、短時間で安価に行えるようになった。それらの進歩と、長年診てきた貴重な家系の患者とその家族の協力から、我々はALS (*OPTN, TFG*) (7, 8)や遺伝性進行性ジストニア (*TAF-I* など) (9) の疾患遺伝子を見出すことができた。しかし、これら神経疾患の原因遺伝子は見つかるが、その根治療法までは、はるかに道のりが長い。この状況は、ほぼ1世紀前に活躍したWilliam Osler卿の時代と酷似している。当時、コレラや腸チフス、結核菌など疾患の原因は明らかになっていたが、抗生物質が現れるまでにさらに半世紀を要している。我々は彼の様に、用いることができる武器もないまま、数多の難治性疾患と戦わねばならない。時を経て分子遺伝学やiPSの時代になっても、彼の言葉はさらに輝き続けると信じている(10)。

研究を通じて患者に希望を与えることが、この神経学という大海を探検するために今最も必要なことではないであろうか。

References

1. Kaji R, Shibasaki H, Kimura J. Multifocal demyelinating motor neuropathy: cranial nerve involvement and immunoglobulin therapy. *Neurology*. 1992;42(3 Pt 1):506-9.
2. Kaji R, Kodama M, Imamura A, Hashida T, Kohara N, Ishizu M, Inui K, Kimura J. Effect of ultrahigh-dose methylcobalamin on compound muscle action potentials in amyotrophic lateral sclerosis: a double-blind controlled study. *Muscle Nerve*. 1998;21(12):1775-8.
3. de Carvalho M, Dengler R, Eisen A, England JD, Kaji R, Kimura J, Mills K, Mitsumoto H, Nodera H, Shefner J, Swash M. Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. *Clin Neurophysiol*. 2008;119(3):497-503.
4. Kaji R, Rothwell JC, Katayama M, Ikeda T, Kubori T, Kohara N, Mezaki T, Shibasaki H, Kimura J. Tonic vibration reflex and muscle afferent block in writer's cramp. *Ann Neurol*. 1995;38(2):155-62.
5. Kaji R. Clinical differences between A1 and A2 botulinum toxin subtypes. *Toxicon*. 2015;107(Pt A):85-8.
6. Kaji R. Asian neurology and stroke. *Neurology*. 2015;84(10):1051-2.
7. Maruyama H, Morino H, Ito H, Izumi Y, Kato H, Watanabe Y, Kinoshita Y, Kamada M, Nodera H, Suzuki H, Komure O, Matsuura S, Kobatake K, Morimoto N, Abe K, Suzuki N, Aoki M, Kawata A, Hirai T, Kato T, Ogasawara K, Hirano A, Takumi T, Kusaka H, Hagiwara K, Kaji R, Kawakami H. Mutations of optineurin in amyotrophic lateral sclerosis. *Nature*. 2010;465(7295):223-6.
8. Ishiura H, Sako W, Yoshida M, Kawarai T, Tanabe O, Goto J, Takahashi Y, Date H, Mitsui J, Ahsan B, Ichikawa Y, Iwata A, Yoshino H, Izumi Y, Fujita K, Maeda K, Goto S, Koizumi H, Morigaki R, Ikemura M, Yamauchi N, Murayama S, Nicholson GA, Ito H, Sobue G, Nakagawa M, Kaji R, Tsuji S. The TRK-fused gene is mutated in hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement. *Am J Hum Genet*. 2012;91(2):320-9.
9. Makino S, Kaji R, Ando S, Tomizawa M, Yasuno K, Goto S, Matsumoto S, Tabuena MD, Maranon E, Dantes M, Lee LV, Ogasawara K, Tooyama I, Akatsu H, Nishimura M, Tamiya G. Reduced neuron-specific expression of the TAF1 gene is associated with X-linked dystonia-parkinsonism. *Am J Hum Genet*. 2007;80(3):393-406.
10. Hinohara S. The Life of Doctor Osler. Tokyo: Iwanami Shoten; 1991.

略 歴

1954年 兵庫県生まれ
 1979年 京都大学医学部卒業
 1979年～ 東京都養育院病院にて内科研修
 1981年～ 京都大学大学院医学研究科
 1985年～ 米国ペンシルバニア大学付属病院臨床フェロー
 1986年～ 同 客員教授
 1987年～ 米国ルイジアナ州立大学メディカルセンター助教授
 1988年～ 京都大学医学部神経内科助手
 1991年～ 同 講師
 1993年～ 京都大学大学院医学研究科脳病態生理学講座臨床神経学 講師
 2000年～ 徳島大学医学部附属病院 高次脳神経診療部 教授
 2002年～ 徳島大学医学部附属病院 高次脳神経診療部 教授

徳島大学大学院医学研究科 感覚情報医学講座
 神経情報医学（臨床神経学）分野 教授
 2003年～ 徳島大学医学部 感覚情報医学講座 神経情報医学分野 教授
 2004年～ 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部
 感覚情報医学講座 神経情報医学分野 教授
 2008年～ 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部
 感覚情報医学講座 臨床神経科学分野 教授
 2015年～ 徳島大学大学院医歯薬学研究部 医科学部門
 内科系 臨床神経科学分野 教授
 *日本神経学会理事
 *日本臨床神経生理学会理事

President Lecture

Chair : Jun Kimura (Department of Neurology, University of Iowa Health Care, USA)

5月19日 (木) 12:55~13:40 第1会場(神戸国際展示場 2号館1F コンベンションホール) 日



Pr-1

Toward Treatable Neurology

Ryuji Kaji

Department of Neurology, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School

When I was at the age of 24, I chose the career of a neurologist. At that time there was almost no hope of cure in many neurological diseases, and my friends asked me why I became interested in this least futile field. The reason was the words of my first mentor, Professor Masakuni Kameyama at Kyoto University, who said 'even finding out the right management of decubital ulcer for neurologically ill patients is an important clinical investigation for us to do.' I was intrigued by this vast ocean that needed to be pioneered, and was lucky enough to meet with great mentors thereafter. Also the patients themselves were the best textbook for me.

In this talk, I will focus on the following 3 aspects of neurology to fulfill my goal of the talk, 'towards treatable neurology'.

1. Understanding not only the disease but also the neurologically ill patients
2. Managing to find cure, and if impossible, any measures to help patients
3. The way beyond

For addressing the first 2 points, I felt it the easiest for me to talk about the way I took.

I decided to learn neurophysiology as my sub-specialty, which turned out to be a powerful tool to understand what happens in the patients. At the Hospital of the University of Pennsylvania, my second mentor, Professor Austin Sumner showed me a unique case of chronic demyelinating neuropathy with persistent conduction block mostly affecting motor nerves. It was a close ALS mimic associated with fasciculation. Later we first reported that IVIg can give a cure for this condition, termed as multifocal motor neuropathy(1). Naturally my clinic in Kyoto was crowded with many patients with ALS, whose last hope was to be cured. I came across the finding of Dr Kameyama that fasciculations in ALS decreased after i.v. infusion of high-dose methylcobalamin. Then we started a pilot study to confirm its effects with my third mentor(2), Professor Jun Kimura. Phase 2,3 studies had been completed, and its preliminary results showed that we have to start the therapy earlier than meeting the current El Escorial criteria to modify the disease course. Bearing this possibility in mind, we set 'Awaji criteria' for earlier electrophysiological diagnosis of ALS(3). Dr Kimura also advised me to start botulinum therapy for dystonia patients first in Japan with the expertise in EMG. At my school age, cervical dystonia, for instance, was regarded as psychogenic, and writer's cramp was 'occupational neurosis'. It was the works of Drs Fahn and Marsden that taught me these are the basal ganglia diseases. I was puzzled by 'sensory trick', which was a characteristic of dystonia. Then I lead a series of physiological works suggesting that it is caused by sensory-motor disintegration to perform automatic tasks(4). Now we are trying to develop a less toxic and more efficacious 'next generation' botulinum toxin to give them a cure(5).

As for the 3rd point, we still lag largely behind the patients' needs. We will have to focus more on common but treatable conditions, such as post-stroke spasticity. Because of the unprecedented speed of aging in our society, more than 3 million people suffer from sequels of stroke, and more than 1 million have spasticity,

many of whom are bed-ridden(6). We succeeded in making them ambulatory after botulinum toxin therapy, which is expected to significantly reduce the social cost of care if combined with robot suits. Thanks to the new generation sequencers and other technological advances, we could identify new genes causing ALS (*OPTN*, *TFG*) (7, 8) and hereditary progressive dystonia (*TAF-I* and others) (9). While the causes being known, we still lack the cure for these. This situation is much alike as that in the era of Sir William Osler, who lived more than 100 years ago. He tried to know the cause of death in his patients through performing thousands of autopsies. The medical science then discovered the cause of infectious diseases as microorganisms. With no arms at hand, he had to fight against diseases with known causes but without cure. Now we still learn from his words to make the best out of resources obtained from the modern era of molecular genetics and iPS(10).

Hope through research is the key word to explore the ocean of neurology.

References

1. Kaji R, Shibasaki H, Kimura J. Multifocal demyelinating motor neuropathy: cranial nerve involvement and immunoglobulin therapy. *Neurology*. 1992;42(3 Pt 1):506-9.
2. Kaji R, Kodama M, Imamura A, Hashida T, Kohara N, Ishizu M, Inui K, Kimura J. Effect of ultrahigh-dose methylcobalamin on compound muscle action potentials in amyotrophic lateral sclerosis: a double-blind controlled study. *Muscle Nerve*. 1998;21(12):1775-8.
3. de Carvalho M, Dengler R, Eisen A, England JD, Kaji R, Kimura J, Mills K, Mitsumoto H, Nodera H, Shefner J, Swash M. Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. *Clin Neurophysiol*. 2008;119(3):497-503.
4. Kaji R, Rothwell JC, Katayama M, Ikeda T, Kubori T, Kohara N, Mezaki T, Shibasaki H, Kimura J. Tonic vibration reflex and muscle afferent block in writer's cramp. *Ann Neurol*. 1995;38(2):155-62.
5. Kaji R. Clinical differences between A1 and A2 botulinum toxin subtypes. *Toxicon*. 2015;107(Pt A):85-8.
6. Kaji R. Asian neurology and stroke. *Neurology*. 2015;84(10):1051-2.
7. Maruyama H, Morino H, Ito H, Izumi Y, Kato H, Watanabe Y, Kinoshita Y, Kamada M, Nodera H, Suzuki H, Komure O, Matsuura S, Kobatake K, Morimoto N, Abe K, Suzuki N, Aoki M, Kawata A, Hirai T, Kato T, Ogasawara K, Hirano A, Takumi T, Kusaka H, Hagiwara K, Kaji R, Kawakami H. Mutations of optineurin in amyotrophic lateral sclerosis. *Nature*. 2010;465(7295):223-6.
8. Ishiura H, Sako W, Yoshida M, Kawarai T, Tanabe O, Goto J, Takahashi Y, Date H, Mitsui J, Ahsan B, Ichikawa Y, Iwata A, Yoshino H, Izumi Y, Fujita K, Maeda K, Goto S, Koizumi H, Morigaki R, Ikemura M, Yamauchi N, Murayama S, Nicholson GA, Ito H, Sobue G, Nakagawa M, Kaji R, Tsuji S. The TRK-fused gene is mutated in hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement. *Am J Hum Genet*. 2012;91(2):320-9.
9. Makino S, Kaji R, Ando S, Tomizawa M, Yasuno K, Goto S, Matsumoto S, Tabuena MD, Maranon E, Dantes M, Lee LV, Ogasawara K, Tooyama I, Akatsu H, Nishimura M, Tamiya G. Reduced neuron-specific expression of the TAF1 gene is associated with X-linked dystonia-parkinsonism. *Am J Hum Genet*. 2007;80(3):393-406.
10. Hinohara S. The Life of Doctor Osler. Tokyo: Iwanami Shoten; 1991.

Curriculum Vitae

Current Position: Professor and Chairman, Department of Clinical Neuroscience, University of Tokushima Graduate School of Medicine, JAPAN
 Education:
 1979 Graduated from Kyoto University School of Medicine (M.D.)
 Residency in Neurology and Medicine at Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital
 1981-85 PhD course in Medical Science (1985, PhD degree)
 1985-86 Post-doctoral fellow in Department of Neurology, Hospital of the University of Pennsylvania
 Positions:
 1986-87 Visiting Professor of Neurology at the Hospital of the University of Pennsylvania
 1987-88 Assistant Professor of Neurology at the Louisiana State University Medical Center
 1989-91 Assistant, Department of Neurology, Kyoto University School of Medicine
 1991-2000 Lecturer, Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine
 2000- Current Position
 Academic Societies
 Japanese Society for Neurology, Executive Board Committee Member
 Japanese Society of Clinical Neurophysiology, Executive Board Committee Member
 Member-at-large, International Federation of Clinical Neurophysiology (IFCN)
 Executive Committee (2000-06)
 Trustee, World Federation of Neurology (2007-2013)
 Chair, Asia Initiative (2013-)

A corresponding member, American Neurological Association
 A clinical associate member, American Academy of Neurology
 Movement Disorder Society
 Member of Financial Committee (2013-)
 International Executive Committee (2009-2013)

Plenary Lecture 01

Chair : Ryuji Kaji (Department of Neurology, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School)

5月18日 (水) 18 : 30~19 : 00 第1会場 (神戸国際展示場2号館1F コンベンションホール) **E**



PL-01-1

Development of the Concept of Dystonia as a Disease, a Syndrome and a Movement Phenomenology

Stanley Fahn

Columbia University Medical Center, USA

The term "dystonia" was coined in 1911 by Hermann Oppenheim to label a disorder he had observed in four unrelated Ashkenazi Jewish children from Eastern Europe. He had not encountered this complex of motor features before, and he wanted to distinguish it from hysteria. Immediately after the publication of his paper, neurologists from around the world recognized that they had seen similar cases and readily adopted the name dystonia. By the next decade, syndromes of dystonia were encountered, such as Wilson disease, cerebral palsy and postencephalitic disorders; dystonia was then argued to be a syndrome and not a distinct disease entity. In 1944, Ernst Herz presented evidence that among the dystonic syndromes there was also a specific disease called dystonia, referring to cases similar to Oppenheim's. In 1976 David Marsden proposed that a variety of adult-onset movement disorders, such as torticollis, blepharospasm, writer's cramp, and spasmodic dysphonia, are actually focal dystonias. Since then, dystonia was categorized 1) by body distributions as generalized, segmental and focal, 2) by the presence or absence of other movement phenomenologies, and 3) by etiology. Research in genetics discovered many genes that can produce dystonia, and a genetic DYT category evolved. Today, "dystonia" can refer to a movement phenomenology, a syndrome in which the phenomenology is present, and a disease entity in which dystonia is the isolated phenomenology without neurodegeneration. It is important to be clear when using "dystonia" in discussions with colleagues and with patients.

Curriculum Vitae

Stanley Fahn, MD, is the H. Houston Merritt Professor of Neurology and Director Emeritus of the Center for Parkinson's Disease and Other Movement Disorders at Columbia University in New York. In 1985, he co-founded (with Dr. David Marsden) The Movement Disorder Society and was elected its first president. He was the founding co editor of the journal Movement Disorders for 10 years. He developed the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) and co-developed the Tremor Rating Scale and the Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale. Dr. Fahn was chief organizer of the first three World Parkinson Congresses. He co-organized the first four international dystonia symposia and published the proceedings

of those conferences. The American Academy of Neurology (AAN) honored Dr Fahn with the Wartenberg Award for outstanding clinical research in 1986, the first Movement Disorder Prize for outstanding contributions in this field in 1997, and their A. B. Baker Award for outstanding educator in neurology in 1996. He served as President of the AAN from 2001 to 2003. In 2002, Dr Fahn was elected a member of the US National Academies. He co-authored the textbook Principles and Practice of Movement Disorders with Drs. Joseph Jankovic and Mark Hallett.

Plenary Lecture 02

Chair : Hiroshi Shibasaki (Faculty of Medicine Kyoto University)

5月18日 (水) 19:00~19:30 第1会場 (神戸国際展示場2号館1F コンベンションホール) **E**

Plenary Lecture



PL-02-1

Diagnosis and Management of Functional (Psychogenic) Movement Disorders

Mark Hallett

NINDS, NIH, USA

Functional (psychogenic) movement disorders are common and disabling, and sometimes difficult to diagnose. The history and physical exam can give positive features that will support the diagnosis, which should not be based solely on exclusion. Some clues in the history are sudden onset, intermittent time course, variability of manifestation over time, childhood trauma, history of other somatic symptom and secondary gain. Anxiety and depression are common, but not necessarily more than the general population. On examination, distraction and suggestibility may be present. There are specific signs that should be looked for with different types of movements. For example, with tremor, change in frequency over time and entrainment are common features. With myoclonus, the movements might be complex in type with long latencies to stimulus induced jerks. Gait disorders show good balance despite claims to the contrary. Functional dystonia still remains a challenging diagnosis in many circumstances, although fixed dystonia is one sign more likely to be functional. Only neurologists can make the diagnosis of these patients. In some circumstance, clinical neurophysiological testing can help confirm the diagnosis. Psychiatrists are not trained to make the diagnosis, but can help with patient management. Treatment has been difficult and needs to be multidisciplinary, including pharmacotherapy, psychotherapy and physical therapy.

Curriculum Vitae

Dr. Hallett is the Chief of the Human Motor Control Section, National Institute of Neurological Disorders and Stroke, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland. From 1976 to 1984, Dr. Hallett was the Chief of the Clinical Neurophysiology Laboratory at the Brigham and Women's Hospital and worked up to Associate Professor of Neurology at Harvard Medical School. From 1984, he has been at the National Institute of Neurological Disorders and Stroke where he also served as Clinical Director of NINDS until July 2000. He is past President of the American Association of Electrodiagnostic Medicine

and the Movement Disorder Society, past Vice-President of the American Academy of Neurology, and current President of the International Federation of Clinical Neurophysiology and the Brainstem Society. His work mainly deals with principles of motor control and the pathophysiology of movement disorders.

日本神経学会 2015年度学会賞・楯林賞受賞者招待講演

座長：高橋 良輔（京都大学医学部附属病院 神経内科）

梶 龍児（徳島大学大学院 医歯薬学研究部 医科学部門 内科系 臨床神経科学分野）

5月19日（木） 14：15～15：00 第1会場（神戸国際展示場2号館1F コンベンションホール）



【学会賞（学術研究部門）】

AW-01-1

フェノール化合物に焦点を当てたアルツハイマー病の予防・治療薬の開発

小野賢二郎^{1,2}¹昭和大学医学部内科学講座 神経内科学部門、²金沢大学大学院 脳老化・神経病態学（神経内科）

Alzheimer病の病理学的特徴としては、アミロイド β 蛋白（A β ）から成る老人斑、タウ蛋白から成る神経原線維変化、さらに神経細胞脱落があげられる。なかでも病態生理においては、A β が異常凝集し、神経細胞を傷害する過程が重要な役割を果たすと考えられている（アミロイド仮説）。現在、世界中でこの仮説に基づいた予防・治療法の開発が精力的に行われており、我々は、特にA β 凝集抑制にターゲットをしばって研究を行っている。

A β が凝集していく過程では、無構造のモノマーから β -シートへの構造変換を起こし、続いて重合核が形成され、プロトファイブリル、さらには成熟線維（A β fibrils: fA β ）が形成される。従来、脳アミロイドとして蓄積するfA β が神経毒性を発揮すると考えられていたが、近年、可溶性オリゴマーの研究に注目が集まっている。

我々は、A β 凝集の試験管モデルを構築し、Alzheimer病における様々な疫学的報告を背景にしてフェノール化合物を中心とした有機化合物が、*in vitro*にてfA β 形成を抑制するだけでなく、すでに形成されたfA β を不安定化させ、細胞毒性を軽減させることを明らかにした。

近年、凝集の中間段階であるオリゴマーこそが最も毒性があるとして注目されているが、我々は、光誘発架橋法（PICUP）を主に用いてフェノール化合物が、A β オリゴマー形成を抑制し、細胞毒性を軽減させることを明らかにした。

さらに、フェノール化合物のシナプスレベルにおける保護効果を調べるため、マウスの海馬スライスを用いて、A β オリゴマーによってLong term potentiation（LTP）は抑制され、Long-term depression（LTD）は増強されるが、フェノール化合物によってこれらのシナプス毒性は軽減されることを示した。

また、我々は、¹⁵NでラベルしたA β とフェノール化合物の混合溶液を用いてNuclear Magnetic Resonanceで解析し、フェノール化合物が結合するA β の特定領域を同定した。

我々は、*in vivo*でのフェノール化合物の効果を調べるため、Alzheimer病モデルマウスを用いて共同研究を行い、フェノール化合物が、脳内のアミロイド沈着だけでなく、可溶性A β オリゴマーも減少させ、さらに高次脳機能障害も改善することを明らかにした。

現在、我々は健常者におけるフェノール化合物の安全性試験（第1相試験）を行い、安全性を確認し、少数のAlzheimer病患者さんにおけるプラセボ対照の第2相試験（ランダム化二重盲検）を施行中である。

略 歴

平成9年3月 昭和大学医学部卒
 平成14年9月 金沢大学大学院医学系研究科博士課程修了
 平成15年4月 金沢西病院脳神経センター神経内科医長
 平成17年6月 金沢大学医学部附属病院神経内科助手
 平成19年4月 カリフォルニア大学ロサンゼルス校神経学教室（David B. Teplow教授）博士研究員
 平成21年4月 金沢大学附属病院神経内科助教
 平成23年4月 金沢大学附属病院神経内科講師（兼医局長）
 平成26年4月 金沢大学附属病院神経内科 病院臨床准教授
 平成27年7月～ 昭和大学医学部内科学講座神経内科学部門教授（診療科長）

日本神経学会 2015年度学会賞・楳林賞受賞者招待講演

座長：高橋 良輔（京都大学医学部附属病院 神経内科）

梶 龍児（徳島大学大学院 医歯薬学研究部 医科学部門 内科系 臨床神経科学分野）

5月19日（木） 14：15～15：00 第1会場（神戸国際展示場2号館1F コンベンションホール）



【学会賞（診療部門）】

AW-02-1

地域完結型の脳卒中診療態勢の構築

橋本洋一郎

熊本市市民病院 神経内科

学会賞受賞者招待講演

1980年代は診療所と急性期病院（専門病院）の病診連携（第一世代の医療連携）が連携の中心であった。1990年代から医療の高度化・専門化・機能分化が進み、疾病ごとの連携（第二世代の医療連携）による診療ネットワークの構築が必要となってきた。少ない神経内科医で急性期脳卒中患者を断らずに受け入れるために、脳神経外科医・救急医・他の医療スタッフと協力して院内システムを構築するとともに、かかりつけ医との前方連携、リハビリテーション（以後、リハ）専門病院との後方連携、専門病院同士の水平連携の強化による地域の医療資源の有効活用によって脳卒中診療ネットワーク（地域完結型の脳卒中診療態勢）の構築を行った。

1995年に急性期病院と回復期リハ病院の連携の会「脳血管疾患の障害を考える会」を立ち上げ、連携を強化することによって、2000年には熊本市内の急性期病院神経内科の平均在院日数が14日を割った。2003年より回復期と維持期の連携の会「回復期・維持期リハを考える会」、2007年には脳卒中地域連携パスを運用する「熊本脳卒中地域連携ネットワーク研究会（K-STREAM）」と「熊本在宅ドクターネット」が立ち上げられ、色々な角度・視点でさらに脳卒中の医療連携が進化し続けることになった。「リハの継続」と「治療の継続」の2つの柱にした地域連携パスでは電子化することで多くのデータを解析できるようになっている。地域包括ケアシステムを念頭において、2012年より脳卒中患者が自己管理を行う「くまモンの脳卒中ノート」の開発・運用も行っている。なお広域大規模の連携のため、データ部会、薬剤師部会、看護師部会、食リハケア部会、PT・OT部会、ケアマネ部会などが自立的にも活動を行っている。

機能分化と連携による脳卒中診療ネットワーク構築によって脳卒中を中心とする神経救急疾患を断ることなく受け入れて、高度先進医療を提供し、さらに早期に重装備のリハ専門病院に転院することで十分な回復期リハを提供でき、回復期リハ病院の在院日数も短縮され、自宅復帰や社会復帰が早期に目指せるようになった。また頭痛、認知症、てんかん、神経難病などの診療においてもかかりつけ医との前方連携により早期診断・早期介入が可能となり、またリハ専門病院との後方連携で十分なりハも行えるようになった。「地域の医療資源の有効活用」という観点で、地域のシステム構築のモデルともなっている。

略 歴

1981年 鹿児島大学医学部 卒業
 1981年 熊本大学医学部 第一内科
 1984年 国立循環器病センター 内科 脳血管部門
 1987年 熊本大学医学部 第一内科 助手
 1993年 熊本市立熊本市市民病院 神経内科 医長
 1998年 同上 部長
 （1998年9月～12月ドイツのハイデルベルグ大学医学部神経内科に短期留学）
 2011年 同上 診療部長
 2014年 同上 首席診療部長
 学 会：日本脳卒中学会（理事、代議員、評議員、専門医）、日本神経学会（代議員、専門医、指導医）、日本リハビリテーション医学会（代議員、専門

医、指導責任者、2015年九州地方会会長）、日本頭痛学会（理事、専門医、指導医）、日本内科学会（認定医、指導医）、日本禁煙学会（評議員、禁煙専門医、2015年会長）、日本静脈経腸栄養学会（認定医）、日本栓子検出と治療学会（理事、評議員、2005年会長）、日本神経治療学会（評議員）、日本脳神経超音波学会（評議員）、日本脳ドック学会（評議員）、日本神経心理学会（評議員）、日本高次機能学会（評議員）、日本睡眠学会、日本プライマリ・ケア連合学会（認定医、指導医）
 専 門：脳梗塞、頭痛、禁煙

日本神経学会 2015年度学会賞・楳林賞受賞者招待講演

座長：高橋 良輔（京都大学医学部附属病院 神経内科）

梶 龍児（徳島大学医学部 臨床神経科学分野）

5月19日（木） 14：15～15：00 第1会場（神戸国際展示場2号館1F コンベンションホール）

【楳林賞】

AW-03-1

大脳基底核疾患研究の病態脳科学的展開

貫名 信行

同志社大学大学院 脳科学研究科認知記憶加齢部門

学会賞受賞者招待講演

ハンチントン病は大脳基底核に主要な病変を持つポリグルタミン病の代表的な疾患である。私はまずハンチントン病の病態解析のためには有効なモデルが必要であると考え、分子モデル、細胞モデル、マウスモデルを作成した。分子モデルの解析によってポリグルタミンは伸長すると分子内 β シートを形成し、さらに β シートの分子間結合によってアミロイド線維を形成すること、また今日オリゴマーと言われて毒性が注目されている分子種、表面にポリグルタミンを発現する球状構造物の存在を示した。後者の構造はポリグルタミン結合蛋白質の封入体への結合の構造的基盤である。細胞モデルとして伸長ポリグルタミンを蛍光蛋白質GFPと融合し発現することで、蛍光を示す封入体を発現するモデルシステムを作ることができた。この系を用いて異常蛋白質発現に伴うシャペロン系、プロテアソーム系の異常を示すことができ、封入体を直接精製することが可能となり、質量分析を用いた結合蛋白質の系統的解析が可能となった。主としてこの方法を用いて凝集体結合蛋白質としてp62, FUS/TLS, NF-YA, Brn-2, TIA-1を報告し、病態との関わりを明らかにした。この過程でp62に関してはS403のリン酸化が選択的オートファジーを制御するという新たな異常蛋白質分解系の制御機構を報告した。またシャペロン介在性オートファジー系を利用して凝集を抑えられることを示し、異常タンパク質の品質管理が病態治療に重要なことを示した。

さらにハンチントン病において線条体において早期に遺伝子発現異常を来すsodium channel beta4 subunitの同定からその分布を検討したところ、線条体においては他の部位と異なり、軸索上にびまん性に存在することを見出し、線条体中型有棘神経細胞の軸索が大きな無髄神経束を形成していることを同定した。この知見は今後大脳基底核に関わる運動制御、情動、病態の研究に大きな影響を与えると信じている。

以上ハンチントン病を中心とする神経変性疾患の病態脳科学的研究を通して、蛋白質フォールディング、分解、転写、チャネルなど多岐にわたる細胞機能、及びそれに基づく治療戦略を明らかにすることができた。

謝辞：本研究の成果は多くの共同研究者、研究支援者の協力によって得られたものです。ここに深謝します。

略 歴

1977年	東京大学医学部医学科卒業		索講座客員教授
1979年	東京大学医学部神経内科入局	2015年	同志社大学大学院・脳科学研究科 認知記憶加齢部門教授
1984年	医学博士（東京大学）		
1985-88年	ハーバード大学リサーチフェロー		
1988年	東京大学医学部神経内科，助手		
1994年	東京大学医学部神経内科，助教授		
1997年	理化学研究所脳科学総合研究センター病因遺伝子研究グループ グループディレクター・構造神経病理研究チーム チームリーダー		
2012年	順天堂大学大学院医学研究科・神経変性疾患病態治療探		

Semi-Plenary Lecture 01

Chair : Satoshi Kuwabara (Department of Neurology, Chiba University)

5月19日 (木) 16:10~16:50 第1会場(神戸国際展示場2号館1F コンベンションホール) E



SPL-01-1

CONDUCTION BLOCK

Austin J. Sumner

LSU Health Sciences Center, USA

CONDUCTION BLOCK can be defined as the focal failure of a nerve impulse to propagate along a structurally intact axon. Several possible mechanisms are known to cause conduction block, of which the most important are demyelination, and/or immune mediated channel blockade. Other less common mechanisms include sodium channel blockade (e.g., by local anesthetic or tetrodotoxin), localized depolarization due to nerve ischemia, the accumulation of excessive extracellular potassium, and axon membrane hyperpolarization as a consequence of long trains of impulses. Conduction block is an important pathophysiological mechanism underlying the clinical deficits that occur in such diseases as Guillain-Barré syndrome, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, multifocal motor neuropathy, multiple sclerosis, and focal nerve compression or entrapment (neuropraxia). Immune mediated conduction block can be reversed by infusion of intravenous immunoglobulin (IVIg). The concept of conduction block was first inferred by Erb in 1876 from observations that in certain patients with complete paralysis of muscles due to traumatic peripheral nerve lesions, muscular contraction could be obtained by electrical stimulation of the nerve below the lesion but not from above. Later systematic experimental observations of focal compressive lesions demonstrated the association between demyelination and conduction block.

Curriculum Vitae

Professor & Chair Emeritus
Louisiana State University Health Sciences Center
School of Medicine
Department of Neurology
ORIGINAL PAPERS

England J.D., Gronseth G.S., Franklin G., Carter G.T., Kinsella L.J., et al., Sumner A.J. Evaluation of distal symmetric polyneuropathy: The role of autonomic testing, nerve biopsy, and skin biopsy (an evidence-based review). *Muscle and Nerve*, 2009 Jan;39(1):106-15.
England J.D., Gronseth G.S., Franklin G., Carter G.T., Kinsella L.J., et al., Sumner A.J. Evaluation of distal symmetric polyneuropathy: The role of laboratory and genetic testing (an evidence-based review).

Muscle and Nerve 2009 Jan;39(1): 116-25.

England J.D., Gronseth G.S., Franklin G., Carter G.T., Kinsella L.J., et al., Sumner A.J. Evaluation of distal symmetric polyneuropathy: The role of autonomic testing, nerve biopsy, and skin biopsy (an evidence-based review). *PM&R*, January 2009 (Vol.1, Issue 1:14-22).

England J.D., Gronseth G.S., Franklin G., Carter G.T., Kinsella L.J., et al., Sumner A.J. Evaluation of distal symmetric polyneuropathy: The role of laboratory and genetic testing (an evidence-based review). *PM&R*, January 2009 (Vol.1, Issue 1:5-13).

Sumner, A.J. "Idiopathic Brachial Neuritis." *Neurosurgery*. 2009 Oct;65 (4 Suppl):A150-2.

Semi-Plenary Lecture 02

Chair : Shigeki Kuzuhara (Faculty of Health Science, Suzuka University of Medical Science)

5月20日 (金) 13:40~14:10 第1会場 (神戸国際展示場2号館1F コンベンションホール) **E**

SPL-02-1

Neurology Atlas 2015 WHO/WFN COLLABORATION

Raad Shakir

Brain Sciences, Imperial College London, UK

The Atlas was first published in 2004. This second edition is again a joint WHO/WFN effort, which is a major resource for all those interested in Neurology.

The questionnaires were sent to all WHO member countries at the same time to WFN member societies. The data were collated and produced. The Atlas is a widely used tool for global information an important resource for developing and planning neurological services.

The total number of countries participating in data production was 130. Looking at health policies relating to neurological diseases 23% of countries report stand-alone neurological health policies, with only 11% in the African WHO region, and none in the WHO Southeast region. Only 12.5% of low-income countries report health policies addressing neurological disorders. The rare existence of a separate budget line for neurological resources in all WHO regions and across income categories suggests that there is a lack of earmarking and planning of resources for the care of neurological patients globally. Additionally, low-income countries report less social welfare support services with 25% providing monetary support, and 13% providing nonmonetary support, 8% providing residential care provision. Forty-two percent of countries do not have a neurological disorder data reporting system in place, thus limiting the ability to gather information on disease burden and trends. Of particular concern is the low rate of disease-specific reporting, specifically with regards to dementia (27%), neurodevelopmental disorders (27%), headache disorders (23%), Parkinson's disease (25%), and infections of the nervous system (33%).

The available resources are insufficient compared to the burden of neurological diseases. In addition there are large inequalities of number of neurologists across regions and income groups; with low-income countries having extremely scarce resources. The data demonstrate that many causes of neurological disorders are preventable.

Curriculum Vitae

Qualifications:

MBChB - 1971 (BAGHDAD)

MSc 1978 GLASGOW

MRCP (UK) 1979

FRCP (Edinburgh) 1987, (Glasgow) 1987, (London) 1989

International:

· President, World Federation of Neurology, 2014-

· Chair, Topic Advisory Group, Nervous System Disorders, ICD11 WHO 2009-

· Secretary-Treasurer General - World Federation of Neurology January 2007 -2014.

· Fellow of the European Academy of Neurology

· Chair Local Organising Committee - World Congress of Neurology London 2001.

Journal Editor:

· Co-Editor, Neurological Infections & Epidemiology 1995 - 1998.

· Associate Editor, Journal of Tropical and Geographical Neurology 1990 - 1992.

· Editor (Clinical), Medical Principles and Practice 1988 - 1990.

Publications:

Sixty eight published papers in refereed Journals (List can be made available if required)

Latest publications:

*Shakir R Neurologists are key to the WHO global dementia Strategy. Lancet Neurol 2015; 14: 686.

*Shakir R. Neurodegenerative Noncommunicable Diseases (Neurology NCDs). Where are we now? J Neurol Sci, 2015; 356:1-2.

*Shakir R. Brain health: Widening the Scope of NCDs. Lancet 2016; 387:518-9.

Semi-Plenary Lecture 03

Chair : Hidehiro Mizusawa (National Center of Neurology and Psychiatry)

5月20日 (金) 14 : 10~14 : 40 第1会場 (神戸国際展示場2号館1F コンベンションホール) E



SPL-03-1

American Academy of Neurology: Enhancing International Relationships

Terrence Lawrence. Cascino

American Academy of Neurology, USA

The American Academy of Neurology is a premier national medical specialty society representing more than 30,000 neurologists and neuroscience professionals dedicated to helping neurologists deliver the highest quality care. The Academy was founded in 1948 and is the largest US society whose focus is neurology. Since its inception the AAN has welcomed members and non members from virtually every country. This has provided a extremely valuable sharing of information for all involved. The Annual meeting of the AAN is enriched by a large international attendance. Presently there are about 2000 members who reside in Asia and 300 from Japan. Our belief is that the world of neurology is enhanced by a global exchange of ideas. The AAN is dedicated to enhancing relationships with Asian neurologists primarily through partnerships with local societies such as the Japanese Neurologic Society. These partnerships will only succeed if they are mutually beneficial to our societies and our patients. I will discuss some possible ways we might work together.

Curriculum Vitae

Place of Birth: Chicago, IL. Citizenship: United States
 Work Address: Mayo Clinic
 200 First Street SW Rochester, MN 55905
 Present Academic Rank and Position
 Consultant - Department of Neurology, Mayo Clinic
 07/1982 - Present Professor of Neurology - Mayo Clinic College of Medicine
 07/1996 - Present Emeritus - Department of Neurology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota
 01/2016 - Present
 Education
 Northwestern University - BA 1972
 Loyola University & Stritch School of Medicine - MD 1975
 Mayo Graduate School of Medicine, Mayo Clinic College of Medicine - Resident 1977 - 1980
 Memorial Sloan-Kettering Cancer Center - Fellow, Neuro-Oncology 1980 - 1982
 Certifications
 Board Certifications
 American Board of Psychiatry and Neurology (ABPN)
 Previous Professional Positions and Major Appointments
 Consultant - Department of Neurology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota 1982 - 12/2015
 Assistant Professor of Neurology - Mayo Clinic 07/1985 - 07/1990
 Associate Professor of Neurology - Mayo Clinic 07/1990 - 07/1996
 Vice Chair - Department of Neurology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota 1994 - 1998

Juanita Kious Waugh Executive Dean for Education - Mayo Clinic
 Dean Mayo Medical School
 Professional Memberships & Services
 American Academy of Neurology
 Board of Directors
 President 04/2015 - Present
 President-Elect 03/2013 - 04/2015
 Treasurer 05/2009 - 03/2013
 Secretary 05/2007 - 05/2009

特別講演

座長：梶 龍児（徳島大学医学部 臨床神経科学分野）

5月19日（木） 15：15～15：55 第1会場（神戸国際展示場2号館1F コンベンションホール） 日



SL-1

William Oslerと診断の技

日野原重明

聖路加国際大学

座長を務められる徳島大学の梶龍児教授は、2012年にメディカル・サイエンス・インターナショナル社よりMichael Bliss著の『William Osler - A Life in Medicine』を監訳出版され、私が理事長を務める日本オスラー協会総会でも、それについてお話ししていただいたことがあります。

William Osler(1849-1919)についてはみなさんもよくご存知のように、アメリカの臨床医学の礎を築いた医師として有名ですが、私がOslerからいちばん学ばべきだと思っていることは、彼の視点が常に患者サイドにあり、そこをベースにしてさまざまな問題解決に至っているというところです。Oslerの診断の技(アート)については、いくつもの面白いエピソードが伝えられています。Oslerが一人で内科の全領域をカバーした内科テキスト

『The Principles and Practice of Medicine』を参照しつつ、Oslerの診断の技(アート)についてお話ししたいと思います。

略 歴

1911年山口県生まれ。1937年京都帝大医学部卒業。1941年聖路加国際病院の内科医となり、内科医長、院長等を歴任。現在、聖路加国際大学名誉理事長・名誉学長。聖路加国際病院名誉院長。日本音楽療法学会理事長、他公職多数。

昭和57年 日本医師会最高優功賞

昭和60年 日米医学科学者賞（フィラデルフィア医師会）

平成元年 日米キリスト教文化功労者（日本キリスト教文化協会）

平成4年 第8回東京都文化賞

平成5年 勲二等瑞宝章

平成10年 名誉都民

平成11年 文化功労者、中央区名誉区民

平成17年 文化勲章

日本に米国医学を導入した第一人者。患者参加型医療・予防医学・終末医療の推進など画期的な医療改革に貢献し、医学・看護教育にも貢献した。現在は「新老人運動」を提唱し、

2000年に「新老人の会」を結成、会長を務める。いのちの大切さと平和を小学生4年生を中心に伝える「いのちの授業」を展開中。

Neuroscience Frontier Symposium NF-01 : Next-generation neurogenetics: cutting-edge strategies for understanding neurological disorders

5月19日 (木) 8:00~10:00 第9会場(ポートピアホテル偕楽3本館B1F)



Chairs :

Masashi Aoki (Department of Neurology, Tohoku University School of Medicine)

Yuji Takahashi (Department of Neurology, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry)

《Objective》

Recent advances of molecular genetics have tremendous impacts on the understanding of neurological disorders. Identification of genes associated with diseases unravel novel aspects of molecular pathogenesis which provides us clues to developing innovative therapeutic strategies. This symposium aims to present an overview of neurogenetics at the forefront highlighting next-generation sequencers. The topics of this symposium include whole exome/genome analysis-based approach to the genetics of ALS, genetic studies based on a large-scale cohort of sporadic ALS, exome-based diagnoses of neurological disorders and state-of-the-art methodologies for Parkinson's disease. This symposium offers us exciting opportunities to share perspectives on the breakthrough of neurogenetics and to further motivate us to decipher genetic architecture of neurological disorders.

NF-01-1

Impact of next-generation sequencing on deciphering ALS pathogenesis



Department of Neurology, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry

○Yuji Takahashi

Identification of genes associated with ALS has contributed greatly to deciphering its molecular pathogenesis, establishing disease models and pinpointing potential therapeutic targets. The advent of next-generation sequencing (NGS) have transformed the landscape of ALS genetics by facilitating the detection of candidate rare variants genome-wide.

We identified a novel ALS-associated gene, *ERBB4*, through a parametric linkage analysis and whole genome sequencing analysis on a pedigree with late-onset autosomal dominant familial ALS presenting with typical clinical manifestations. An extensive mutational analysis based on a large-scale international collaborative study supported the pathogenicity of *ERBB4* mutations. Functional analysis revealed that these mutations led to the reduced auto-phosphorylation of ErbB4 upon neuregulin (NRG) -1 stimulation. Thus, *ERBB4* mutations that disrupt the Neuregulin-ErbB4 pathway cause ALS (ALS19).

Immunohistochemical studies of ErbB4 were conducted in the spinal cords from sporadic ALS patients. In the anterior horn of the spinal cords, immunoreactivity (IR) of ErbB4 was specifically observed in the cytoplasm of spinal motor neurons (MN). In SALS patients, loss of IR and alteration of subcellular localization in MN together with ectopic IR in oligodendrocytes were observed. The loss of ErbB4 IR was significantly correlated with cytoplasmic mislocalization of TDP-43. IR of ErbB4 was retained until the late symptomatic stage in the MN of mutant-*SOD1* transgenic mice. Disruption of NRG-ErbB4 pathway might also be involved in the TDP-43-dependent pathogenesis of ALS.

This study highlights the impact of NGS and the importance of large-scale international collaborative studies on the identification of ALS-associated genes. We would like to emphasize that, even in the rare forms of ALS, the identification of disease-associated genes could contribute to deciphering ALS pathogenesis and provide clues to develop novel therapeutic strategies.

《Curriculum Vitae》

Education

Faculty of Medicine, The University of Tokyo M.D. 1994
Graduate School of Medicine, The University of Tokyo Ph.D. 2003

Employment

1994-1995 Resident, Internal Medicine, The University of Tokyo Hospital
1995-1996 Resident, Internal Medicine, Mitsui Memorial Hospital
1996-1997 Neurology, Japanese Red Cross Medical Center
1997-1998 Neurology, Tokyo Teishin Hospital
1998-1999 Neurology, The University of Tokyo Hospital
2003-2013 Research Associate, Department of Neurology, The University of Tokyo Hospital
2013- Head Physician, Department of Neurology, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry

Neuroscience Frontier Symposium NF-01 : Next-generation neurogenetics: cutting-edge strategies for understanding neurological disorders

5月19日 (木) 8:00~10:00 第9会場(ポートピアホテル偕楽3本館B1F)



NF-01-2

The Genetics of Amyotrophic Lateral Sclerosis: Past Success, Current Challenges, Future Directions



¹Department of Neurology, Columbia University, USA,

²Institute for Genomic Medicine, Columbia University, USA

○Matthew Harms^{1,2}

Nearly a quarter century ago, the traditional genetic methods of careful linkage analysis followed by painstaking manual sequencing yielded *SOD1* as the first causative gene for ALS. Since then, increasingly efficient genetic techniques have produced a staggering increase in the pace of ALS gene discoveries. *SOD1* has now been joined by more than a dozen high penetrance genes, including *C9ORF72*, *TARDBP*, *FUS*, *VCP*, *OPTN*, *TBK1*, *CHCHD10*, *SETX*, *PFN1*, and *UBQLN2*. Associations between nearly twice that many genes and ALS have been reported and are supported by varying strengths of genetic evidence. With each new ALS gene discovered, the number of pathological mechanisms known to underlie ALS has also grown, emphasizing an increasingly broad number of pathways required for motor neuron survival.

In addition to accelerating the pace of gene discovery, the use of next-generation sequencing has i) called into question the familial/sporadic distinction, ii) increased the number of cases with specific gene mutations available for genotype/phenotype correlations, iii) revealed major population differences in gene contributions to disease, and iv) begun to identify potential oligo- and polygenic contributions to disease. Next-generation sequencing and the variation it reveals has also raised difficult challenges- How do we reliably distinguish pathogenic variants from those that are benign polymorphisms? How do we translate increasingly complicated genetic interpretations and uncertainty to patients and their families.

This presentation will review the history of ALS genetics to highlight the contributions of next-generation sequencing. It will review particularly common and newly identified ALS genes, and discuss the possible contributions of multiple variants. Finally, future directions for additional progress in ALS genetics with next-generation sequencing will be outlined.

《Curriculum Vitae》

Matthew Harms, MD is an Assistant Professor of Neurology at Columbia University in New York City. Dr. Harms received his A.B. in Biology summa cum laude from Harvard University and his medical doctorate from the University of California San Francisco. He remained in San Francisco for neurology residency and served as a Chief Resident in his final year. Dr. Harms completed neuromuscular medicine and clinical neurophysiology fellowships under the mentorship of Dr. Alan Pestronk at Washington University in St. Louis and post-doctoral research in neurogenetics in the laboratory of Dr. Robert Baloh. His research identified the genes responsible for dominant spinal muscular atrophy with lower extremity predominance and limb-girdle muscular dystrophy type 1D.

Dr. Harms joined the neuromuscular medicine faculty at Washington University with board certifications in neurology, clinical neurophysiology, and neuromuscular medicine. In 2011, Dr. Harms assumed leadership of the Washington University Neuromuscular Genetics Project and harnessed next-generation sequencing technologies to understand the causes of inherited neuromuscular diseases. Several months ago, he joined the faculty of Columbia University and the Institute of Genomic Medicine to lead large-scale sequencing efforts across neuromuscular disease in general, with a primary focus on amyotrophic lateral sclerosis.

NF-01-3

Genetic aspects of sporadic ALS based on JaCALS cohort study



¹Department of Neurology, Nagoya University

Hospital, ²Nagoya University Graduate School of Medicine,

³Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis research

○Naoki Atsuta¹, Gen Sobue², JaCALS³

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a devastating neurodegenerative disease characterized by progressive loss of upper and lower motor neurons. Approximately 5-10% of ALS patients have a family history, and a number of genes which cause familial ALS have been identified. However, the majority of sporadic ALS cases are thought to be multifactorial. To develop disease-modifying therapies for ALS, we must identify genes and molecules related to etiology and pathophysiology of sporadic ALS.

To investigate the genes associated with sporadic ALS, a number of genome-wide association studies (GWAS) between cases and controls using large-scale genotyping of single-nucleotide polymorphisms (SNPs) have been conducted. Unfortunately, the reported associations were not sufficiently strong to develop disease models.

In Japan, a multicenter cohort of ALS called Japanese Consortium for Amyotrophic Lateral Sclerosis research (JaCALS) was constructed. Genomic DNA samples and B-cell lines of ALS patients were stored and linked to the longitudinal clinical information. Currently, 31 neurology facilities are participating in JaCALS, and Gen Sobue, Nagoya University, serves as the executive director. Over 1100 ALS patients have been registered, and the registration is ongoing. The telephone survey system designed for JaCALS check the score of the ALS Functional Rating Scale-revised and the prognosis every 3 months.

The course of progression is highly variable among patients with sporadic ALS. We classified the courses of functional decline in sporadic ALS and identified the genetic factors associated with the rapid functional decline pattern. The comprehensive genetic screening of ALS-related genes in the cases of JaCALS showed that 6.8% of the sporadic ALS patients carried novel and potentially pathogenic variants of ALS-related genes. These approaches revealed genetic factors with high effects on sporadic ALS, and might contribute to development of therapies for ALS patients.

《Curriculum Vitae》

1996 M.D. Nagoya University School of Medicine

1996-1998 Residency, Nagoya Daini Red Cross Hospital

1998-2002 Staff physician, Division of Neurology, Nagoya Daini Red Cross Hospital

2002-2006 PhD student, Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine

2006-2009 Researcher, Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine

2009-2014 Assistant professor, Department of Neurology, Nagoya University Hospital

2014- Clinical lecturer, Department of Neurology, Nagoya University Hospital

Neuroscience Frontier Symposium NF-01 : Next-generation neurogenetics: cutting-edge strategies for understanding neurological disorders

5月19日 (木) 8:00~10:00 第9会場(ポートピアホテル偕楽3本館B1F)



NF-01-4

Next generation sequencing-based diagnoses of neurological disorders



Medicine, Section of Neurology, National Yang-Ming University and Department of Neurology, Taipei Veterans General Hospital, Taipei, Taiwan

○Bing-Wen Soong

Since its first availability in 2009, the next-generation sequencing (NGS) has been proved to be a powerful tool in identifying disease-associated variants in many neurological diseases, such as spinocerebellar ataxias, Charcot-Marie-Tooth disease, hereditary spastic paraplegia, and amyotrophic lateral sclerosis. Whole exome sequencing and whole genome sequencing are efficient for identifying variants in novel or unexpected genes responsible for inherited diseases, whereas targeted sequencing is useful in detecting variants in previously known disease-associated genes. The trove of genetic data yielded by NGS has made a significant impact on the clinical diagnoses while contributing hugely on the discovery of molecular pathomechanisms underlying these diseases. Nonetheless, elucidation of the pathogenic roles of the variants identified by NGS is challenging. Establishment of consensus guidelines and development of public genomic/phenotypic databases are vital to facilitate data sharing and validation. In this talk I will summarize the major contributions of NGS to phenotypic dissections and molecular genetics of neurological diseases. How clinical practice of genetic diagnosis has been transformed will be highlighted.

《Curriculum Vitae》

Dr. Soong received his medical degree from the National Defense University School of Medicine in 1978 and doctorate from the National Yang-Ming University (NYMU) in 1992. He completed his neurology residency in Taiwan in 1982 and a second neurology residency at Washington University School of Medicine at St. Louis and University of Texas Health Science Center at Dallas in 1985. Dr. Soong then completed a neurogenetics/metabolic neurology fellowship at the National Institute of Neurological, Communicative Disorders and Stroke, National Institutes of Health (NIH) in 1987. In 1998 he became a full professor at NYMU. He is board-certified in Adult Neurology in both Taiwan and the USA, and in Molecular and Biochemical Genetics and Molecular Genetics Pathology in the USA. He has been a Certified Physician Investigator since 2009. He has chaired the Neurogenetics Lab at the Taipei Veterans General Hospital since 1989, the Department of Neurology at the NYMU since 2012 and the Section of Peripheral Nervous System Disorders, Neurological Institute at the Taipei Veterans General Hospital since 2013.

NF-01-5

Genetics-based approach for understanding Parkinson's disease



Division of Neurology, Kobe University

○Wataru Satake, Tatsushi Toda

Parkinson's disease (PD) is a complex disorder caused by polygenic risks. The majority of PD-patients show sporadic onset, and 5-10% of the patients show familial aggregation. Since the late 2000s, GWAS (Genome-wide association study) method has represented an advance in clarification of genetic background of polygenic disorders. In GWAS, hundred thousands of single nucleotide polymorphisms (SNPs) are analyzed. Our consortium performed GWAS using samples from the Japanese, and identified four risk loci for PD (*PARK16*, *BST1*, *a-synuclein* and *LRRK2*) with genome-wide significance (Satake *et al.*, *Nature Genetics* 2009). Association signals between these four loci and PD have been replicated by Caucasian association studies, and indicate that these four loci are definite PD-risks common to both Asians and Caucasians. Caucasian teams recently performed a meta-analysis of PD-GWAS (meta-GWAS) using samples of European ancestry. They reported 24 risk loci, including newly identified 6 loci. Rare variants in a causative gene of Gaucher's disease, *GBA*, are also important PD-risks with moderate effect size. Whole exome sequencing using next generation sequencer is effective for identification of rare-variant risks. Several groups, including us, are currently performing exome association studies of PD for further understanding of genetic architecture of PD.

In addition, in order to link these genetic discoveries to Drug-discovery directly, we performed *in silico* drug screening using drug database and protein-protein interaction (PPI) database, and we identified a drug with neuro-protective effect, which can be a radical drug based on molecular pathogenesis of PD. Moreover, genomic information is also useful to Pharmacogenomics. We carried out a search of genome markers to predict drug efficacy of Zonisamide.

From these genomic findings, we hope to develop radical therapies, which lead to realize preemptive medicine and personalized medicine for PD.

《Curriculum Vitae》

Wataru Satake is an Assistant Professor at Kobe University. His research is focused on genomics of Parkinson's disease (PD). They performed a SNP-GWAS (Genome-Wide Association Study) of PD, and reported four risk loci for the disease. They presently conducts an expanded SNP-GWAS and exome association study of PD in order to clarify further genetic background of the disease. He is also involved in genome-based Drug discovery and Pharmacogenomics of PD.

He received his M.D. and Ph.D. from Osaka University in 2000 and 2007 respectively. In genomic research, he received "Young Scientist Award", "Presentation Award", and "Academic Award" from Japanese Society of Human Genetics, Japanese Society of Neurology, and Kobe University respectively. In clinical side, he has been a board-certified specialist in clinical neurology and medical genetics.

Neuroscience Frontier Symposium NF-02 : Therapeutic strategies, mechanisms of spreading of α -synuclein, and biomarkers of Parkinson's disease

5月21日 (土) 8:00~10:00 第10会場(神戸国際会議場B1F・1F メインホール)



Chairs :

Nobutaka Hattori (Department of Neurology,
Juntendo University School of
Medicine)

Hidefumi Ito (Department of Neurology, Wakayama
Medical University)

NF-02-1

Critical evaluation of the proteotoxin
paradigm of neurodegenerative
diseases



Department of Biomedical Sciences, Seoul
National University College of Medicine, Korea
○Seung-Jae Lee

《Objective》

The development of therapeutic strategies to prevent cell death in Parkinson's disease (PD) has been limited by a lack of understanding of its pathogenesis. Widespread aggregations of the α -synuclein in the form of Lewy bodies and Lewy neurites are neuropathological hallmarks of PD. According to the Braak hypothesis, PD might originate outside of the CNS by a causative pathogen capable of entering the CNS by way of retrograde axonal and transneuronal transport with misfolded α -synuclein. Therefore, considering the therapeutic potential, reduction of α -synuclein toxicity or block for widespread aggregation of α -synuclein is one of several strategies. In this symposium, we will discuss the potential of experimental therapies targeting α -synuclein, evaluating the Braak's theory including an initial site of the disease, and an expandability of biomarkers including α -synuclein for PD.

Accumulation of specific protein aggregates is the common pathological feature of neurodegenerative diseases, such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and Creutzfeldt-Jakob disease. Genetic mutations that cause familial forms of these diseases tend to accelerate protein aggregation, supporting the argument that protein aggregates are the toxic culprits leading to neuronal loss. Recent findings on spreading of protein aggregates through the different brain regions during the course of the diseases seem to strengthen the proteotoxin theory. However, there are several observations that oppose the proteotoxin theory, left unsolved. In this talk, I will critically assess the current state of the proteotoxin theory of neurodegenerative diseases and explore alternative theories.

Co-hosted by : The Japan Neuroscience Society

《Curriculum Vitae》

POSITIONS:
2015- Professor, Department of Biomedical Sciences, Seoul National University, Seoul, Korea
2006-2015 Professor/Associate Professor, Konkuk University, Seoul, Korea
2000-2006 Assistant Professor, The Parkinson's Institute, Sunnyvale, CA
1996-2000 Postdoctoral Fellow/Instructor in Neurology, Harvard Medical School, Boston, MA
1995-1996 Postdoctoral Fellow, Laboratory of Molecular Cardiology, NIH, Bethesda, MD
EDUCATION:
1990-1995 PhD/MS Department of Life Science, POSTECH, Pohang, Korea
1985-1989 B.S. Department of Biology Education, Seoul National University, Seoul, Korea
SELECTED PUBLICATIONS (past 5 years)
Kim C, Rockenstein E, Spencer B, Kim H-K, Adame A, Trejo M, Stafa K, Lee H-J, Lee S-J,* Masliah E,* (2015) Cell Reports, 13, 771
Lee S-J, Masliah E (2015) Nature, 522, 296
Bae E-J, Yang N-Y, Song M, Lee CS, Lee H-J, Masliah E, Sardi SP, Lee S-J (2014) Nature Communications, 5:4755
Bae E-J, Lee H-J, Jang Y-H, Michael S, Masliah E, Min DS, Lee S-J. (2014) Cell Death & Differentiation doi: 10.1038/cdd.2014.30.
Lee H-J, Bae E-J, Lee S-J. (2014) Nature Rev. Neurol., doi:10.1038/nrneurol.2013.275
Kim C, Ho D-H, Suk J-E, You S, Michael S, Kang J, Lee S, Masliah E, Hwang D, Lee H-J, Lee S-J (2013) Nature Commun. 4:1562
Lee S-J, Desplats P, Sigurdson C, Tsigenly I, Masliah E (2010) Nature Review Neurology, 6, 702

Neuroscience Frontier Symposium NF-02 : Therapeutic strategies, mechanisms of spreading of α -synuclein, and biomarkers of Parkinson's disease

5月21日 (土) 8:00~10:00 第10会場(神戸国際会議場B1F・1F メインホール)



NF-02-2

Morphological and biological mechanisms of alpha-synuclein spreading in Parkinson's disease



Department of Neurology, Japan Red Cross
Osaka Hospital

○Makio Takahashi

Alpha-synuclein is a natively unfolded protein and its misfolding, conformational change and modification including phosphorylation can play key roles in the formation of Lewy bodies, a pathological hallmark in Parkinson's disease (PD). Based on the evidence that Lewy bodies were observed in grafted fetal dopaminergic neurons, a new conceptional breakthrough generated "host to graft transmission" hypothesis, also called a "prion-like propagation" of alpha-synuclein. Several in vitro and in vivo studies recapitulated that alpha-synuclein can undergo a toxic conformational change to propagate from neuron to neuron and from neuron to glia, via endocytosis, exosomal and/or trans-synaptic transmission. The spreading pattern of alpha-synuclein pathology from the peripheral to the central, which was first advocated by Braak et al, also support a notion of prion-like propagation in PD. Although it is still unclear where alpha-synuclein conformational change initiates in PD, recent pathological evidences confirmed that the protein accumulation starts not only in olfactory bulb, but also in nerve ending of skin, colorectal mucosa, pharynx and even in retina, facing to the outer environmental toxins. In PD, gastrointestinal microbiota is pro-inflammatory to form aggregated alpha-synuclein in enteric glial cells and neurons, which may propagate into dorsal motor nucleus of vagus nerve via gut-brain axis. Further, an impaired protein degradation system of autophagy and ubiquitin-proteasome, oxidative stress, inflammation, and an endotoxin released from gram-negative bacteria, lipopolysaccharide, can induce alpha-synuclein accumulation and aggregation in animal models. In this lecture, I would review and discuss the current knowledge for a putative mechanism of aggregation and propagation on prion-like nature of alpha-synuclein in PD from a morphological and biological point of view.

《Curriculum Vitae》

1993 Kyoto University School of Medicine, Kyoto (M.D.), Neurology Resident
1994 Neurology, Tenri Hospital, Nara & Neurology, Sumitomo Hospital, Osaka
1999 Postgraduate Research Fellow, Brain Pathophysiology, Kyoto University (Ph.D.)
1999 Research Fellow, Neuropathology, MMC/AECOM, Bronx, NY
2000 Research Fellow, Neuropathology, Tokyo University
2004 Postdoctoral Research Fellow, Psychiatry, Mount Sinai School of Medicine, NY
2005 Senior Postdoctoral Research Fellow, Mayo Clinic, Jacksonville, FL
2007 Vice Director, Kitano Hospital, Osaka
2010 Assistant Professor, Kyoto University
2011 Director, Neurology, Saiseikai Nakatsu Hospital, Osaka
2013-present Director, Neurology, Osaka Red Cross Hospital
Clinical Associate Professor, Kyoto University, Visiting Professor, Tokushima University
Awards: Mayo Clinic Smith fellow scholarship (2006)

NF-02-3

Blood biomarkers of Parkinson's disease



Department of Neurology, Juntendo University
Graduate School of Medicine
○Shinji Saiki

Several lines of evidences illuminate on the critical signature in body fluids that reflect the pathophysiology of Parkinson's disease (PD), but dominant therapeutic strategies for PD, which is dopaminergic medications, result in temporal reduction of the disease severity with no cure. Thus, it is highly prioritized to establish the novel disease-modifying therapy to attenuate or halt the underlying pathologic processes. Based on the multi-omic profiles in such as genomic DNA, RNA and protein from various types of biological specimens including cerebrospinal fluid, serum and plasma, we are able to select a set of molecular candidates as clinically relevant biomarkers, highlighting presymptomatic or early diagnostic profile. As characterized in initial biomarker study of other neurodegenerative diseases, secreted factors of inflammatory signaling and PD-selective gene products that may reflect directly pathophysiology of the brain parenchyma have been identified. In addition to the major finding acquired by conventional techniques, latest "multi-omics" technology including high-throughput deep sequencing, proteomics and metabolomics enabled us to reveal comprehensive landscape of PD. Therefore, imbalance of PD-associated molecules is now fine-mapped into the integrated knowledgebase, demonstrating PD-selective defects in metabolic pathway and PD-specific mode of inflammation.

In this presentation, I would like to summarize latest technologies and those achievements of PD-associated biomarkers discovered in blood. Based on the functional aspect of biomarkers classified, I further discuss the expected mechanism of action in PD pathogenesis.

《Curriculum Vitae》

2011.4 Assistant Professor, Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine
2008.4 Instructor, Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine
2006.8-2008.3 Research Assistant, Department of Medical Genetics, Cambridge Institute for Medical Research, University of Cambridge
2005.7-2006.7 Visiting scientist, Department of Medical Genetics, Cambridge Institute for Medical Research, University of Cambridge
2001-2005.6 Instructor, Department of Neurology, Kanazawa Medical University, Ishikawa, Japan
2000-2001 Chief Resident in Internal Medicine, Kanazawa Medical University Hospital
1999-2000.1 Resident in Internal Medicine, Kanazawa Medical University Hospital
1999 Graduated from Faculty of Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine
Research interests: Development of novel chemicals for neurodegenerative disorders modulating autophagy as well as diagnostic biomarkers/tools for PD.

なおる神経内科 TN-01：片頭痛治療の現在・過去・未来

5月18日（水） 9：50～11：50 第11会場（神戸国際会議場3・4F 国際会議室）



座長：

古和久典（鳥取大学医学部 脳神経医科学講座脳神経内科学分野）

平田幸一（獨協医科大学 神経内科）

TN-01-1

頭痛の機序と鎮痛薬の使い方



¹近畿大学理工学部 生命科学科 ゲノム情報神経学, ²近畿大学医学部 神経内科

○西郷和真^{1,2}, 濱田征宏², 楠 進²

《ねらい》

頭痛を主訴に外来受診する患者の多くが1次性頭痛であり、その大半を片頭痛が占めているが、満足のいく十分な治療が得られている患者は未だに多いとは言えない。

本邦においても、2000年にトリプタンが登場したことにより、片頭痛治療の枠組みは大きく進歩し、その恩恵を受けられるようになったが、「薬剤の使用過多による頭痛（薬物乱用頭痛、MOH）」などの問題も明らかとなってきた。

近年、使用が可能となったオピオイド鎮痛薬、選択肢の増えた片頭痛予防薬の適切な選択方法など不明な点も少なくない。一方、今後登場することが期待されているCGRP拮抗薬、種々の頭痛に対して有効性が示されつつある非薬物治療・外科的治療など、新たな知見が集積されてきている。

本シンポジウムでは片頭痛における現在までの治療の有効性、留意点と今後の課題、新たな治療薬の紹介と今後の方向性などについて概説して頂く。

共催：日本頭痛学会

本シンポジウムでは、アセトアミノフェン・NSAIDsなどの鎮痛薬の使い方を中心に概説したい。神経内科・脳神経外科の専門外来で、片頭痛・群発頭痛と診断されても、その後の治療となると、現在、その主役はトリプタンとなり患者も頭痛治療に対して一定の満足を得られるようになってきた。一方、神経内科外来にたどり着く前には、患者は市販薬（OTC）を内服している。これら、現在、急性期治療薬の種類のうち、鎮痛薬を中心に、その使用原則について概説する。患者の中にはこれから頭痛の起こることが予兆でできる患者がいる。また前兆症状としての閃輝暗点を起こす患者もあるが、頭痛のない予兆期にトリプタン・NSAIDsを服用しても効果はないとされている。一方、明確に急性期発作との区別をすることが困難な患者や、患者の中には急速に頭痛が起り、痛みがピークに達する、立ち上がりスピードが速い患者がいる。このタイプの片頭痛は、より早期の内服で頭痛軽減効果が得られることもある。現在、頭痛期の初期がもっとも治療薬を内服するのに良いタイミングとされている。悪心・嘔吐がひどい患者にはトリプタン・NSAIDs内服前に、制吐薬を内服させ、薬剤の嘔吐を予防する。嘔吐がかなり頻回になったり、強い場合は、トリプタン点鼻・注射薬、NSAIDs坐薬も検討する。内服のタイミングが遅れると頭痛期のピークから寛解期に服用しても効果が得られないことも多く、この場合には点鼻、注射薬を使用する。アセトアミノフェン単剤投与およびNSAIDs単剤投与は安全性が高く安価であり、軽度～中等度の片頭痛発作の第一選択薬として推奨される。近年アセトアミノフェン500mg-1000mgという海外の通常用量がわが国でも使用されるようになってきている。その一方、アセトアミノフェンの肝障害、アセトアミノフェンやNSAIDsの乱用により頭痛を引き起こすこともあるため、その用量、使用頻度、内服方法について十分な検討や患者指導が必要である。

《略歴》

1992年近畿大学医学部卒業。近畿大学医学部附属病院、国立呉病院（現国立呉医療センター）、国立精神神経センター神経研究所、米国ユタ大学博士研究員（臨床遺伝学を研究）、ハワードヒューズ医学財団リサーチアソシエイト。2003年より近畿大学神経内科学講師。2009年近畿大学院総合理工学研究科（兼任）。2015年近畿大学理工学部生命科学科ゲノム情報神経学准教授、近畿大学医学部神経内科、遺伝子診療部、早期認知症センター、在宅難病支援センター（兼任）。日本頭痛学会（頭痛専門医、指導医、評議員）、日本人類遺伝学会（臨床遺伝専門医、指導医、評議員）、日本神経学会（神経内科専門医、指導医）、日本認知症学会（専門医、指導医）

なおる神経内科 TN-01 : 片頭痛治療の現在・過去・未来

5月18日 (水) 9:50~11:50 第11会場(神戸国際会議場3・4F 国際会議室)

日

TN-01-2

予防薬

立岡神経内科 神経内科

○立岡良久



1 片頭痛予防薬の目的と適応

くり返す頭痛を訴え医療機関を受診する患者の多くは片頭痛患者であることが知られている。トリプタンの登場により、片頭痛急性期の治療は劇的に変化した。急性期治療薬のみでは日常生活に対する支障を十分取り除けないことがあり、このような場合に予防療法が必要となる。

片頭痛発作が月に1-2回でかつ急性期治療薬でうまくコントロールできている場合は薬剤による予防療法の必要性は低い。発作が多い場合、発作頻度が低くても痛みが強く生活支障度が高い、急性期治療薬の効果が乏しい、急性期治療薬の有害事象や禁忌がある場合、薬剤の使用過多による頭痛(薬物乱用頭痛)などに薬剤による予防療法が勧められる。

また特殊な片頭痛である、片麻痺性片頭痛、脳底型片頭痛、前兆の遷延するもの、片頭痛性脳梗塞などは、トリプタンの使用により重大な神経障害を引き起こす恐れがあるため、予防療法の適応となる。

2 予防療法に使用される薬剤

片頭痛予防療法に使用される薬剤は多岐にわたるが「慢性頭痛の診療ガイドライン2013」において推奨度のグレードAに分類されるのがプロプラノロール、バルプロ酸、アミトリプチリンであり、塩酸ロメリジンがグレードBに分類されている。

いずれの薬剤も効果発現に2~3ヶ月を要するので短期間で効果判定をするべきでない。少量より投与開始し、有害事象が発現しない範囲で効果が確認されるまで増量する。十分量まで増量しても効果がない場合は他剤に変更あるいは追加する。片頭痛以外の共存症や身体状況も勘案して薬剤を選択することも勧められる。

予防薬の投与は有害事象がなければ、少なくとも3~6ヶ月継続するのが望ましい。良好なコントロールが得られれば、徐々に減量して可能なら中止する。急激な中断は増悪の危険性があるため避けるべきである。

3 おわりに

片頭痛は現時点では残念ながら完治させることは出来ないが、急性期治療薬と誘発因子のコントロールや予防薬による治療をうまく組み合わせることにより患者のQOLを大きく改善させることができる。このことを患者によく説明し理解してもらい根気よく治療を継続することが重要である。

《略歴》

1976年3月 大阪医科大学卒業
1976年6月 京都大学医学部附属病院 内科研修医
1977年7月 財団法人田附興風会 北野病院 内科
1979年12月 京都大学医学部附属病院 第2内科
1985年9月 ハーバード大学—マサチューセッツ総合病院 神経内科 客員研究員
1987年10月 京都市リハビリテーションセンター 神経内科 医長
1988年4月 京都大学医学部 第2内科 講師 (非常勤)
1988年7月 京都市立病院 神経内科 部長
2001年7月 立岡神経内科 開設

【所属学会】

日本頭痛学会 (理事、ガイドライン市民版作成委員長、頭痛学会誌編集委員、)
日本神経学会 (認定更新小委員会委員、臨床部会委員、近畿地方会評議員)
日本内科学会 (近畿地方会評議員)
日本神経治療学会、日本認知症学会、日本糖尿病学会、日本リハビリテーション学会、MDSJ

【学位・学会認定医】

京都大学医学博士
国際頭痛学会 (International Headache Society) 認定 Headache Master
日本神経学会指導医 専門医
日本頭痛学会指導医 専門医
日本内科学会認定医

TN-01-3

トリプタンから考える片頭痛治療の現在・過去・未来



¹杏林大学医学部 脳卒中医学教室、²六本木ヒルズクリニック神経内科/頭痛外来

○海野佳子^{1,2}

慢性頭痛の診療ガイドライン2013では、片頭痛の急性期治療は、段階的治療ではなく、片頭痛の重症度に応じた層別治療が推奨され、中等度~重度の頭痛または軽度~中等度でも過去に鎮痛薬の効果がなかった場合にはトリプタンが推奨されている。トリプタン製剤5種類は薬物動態や剤形が少しずつ異なり、効果に差がある。また、個々の患者により効果や嗜好に差異があると感じることは少なくない。トリプタンの使い分けや、トリプタン以外の薬剤との組み合わせには、工夫の余地がある。慢性頭痛患者では、長い「頭痛もち人生」の間に、片頭痛発作の頻度や程度が変わることや、痛みの部位・性状・随伴症状も年代や発作の度ごとに変わる可能性もある。従って、経過中に最適な治療薬が変わる可能性がある点は注意が必要である。

過去には、自覚症状である頭痛をサイエンスとして扱うのが難しい時期もあった。しかし、片頭痛を中心とした頭痛のメカニズムが少しずつ解明されてきたこと、国際頭痛分類発表により皆が同じ基準で頭痛を論じられるようになったことなどから、頭痛のサイエンスが少しずつ進歩してきた。一昔以上前の2000年、5-HT_{1B/1D}受容体アゴニストであるトリプタンが日本で使用できるようになり、メーカーの販売促進活動と、日本頭痛学会を中心とした啓発活動により、これまで鎮痛薬を飲んで眠り過ぎ去るのを待つしかなかった片頭痛発作も「なおる」ことが知られるようになってきた。当初、片頭痛の特効薬と期待されたトリプタンだが、実際に使用し思ったほど効かないという印象をもたれる場合もあった。多くの場合、正しい服薬タイミングの指示、患者毎に適切なトリプタンを選ぶ、併用薬の工夫などで解決できるが、少数のノンレスポンスは存在する。

トリプタンは頭痛診療を大きく変えた薬ではあるが、鎮痛薬よりも短い期間で薬剤の使用過多による頭痛(MOH)に陥ると考えられていることから、発作頻度が多い場合は漫然とトリプタンを服用し続けることは勧められない。また、価格が高いことも考慮すべき点である。トリプタンによるMOHは鎮痛薬によるMOHと比較して短期間で離脱可能で、トリプタンは鎮痛薬のように頻回使用自体が片頭痛慢性化のリスクになるとは考えられていない。予防薬や非薬物療法を適切に組み合わせた総合的な治療戦略の中でトリプタンを上手に活用することが、頭痛に悩む人を減らし、未来に役立つと考える。

《略歴》

1991年 北里大学医学部医学科卒業
1991年 北里大学病院入職 内科 研修医
1993年 小田原市立病院 神経内科 医員
1995年 北里大学病院 神経内科 病棟医
1997年 北里大学医学部内科学 (神経内科) 助手
2003年 河北総合病院 神経内科
2004年 北里大学医学部 神経内科学 非常勤講師 (兼任)
2014年 河北リハビリテーション病院
2015年 杏林大学医学部脳卒中医学講座 講師

なおる神経内科 TN-01：片頭痛治療の現在・過去・未来

5月18日（水） 9：50～11：50 第11会場（神戸国際会議場3・4F 国際会議室）



TN-01-4

CGRP拮抗薬

慶應義塾大学医学部 神経内科

○柴田 護



1982年に米国のUCSDとソーク研究所の共同チームは、ラット甲状腺腫瘍由来の株化細胞を用いてカルシトニン遺伝子の転写産物を解析すると、選択的スプライシングによってカルシトニン以外のペプチドをコードするmRNAが複数産生されていることを見出した。それらのmRNAの産物の中に、37個のアミノ酸からなるカルシトニン遺伝子関連ペプチド（calcitonin gene-related peptide: CGRP）が含まれていた。その後、CGRPは三叉神経節ニューロンに強く発現していること、培養三叉神経節ニューロンから分泌されることが確認されるに至り、同分子の三叉神経系における生理的機能や頭痛疾患との関連性についての研究が活況を呈するようになった。そして、片頭痛発作時に頸静脈中でCGRPの濃度上昇が確認されたこと、CGRPを片頭痛患者に投与すると遅発的に片頭痛発作が誘発されること、CGRPを標的にした治療が片頭痛の発作頓挫と発作予防に有効であることが示され、現在CGRPは片頭痛病態と関連する最も重要な分子とみなされるに至っている。治療に関しては、いくつかのCGRP受容体拮抗薬（gepant）は臨床研究で片頭痛に対する有効性が確認されたものの、有害事象の問題から開発が断念された。しかし、CGRP阻害薬は、理論的には正常な血管を収縮させないためトリプタンに比較して安全と考えられている。現在、世界的に開発が進められているCGRPを標的にした治療戦略は、CGRPあるいはCGRP受容体に対する抗体を用いた片頭痛予防療法である。第II相試験では安全性と共にプラセボと比較して有効性が実証され、現在第III相試験が進行中である。さらに、抗体は血液脳関門を容易には通過できないため、抗体療法の有効性を考えると、片頭痛病態におけるCGRPの作用点は末梢に存在するという考え方が優勢になってきている。さらに、前述の臨床試験において、抗CGRP抗体投与後に発作回数が消失あるいは1/4以下にまで減少する、いわゆる“hyper-responder”の存在が確認されている。片頭痛患者の病態は様でないと考えられるが、特にCGRPが片頭痛発作発現に強く関与する患者サブセットの存在を明らかにしていくことは、片頭痛のテーラーメイド治療を考える上で非常に重要な課題と考えられる。

TN-01-5

非薬物療法・外科的治療

東海大学医学部 内科学系神経内科

○永田栄一郎



薬物療法以外の治療法として、行動療法や理学療法などの非薬物療法や外科的治療などが頭痛治療として行われるようになってきている。これらの治療法は、薬物療法以外の治療を希望する患者、薬物治療に耐えられない患者、薬物療法に禁忌のある患者、薬物治療に反応しない患者、妊娠または妊娠の可能性のある患者、薬剤の使用過多による頭痛（薬物乱用頭痛）の既往のある患者、明らかなストレス下にある患者に対する治療として行われる場合が多い。

非薬物療法の代表的なものには、行動療法と理学療法があり、行動療法には、手の表面の皮膚温や前頭筋・僧帽筋などの筋電位をパラメーターとして使用されるバイオフィードバックや認知行動療法、リラクゼーショントレーニングなどがある。また、理学療法には、鍼治療、頭痛体操やマッサージ、電気・磁気刺激療法やマグネシウムやビタミンB2などのサプリメントがある。近年、日本ではまだまだ馴染みがないが、電気・磁気刺激療法が欧米では盛んに行われるようになってきている。特に難治性の片頭痛や群発頭痛を含むTACsなど薬物療法だけでは、十分な効果が得られないものに対して広く行われている。中枢刺激療法と末梢刺激療法に分けられ、中枢刺激療法では、慢性群発頭痛やSUNCTに対して視床下部後部のdeep brain stimulation（DBS）や難治性片頭痛などには経頭蓋的磁気刺激などが行われている。また、末梢刺激療法では、難治性の慢性片頭痛や群発頭痛が対象となり、後頭神経刺激（occipital nerve）、翼口蓋神経節（sphenopalatine ganglion）刺激、迷走神経（vagus nerve）刺激、耳介側頭神経（auriculotemporal nerve）刺激や眼窩上神経（supraorbital nerve）刺激などが行われている。特に翼口蓋神経節刺激では、永久的にmicrostimulatorを埋め込んで、外部のコントローラーで刺激を調節するデバイスなども開発されている。非薬物療法、外科的療法も薬物療法と組み合わせることにより、より効果が明らかになると言われているが、今のところは明らかなエビデンスのあるものは少ない。シンポジウムでは、外科的療法を含めて最新の頭痛治療に対して提示をする。

《略歴》

昭和61年4月 慶應義塾大学医学部入学
平成4年3月 慶應義塾大学医学部卒業
平成8年3月 慶應義塾大学大学院医学研究科博士課程（内科学）所定単位修了
平成8年4月 慶應義塾大学医学部助手（内科学・神経内科）
平成11年5月 大阪大学大学院医学系研究科神経機能解剖学基礎系医員（岡野栄之教授）
平成12年6月 慶應義塾大学助手（医学部内科学・神経内科）
平成14年4月 米国Harvard Medical School細胞生物学部門博士研究員（Junying Yuan教授）
平成17年6月 慶應義塾大学助手（医学部内科学・神経内科）
平成18年5月 国立病院機構東京医療センター神経内科医員
平成20年5月 慶應義塾大学助教（医学部内科学・神経内科）
平成20年10月 慶應義塾大学医学部専任講師（神経内科）現在に至る

《略歴》

現職：
東海大学医学部内科学系神経内科・教授 博士（医学）
略歴：
1989年3月 名古屋市立大学医学部卒業
1989年4月 慶應義塾大学医学部大学院入学（内科学（神経内科））
（1993年3月 大学院修了）
1993年4月 慶應義塾大学医学部神経内科助手
1999年4月 米国ジョンズ・ホプキンス大学医学部神経科学部門
2002年5月 慶應義塾大学医学部神経内科助手
2005年2月 さいたま市立病院神経内科 医長
（2006年4月 科長）
2007年4月 東海大学医学部内科学系神経内科・講師
2011年4月 東海大学医学部内科学系神経内科・准教授
2016年4月 東海大学医学部内科学系神経内科・教授
現職：
専門分野：
片頭痛、神経内科、神経科学、神経化学
研究テーマ：
片頭痛の病態解明、神経疾患におけるイノシトールリン酸の役割
所属学会：
日本内科学会（認定医、指導医）、日本神経学会（専門医、指導医、代議員）、日本脳卒中学会（代議員、専門医）、日本脳循環代謝学会（評議員）、日本自律神経学会（評議員）、日本頭痛学会（評議員、専門医）、日本神経科学会、日本神経化学会（評議員）

なおる神経内科 TN-02 : Current topics in myotonic dystrophy - advance in disease mechanism and emerging clinical issues

5月18日 (水) 13:15~15:15 第8会場(ポートピアホテル本館B1F 偕楽2)

公募 E

Chairs :

Masanori Takahashi (Department of Neurology,
Osaka University Graduate
School of Medicine)

Tohru Matsuura (Division of Neurology, Department
of Medicine Jichi Medical
University)

＜Objective＞

The understanding of myotonic dystrophy (DM) pathophysiology is greatly improved since the notion of RNA gain of function mechanism. Unexpected mechanisms such as repeat-associated non-AUG translation are also revealed. The increased understanding accelerates therapeutic developments and an antisense oligonucleotide is currently in clinical trial in US. Such advance in DM are impacting on research of brain disorders such as SCAs and c9orf72-ALS/FTD. To the contrarily, cognitive or personality phenotype in DM due to brain involvements is emerging as a key issue, because of the relevance to patients QOL. The symposium will present current status of DM research and therapeutic development to wide audiences in neurological community, and stimulate multi-disciplinary clinical approach to this multi-systemic condition. In addition newly identified DM2 case will be presented to raise awareness.

TN-02-1

Myotonic dystrophy type 1 - potential pitfalls in therapeutic development



Methodist Hospital Research Institute, USA

○Tetsuo Ashizawa

[Objective] To understand potential pitfalls of translational science in myotonic dystrophy type 1 (DM1). [Background] The presence of nuclear RNA foci containing the expanded CUG repeat and altered functions of CUG-binding proteins (CUGBPs), muscle blind-like proteins (MBNLs), and other RNA binding proteins (RBPs) have led to the RNA-gain-of-function (GOF) pathogenic hypothesis for DM1. [Observations] Recent discoveries of repeat associated non-ATG (RAN) translation, transcriptional misregulation, and micro RNA alteration, in addition to the paucity of specific missplicing events that have been experimentally proven to cause a given phenotype, have illustrated the uncertainty of the exact contribution of each of these mechanisms to the DM1 pathogenesis. The opposite strand CAG repeat further complicate the issue. [Conclusions] While targeting the mutant RNA and its RNP partners, or interactions between them, is the most logical therapeutic approach today, one should not ignore other putative pathogenic mechanisms of undetermined significance. Correction of the genetic mutation is an ideal but premature treatment strategy to alleviate such concern. Animal and cellular models need to be carefully assessed for their differences from human patients. Genetic context of transgenic animals is critically important. Overexpression models that have been established to demonstrate certain disease models may not be suitable for preclinical studies of therapeutic agents, while weak phenotype may not allow the efficacy assessment. Differentiated cells derived for human induced pluripotent stem (iPS) cells are gaining a status of preferred model by some investigators. Convincing demonstration of efficacy and safety of each therapeutic agent requires rigorous assessment of preclinical data to avoid costly ill-justified multicenter therapeutic trials.

＜Curriculum Vitae＞

Dr. Ashizawa graduated Keio Gijuku University School of Medicine, Tokyo, Japan in 1973. After an internship at the Yokosuka US Naval Hospital and a short clinical training at the Kitasato University Hospital he left Japan for the medicine internship at Allegheny General Hospital in Pittsburgh, and subsequently completed the neurology residency at Baylor College of Medicine, Houston Texas. After three years of clinical and basic research fellowship, he joined Baylor faculty and became a professor with tenure in 1997. Dr. Ashizawa left Baylor in 2002 to consecutively chair two neurology departments, one at the University of Texas in Galveston (2002-2009) and the other at the University of Florida (UF) in Gainesville (2009-2015). He was appointed as Executive Director of the UF McKnight Brain Institute (2010-2016). Dr. Ashizawa is currently the Director of the Neuroscience Research Program at the Houston Methodist Research Institute. His clinical and basic science research interest is in genetic neurodegenerative disorders caused by expanded microsatellite repeats. He established the International Myotonic Dystrophy Consortium (1997) and the Clinical Research Consortium for Spinocerebellar Ataxias (2011). He has over 200 peer-reviewed publications on gene discovery, repeat instability, pathogenic mechanisms, genotype-phenotype correlation, natural history, diagnosis and treatments of these disorders.

なおる神経内科 TN-02 : Current topics in myotonic dystrophy - advance in disease mechanism and emerging clinical issues

5月18日 (水) 13:15~15:15 第8会場(ポートピアホテル本館B1F 偕楽2)

公募 E

TN-02-2

Newly identified Japanese DM2 pedigree



¹Department of Neurology, Hakone Hospital,
²Division of Neurology, Department of Medicine, Jichi Medical University
 ○Ruriko Kitao¹, Tatsuya Abe¹, Aya Ohkuma¹,
 Daisuke Watanabe¹, Masatoshi Mihara¹,
 Tetsuya Nakazato¹, Yutaka Ogino¹,
 Tadayuki Ishihara¹, Tohru Matsuura²,
 Tetsuo Komori¹

[Background] Myotonic dystrophy type 2 (DM2) was previously reported predominantly in European Caucasians and shared an identical haplotype, suggesting a single same founder. However, the first Japanese DM2 pedigree was identified and the affected haplotype was distinct from that shared among Caucasians, indicating that DM2 exists in non-Caucasian population (1, 2). We have recently found the second Japanese DM2 pedigree. [Case 1] A 46-year-old Japanese woman had onset symptom of grip myotonia at middle of 20s. She developed difficulty of pulling her thighs up at late 20s and difficulty of standing up from squat at early 30s. She strongly complained of pain and stiffness. She had moyamoya disease, Cushing syndrome, ovarian cysts, myoma uteri and asymptomatic cataract. She had severe proximal muscle weakness and finger flexor weakness without atrophy. She had calf hypertrophy. She showed grip and percussion myotonia. Myotonic discharges on EMG were sporadic and scattered. Southern blot analysis revealed 2780 CCTG repeats on the expanded DM2 allele. [Case 2] A 24-year-old Japanese woman, the daughter of case 1, had grip myotonia at late 10s. She developed difficulty of climbing stairs at early 20s. She was diagnosed with asymptomatic cataract. She had experienced several momentary muscle pain. She had mild proximal muscle weakness without atrophy. She showed grip and percussion myotonia. EMG showed less myotonic discharge than mother. Repeat-primed PCR analysis also showed the DM2 expansion mutation. Haplotype analysis indicated the same haplotype as the first Japanese DM2 pedigree. [Conclusions] The pain that both patients developed was rather similar to that of fibromyalgia. There is some possibility that DM2 may be misdiagnosed as fibromyalgia, because muscle pain is one of the chief complaints and other symptoms are much milder, compared to DM1. [References] (1) Saito T, et al: Neurogenetics 9, 61-63. (2) Nakayama T, et al: Journal of Human Genetics 59, 129-133.

《Curriculum Vitae》

Education:

1997 MD degree, Tokai University school of medicine
 2004 PhD degree, Tokai University, graduate school of medicine

Employment and Training:

1997-1999 Residency of Tokai University Hospital
 1999-2003 Department of Neurology, Tokai University, graduate school of medicine
 2003-2006 Department of Neurology, Yokohama Brain and Stroke Center
 2006- Department of Neurology, NHO Hakone Hospital

TN-02-3

Social cognitive impairment in myotonic dystrophy type 1



¹Department of Neurology, Showa University School of Medicine, ²Department of Informatics, Faculty of Informatics, Tokyo University of Information Sciences, ³Department of Physiology II, Showa University School of Medicine
 ○Mitsuru Kawamura¹, Mutsutaka Kobayakawa²,
 Yuri Masaoka³

[Objective] Myotonic dystrophy type 1 (DM 1) is a heritable, multisystem disease that affects not only muscles, but also brain. DM 1 is often accompanied by developmental behavioral disorders, such as autism spectrum disorders. The autistic traits in DM 1 may be related to social cognitive dysfunction. [Method/Result] The social cognitive function of DM 1 patients was examined with respect to facial emotion recognition and theory of mind, which is the specific cognitive ability to understand the mental states of others. With respect to facial emotion recognition, sensitivity to disgust and anger were lower among DM 1 patients than healthy subjects, and this difference could not be attributed to visual impairment. To examine the theory of mind ability, "Reading the Mind in the Eyes" test and faux pas recognition test were used. DM 1 patients were found to be impaired in both tests, but the results were not attributed to visual ability and lexical comprehension. [Conclusion] The possible cause of social cognitive dysfunction in DM 1 is cerebral atrophy and white matter abnormalities in temporal, frontal, and insular cortex. Dysfunctions in these areas may affect emotional and theory of mind abilities in DM 1, resulting in behavioral and communication disorders.

《Curriculum Vitae》

EDUCATION:

1977 Yokohama City University

ACADEMIC CAREER:

1978 Department of Neurology, Chiba University
 1994 Associate Professor, Department of Neurology, Showa University School of Medicine
 2001 Professor, Department of Neurology, Showa University School of Medicine
 2008 Director of the Showa University East Hospital

なおる神経内科 TN-02 : Current topics in myotonic dystrophy - advance in disease mechanism and emerging clinical issues

5月18日 (水) 13:15~15:15 第8会場(ポートピアホテル本館B1F 偕楽2)

公募 E

TN-02-4

Brain pathology of the myotonic dystrophy



¹Department of Neuropathology, Institute for Medical Science of Aging, Aichi Medical University,
²Department of Neurology, National Organization Suzuka Hospital,
 ○Yasushi Iwasaki¹, Maya Mimuro¹,
 Satoshi Kuru², Motoko Sakai², Masaaki Konagaya²,
 Mari Yoshida¹

Myotonic dystrophy (MyD) affects multiple organs, including the central nervous system and shows neuropsychiatric symptoms. The neuropsychiatric symptoms of MyD, such as cognitive impairment, hypersomnia, personality changes and respiratory failure, the pathogenesis of which remains to be elucidated. We performed a clinicopathological examination of our autopsied 34 MyD patient series (average age; 56.8 years, range; 38 - 74 years, male : female; 25 : 9) in regard to cerebral pathology and the clinical findings with review of the literature. The cerebrum showed general atrophy, and the average brain weight was 1177.5 g (range; 1020 - 1460 g). Neurofibrillary tangles (NFTs) immunoreactive for phosphorylated tau were recognized, particularly in the entorhinal cortex, in all cases examined, whereas senile plaques were relatively rare in number. NFTs and glial tangles were also recognized in the brain stem in some cases. Argyrophilic grains were recognized in some cases. Brain-stem type Lewy bodies in the substantia nigra and locus coeruleus immunoreactive for α -synuclein were recognized in some cases. Characteristic eosinophilic cytoplasmic inclusion in the thalamic nuclei (thalamic inclusion) were recognized in many cases. Similar inclusions were also recognized in the substantia nigra in some cases. Myelin pallor was generally observed in the deep cerebral white matter. Deep cerebral white matter also showed ?tat cribl? and hyalinized vessels. Marked dilatation of perivascular spaces is also recognized. These findings suggest that various neuropathologic changes contribute to the neuropsychiatric symptoms in MyD.

《Curriculum Vitae》

1992: Graduated from Kochi Medical University
 1992-1994: Resident, Kasugai Municipal Hospital
 1994-2000: Department of Neurology, Kasugai Municipal Hospital
 2000-2001: Department of Neurology, Higashi Nagoya National Hospital
 2001-2007: Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine
 2007-2011: Department of Neurology, Oyamada Memorial Spa Hospital
 2011-present: Department of Neuropathology, Institute for Medical Science of Aging, Aichi Medical University (2011-2014; Assistant Professor, 2014-present; Associate Professor)

TN-02-5

Muscleblind-like double knockout mice for modeling myotonic dystrophy



¹Department of Molecular Genetics and Microbiology, Center for NeuroGenetics and the Genetics Institute, University of Florida, College of Medicine, Gainesville, Florida, USA, ²Department of Neurology, Chang Gung Memorial Hospital, Keelung, Taiwan, ³School of Medicine, Chang Gung University, Taoyuan, Taiwan
 ○Kuang-Yung Lee^{1,2,3}, Maurice Swanson¹

Myotonic dystrophy (DM) is the most common adult onset muscular dystrophy and a multi-systemic disorder affecting major organs including skeletal muscle, heart and brain. DM is caused by abnormal microsatellite expansions of (C(C)TG)_n within the 3' UTR region of *DMPK* gene (DM type 1 or DM1) and intron 1 of *CNBP* gene (DM type 2 or DM2), respectively. These genomic mutations result in the expression of C(C)UG^{exp} RNAs that are retained in the nucleus to form "RNA foci" and colocalize with Muscleblind-like (MBNL) proteins. MBNL proteins are RNA binding proteins that regulate alternative splicing and polyadenylation and promote adult type isoform formation during the developmental transition from fetal to adult stages. We hypothesized that MBNL loss of function caused by the toxic RNA is a primary event in DM pathogenesis. To test this hypothesis, we have created *Mbnl1* and *Mbnl2* single and compound knockout (KO) mouse models. While single KO mouse models recapitulate major phenotypes such as myotonia (*Mbnl1* KO) and REM sleep misregulation (*Mbnl2* KO), *Mbnl1* and *Mbnl2* double KO models showed additional phenotypes, including muscular atrophy (*Mbnl1*^{ΔE3/ΔE3}, *Mbnl2*^{cond/cond}, *Myo-Cre*^{+/-} or *Myo-Cre* DKO) and Tau mis-splicing (*Mbnl1*^{ΔE3/ΔE3}, *Mbnl2*^{cond/cond}, *Nestin-Cre*^{+/-} or *Nestin-Cre* DKO). DM-related fetal type reversion of splicing and polyadenylation were also recapitulated in these DKO mouse models. We conclude that *Mbnl* DKO mice are reliable models to further characterize the molecular events leading to DM symptoms, especially from the perspective of RNA misregulation.

《Curriculum Vitae》

EDUCATION
 Ph.D. Medical Genetics, University of Florida (UF), Gainesville, Florida, USA
 M.D. China Medical University, Taichung, Taiwan
 PROFESSIONAL/UNIVERSITY AFFILIATIONS
 Attending Physician/Assistant Professor, Department of Neurology, CGMH, Keelung, Taiwan
 Assistant professor, School of Medicine, Chang Gung University, Taoyuan, Taiwan
 AWARDS
 Young investigator award, best poster presentation, IDMC-9 (9th International Myotonic Dystrophy Consortium meeting) San Sebastian, Spain, Oct 2013
 REPRESENTATIVE PUBLICATIONS
 1. Goodwin M, Mohan A, Batra R, Lee KY et al. MBNL sequestration by toxic RNAs and RNA misprocessing in the myotonic dystrophy brain. *Cell Reports*, 2015 Aug 18; 12(7): 1159-68.
 2. Lee KY*, Li M*, Manchanda M et al. Compound loss of Muscleblind-like function in myotonic dystrophy. *EMBO Molecular Medicine*, 2013 Dec; 5(12):1887-900.
 3. Charizanis K, Lee KY, Batra R et al. Muscleblind-Like 2 mediated alternative splicing in the developing brain and dysregulation in myotonic dystrophy. *Neuron*, 2012 Aug 9; 75(3):437-50.
 4. Suenaga K*, Lee KY* (*co-first authors) Nakamori M et al. Muscleblind-like 1 knockout mice reveal novel splicing defects in the myotonic dystrophy brain. *PLoS One*, 2012;7(3):e33218 Epub 2012 Mar 13.

なおる神経内科 TN-03 : MSAの治療の実現のために、何が必要か？

5月18日（水） 13：15～15：15 第9会場（ポートピアホテル偕楽3本館B1F）



座長：

下畑享良 (新潟大学脳研究所 神経内科)

矢部一郎 (北海道大学大学院医学研究科 神経病態学
講座神経内科学分野)

TN-03-1

MSAの治療の現状（突然死の防止に対する取り組み）



新潟大学脳研究所 神経内科

○下畑享良

《ねらい》

多系統萎縮症の治療の開発にむけて、治療の現状、早期診断、臨床試験、基礎医学的アプローチの観点から議論を行う。一般演題からも治療に関連したトピックスを採択したい。さらに総合討論として今後、治療の開発に向けて何が必要か議論する。各演題発表を20分とし、総合討論も20分で行う。

多系統萎縮症 (MSA) でみられる睡眠呼吸障害や睡眠中の突然死に対して、持続的陽圧換気療法 (CPAP) や気管切開術が行われてきた。しかし、いずれの治療も突然死を完全には防止できず、原疾患に伴う上気道閉塞のみが突然死の原因ではないことが明らかになった。現在、突然死の機序として (1) 中枢性呼吸調節障害 (2) 痰や食物による窒息 (3) floppy epiglottis (FE) に対するCPAP (4) 心臓自律神経障害が関与する可能性を考えている。対策として、排痰が困難な症例では、器械的排痰の導入を行い、食道内に食物が停滞する症例では、食物逆流に伴う窒息が生じうるため、食後すぐに就寝、CPAPを行わないよう指導する。PSGにおいて頻呼吸やCheyne-Stokes呼吸を認める症例では突然死の危険が高いと考え、人工呼吸器装着を検討する。FEは喉頭蓋基部の可動性が増し、吸気時に喉頭蓋が気道奥に引き込まれる現象であるが、FEを合併する症例では、CPAPで上気道閉塞が増悪し、窒息を引き起こす可能性があることを認識する必要がある。プロポフォール鎮静下における喉頭内視鏡検査以外、FEを調べる方法がないため、耳鼻科医と連携し、FEの有無を評価する体制を作ること、また検査が困難な場合には、少なくともCPAP導入直後から夜間酸素飽和度の増悪の有無を確認し、悪化があれば中止することが大切である。また我々の経験ではCPAPの継続可能期間は1年程度と短いため、CPAP断念後の治療に関して自己決定を行う必要がある。人工呼吸器の装着は生存期間の延長をもたらす可能性があるが、同時に認知症の発症、増悪をもたらすことも認識すべきである。MSAにおける臨床倫理的問題として (1) 突然死リスクの告知はいつ、どのように行うべきか？ (2) 認知症合併例の告知はどのように行うべきか？ (3) 人工呼吸器を装着するかどうかの選択は、どのように行うべきか？があり、今後の議論が必要である。

《略歴》

平成4年 新潟大学医学部医学科卒業
平成6年 新潟大学脳研究所神経内科入局
平成13年 新潟大学大学院医学研究科博士課程 (医学) 修了
平成16年 米国スタンフォード大学客員講師
平成19年 新潟大学脳研究所神経内科准教授
所属学会

日本神経学会、日本内科学会、日本脳循環代謝学会、日本脳卒中学会、日本神経治療学会、日本パーキンソン病・運動障害疾患学会、日本睡眠学会、日本頭痛学会、日本認知症学会、日本老年医学会、米国神経学会 (FAAN)、米国心臓学会 (FAHA)

なおる神経内科 TN-03 : MSAの治療の実現のために、何が必要か？

5月18日 (水) 13:15~15:15 第9会場(ポートピアホテル偕楽3本館B1F)



TN-03-2

MSAの早期診断とバイオマーカー

徳島大学大学院医歯薬学研究部 臨床神経科学分野

○佐光 亘



多系統萎縮症 (multiple system atrophy, MSA) は、自律神経障害、小脳失調、パーキンソン症候群を種々の組み合わせで呈する、 α -シヌクレイン陽性グリア細胞内封入体を特徴とする神経変性疾患である。生存期間の中央値は運動症状発症から約6~10年といわれている致死的な疾患である。MSAに対する根本的な治療法は未だ確立されていないが、disease modifying drugを含む複数の臨床試験が進行中である。信頼しうる臨床試験を行うためには、客観的な早期診断や疾患重症度評価を可能とする新規バイオマーカーの開発が必要とされている。その候補として、positron emission tomography (PET), single photon emission computed tomography (SPECT), magnetic resonance imaging (MRI), magnetic resonance spectroscopy (MRS)、髄液・血清におけるMSAと関連するタンパク質測定などがある。これらの新規バイオマーカー候補はそれぞれの特徴を持つ。特に早期診断に関して、我々の研究結果とエビデンスレベルの高いメタ解析を中心とした報告を基に、各バイオマーカーの長所・短所についてまとめ、新規バイオマーカー開発にむけて将来の方向性について述べていきたい。

《略歴》

平成15年 徳島大学医学部医学科卒業
平成15年 財団法人田附興風会医学研究所北野病院内科 研修医
平成17年 財団法人田附興風会医学研究所北野病院神経内科 レジデント
平成18年 徳島大学医学部附属病院神経内科 医員兼大学院生 (医員は平成19年まで)
平成23年 The Feinstein Institute for Medical Research, Center for Neurosciences, Postdoctoral Research Fellow (Neuroimaging laboratory, Dr. David Eidelberg)
平成26年 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 助教
平成27年 徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床神経科学分野 助教 (現在に至る)

TN-03-3

MSAの臨床試験 (現状と課題)

北海道大学大学院医学研究科神経病態学講座神経内科学分野

○松島理明, 佐々木秀直



多系統萎縮症 (Multiple System Atrophy : MSA) は、小脳性運動失調、パーキンソニズム、自律神経障害を主たる症候とする孤発性の難治性神経変性疾患である。比較的急速に進行して10年前後で臥床状態に至り予後不良である。未だにMSAの根治療法はないが、近年はMSAの分子病態機構が徐々に明らかになりつつあり、新しい治療方法の開発が期待される。しかしながら、これまで行われてきたミノサイクリンやリファンピシンを用いた試験では治療有効性は示されていない。これらの研究においては、サンプルサイズや評価尺度、エンドポイントなど試験デザインの課題も指摘されていた。MSAの評価尺度としては、Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS) が網羅的なスケールとして広く用いられているが、個々の評価項目の変化が反映されづらい側面がある。また、欧米ではパーキンソニズム優位のMSA-Pの頻度が高く、日本やアジアにおいては小脳性運動失調優位のMSA-Cの占める頻度が高い。病型によっては適した評価指標が異なる場合も想定され、MSA-Cにおいては、Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) など他のスケールの有用性が参考となる。一般的に、日常生活動作や症候にもとづいた重症評価スケールは半定量的だが、運動失調症研究班で進めている神経生理学にもとづいた試験など神経症候の定量的評価方法の開発も必要である。自律神経障害はMSAにおいて大変重要な部分を占める一方、UMSARSなどでこれらに関わる項目の経時的変化は小さく、自律神経障害の進行度を的確に捉えることができていない。MSAの突然死の原因となりうる声帯運動障害や睡眠時無呼吸についても、既存のスケールでは重視されていない。進行期よりは発病早期に治療介入の効果が期待できるため、MSAの早期診断を意識した診断基準および補助診断方法の確立が望まれる。以上の課題を踏まえた上で、今後のMSA臨床研究に適した評価指標を検討する必要がある。本講演では、これまで行われてきたMSAの臨床試験を検証し、MSA自然歴や症状評価スケール比較の自験データを提示しつつ、日本発の臨床試験のための提言を行いたい。

《略歴》

2004年 北海道大学医学部卒業
2004~2006年 市立札幌病院、北海道大学病院にて初期研修
2006年~ 北海道大学病院、市立函館病院、苫小牧市立病院、帯広厚生病院にて神経内科研修
2015年 北海道大学大学院医学研究科博士課程修了
2015年~ 北海道大学病院神経内科助教

なおる神経内科 TN-03 : MSAの治療の実現のために、何が必要か？

5月18日（水） 13：15～15：15 第9会場（ポートピアホテル偕楽3本館B1F）



TN-03-4

MSAの病態修飾療法：課題と希望



東北大学大学院医学系研究科神経・感覚器病態
学講座神経内科学分野

○長谷川隆文

1969年にGrahamとOppenheimらにより多系統萎縮症（MSA）の疾患概念が提唱され半世紀近くが経過するが、同疾患の治療は未だ対症療法に留まっているのが現状である。一方、MSAの中核病理であるグリア細胞内封入体の形成機序に関する研究や遺伝学的アプローチにより、根治療法の糸口が少しずつ明らかになってきている。具体的には、凝集性 α シヌクレイン（ α S）による細胞毒性、酸化的ストレス、ミトコンドリア機能異常、チューブリン関連タンパクの発現異常、神経栄養因子の低下、ミクログリア活性化に伴うグルタミン酸興奮毒性、神経炎症など様々なMSA病態仮説が提唱されてきた。これらの知見を下に、 α S凝集阻害剤（リファンピシン、リチウム）、グルタミン酸興奮阻害剤（リルゾール、エストロゲン）、神経保護薬（ラサジリン、成長ホルモン）など様々な薬剤が試されてきたが、残念ながら何れも患者対象試験において有効性を確認するには至っていない。間葉系幹細胞の血管内投与や免疫グロブリン大量投与により症状改善に一定の効果があったとの報告もあるが、症例数が少ないことや実臨床への導入困難などの理由から普及する機運は見られていない。この様な中、2013年に家族性・孤発性MSAに共通して発症と関わる遺伝子として、コエンザイムQ10合成に必須であるCOQ2タンパク質をコードするCOQ2遺伝子が同定された。この発見を下に、同遺伝子異常を有する患者を対象として、コエンザイムQ10の還元活性体であるユビキノール投与の治験が本邦でスタートしている。このほか、神経・グリア細胞への α S蓄積に関して、凝集性 α Sの細胞間伝播が関与している可能性（所謂プリオン仮説）が患者剖検脳、培養・動物モデルを用いた研究から提唱され、シヌクレイノパチーの新たな病態パラダイムとして近年注目を集めている。既に欧米では、抗体やワクチン療法を用い細胞外 α S除去を試みる治験が始まっている。また、我々は α Sのエンドサイトーシスを阻害する薬剤（セルトラリン）を見出し、ニューロンおよびオリゴデンドログリアへの α S取込み抑制に着目した新たなシヌクレイノパチー病態修飾療法の可能性について研究を進めている。本講演ではこれまでのMSA病態・治療研究を振り返りつつ、同疾患の進行阻止を目指した新しい治療戦略の考え方について提言したい。

《略歴》

現職：東北大学医学系研究科 神経・感覚器病態学講座神経内科学分野 講師

略歴：1995 東北大学医学部卒・同神経内科入局 1996 広南病院神経内科・山形市立病院済生館神経内科 医師、2000 東北大学大学院医学系研究科・神経内科学分野修了、2001 大崎市民病院神経内科 科長、2003 東北大学医学系研究科 神経・感覚器病態学講座神経内科学分野 助手、2006-2008 ドイツ・チュービンゲン大学・ハーティ脳疾患研究所 留学（Prof. Philipp J Kahle, Alexander von Humboldt財団奨学金研究員）、2008 東北大学医学系研究科 神経・感覚器病態学講座神経内科学分野 助教、2010 同 病棟医長、2011 同 外来医長、2014 現職

なおる神経内科 TN-04 : Acute treatment and secondary prevention of stroke: The breaking evidences

5月19日 (木) 8:00~10:00 第2会場(神戸国際展示場1号館2F 展示室A)



Chairs :

Yoshiaki Itoh (Department Neurology, Osaka City University Graduate School of Medicine)

Haruhiko Hoshino (Department of Neurology, Tokyo Saiseikai Central Hospital)

《Objective》

Based on breaking large trials, acute treatment and secondary prevention of cerebral ischemia have changed dramatically these days.

In the acute phase of cerebral infarction, medical treatments with thrombolytic therapy as well as dual antiplatelet therapy were proven effective in improving outcome. In addition, endovascular treatment have recently shown dramatic effect on improving mRS in several large studies.

For the secondary prevention of ischemic stroke, a statin treatment trial in Japan (J-STARS) have just shown great effects in reducing vascular events in patients with atherothrombosis. Also new evidences have shown lower risk of intracerebral hemorrhage in new oral anticoagulants than in warfarin.

In this symposium, Treatment Guidelines for Stroke 2015 in Japan compared to that in other countries will also be discussed.

TN-04-1

Medical treatment for acute ischemic stroke - IV t-PA in Japan and issues to be discussed



Department of Neurology, Tokai University Hachioji Hospital

○Shigeru Nogawa

The first pilot trial of intravenous tissue plasminogen activator (IV t-PA) administration for patients with acute ischemic stroke was done in Japan in 1992. However, approval of IV t-PA within 3 h after the onset of stroke was delayed until the single arm bridging trial (J-ACT) was finished in 2006. In 2012, its therapeutic time window was extended to 4.5 h.

The most remarkable difference in IV t-PA between Japan and other countries is the dose of alteplase (0.6 mg/kg v.s. 0.9mg/kg). The post-marketing surveillance (J-MARS) in Japan (within 3 h) demonstrated similar outcomes to historical controls such as SITS-MOST. Moreover, data from the Korean stroke registry revealed that the low-dose treatment was comparable to the high-dose in effectiveness and safety, suggesting that it could be feasible in elderly patients and a safer strategy prior to the endovascular thrombectomy.

Concomitant use of edaravone, a free radical scavenger, with IV t-PA decreased risk of hemorrhagic transformation in an observational study (PROTECT 4.5). In CHANCE study, the dual antiplatelet therapy has been shown to be effective in acute minor stroke. In Japan, intravenous antithrombotic drugs (i.e. argatroban, an intravenous direct thrombin inhibitor and ozagrel sodium, a TXA2 synthase inhibitor) and cilostazol are available. Combined therapy with these drugs and clopidogrel in the acute period did not increase risk of hemorrhage in APEX study.

Direct oral anticoagulants (DOACs) are now commonly used for prevention of cardioembolic stroke in patients with atrial fibrillation. Although IV t-PA under DOAC medication is controversial, we demonstrated that IV t-PA could be safe, if it is performed more than 7 h after the last dose of dabigatran and the APTT is less than 40 sec.

In conclusion, although recent evidence has demonstrated that additional mechanical endovascular thrombectomy may improve the functional outcome, IV t-PA combined with other medical treatments has been the gold standard.

《Curriculum Vitae》

Education (Degree)
4/1995 Ph.D. (Doctor of Medical Science)
4/1990-4/1995 Department of Neurology, Keio University, Tokyo, Japan
4/1980-3/1986 Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan, M.D. (6/1986)
Professional Experience
10/2014- present position
1/2011-9/2014 Professor of Neurology, TDC Ichikawa General Hospital
4/2005-12/2010 Associate professor of Neurology, Tokyo Dental College Ichikawa General Hospital
4/2002-3/2005 Assistant professor of Neurology, Keio University
5/1995-3/1998 Post-doctoral Fellow in Department of Neurology, University of Minnesota, USA (Professor Costantino Iadecola)
2/1994-1/1995 Instructor in Department of Emergency Medicine, Keio University
5/1992-2/1994 Instructor in Department of Neurology, Keio University
5/1990-4/1992 Senior Resident, Keio University Hospital
4/1988-4/1990 Medical Staff in Department of Internal Medicine, Ise Keio University Hospital
4/1986-4/1988 Junior Resident in Department of Internal Medicine, Keio University

#

なおる神経内科 TN-04 : Acute treatment and secondary prevention of stroke: The breaking evidences

5月19日 (木) 8:00~10:00 第2会場(神戸国際展示場1号館2F 展示室A)

E

TN-04-4

Oral anticoagulant therapy for prevention of cardioembolism



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

○Teruyuki Hirano

For the secondary prevention of cardioembolic stroke, anticoagulant therapy is strongly recommended especially in patients with atrial fibrillation (AF), mechanical valves, or cardiac thrombus. Newer oral anticoagulants, i.e. Non-vitamin K antagonist or Direct Oral Anti-Coagulants (NOACs/DOACs), are regarded as better options for patients with non-valvular atrial fibrillation (NVAF), whether paroxysmal or permanent, because of the similar efficacy and fewer hemorrhagic complications compared to warfarin. According to the 4 large clinical trials of NOACs/DOACs, however, none of them showed clear superiority over warfarin on the subgroups analysis including patients with the history of stroke/TIA. In Japanese Guideline for the Management of Stroke 2015, therefore, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban, and warfarin are recommended equally as grade B options. NOACs/DOACs' preference is also stated as grade B recommendation to reduce anticoagulation-related intracranial hemorrhage. The selection of an antithrombotic agent should be individualized on the basis of risk factors, cost, tolerability, potential for drug interactions, and other clinical characteristics including renal function, age, and body weight.

It remains as an unsolved clinical question when and how to start anticoagulant therapy. Recently, the Early Recurrence and Cerebral Bleeding in Patients With Acute Ischemic Stroke and AF (RAF) study showed that the best time is 4 to 14 days from stroke onset. Moreover, patients with oral anticoagulants alone had better outcomes compared with patients treated with low molecular weight heparins alone or before oral anticoagulants. In Japan, a multi-center observational study, Recurrent Embolism Lessened by rivaroxaban, an Anti-Xa agent of Early Dosing for acute ischemic stroke and TIA with AF (RELAXED), is currently underway to elucidate best timing and method to start NOACs/DOACs.

《Curriculum Vitae》

CURRENT APPOINTMENTS:

Professor and Chairman, Department of Stroke and Cerebrovascular Medicine, Kyorin University Faculty of Medicine
Director, Stroke Center, Kyorin University Hospital

EDUCATION and DEGREES:

1988 M.D. Kumamoto University

2006 Ph.D. Kumamoto University, Department of Neurology

PROFESSIONAL AND TEACHING EXPERIENCE:

2014-present Professor of Stroke and Cerebrovascular Medicine, Kyorin University Faculty of Medicine

2012-2014 Associate Professor of Neurology, Oita University Faculty of Medicine

1999-2012 Assistant Professor/Lecturer of Neurology, Kumamoto University

1994-1996 Staff Neurologist, Kumamoto University Hospital

1991-1994 Resident, Division of Cerebrovascular Medicine, National Cardiovascular Center

RESEARCH APPOINTMENTS:

1996-1998 Clinical research fellow, National Stroke Research Institute, University of Melbourne, Australia

AWARDS AND HONORS:

1995 Kusano Award, Japan Heart Foundation

なおる神経内科 TN-05 : Recent advance of clinical trials and treatment in progressive supranuclear palsy

5月19日 (木) 8:00~10:00 第10会場(神戸国際会議場B1F・1F メインホール)



Chairs :

Ikuko Aiba (Department of Neurology, National Hospital Organization, Higashi Nagoya National Hospital)

Kenji Nakashima (Matsue Medical Center)

《Objective》

Progressive supranuclear palsy is a neurodegenerative disorder characterized by supranuclear gaze palsy, postural instability, axial rigidity, and cognitive impairment. Its neuropathological hallmark is the accumulation and aggregation of hyperphosphorylated tau protein both in neuron and glial cells. Recently, disease modifying therapy (DMT) such as immunotherapy targeting tau or glycogen synthase kinase 3b (GSK3b) inhibitor has started. In this symposium, evidence for treatment and clinical trials in PSP will be reviewed and usefulness of tau-PET imaging for DMT will be also discussed. Recently, PSP with predominant cerebellar ataxia (PSP-C) has reported from US. In this symposium, we will also study clinicopathological features of PSP-C cases both in Japanese and US cases.

TN-05-1

Broad phenotypic spectrum and symptomatic treatments of progressive supranuclear palsy



Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University

○Masato Kanazawa, Masatoyo Nishizawa, Takayoshi Shimohata

The peculiar onset of progressive supranuclear palsy (PSP) symptoms can make an early diagnosis extremely challenging. One of the reasons why we have not developed effective disease-modifying therapies (DMTs) for PSP is its misdiagnosis and delayed diagnosis due to its board phenotypic spectrum, particularly in the early stages of the disease. Studies from the UK and our institute revealed that half of the patients with pathologically proven PSP developed classic Richardson's syndrome and other one-third of the patients developed PSP-parkinsonism. Although cerebellar ataxia is one of the exclusion criteria of the NINDS-SPSP, we have reported patients with pathologically proven PSP who developed truncal and limb ataxia as their initial and principal symptom (PSP-C). Older onset, early falls, and supranuclear vertical gaze palsy without dysautonomia may predict the diagnosis of PSP-C. Currently, there are not any efficient biomarkers identified, despite peculiar symptoms and signs, for the early diagnosis of PSP. It is important to identify diagnostic biomarkers for the diagnosis of PSP.

Because no DMTs for PSP are available, treatments for patients are currently aimed at managing their symptoms. Retrospective case series showed that levodopa or amantadine may improve motor symptoms and that botulinum toxin injections might help ocular symptoms. A double-blind, placebo-controlled cross-over study of zolpidem showed improvement of the motor scale score in the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS). In contrast, randomized placebo-controlled trials of donepezil and gabapentin showed worsening of mobility or no efficacy, as shown by the motor scale score in the UPDRS. However, these studies were carried out with a relatively small number of patients. Future studies to develop DMTs for PSP should be conducted using a large number of patients, and eligible patients recruited on the basis of diagnostic biomarkers with phenotypic information.

《Curriculum Vitae》

Current: Assistant Professor,
Department of Neurology in Niigata University Medical and Dental Hospital
2012- Assistant Professor in Niigata University
2010- Visiting Scientist in University of Washington
2009- Fellow in Niigata University Medical and Dental Hospital
2006- Graduate student in Department of Neurology, Niigata University
Ph.D. Niigata University
2005- Fellow in Niigata University Medical and Dental Hospital
2004- Resident in Sado General Hospital
2003- Resident in Akita Red Cross Hospital
2000- Resident in Niigata University Hospital
2000 M.D. Fukushima Medical University
AWARDS:
2015 Young Investigator Okamoto Award
2013 Research Promoted award from Yujin Memorial Foundation
2012 Kusano Award from JSS/Japan Heart Foundation
2011 Significant advance based on animals research award from AAN

なおる神経内科 TN-05 : Recent advance of clinical trials and treatment in progressive supranuclear palsy

5月19日 (木) 8:00~10:00 第10会場(神戸国際会議場B1F・1F メインホール)



TN-05-2

Clinicopathologic study on progressive supranuclear palsy with cerebellar ataxia in the US



Department of Neuroscience, Mayo Clinic, USA
○Shunsuke Koga, Dennis Dickson

[Background] Our previous study has revealed that patients with progressive supranuclear palsy (PSP) are sometimes misdiagnosed as multiple system atrophy (MSA) because of the presence of cerebellar ataxia. Although cerebellar ataxia is an exclusion criterion for clinical diagnosis of PSP, a variant with predominant cerebellar ataxia so-called PSP-C has been reported from several groups in Japan. The aims of this talk were to estimate the frequency of PSP-C in an autopsy series from the United States, and to compare clinical, pathologic, and genetic differences between PSP-C and PSP.

[Methods] We selected 100 consecutive patients with pathologically-confirmed PSP who had been evaluated at Mayo Clinic (referred to as the Mayo Clinic patient series) from our brain bank database (N = 1085). We next enriched in cases likely to have cerebellar ataxia by searching the remaining 985 cases for (1) an antemortem diagnosis of MSA, or (2) neuropathological evidence of degeneration of the cerebellum or cerebellar afferent nuclei. Subsequently, clinical, pathologic and genetic features were compared between the two groups.

[Results] In total, five patients with PSP-C were identified. One patient in the Mayo Clinic patient series (1%) met criteria for PSP-C and had both cerebellar and mild midbrain atrophy on MRI. Four patients were identified with the targeted search. Four of the five patients were clinically misdiagnosed as MSA. Unexpectedly, the severity of tau-related pathology and cerebellar degeneration were not different between the two groups. No differences were detected in tau genotypes. [Conclusions] PSP-C is rare in the United States and possible less so in Japan. While our data cannot provide definitive information about how to make an accurate clinical diagnosis, it should serve to raise awareness of PSP-C as differential diagnosis of MSA.

《Curriculum Vitae》

Shunsuke Koga, MD, PhD, is a Japan Society for the Promotion of Science Postdoctoral Fellow for Research Abroad at the Mayo Clinic Jacksonville. Dr. Koga received his BE from Keio University (2006), and his MD from Chiba University (2010). Following completion of his residency at the Chiba University Hospital, he trained in Neurology at the Chiba University Hospital and Chiba Rosai Hospital. After receiving his PhD from the Chiba University (2014), Dr. Koga has conducted clinicopathologic studies on tauopathies and α -synucleinopathies with Dr. Dennis W. Dickson at the Mayo Clinic Jacksonville. His research interests also include a tau imaging study, which is collaborating with a group at the National Institute of Radiological Sciences. He is a member of the Japanese Society of Neurology, the Japan Neuroscience Society, the Society for Neuroscience, and the International Parkinson and Movement Disorder Society.

TN-05-3

Current status and issues of clinical application of tau PET in progressive supranuclear palsy



Molecular Imaging Center, National Institute of Radiological Sciences
○Hitoshi Shimada

Abnormal accumulation of hyperphosphorylated tau proteins is a pathological hallmark in progressive supranuclear palsy (PSP). Since tau changes seem to have a pivotal role in neurodegeneration of PSP, hyperphosphorylated tau proteins are expected to be promising targets in therapy as well as *in vivo* imaging. Recently, several positron emission tomography (PET) ligands for visualization of tau pathology have been developed (Chien, et al. 2013; Maruyama, et al. 2013; Okamura, et al. 2013), and some of these ligands are able to track *in vivo* tau changes in PSP. To establish the clinical use of tau PET imaging in PSP, the following issues remain to be addressed: 1) Sensitivity: Does a PET ligand bind to tau fibrils characteristic of PSP?; 2) Specificity: Does a PET ligand cross-react with non-tau protein aggregates?; 3) Quantitative accuracy: How can we optimize analytical methods to quantify PET ligand binding to PSP tau lesions?; and 4) Objective index of severity: Is a PET ligand applicable to assessments of disease progression and its therapeutic modification in PSP?

The aim of this presentation is to provide participants with an understanding of current status and issues of clinical application of tau PET imaging in PSP.

References

- Chien DT, Bahri S, Szardenings AK, et al. J Alzheimers Dis. 2013;34(2):457-68.
- Maruyama M, Shimada H, Suhara T, et al. Neuron. 2013;79(6):1094-108.
- Okamura N, Furumoto S, Harada R, et al. J Nucl Med. 2013;54(8):1420-7.

《Curriculum Vitae》

Dr. Shimada obtained his M.D. in Chiba University and trained in Neurology at Chiba University Hospital and affiliated hospitals. He received Ph.D. degree in Advanced Life Science from Chiba University, Japan, in 2009. He has been the postdoctoral researcher from April 2009, the researcher from December 2009, and the senior researcher from July 2014 of the Clinical Neuroimaging Team, Molecular Neuroimaging Program, Molecular Imaging Center, National Institute of Radiological Sciences, Chiba, Japan. His current research interests include Molecular Neuroimaging in Neurodegenerative disorders, physiological background of psychiatric symptoms, human perception and cognition, and neuroplasticity. He has made multiple presentations in international conferences, and his work has been published in Neuron, Neurology, Movement disorders, JNNP, and Brain, as well as various neurological and molecular imaging journals. Consequently, he has received awards for his works over 10 times.

なおる神経内科 TN-05 : Recent advance of clinical trials and treatment in progressive supranuclear palsy

5月19日 (木) 8:00~10:00 第10会場(神戸国際会議場B1F・1F メインホール)



TN-05-4

Targeting Tauopathies for Tau Therapeutic Translation



University of California, San Francisco, USA

○Adam L. Boxer

Frontotemporal Lobar Degeneration (FTLD) is a group of neurodegenerative diseases characterized in most cases by accumulation of pathogenic tau (FTLD-tau) or TDP-43 protein (FTLD-TDP) in specific brain regions. Clinically, FTLD is associated with a variety of syndromes, including frontotemporal dementia (FTD), primary progressive aphasia, FTD with amyotrophic lateral sclerosis or the parkinsonian syndromes corticobasal degeneration (CBD) and progressive supranuclear palsy (PSP). There are no effective treatments for FTLD, but new therapies targeting the underlying molecules that cause FTLD are rapidly entering clinical trials. Some of these therapies target tau protein and might also be useful for treating Alzheimer's disease (AD). FTLD has important advantages over AD for clinical development, including a stronger link between clinical syndrome and tau pathology, stronger genetic links to tau and more rapid progression with fewer confounding variables in clinical trials. Of the FTLD-tau syndromes, PSP has advanced the farthest in therapeutic development. Recent, large, randomized controlled trials were negative in PSP, but developed novel methods and biomarkers that are being incorporated into new studies. Another multicenter biomarker study, the 4 Repeat Tauopathy Neuroimaging Initiative (4RTNI) is developing novel biomarkers for PSP and related disorders, including tau-specific PET ligands. Mutations in *MAPT*, *GRN* or *C9ORF72* are the most frequent causes of familial FTLD, and may allow for pre-symptomatic interventions prevent disease. New North American (ARTFL and LEFFTDS) and EU (GENFI) clinical research networks have begun to prepare for future FTLD clinical trials.

《Curriculum Vitae》

Adam L. Boxer, MD, PhD is an Associate Professor of Neurology at the University of California, San Francisco (UCSF) where he directs the Neurosciences Clinical Research Unit. He also directs the Alzheimer's Disease and Frontotemporal Lobar Degeneration (FTLD) Clinical Trials Program at the UCSF Memory and Aging Center. Dr. Boxer's research is focused on developing new treatments and biomarkers for neurodegenerative diseases, particularly those involving tau and TDP-43. He is the Principal Investigator of the Advancing Research and Treatment for FTLD (ARTFL; <https://www.rarediseasesnetwork.org/cms/ARTFL>) Clinical Research Consortium, a collaborative project funded by the National Institutes of Health to create a 15 center North American research network to support the development of new therapies for FTLD including PSP and CBD. He also leads the Four Repeat Tauopathy Neuroimaging Initiative (4RTNI), a multicenter, longitudinal biomarker study focused on PSP and CBD. He was the PI for two recently-completed, multicenter, randomized, placebo controlled clinical trials of memantine for FTLD and davunetide for PSP. He leads the FTLD Treatment Study Group (FTSG), an academic-industry collaborative group working to speed the development of new therapies for FTLD. He is a recipient of the 2013 Part the Cloud Award for Translational Research from the Alzheimer's Association.

なおる神経内科 TN-06 : Improvement in the management of Parkinson's disease: Present status and prospect of ultra-early diagnosis

5月19日 (木) 15:15~17:15 第10会場(神戸国際会議場B1F・1F メインホール)



Chairs :

Kazushi Takahashi (Department of Neurology,
Saitama Medical University)

Hirohisa Watanabe (Nagoya University, Brain and
Mind Research Center)

TN-06-1

Diagnosing Parkinson disease. When
and how



Institute of Neuroscience, Newcastle University,
UK

○David J. Burn

《Objective》

This international symposium will focus on the latest advances related to the issue of ultra-early and accurate diagnosis of Parkinson's disease (PD) to improve the management, including update information from new MDS diagnostic criteria of PD, clinical aspects in prodromal and early stage of PD focusing on REM sleep behavior disorders and recent remarkable progress as potential diagnostic value of nuclear imaging and MR imaging to explore cerebral functional and anatomical connectivity. This symposium will shed light on the future development of disease modifying therapy for PD.

Our concept of Parkinson's has evolved from a primarily motor disorder to a multifaceted neurodegenerative condition that includes prominent non-motor as well as motor features. Additionally, there is persuasive evidence that the classic "motor" features of Parkinson's are preceded, probably by years, by several non-motor features such as constipation, REM sleep behaviour disorder, mood disturbance etc. Such features may occur 5-10 years before the onset of tremor, rigidity and bradykinesia. This raises the question of when and how might Parkinson's be diagnosed. Clearly, the earlier a diagnosis can be made, the greater the chances of preserving significant neuronal function. Recent work has focussed upon ways in which individuals at risk of developing Parkinson's might be identified.

Even when motor features emerge current clinical diagnosis is imperfect and fraught with error. The addition of ancillary tests like FP-CIT SPECT imaging can improve diagnostic accuracy. Recently, the International Parkinson and Movement Disorder Society published a new set of diagnostic criteria for Parkinson's - these criteria have yet to be fully evaluated and it is unclear whether they will add to the well-established Queen Square Brain Bank Criteria (QSBB). Such evaluation is not going to be achieved quickly - ideally they will need prospective study with clinicopathological correlation. Ultimately, one must determine what the utility of these criteria will be. The QSBB Criteria were largely applied in a research setting, and commonly in a retrospective way. The new diagnostic criteria are lengthier than the older version and are also unlikely to be used by the clinical neurologist in a service setting.

《Curriculum Vitae》

David Burn is Professor of Movement Disorder Neurology at Newcastle University and Honorary Consultant Neurologist for Newcastle upon Tyne Hospitals Foundation Trust. He is Director of the University's Institute of Neuroscience, Director of Newcastle Biomedicine's Clinical Ageing Research Unit and a NIHR Senior Investigator. He was appointed as National Clinical Director for Parkinson's UK in 2014.

He qualified from Oxford University and Newcastle upon Tyne Medical School in 1985. His MD was in the functional imaging of parkinsonism. He runs the Movement Disorders service in Newcastle upon Tyne which provides a large regional service. Research interests include dementia associated with Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy.

He was a member of the Special Interest Committee Task Force of the International Movement Disorder Society for Diagnostic Criteria for Parkinsonian Disorders (2002-3) and the Parkinson's Dementia Task Force (2004-6). He was appointed NIHR-Clinical Research Network Specialty lead for Neurodegeneration in 2015. Professor Burn is Treasurer of the International Parkinson and Movement Disorder Society, having previously served as Chair of the MDS Congress Scientific Programme Committee (2011-2012). He has published over 240 articles on movement disorders in peer reviewed journals.

なおる神経内科 TN-06 : Improvement in the management of Parkinson's disease: Present status and prospect of ultra-early diagnosis

5月19日 (木) 15:15~17:15 第10会場(神戸国際会議場B1F・1F メインホール)



TN-06-2

Motor and non motor features of prodromal & early stage genetic forms of Parkinson disease



¹National Neuroscience Institute, Singapore,
²Duke NUS Graduate Medical School, Singapore
 ○Eng-King Tan^{1,2}

Numerous pathogenic genes and genetic loci have been linked with Parkinson's disease (PD). Carriers of these gene mutations or susceptibility loci are at a higher risk of developing PD even if they remain asymptomatic. Current literature suggests that asymptomatic genetic PD carriers have neuroimaging features of dopaminergic dysfunction. Some have reported clinical differences between symptomatic PD gene carriers and non gene carriers. Among PD patients, those with certain gene defects may progress differentially from those without. PD patients also experience a wide range of nonmotor symptoms (NMS) throughout the disease course. Some studies suggest that the frequency of NMS is not different between genetic and sporadic form of PD while others suggest that neuropsychiatric symptoms are more common in the genetic form. With the advent of high throughput genetic screening and intensive clinical evaluation, identification of motor and non motor features of prodromal/presymptomatic or even early stage PD will help identify at risk subjects who may be potential candidates for neuroprotective trials. Early recognition of specific non motor features may facilitate early diagnosis and monitoring of both sporadic and genetic PD.

《Curriculum Vitae》

Dr EK Tan is a senior consultant neurologist and clinician scientist at the National Neuroscience Institute and a Professor at Duke-NUS graduate medical school. Dr Tan completed his Neurology training in Singapore and received further clinical fellowship training in Movement Disorders under the ministry of Health scholarship, and subsequently a research fellowship in Neurogenetics. He completed both fellowships at the Baylor College of Medicine, Texas, USA. Dr Tan is the associate editor of European Journal of Neurology, Parkinsonism Related Disorders, Parkinson's disease Journal, and Basal Ganglia journal, and the chief editor of Annals Academy of Medicine, Singapore. Dr Tan has served in various committees in the International Movement Disorders Society (MDS) and a founding member of the MDS Asian Oceanic Section. He is also member of American Neurological Association. He has been involved in numerous educational activities in the Asian Oceanic region. Dr Tan's primary research interests are in clinical and functional genomics and experimental therapeutics in Parkinson's disease and Movement Disorders.

TN-06-3

Nuclear neuroimaging: Potential diagnostic value of SPECT and PET



Department of Neurology, Kanto Central Hospital
 ○Satoshi Orimo

Although the diagnosis of Parkinson's disease (PD) is still based on the clinical features and clear beneficial response to dopaminergic therapy, some examinations including nuclear neuroimaging have been used as the supportive diagnostic tools and they have an ancillary role in confirming the diagnosis. In this symposium, I'll review the following nuclear neuroimaging for the diagnosis of PD and prodromal PD.

1) MIBG cardiac scintigraphy can assess pathophysiology of postganglionic presynaptic cardiac sympathetic nerve endings. Cardiac MIBG uptake is reduced in patients with PD, even in the early stage, but not in multiple system atrophy (MSA), progressive supranuclear palsy (PSP), corticobasal degeneration (CBD), vascular parkinsonism (VP), and essential tremor (ET). Therefore, MIBG cardiac scintigraphy is a sensitive diagnostic tool to differentiate PD from other related disorders. Reduced cardiac MIBG uptake can be a potential biomarker for the presence of Lewy bodies in the nervous system.

2) FP-CIT SPECT can assess pathophysiology of presynaptic nigrostriatal dopaminergic nerve endings. Striatal FP-CIT uptake is reduced in neurodegenerative parkinsonian syndromes such as PD, MSA, PSP, and CBD, even in pre-motor stage, but not in VP and ET. Therefore, FP-CIT SPECT is a sensitive diagnostic tool to differentiate neurodegenerative parkinsonian syndromes from other non-neurodegenerative parkinsonian syndromes and ET, but it cannot differentiate PD from the other neurodegenerative parkinsonian syndromes. 3) Brain perfusion SPECT and FDG PET measure brain blood flow and brain glucose metabolism, respectively, and both tools can assess synaptic density or integrated synaptic activity of a certain brain region. Regional blood flow and brain glucose metabolism in PD show a reduction in parieto-occipital and frontal regions along with a relative increase in striatum, thalamus, pons, cerebellum, and primary motor cortex.

《Curriculum Vitae》

Dr. Orimo graduated from Faculty of Medicine, Shinshu University and obtained his Ph.D. at Tokyo Medical and Dental University. He trained as to be a clinical neurologist at Tokyo Medical and Dental University Hospital and Kanto Teishin Hospital. Now he is a director of the Department of Neurology, Kanto Central Hospital and a visiting research fellow of Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science. He has been working at several hospitals as a neurologist and also has been researching on the pathophysiology of Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. He received Ueda Memorial Heart Trust award in 1999, Narabayashi award in 2007, Medical Research award of Tokyo Medical Association in 2008, and Alumni Association of Shinshu University award in 2009 for his research works. Daily he makes an effort on examining patients with both a mind of "Akahige doctor" and the eyes of a scientist.

なおる神経内科 TN-06 : Improvement in the management of Parkinson's disease: Present status and prospect of ultra-early diagnosis

5月19日 (木) 15 : 15~17 : 15 第10会場(神戸国際会議場B1F・1F メインホール)

E

TN-06-4

**Novel neuroimaging approaches for
exploring cerebral functional and
anatomical connectivity**



¹Brain and Mind Research Center, Nagoya University, ²Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine, ³Department of Radiology, Nagoya University Graduate School of Medicine
○Epifanio Bagarinao¹, Hirohisa Watanabe^{1,2},
Shinji Naganawa^{1,3}, Gen Sobue^{1,2}

Recent neuroimaging advances have provided the needed tools to better understand the anatomical as well as the functional changes that occur in the brain with Parkinson's disease (PD). One such technique is resting state functional magnetic resonance imaging (rsfMRI), which measures the spontaneous activity of the brain when an individual is not performing an explicit task. Using low-frequency fluctuations of the blood-oxygen-level dependent signal, rsfMRI can be used to identify several resting state networks representing clusters of distinct brain regions that exhibit synchronous fluctuations at rest. Methods such as seed-based connectivity analysis, independent component analysis, and network analysis, among others, have been used to analyze rsfMRI data to investigate functional connections between different brain regions and the corresponding changes in these connections in the diseased brain. Another important technique is diffusion tensor imaging (DTI), which measures the diffusion of molecules, mainly water, in biological tissues. By imaging the limited diffusion of water within white matter tracts, DTI can be used to examine anatomical connections between different parts of the brain as well as reveal white matter structural abnormalities. The combination of rsfMRI and DTI could provide new and valuable insights into the dynamic connectivity changes occurring in PD and could be useful to monitor disease progression, improve clinical diagnosis, monitor response to levodopa treatment, and promptly detect relevant brain changes in patients at risk of developing PD.

《Curriculum Vitae》

Epifanio Bagarinao is currently a project associate professor of the Brain and Mind Research Center, Nagoya University in Japan. Prior to joining the center, he was a research associate at the Systems Neuroscience and Pain Lab in the Division of Pain Medicine, Stanford University School of Medicine, where he worked on the development of a real-time fMRI system and its application to pain management. He was also actively involved in the analysis of neuroimaging datasets from different pain-related studies including the use of machine learning algorithms to detect chronic pelvic pain and analysis of resting state functional MRI to characterize neuropathic pain. Previously, he worked at the National Institute of Advanced Industrial Science and Technology in Japan and did research on topics related to real-time functional MRI, advance medical applications of grid technology, pattern classification using support vector machines, and the use of nonlinear dynamics theoretic approach to time series analysis. Dr. Bagarinao obtained his Bachelor of Science in Applied Physics and Master of Science in Physics from the University of the Philippines in the Philippines and his Doctor of Science in Biophysical Engineering from Osaka University in Japan.

なおる神経内科 TN-07：治るてんかん：高齢者てんかんの診断と治療

5月20日（金） 8：00～10：00 第10会場（神戸国際会議場B1F・1F メインホール）



座長：

赤松直樹（国際医療福祉大学 福岡保健医療学部）

松本理器（京都大学大学院医学研究科 てんかん・運動
異常生理学講座）

TN-07-1

高齢者におけるてんかん診断上の留意
点：認知症との関連から

宇多野病院 神経内科

○木下真幸子



《ねらい》

世界に先駆けて本邦は超高齢者社会になりつつある。かつてJ字型といわれた発病率は、超高齢化社会となりU字型となった。原因となる脳血管障害、認知症が増加し、また従来潜因性と考えられた中に自己免疫機序のてんかんが明らかになりつつある。若年者のてんかんに比して、高齢者てんかんは、少量の抗てんかん薬でコントロール可能な群が存在する一方、初発の発作がてんかん重積で治療に苦慮する症例にも遭遇する。超高齢者社会として世界に発信できる、本邦での高齢者てんかん診断と治療の最前線を、治るてんかんを目指して、包括的に討議するシンポジウムを企画した。

共催：日本てんかん学会

高齢者のてんかん発症率は高く、認知症はその重要な基礎疾患である。

A. 高齢者のてんかん発作は、若年者と異なる特徴を持つ。けいれんを伴わないてんかん発作の診断は一般に難しいが、特に高齢者では、単純部分発作を経ず突然に複雑部分発作を生じる、明確な運動症状を欠く、症状が軽微かつ多彩である、発作後のもうろう状態が長い、非けいれん性重積を示すことがある、などの特徴がある。患者本人は症状を十分に把握していないことが多いため、てんかん発作に特徴的な症状を、家族や周囲の人から積極的に聴取する。記憶の障害が主訴である場合、それが意識障害（意識減損）と関連している可能性に十分注意する。

B. てんかん発作を誘発する要因が多数存在する。てんかん閾値を低下させる薬剤が多数知られている。急性症候性発作の原因となる種々の病態のうち、特に治療可能なものを鑑別する必要がある。自己免疫介在性の脳炎・脳症では、原疾患の症状としててんかん発作による症状とが混在し、さらに精神症状が前景に立つ場合は管理が非常に困難である。

C. 発作間欠期に進行性の認知機能障害を呈する症例がある。小児のてんかんではてんかん性脳症の概念が確立している：すなわち、てんかん性活動自体が重篤な認知・行動の障害の原因となり、治療によりてんかん性活動を抑えたと、発作予後だけでなく発達予後も改善する。成人においても抗てんかん薬加療により、類似的認知機能改善を認める例があるが、逆に薬剤の副作用により認知機能が悪化する場合もある。成人難治部分てんかんでは、発作焦点の近傍、および焦点と強い機能連関を持つ領域には脳機能低下が存在することが知られ、主に外科的治療（てんかん焦点切除術）による改善例がある。

D. てんかんの合併により認知症はさらに悪化する。ヒトの変異型アミロイド前駆体タンパク質を過剰発現するマウスでは、アミロイドベータ（Aβ）の蓄積によりてんかん発作が誘発され、さらに海馬の神経回路で生じる抑制性の代償反応により学習や記憶が障害されうるとの報告がある。加えて、過剰なシナプス活動・グルタミン放出によるNMDA受容体刺激は、Aβの分泌を促進する。ヒトにおいても、プレセニリン1遺伝子変異による常染色体優性遺伝アルツハイマー病患者では、てんかん発作発症群における海馬CA1の神経脱落が、非発症群と比較し有意に強いことが報告されている。

《略歴》

【現職】 独立行政法人国立病院機構宇多野病院神経内科医長

【学歴】

1996年3月 京都大学医学部卒業

2005年3月 京都大学大学院医学研究科博士課程卒業

【略歴】

1996年3月 京都大学医学部卒業

1996年5月 京都大学医学部附属病院神経内科研修医

1997年4月 大阪府済生会野江病院神経内科医師

1999年4月 関西電力病院内科医師

2001年4月 京都大学大学院医学研究科博士課程入学

2005年3月 京都大学大学院医学研究科博士課程卒業

2005年4月 京都大学大学院医学研究科臨床神経学（神経内科）医員

2007年4月 独立行政法人国立病院機構宇多野病院神経内科（発作科）医師

2011年4月 現職

【学会資格】

日本神経学会専門医・指導医、日本てんかん学会専門医・指導医、

日本臨床神経生理学会認定医（脳波分野）

【受賞】

2003年 第27回 国際臨床神経生理学会 Fellowship Award受賞

2004年 第34回 日本臨床神経生理学会学術大会 優秀ポスター賞受賞

2005年 第26回 国際てんかん学会 Young Investigator Award受賞

2007年 第41回 日本てんかん学会 Juhn and Mary Wada奨励賞受賞

2008年 日本てんかん学会 Sponsored Award受賞

なおる神経内科 TN-07 : 治るてんかん : 高齢者てんかんの診断と治療

5月20日 (金) 8:00~10:00 第10会場(神戸国際会議場B1F・1F メインホール)



TN-07-2

高齢者てんかんの治療



¹国際医療福祉大学 福岡保健医療学部, ²福岡山王病院

○赤松直樹^{1,2}

高齢者の治療で考慮すべき重要な点に、忍容性tolerability (副作用の少なさ)がある。高齢者てんかんではどの薬剤でも発作抑制効果が十分あるので、治療薬選択においてはその患者の個別条件を考えて副作用が少ない薬剤を選択の際に考慮すべきである。新規抗てんかん薬で、ガバペンチン、ラモトリギン、レベチラセタムは忍容性で有利な薬剤とされている。ガバペンチンはカルバマゼピンと比較してやや発作抑制効果は劣るが、他の薬剤との相互作用が全くなくて、副作用の心配が非常に少ない点でてんかん原性のむしろ低いてんかんの治療に有用である。ラモトリギンも忍容性が高い薬剤で高齢者てんかんの治療に適していると考えられている。レベチラセタムも他剤との相互作用がなく、過敏症(薬疹等)も少ない。新規抗てんかん薬の本邦での承認は他の抗てんかん薬との併用で認められているが、欧米では単剤でも使用されている。

発作頻度、脳波所見、画像所見、抗てんかん薬による治療経過などから、てんかん発作の重症度(てんかん原性の強さ)を推定することも必要である。高齢発症で脳波にてんかん波の出現が少なくMRIでも器質病変がない場合は、てんかん原性が低く、少量の抗てんかん薬で発作抑制が可能であることが多い。

治療に当たっては心理的な側面にも配慮が必要である。てんかんは長らく誤解と偏見でみられてきたという歴史がある。高齢者の中には、てんかんと診断されることで精神的に苦痛を感じる人もいる。てんかんは医学的には病態の理解も進み、治療も進歩していることを話して、精神的な面でもケアを行うことが必要である。

《略歴》

学歴
昭和56年3月 兵庫県立西脇高等学校卒業
昭和62年3月 産業医科大学医学部医学科卒業
平成5年3月 産業医科大学大学院博士課程(博医甲第77号)
職歴
昭和62年 産業医科大学病院・小倉記念病院 臨床研修医
平成4年 米国Cleveland Clinic財団病院 神経内科レジデント・フェロー
平成7年 社団法人日本健康倶楽部福岡支部(産業医)
平成9年 産業医科大学 神経内科助手、平成18年同講師
平成23年 産業医科大学 神経内科准教授
平成26年 国際医療福祉大学 教授(福岡保健医療学部)
平成26年 福岡山王病院 脳神経機能センター神経内科(併任)現在に至る
学会活動等
日本神経学会 代議員、てんかんガイドライン委員会副委員長、てんかんセクションメンバー、将来構想委員
日本てんかん学会 理事、代議員、ガイドライン委員長、教育委員、第47回大会副会長
日本臨床神経生理学会 評議員 教育委員、脳波セミナー・アドバンスコース委員
日本神経治療学会 代議員

TN-07-3

自己免疫性てんかんと関連



京都大学大学院医学研究科てんかん・運動異常生理学講座

○松本理器、池田昭夫

中高齢者発症のてんかんの鑑別として、自己抗体介在性くすり型辺縁系脳炎の存在が近年明らかとなり注目されている。亜急性に発症する、てんかん発作(複雑部分発作や全身けいれん)、記憶力障害、精神症状(性格変化、易怒性など)を三徴とする。辺縁系の持続性の炎症により、通常側頭葉てんかんと異なり、記憶力障害、精神症状が亜急性に出現し持続する。両側性の扁桃・海馬の頭部MRIでの腫脹・高信号(FLAIR画像・T2強調画像)や機能画像(FDG-PET・脳血流SPECT)での代謝・血流増加が診断に有用とされる。神経細胞膜抗原に対する自己抗体が介在する辺縁系脳炎の1型であり、免疫療法が奏功する治療可能な脳炎として注目されている。当初VGKC複合体抗体として発見されたが、その後シナプス間隙に存在する分泌タンパクの1種であるleucine-rich glioma-inactivated 1 (LGII)が真の標的と明らかになり、抗LGII抗体の産生によりAMPA受容体を介した興奮性シナプス伝達障害が出現することが病因の本態とされている。早期診断による早期からの免疫治療介入により、後遺症としての認知機能障害・症候性部分てんかんの軽減・回避が可能な病態として注目されている。一方、特異的な抗体が陰性の場合、自己免疫機序が関与するてんかん症候群の診断が困難な場合があるが、当施設で試みている診断アルゴリズム(坂本ら、本学術大会ポスター)について紹介する。

長期にわたりくすり型脳炎の像を呈しうる自己免疫性辺縁系脳炎・てんかの臨床的特徴・治療経験について自験例を中心に概説する。

《略歴》

平成6年3月 京都大学医学部卒業
平成6年5月 京都大学医学部附属病院(研修医)
平成7年4月 大阪赤十字病院(研修医・医師)
平成12年7月 クリーブランドクリニック神経内科てんかん・臨床神経生理部門クリニカルフェロー
平成13年7月 同チーフクリニカルフェロー
平成14年7月 京都大学医学部附属病院神経内科(医師)
平成18年4月 国立病院機構宇多野病院関西てんかんセンター(神経内科医長)
平成19年4月 京都大学大学院医学研究科 臨床神経学(神経内科)助教
平成23年6月 京都大学大学院医学研究科 臨床神経学(神経内科)院内講師
平成24年8月 同 講師
平成25年8月 京都大学大学院医学研究科 てんかん・運動異常生理学講座 特定准教授

賞罰

Advanced International Clinical Fellowship Award (The Cleveland Clinic Foundation)
Ellen Thomas Award for Epilepsy Research (The Cleveland Clinic Foundation)
第28回JHNN AND MARY WADA奨励賞 (日本てんかん学会)
第4回日本臨床神経生理学会奨励賞(日本臨床神経生理学会)
2015年度Excellent Teacher表彰(日本神経学会)など

なおる神経内科 TN-07 : 治るてんかん : 高齢者てんかんの診断と治療

5月20日 (金) 8:00~10:00 第10会場(神戸国際会議場B1F・1F メインホール)



TN-07-4

高齢者てんかん重積状態の臨床的特徴と治療


¹神戸市立医療センター中央市民病院神経内科,

²京都大学大学院医学研究科てんかん・運動異常生理学講座

 ○吉村 元¹, 松本理器², 池田昭夫², 幸原伸夫¹

てんかん重積状態 (SE) は致死率が高く、後遺症を残すことも多い神経学的緊急症の一つであるが、欧米の疫学研究の結果からは、その発症率は特に高齢者において高いことが示されている¹⁾。我が国においては急速に高齢化が進行しており、2007年には65歳以上の高齢者人口が全人口の21%を超えて超高齢社会へと突入し、2014年にはその割合は26.0%まで増加している。このため、高齢者のSEは日常臨床において遭遇する機会の多い病態であるが、これまでそのまとまった報告は乏しかった。

本発表では、65歳以上のSE患者連続107例を後方視的に調査した我々のデータに基づいて、高齢者のSEの臨床、脳波、頭部MRI拡散強調画像 (DWI) 所見の特徴と予後因子について説明する²⁾。すなわち、高齢者のSEは元々ADLが低下している方に生じ、7割が初回のてんかん発作で、これにより4割の方でADLがより低下した。病因としては急性期及び慢性期の脳血管障害と認知症が6割を占めていた。脳波ではconventional seizure patternsに加えて、PDs (periodic discharges) やRDA (rhythmic delta activity) と呼ばれる緩徐な周期性もしくは律動性の波形を4割に認め、頭部MRI DWIではSEに伴う高信号域 (大脳皮質、視床、海馬、小脳) を3割に認めた。多変量解析により、ベンゾジアゼピンともう1剤の抗てんかん薬治療により発作が停止しないことと、DWIで高信号域を認めることの2つが独立した予後不良因子として見出された。

SEに対する治療としては、これまで我が国では使用できる抗てんかん薬の静注製剤に限られていたため、2nd-line drugとして主にフェニトイン/ホスフェニトイン (PHT/fosPHT) が用いられてきた。しかしながら、PHT/fosPHTは心血管系に対する副作用があり、高齢者に対して使用する際には安全性が危惧される。fosPHTを使用した高齢者のけいれん性SE48例を対象とした我々の後方視的検討では³⁾、fosPHT投与によって8割でけいれんが停止したが、1割弱に血圧低下を生じた。血圧低下を生じた群は生じなかった群と比べて体重あたりの投与量が有意に多く、過量投与には十分注意する必要があると考えられた。

1) DeLorenzo et al. Neurology 1996など

2) partly presented in IEC 2015 by Yoshimura et al. (Epilepsia 2015 suppl 1)

 3) 吉村ら. 神経救急・脳神経外科周術期におけるてんかん発作の管理
ホスフェニトインによる実戦集 ライフサイエンス 2015

《略歴》

平成15年3月 京都大学医学部医学科卒業
 平成15年5月 神戸市立中央市民病院内科研修医
 平成17年6月 神戸市立中央市民病院神経内科専攻医
 平成20年4月 東京都立神経病院脳神経内科医員
 平成21年7月 国立精神・神経センター神経研究所免疫研究部流動研究員
 平成23年4月 神戸市立医療センター中央市民病院神経内科副医長 (平成27年7月~9月 京都大学大学院医学研究科臨床神経学EEG/Epilepsy fellow)

なおる神経内科 TN-08 : ここまで来た！近未来の神経治療

5月21日 (土) 8:00~10:00 第8会場(ポートピアホテル本館B1F 偕楽2)



座長:

西野一三(国立精神・神経医療研究センター 神経研究所疾病研究第一部)

三澤園子(千葉大学大学院医学研究院神経内科学)

《ねらい》

学会テーマである「なおる神経内科をめざして」の下で、神経内科医全般を対象に、神経疾患の最先端の治療を紹介する。

教育的・実用的な観点から、数年以内に実用化の見込みが高い治療をピックアップした。

TN-08-1

脳梗塞と脊髄損傷の再生医療—医師主導治験による実用化—



札幌医科大学附属病院神経再生医療科

○本望 修

我々は1990年代初頭より、脳梗塞や脊髄損傷の動物モデルに対して各種幹細胞をドナーとした移植実験を繰り返し行ってきた。中でも1990年代後半から、骨髄間葉系幹細胞を有用なドナー細胞として注目し、経静脈的に投与することで著明な治療効果が認められるという基礎研究結果を多数報告してきた。

これらの基礎研究結果に基づき、2007年から、脳梗塞患者に対して、自己血清を使用して培養した自己骨髄間葉系幹細胞の経静脈的投与の臨床研究を行い、その治療効果と安全性を検証してきた。

現在、自己培養骨髄間葉系幹細胞を薬事法下で一般医療化するべく、治験薬として医師主導治験を実施し、医薬品(細胞生物製剤)として実用化することを試みている。本治験薬の品質および安全性については、PMDAと相談しながら前臨床試験(GLP, non-GLP)を実施し、また、札幌医科大学のCPC(細胞プロセッシング施設)でGMP製造している。治験薬の成分は"自家骨髄間葉系幹細胞(剤型コード:注射剤 C1)"、製造方法は"培養(患者本人から採取した骨髄液中の間葉系幹細胞を、自己血清を用いて培養したもの)"。

脳梗塞については、2013年2月に治験届を提出し、医師主導治験(第III相)を開始している。また、脊髄損傷については、2013年10月に治験届を提出し、医師主導治験(第2相)を開始している。今後数年間を目途に薬事承認を受けることを目指して現在進行中である。 <http://web.sapmed.ac.jp/saisei/index.php>

《略歴》

1964年生まれ。1989年札幌医科大学医学部卒業後、同大学医学部 脳神経外科に入局。1991年ニューヨーク大学 脳神経外科 研究員、1992年イエール大学神経内科 神経科学・神経再生研究所 研究員、1995年同講師を経て、1995年に札幌医科大学医学部 脳神経外科に戻り、助手、講師を経て、2008年札幌医科大学神経再生医学講座 特任教授。現在、札幌医科大学医学部附属フロンティア医学研究所神経再生医療学部門教授、同附属病院神経再生医療科 教授。

なおる神経内科 TN-08：ここまで来た！近未来の神経治療

5月21日（土） 8：00～10：00 第8会場（ポートピアホテル本館B1F 偕楽2）



TN-08-2

遠位型ミオパチーに対するシアル酸治療

¹東北大学病院 神経内科学, 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1部

○青木正志¹, 鈴木直輝¹, 割田 仁¹, 西野一三²


縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー（あるいはGNEミオパチー）という希少筋疾患は、10歳台後半から20歳代にかけて出現し、体幹から離れた部位から筋肉が萎縮、変性し次第に体の自由が奪われていく有効な治療法のない難病である。我が国での患者数は200-400名程度と推定されている。その原因遺伝子がシアル酸代謝に関わるGNEであることが見いだされ、西野らのモデル動物を用いた非臨床試験でもシアル酸補充療法の有効性が示された。これまでに東北大学病院で患者を対象とした普通製剤による医師主導第Ⅰ相試験を行ったが、海外と同じ徐放製剤にて、追加の医師主導第Ⅰ相試験を実施した。その結果、安全性には特に問題なく、海外と同様に血清中N-アセチルノイラミン酸濃度の上昇及び尿中総及び遊離N-アセチルノイラミン酸排泄量の増加を確認した。

その後PMDAとの対面助言相談にて、進行中の国際共同第Ⅲ相試験の試験計画と同様な計画で日本独自に第Ⅱ/Ⅲ相試験を実施し、海外データと併せ医薬品としての承認申請をすることに合意を得た。平成27度中に第Ⅱ/Ⅲ相試験を開始するべく準備をしている。試験計画はGNE遺伝子変異をサンガー法で遺伝子診断し、確定診断のできたGNEミオパチーの患者を対象にN-アセチルノイラミン酸徐放錠6g/日の有効性及び安全性を検証する。6分間歩行試験で200m以上歩行可能な50歳までの患者を対象とし、15例以上の患者を対象とした医師主導第2/3相試験を実施する。主要評価項目は筋力計で測定した上肢筋力の合計値とした。副次評価項目はGNEミオパチー機能活動尺度などである。他に血清遊離N-アセチルノイラミン酸濃度及び尿中遊離及び総N-アセチルノイラミン酸濃度も測定し、血液検査、血液生化学検査等の臨床検査及び有害事象を観察する。スクリーニング、投与開始前、その後8週ごとに48週まで観察し、予定の試験をひとまず終了し、申請データを作成する計画である。

また、上記試験においてGNE遺伝子変異を確認できているGNEミオパチーの歩行不能患者も若干名対象に加え、有効性及び安全性を検討する予定である。

《略歴》

平成2年3月 東北大学医学部卒業
同 4月 東北大学医学部神経内科へ入局
平成6年3月 東北大学大学院医学研究科卒業
平成8年4月 米国ボストンのハーバード大学マサチューセッツ総合病院神経内科（Prof. Robert Brown）へ留学
平成10年9月 東北大学医学部附属病院神経内科助手
平成19年6月 東北大学病院講師
平成23年2月 東北大学大学院医学系研究科神経内科教授
平成24年4月 東北大学病院臨床研究推進センター 副センター長
専門分野 筋萎縮性側索硬化症（ALS）、筋疾患などの神経・筋疾患の病態の解明と治療法の開発、再生医療、トランスレーショナルリサーチ

TN-08-3

神経筋疾患に対するサイバニックニューロリハビリテーション：robot suit HALの臨床



国立病院機構 新潟病院 神経内科

○中島 孝

CyberneticsはCybernetics, Mechatronics, Informaticsを融合した、機器と身体/脳がリアルタイムに情報を交換し人を支援する技術概念である。山海はそれに基づいて生体電位駆動型装着型ロボット、すなわち随意運動意図に対応して皮膚表面に出現する運動単位電位（MUP）を検出し、運動意図を解析し、各種センサー情報と運動パターンのデータベースを参照し、適切なモータトルクで随意運動を増強するHAL（Hybrid assistive limb）を発明した。HALは装着者の随意運動意図に基づき動作する、サイバニック随意制御（CVC）、HAL内部の運動データベース（例、起立、歩行、走行等）を参照し、生体電位信号が不完全でも正しい運動パターンを完成させるサイバニック自律制御（CAC）、装着者にHALの重量を感じさせない、サイバニックインピーダンス制御（CIC）により構成される。

HALを使うと運動プログラム理論（Bernstein, 1967）の理想的な脳・神経・筋系再プログラミングを現実におこなえる可能性がある。HALのCICにより、装着者は固有感覚に基づき身体感覚情報をリアルタイムに感じることができるし、CVCにより随意運動意図を生体電位により実際の運動現象よりも早期に検出するため、随意運動意図に基づく運動発現を得ることができる。CACにより歩行などの正確な動作パターンがサポートされ、複数の脳領域の活動と複数の筋関節の動作がリアルタイムに同期される。HALには人の身体機能を増強する特徴だけでなく、脳活動と運動現象を正しく反復して行わせることで神経可塑性を促進する運動プログラム学習効果がある。山海は上記をiBF仮説（interactive Bio-Feedback hypothesis）として提唱した。HALを使用した歩行練習を繰り返し、HALを脱いだ後に得られる歩行改善効果は神経ネットワークの再構築にあることから、Cybernetic neurorehabilitationといえる。

臨床応用とiBFの仮説の検証のために、運動単位（motor unit）自体の病変に適合した医療モデル（HAL-HN01）を開発し、神経・筋疾患に対する多施設共同医師主導治験NCY-3001をおこなった。治験機器提供会社であるサイバダイナミクス株式会社はその結果に基づき、2015年3月25日に薬事申請をおこない2015年11月25日に医療機器承認がなされた。それより上位の病変に基づくHAMなど痙性対麻痺に対するNCY-2001試験（治験）が適応拡大目的で行われている。さらに、他の神経疾患に対する応用も検討されている。

《略歴》

1983年 新潟大学医学部卒業
1993年～ 新潟大学脳研究所神経内科入局
1985年～1991年 新潟大学大学院医学博士課程（医学博士）
1987年～1989年 Fogarty Fellow, Biological Psychiatry Branch, National Institute of Mental Health, National Institutes of Health (USA)
1991年～2003年 国立療養所犀潟病院 神経内科医長、放射線科医長、臨床研究部病態生理研究室長
2001年～2004年 厚生労働省薬事・食品衛生審議会専門委員
2004年～ 独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）専門委員
2004年～ 独立行政法人国立病院機構新潟病院 副院長
研究班活動
H27年度～ 日本医療研究開発機構研究費 難治性疾患実用化研究事業「希少難治性脳・脊髄疾患の歩行障害に対する生体電位駆動型下肢装着型補助ロボット（HAL-HN01）を用いた新たな治療実用化のための多施設共同医師主導治験の実施研究」研究開発代表者
H27年度～ 日本医療研究開発機構研究費 障害者対策総合研究開発事業「進化したALS患者等を含む障害者のコミュニケーション支援機器の開発」研究開発代表者

なおる神経内科 TN-08 : ここまで来た！近未来の神経治療

5月21日 (土) 8:00~10:00 第8会場(ポートピアホテル本館B1F 偕楽2)



TN-08-4

ギラン・バレー症候群に対するエクリズマブ治療



近畿大学医学部 神経内科

○楠 進

ギラン・バレー症候群 (Guillain-Barré syndrome, GBS) は、急性単相性の経過をとる自己免疫性末梢神経障害である。急性期に血漿浄化療法あるいは経静脈的免疫グロブリン療法 (intravenous immunoglobulin, IVIg) を行うことで、重症度が軽減し回復が早まることが示されており有効な治療として確立している。しかし、依然として人工呼吸器が必要な重症例や、6か月後にも自力歩行不能な難治例は存在し、そのような症例に対する有効な新規治療法の開発が望まれている。GBS急性期には高頻度に抗糖脂質抗体が陽性となるが、そのような抗糖脂質抗体の神経障害は補体介在性メカニズムによることが、抗Gal-C抗体による脱髄モデルや、抗GM1抗体による軸索障害モデル、抗GQ1b抗体による神経筋接合部伝達障害モデルで示されている。また抗GQ1b抗体によるマウスの呼吸筋麻痺を伴うGBSモデルでは、補体系をブロックする分子標的薬であるエクリズマブによりその障害が軽減することが報告された。エクリズマブは発作性夜間血色素尿症の治療として既に使用されている薬剤である。以上より、われわれはGBSの急性期治療としてのエクリズマブの使用を考案した。現在GBS急性期に対するIVIgとエクリズマブの併用療法について、IVIg単独治療を対照とする第二相試験が、我が国と英国において開始されている。この試験の結果に基づき、第三相試験を経て臨床応用につながることを期待される。

《略歴》

1978年3月 東京大学医学部医学科卒
 1980年6月 東京大学医学部神経内科入局
 1985年7月~1987年7月 米国エール大学留学
 1999年4月 東京大学医学部神経内科講師
 2003年4月 近畿大学医学部神経内科主任教授 現在に至る
 (2012年10月~2014年9月 近畿大学医学部長)
 学会
 日本神経学会 (理事), 日本内科学会 (理事), 日本神経免疫学会 (理事), 日本末梢神経学会 (理事), 日本神経治療学会 (理事),
 American Neurological Association (Corresponding fellow),
 International Inflammatory Neuropathy Consortium (Organising Committee member) など
 Editorial board
 Journal of Neuroimmunology
 Neurology and Clinical Neuroscience (Deputy Editor)
 末梢神経 (編集委員長)
 その他
 厚生労働省免疫性神経疾患調査研究班班長 (平成20年4月~平成26年3月)
 ギラン・バレー症候群診療ガイドライン作成委員長
 Steering committee member of International GBS Outcome Study (IGOS)

なおる神経内科 TN-09 : 脳梗塞の創薬と次世代医療

5月21日 (土) 8:00~10:00 第9会場(ポートピアホテル偕楽3本館B1F)



座長:

田中耕太郎(小金井リハビリテーション病院)

ト部貴夫(順天堂大学医学部附属浦安病院 脳神経内科)

TN-09-1

Neurovascular protectionによる創薬研究



福岡歯科大学 総合医学講座 内科学分野

○大星博明

<ねらい>

わが国のアカデミアにおける基礎研究は脳卒中分野においても高いレベルにあり、創薬シーズとなり得る画期的な治療コンセプトや遺伝子・タンパク質が数多く存在している。しかし、残念なことに大学病院や研究機関では大型動物を用いた研究や、安全性評価を実施するにあたっての必要な資金・人材が不足しており、臨床の創薬までつながるものは極めて少ない現状にある。その最大の理由として有望な創薬シーズを実用化につなぐトランスレーショナル研究のシステム整備が不十分であることが挙げられる。本シンポジウムでは脳梗塞の創薬と新しい治療戦略を視野に入れ、わが国で期待されているシーズを洗い出し、将来の創薬に向けてのロードマップを検証する。

血栓溶解薬や血管内治療の臨床導入により進歩した脳梗塞急性期治療であるが、これらの治療法が実際に適応される割合は少なく、therapeutic time window と適応範囲の広い新規治療法の開発が求められている。2006年にneurovascular protectionのパラダイムシフトが提唱されて以降、脳神経のみならず血管ならびに神経周囲組織が重要視されているが、我々はその1つである浸潤炎症細胞に注目し、脳虚血後に生じる炎症機転、特に自然免疫(innate immunity)の役割を明らかにしてきた。自然免疫の応答細胞としては、脳内のミクログリアとともに全身循環から傷害組織に浸潤する骨髄由来単球・マクロファージが重要であり、脳梗塞巣の拡大をもたらす機序の1つとして、傷害脳組織から放出されたperoxiredoxin family (Prx) がdamage-associated molecular patterns (DAMPs)として作用することを我々は最近見出している。Prxは、骨髄由来マクロファージのToll様受容体(TLR)で認識され、マクロファージを活性化してインターロイキン23(IL-23)を放出させる。IL-23は脳内に浸潤した $\gamma\delta$ T細胞をさらに刺激してIL-17を放出させ、下流の炎症性サイトカイン・接着因子などを活性化することで、脳梗塞巣の拡大をもたらす。PrxやIL-23、IL-17、 $\gamma\delta$ T細胞を特異的に抑制する治療は脳梗塞を縮小し、神経機能を改善させるが、本治療は虚血後12~24時間で開始しても有効であることから、therapeutic time windowの広い新規脳梗塞治療法へと発展することが期待できる。また、近年役割が注目されている周皮細胞の脳虚血での動態についても新たな知見を見出しており、組織損傷や再生、修復機構における重要性が示唆されている。今後、炎症・免疫応答や組織修復の機構をさらに解明し、有効な治療標的を明らかにすることで、therapeutic time windowの広い新規脳梗塞治療薬の開発に結びつくものと考えられる。

《略歴》

1984年 九州大学医学部卒業、新日鉄八幡病院内科研修医
 1985年 九州大学第二内科・循環器内科研修医
 1986年 九州大学第二内科医員
 1987年 九州労災病院脳卒中医師
 1988年 国立肥前療養所内科医長
 1991年 九州大学医学部附属病院第二内科医員
 1994年 米国アイオワ大学内科・循環器内科博士研究員
 1997年 誠愛リハビリテーション病院脳血管内科医長
 1998年 九州大学第二内科助手
 2002年 九州大学病態機能内科講師
 2009年 福岡歯科大学総合医学講座内科学分野教授
 2014年 福岡歯科大学医科歯科総合病院副院長 現在に至る

主な所属学会

日本脳卒中学会(評議員)、日本脳循環代謝学会(評議員)、日本老年学会(代議員)、日本神経学会、米国脳卒中協会、国際脳循環代謝学会、世界脳卒中機構

なおる神経内科 TN-09 : 脳梗塞の創薬と次世代医療

5月21日 (土) 8:00~10:00 第9会場(ポートピアホテル偕楽3本館B1F)



TN-09-2

脳梗塞の創薬におけるG-CSFの現状と展望



東海大学医学部内科学系神経内科

○瀧澤俊也

神経再生治療として、骨髄幹細胞、ES細胞、iPS細胞を用いた先駆的研究が行われているが、技術的・倫理的なハードルは高い。脳梗塞の創薬としてのG-CSF治療は既存薬の適応拡大であり、安全面や倫理的側面で現実性が高い。

G-CSFは、我々の基礎研究も含め神経再生、血管内皮増殖と血管新生、抗炎症、抗アポトーシス、抗グルタミン酸神経毒性作用などを有し、特に少量G-CSFで副側血行路促進効果を示した報告がある。

我々は、発症第1日ないし第7病日の脳梗塞患者にG-CSFを5日間静注する第I相臨床研究を行った。G-CSF 150ないし300 μ g/body/日投与では白血球数は40000/ μ L以下に推移し、第7病日開始群と比べて第1病日開始群で、90日後の神経徴候の改善を認めた(J Stroke Cerebrovasc Dis, 2013)。

さらに国内5大学との共同研究で、発症24時間以内の脳梗塞患者49例を登録し、G-CSF 150 μ g/body/日ないし300 μ g/body/日投与群、placebo群の3群に振り分け、臨床徴候・脳梗塞巣へ及ぼすG-CSFの有効性および至適投与量を評価するランダム化第II相臨床試験を実施した。G-CSF (300ないし150 μ g/日) 5日間静注投与では、WBCは35,000/ μ L以下の安全域であり、脾腫大も認めず安全性が確認された。一方、G-CSF投与群では3ヶ月後の臨床症候や脳梗塞サイズの有意な改善を認めなかった(J Stroke Cerebrovasc Dis, In press, 2016)。しかしながら、2015年の基礎研究でG-CSF静注+rt-PA療法が神経徴候の改善、脳出血の減少、vWF、CD34+、VEGFR-2の発現増強を認めており、臨床での急性期血栓溶解療法とG-CSFの併用療法が出血性梗塞を軽減する可能性は期待される。また、G-CSFのみならず、現在我々が開発している血管内皮前駆細胞・抗炎症細胞群動注による脳梗塞治療も基礎実験で梗塞巣縮小効果が示されており、今後の臨床応用に向け研究を加速させたい。

《略歴》

昭和56年3月 東海大学医学部医学科卒業
昭和56年6月~昭和58年3月 東海大学病院内科研修医
昭和58年4月~昭和62年3月 東海大学医学部大学院医学研究科(博士課程)入学
昭和62年4月 東海大学医学部神経内科助手
平成元年7月~平成3年6月 Canada, Montreal Neurological Institute にHakim教授のもと2年間留学
平成4年4月 東海大学医学部神経内科講師
平成13年4月 東海大学医学部内科学系神経内科准教授
平成20年4月 東海大学医学部内科学系神経内科教授
平成22年4月 東海大学医学部中央臨床検査センター長兼務
平成24年4月 東海大学医学部内科学系神経内科領域主任教授、東海大学総合医学研究所所長兼務。

TN-09-3

内性神経幹細胞による脳梗塞の再生医療



兵庫医科大学先端医学研究所神経再生研究部門

○松山知弘, 中込隆之

我々は前回のシンポジウムで脳梗塞などの虚血性病変において脳血管ペリサイトがリプログラミングを受けて多能性幹細胞となり、ニューロンやアストロサイト、血管内皮細胞を含む脳構成細胞のほとんどの細胞に分化することを報告した(Stem Cells, 2015)。そしてこれが脳障害時に産生される内因性の神経幹細胞になるのではないかと考えている。

ペリサイトの脳修復機構への関与を検討するうえで、胎生期の脳組織構築機序を参考にすることが重要であると思われる。我々のこれまでの検討から、胎生期の脳血管ペリサイトは多能性幹細胞であり、ニューロンに分化することが分かっている。一方、成体脳になるとペリサイトはそのような能力は失われ、血液脳関門構成細胞のひとつとして脳循環調節に関わっているが、ひとたび虚血負荷がかかると、先祖がえりをして再び多能性を獲得するのではないかと考えている。このような現象を考案すると、このペリサイト(虚血ペリサイト:iPC)の能力を虚血障害後の脳再生に活用できないかという期待が生じてくる。しかし、現実にはまだその有効な手立ては確立されていない。

近年、再生医療の一環として種々の幹細胞の基礎的研究がなされてきている。これらの研究は、幹細胞の神経への分化というより、むしろ幹細胞が分泌する栄養因子やサイトカインによる神経保護作用を期待しているように思われる。我々はこれまでに骨髄単核球による細胞治療に関し、その効果の主座が血管新生/再生にあること(Stem Cells, 2010)、そして再生血管が内因性神経幹細胞のニッチを促進し、神経再生に関与しうることを臨床研究や動物実験で検証してきた。また、大脳皮質由来の内因性神経幹細胞がリンパ球や炎症性サイトカインに極めて脆弱であることが、脳再生に立ちちはだかる極めて高い壁であることも示してきた(Cell Death Differ, 2012)。

本シンポジウムでは、現在当教室において模索中のiPCを標的とした治療法の可能性について述べる。従来脳血管障害の治療標的として主役の座を占めていたのはニューロンや血管内皮細胞でペリサイトはその脇役でしかなかったが、我々の研究からはペリサイトこそ、その病態研究の対象とすべき細胞ではないかと考えている。

《略歴》

生年月日: 昭和28年2月2日 (63才)
昭和53年3月(1978) 大阪医科大学卒業
昭和53年4月 大阪大学医学部第一内科 入局
昭和53年12月 市立柏原病院内科 医員
昭和57年1月(1982) 大阪大学医学部付属病院 医員
昭和61年10月(1986) オランダ国立グロニンゲン大学 研究員
平成元年4月(1989) 兵庫医科大学第五内科 助手
平成2年2月(1990) 兵庫医科大学第五内科(内科学・神経SCU科) 講師
平成17年11月(2005) 兵庫医科大学内科学、神経・SCU科 助教授
平成17年12月 兵庫医科大学、先端医学研究所、神経再生研究部門 教授
平成25年4月 兵庫医科大学、先端医学研究所 所長
現在に至る

なおる神経内科 TN-09：脳梗塞の創薬と次世代医療

5月21日（土） 8：00～10：00 第9会場（ポートピアホテル偕楽3本館B1F）



TN-09-4

脳梗塞患者に対する自己骨髄幹細胞を用いた再生医療の現状とその未来



先端医療振興財団 先端医療センター 再生医療
研究部

○田口明彦

脳梗塞後には内因性神経幹細胞が大量に誘導されるが、アポトーシスにより死滅しほとんど生着しないことが知られていた。我々は、脳梗塞後の血管再生が内因性神経幹細胞の生着に必須であり脳梗塞後の血管再生が脳神経機能の再生をもたらすことを世界に先駆けて報告し、これらの知見に基づき、脳梗塞患者に対する自己骨髄由来造血幹細胞の静脈内投与の臨床試験を行ってきた。その結果、1. 治療群(高用量群+低用量群)はヒストリカルコントロール群に比し神経機能予後が良いこと、2. 高用量群は低用量群に比し神経機能予後が良い傾向であること、3. 自己骨髄由来造血幹細胞の投与により脳循環代謝が改善すること、が示された。これらの知見は、脳梗塞モデルマウスと同様に、脳梗塞患者においても亜急性期の造血幹細胞の静脈内投与が血管再生を介して神経機能再生を促進する可能性が高いことを示している。脳梗塞後の再生過程においても、創傷治癒と同様に、1. 脳梗塞発症直後から数日間の急性期(=炎症期)、2. 発症後2週間程度の亜急性期(=増殖期)、3. その後に続く慢性期(成熟期)、が存在し、我々が実施している亜急性期における造血幹細胞移植治療と同様に、急性期における炎症の制御を目的とした間葉系幹細胞投与や成熟期における神経栄養因子等のパラクリン作用を期待した神経幹細胞移植の臨床試験での治療効果が報告されており、今後は脳血管障害患者に対する再生医療開発がますます活性化されるものと考えられている。

《略歴》

1989年 大阪大学医学部卒業。
1989年 大阪大学医学部附属病院 研修医(第一内科)
1990年 星ヶ丘厚生年金病院 脳卒中内科 医員
1993年 大阪大学大学院医学系研究科 博士課程(神経解剖学)
1996年 米国コロンビア大学 博士研究員
2000年 国立大阪南病院 循環器科 医員
2002年 国立循環器病研究センター 脳循環研究室 室長 / 脳神経内科 医長
2011年 先端医療振興財団 先端医療センター 再生医療研究部 部長
専門分野
脳血管障害、認知症
研究テーマ
脳卒中/認知症患者に対する新規治療法開発

なおる神経内科 TN-10 : なおる神経内科の中のニューロリハビリテーションの役割 ~ニューロリハはdisease modifying therapyとしての役割を果たせるか?

5月21日 (土) 8:00~10:00 第11会場(神戸国際会議場3・4F 国際会議室)



座長:

梶 龍児(徳島大学医学部 臨床神経科学分野)

宮井一郎(社会医療法人大道会森之宮病院 神経内科)

<ねらい>

中枢神経の損傷後の機能回復には、神経ネットワークの機能的・構造的再構成が関連し、そのような変化は、麻痺肢の使用経験に依存する(use-dependent plasticity)ことが明らかになった。そこでニューロリハビリテーションと適応的なplasticityを促進するようなneuromodulationや再生医療を組み合わせることで、生物学的な限界を超えて回復を促進できる可能性が現実のものとなりつつある。本シンポジウムでは、世界的にも最先端に取り組みをしている演者にこの分野での現状と将来の方向性について議論を深める。

共催: 日本ニューロリハビリテーション学会

TN-10-1

BMIとニューロリハビリテーション



慶應義塾大学理工学部リハビリテーション神経科学研究室

○牛場潤一

運動出力型ブレイン・マシン・インターフェース(Brain-Machine Interface; BMI)は、ユーザーの脳活動を実時間的に推定し、運動関連脳領域の活動量に応じて外部機器を操作する技術である。BMIの研究は主に、運動補助機器やコミュニケーションエイドの延長としておこなわれており、たとえば四肢切断者のための電動義手制御、脊髄損傷者に対する電動装具の開閉、閉じ込め症候群のためのデジタル機器制御などがその実例として提案されてきた(e.g. BMC Neurosci 2011)。最近では、BMIへ適応するために動員されているユーザー側の可塑的学習能力に関する研究が進み(e.g. Clin Neurophysiol 2013)、脳卒中などによる傷害脳の機能再構築をうながす治療ツールとしてBMIが注目されるようになってきた。随意運動が十分におこなえない脳卒中重度片麻痺の場合、「運動意思の発露、運動計画、身体運動の実行、視覚体性感覚のフィードバックによる運動修正と運動学習」という一連の閉ループ的な脳内情報処理が阻害される。この状況が続くと、脳卒中によって器質的な損傷を受けた部位のみならず、さまざまな脳領域が、学習性不使用状態や二次的機能不全に陥る。これに対して私たちはBMIを用いて、頭皮脳波から体性感覚運動野や皮質脊髄路の興奮性を実時間的に推定し(Brain Topogr 2015; Neurosci 2015; J Neurophysiol 2013)、その興奮性レベル依存的に電動装具や神経筋電気刺激を麻痺手に与えて運動介助をおこなったところ、麻痺手の回復に必要な損傷側体性感覚運動野の機能再構築をうながし、運動機能回復が誘導されることを明らかにした(Front Neuroeng 2014; J Rehabil Med 2014; J Rehabil Med 2011)。体性感覚運動野に対して経頭蓋直流電気刺激を併用した群では回復効果が長期に持続することも確認し(J Rehabil Med 2015)、身体運動をとまなうリハビリテーションの場合と同様、ニューロモジュレーション手法の併用によるアジュバント効果が期待できることを認めた。本発表では、一連の実証的研究を紹介しながら、BMIリハビリテーションの背後にある可塑性や再学習のメカニズムについて議論する。

《略歴》

慶應義塾大学理工学部・生命情報学科・准教授。
慶應義塾大学理工学部・基礎科学基盤工学インスティテュート(KIPAS)・主任研究員。
1978年7月8日生(36歳)。博士(工学)。
専門はリハビリテーション神経科学。
ヒトの感覚運動システムにおける神経機能の理解と制御を目指して、理工学技術を活かした研究をおこなっている。慶應義塾大学理工学部物理情報工学科卒(2001年)、同大学大学院理工学研究科修了(2004年)、博士學位(工学)取得。その間、デンマーク・オルボー大学感覚運動統合センター訪問研究員(2003年)。慶應義塾大学理工学部生命情報学科助手(2004-2007年)、同専任講師(2007-2012年)を経て、2012年より同准教授。平成27年度 科学技術分野の文部科学大臣表彰 若手科学者賞(文部科学省)、平成27年度 中谷賞奨励賞(公益財団法人 中谷医工計測技術振興財団)などを受賞。

#

なおる神経内科 TN-10：なおる神経内科の中のニューロリハビリテーションの役割 ～ニューロリハはdisease modifying therapyとしての役割を果たせるか？

5月21日 (土) 8:00~10:00 第11会場(神戸国際会議場3・4F 国際会議室)



TN-10-4

脊髄再生医療におけるリハビリの重要性

慶應義塾大学医学部整形外科

○中村雅也



脊髄再生医療におけるリハビリの重要性に着目して行った基礎研究を紹介し、今後の展望にも言及したい。

1) 亜急性期脊髄損傷に対するトレッドミル訓練：脊髄損傷後のトレッドミル訓練が、運動機能、痙性、異常痛覚に与える影響を検討した。ラット胸髄圧挫損傷モデルを作製し、無作為に訓練群と訓練を行わない対照群に振り分けた。訓練群では、損傷後1~3週に部分体重支持トレッドミルを用いた二足歩行訓練を施行した。損傷前から損傷後7週までの各時点で、痙性の評価として後肢屈曲抵抗とH/M比の測定、疼痛の評価として後肢の機械刺激および温熱刺激に対する反応閾値の測定を実施した。また、膜輸送タンパク機能型KCC2と神経栄養因子BDNFの発現量をwestern blotで解析した。

痙性と疼痛は、訓練を終了した損傷後3週では両群間に有意差を認めなかったが、7週後では訓練群ではいずれも有意に抑制されていた。機能的KCC2発現量も損傷後7週で訓練群において有意に増加しており、KCC2が痙性や疼痛と関連している可能性が示唆された。神経栄養因子BDNF発現量は損傷後3週と7週のいずれにおいても亢進していた。脊髄損傷後の運動療法が長期的な下肢の痙性や疼痛を抑制する要因として、BDNF発現増加を介して機能的KCC2発現量が増加するという機序が示唆された。

2) 慢性期脊髄損傷に対する細胞移植とリハビリの併用療法：マウス重度胸髄圧挫損傷モデルを作製し、損傷後6週から11週まで部分体重支持下トレッドミル歩行訓練のみを実施した慢性期訓練群、訓練に加えて損傷後7週に神経幹細胞移植を行った併用群、何も行わない対照群の3群に無作為に振り分けた。BMSスコアとDigigait解析を用いて後肢運動機能を経時的に評価に3群間で比較検討した。副作用の評価として、痙縮と機械的ならびに温熱刺激に対する疼痛閾値を経時的に評価した。組織学的検討により移植細胞は良好に生着し、3系統へと分化していた。対照群・訓練群と比較して、併用群では有意に良好な後肢運動機能の改善がみられた。痙縮と疼痛閾値は3群間で有意差を認めなかった。神経幹細胞移植に歩行訓練を併用することで、従来の細胞移植単独では有意な効果が認められなかった慢性期脊髄損傷に対しても、運動機能の回復が得られることが明らかとなった。

以上の結果を踏まえて、現在計画中の臨床研究においても、幹細胞移植とともに移植前後のリハビリテーションが極めて重要であると考えている。

《略歴》

1987年慶應義塾大学医学部卒業、1998年ジョージタウン大学客員研究員、2000年慶應義塾大学整形外科助手、2004年同専任講師、2012年同准教授、2015年同教授
[主な専門分野] 脊椎脊髄外科、脊髄再生、iPS細胞、神経幹細胞、Neuroimaging
[主な学会活動歴] 日本整形外科学会(代議員・移植再生委員会委員長)、日本再生医療学会(評議員)、日本脊髄障害医学会(幹事・脊髄再生医療委員会委員長)、日本脊椎脊髄病学会(評議員)、日本運動器疼痛学会(理事)など
[受賞歴] 1996年 慶應義塾大学医学部三代会奨励賞、2004年、2005年 Cervical spine research society Basic science research award、2006年 日本整形外科学会・学会奨励賞、慶應義塾大学医学部三代会・北島賞、2007年、2008年 Cervical spine research society Basic science research award、2014年 第51回ベルツ賞(1等賞)、日本再生医療学会学会賞、Journal of Orthopaedic Science Best paper award 2013、2015年 Journal of Orthopaedic Science Best paper award 2014

ホットトピックス HT-01 : 遺伝子診断は脳卒中にどこまで迫ったか

5月18日 (水) 9:50~11:50 第2会場(神戸国際展示場1号館2F 展示室A)



座長:

富本秀和(三重大学医学部神経内科)

小野寺理(新潟大学脳研究所神経内科)

HT-01-1

CADASILはどこまで解明されたか

京都府立医科大学神経内科

○水野敏樹



〈ねらい〉

神経内科医の実臨床で脳卒中は極めて大きな領域を占めるにも関わらず、神経学会で脳卒中分野は過小評価され、研究、とりわけ遺伝子の研究とは縁遠いと思われてきた分野である。しかしCADASILやCARASILなどの遺伝性脳梗塞の存在は決して稀ではないことが示されつつあり、脳の小血管病の研究は本邦神経内科医の貢献は大きい。また動脈瘤、動脈解離など血管疾患と遺伝子との密接な関係が証明されつつある。そこで遺伝子診断は脳卒中をどこまで解明できたかという企画を提案する。シンポジウム前半でCADASILおよびCARASILなど小血管病と遺伝子研究の成果について解説していただく。シンポジウム後半では動脈瘤や動脈解離など神経内科と脳外科の重複領域の脳卒中における遺伝子の関与について、最新の研究成果を解説していただく。

優性遺伝形式をとる遺伝性脳小血管病CADASILではミスセンス変異によりNOTCH3細胞外ドメイン (NECD) にあるEGF様リピート内の3対のシステイン残基が偶数個から奇数個となり、システイン残基相互のS-S結合状態が変わるため、EGF様リピートの高次構造が変化すると想定されている。一方電顕で認められる血管平滑筋およびpericyteの基底膜周囲に蓄積するGranular Osmiophilic Materials (GOM) がCADASILでは病理学的特徴とされるが、その主たる成分はNECDであることが明らかにされた。さらに免疫染色ではCADASIL小血管にNECDと共にTissue Inhibitor of metalloproteinase 3 (TIMP3) と vitronectin (VTN) の二つの蛋白も蓄積することが同定された。これらの所見から現在では変異型NECDの過剰がTIMP3と共に凝集の核となり、さらにVTNなどの細胞外基質を巻き込み、TGFβ関連蛋白も加わって雪だるま式に蛋白凝集が進行することが想定され、CADASILの発症機序はgain of functionによる血管への異常蛋白蓄積と考えられている。また病理所見や遺伝子改変動物からCADASILの脳小血管病理では共通して血管壁の肥厚と血管平滑筋の脱落を認め、脳小血管の土管様変化を生じている。これらの所見はCADASILにおいて血管の収縮拡張機能不全が起り、血流調節が障害されることが脳虚血、大脳白質病変の機序として示唆される。さらに小血管病を基盤として虚血性白質病変、微小出血が進行し、視床前部、内包、脳梁膝部に発症するラクナ梗塞・脳出血によって前頭前野一皮質下回路が障害されることから認知機能低下を来し、大脳皮質梗塞が合併することで認知機能のさらなる悪化を生じると推定される。今後これらの病態を考慮した脳梗塞発症予防と再発予防による認知症進展への予防が必要である。

《略歴》

昭和58年 京都府立医科大学医学部卒業。
昭和58年 京都府立医科大学附属病院研修医
昭和62年 京都府立医科大学大学院医学研究科入学
平成2年 北海道大学附属病院神経内科特別研究派遣学生。
平成3年 京都府立医科大学大学院医学研究科修了
平成4年 医学博士取得
平成6年 京都府立医科大学医学部助手
平成10年 英国ニューキャッスル大学精神科神経病理学部門客員研究員
平成12年 京都府立医科大学医学部講師。
平成15年 京都府立医科大学大学院医学研究科神経病態制御学助教授(准教授)
平成25年 京都府立医科大学大学院医学研究科神経内科学教授
平成27年 京都府立医科大学附属病院副院長

ホットトピックス HT-01: 遺伝子診断は脳卒中にどこまで迫ったか

5月18日 (水) 9:50~11:50 第2会場(神戸国際展示場1号館2F 展示室A)



HT-01-2

脳小血管病の分子病態機序 CARASIL からのアプローチ



新潟大学脳研究所神経内科

○小野寺理

従来脳小血管障害は、大血管の閉塞による二次的な物、もしくは大血管と同様な動脈硬化による障害と考えられ、脳小血管に大血管とは異なる独自の分子病態があるという視点での検討はなされてこなかった。しかし、脳の小血管は、他の臓器の小血管とは異なる、脳独自の機能を持ちその為に特殊な構造を持つ。脳小血管の持つ機能の一つは血液脳関門である。もう一つは神経活動依存性の脳血流量の調節である。特に神経活動依存性の脳血流量の調節は、ヒトの巨大化した大脳を効率よく機能させ、環境への繊細かつ迅速な対応を可能とする重要な機能である。

この機能を支えるために、脳小血管には大血管と異なる構造がある。脳小血管は、周皮細胞(平滑筋細胞)、血管内皮細胞、アストロサイトにより構成される。特に神経活動依存性の脳血流量の調節機能として、周皮細胞や平滑筋細胞などの壁細胞の機能の重要性が注目されている。この構造に起因した小血管の分子病態については、近年まで全く未解明であった。

脳小血管に大血管とは異なる独自の分子病態機序があることは、遺伝性脳小血管病の解明により明らかになってきた。我々は遺伝性脳小血管病の一つであるCARASILに関して、その病態機序の研究を進め、本疾患が原因遺伝子の機能喪失による、トランスフォーミング増殖因子(Transfoming growth factor: TGF)ファミリーシグナルの更新により引き起こされることを明らかにした。さらに近年、CARASILの原因遺伝子HTRA1の一部の変異は優性遺伝を示す可能性も示された。CARASILでは病理学的に内膜の肥厚と壁細胞の変性が特徴とされ、孤発性の脳小血管病と類似点があり、本症の分子病態の解明は、孤発性の脳小血管病の解明に繋がると考えられる。本講演ではCARASILの分子病態機序の解明から明らかになってきた脳小血管病の分子病態と、それに基づく治療戦略について、最新の知見を紹介しながら概説する。

《略歴》

学歴:
昭和62年3月 新潟大学医学部医学科卒業
平成5年3月 新潟大学大学院医学研究科内科系博士課程卒業医博
職歴:
昭和62年4月 新潟大学医学部附属病院神経内科入局
平成4年4月 日本学術振興会特別研究員
平成7年7月 米国デューク大学神経内科リサーチアソシエイト
平成10年4月 新潟大学脳研究所臨床神経科学部門神経内科学分野助手
平成14年5月 新潟大学脳研究所分子神経疾患資源解析学分野 准教授
平成23年10月 同教授
認定内科専門医、指導医 日本神経学会専門医
日本内科学会、日本神経学会、認知症学会、分子生物学会、米国神経学会、米国神経科学会、米国細胞生物学会
日本神経学会将来構想委員
日本神経学会運動ニューロン疾患分野コメンバ
日本神経学会運動失調症分野コメンバ
日本神経学会代議員 認知症学会評議員

HT-01-3

RNF213に関連する脳血管疾患はどこまで解明されたか



¹東京大学脳神経外科、²関東脳神経外科病院

○宮脇 哲¹、今井英明¹、清水暢裕²、八木伸一²、小野秀明¹、武笠晃丈¹、中富浩文¹、清水庸夫²、齊藤延人¹

【背景】頭蓋内主幹動脈狭窄(以下頭蓋内狭窄)は脳梗塞の主たる原因の1つであるが、本邦を始めとしたアジア人に多いとされ遺伝的要因存在が示唆されてきた。近年の研究成果により日本人の特発性の頭蓋内狭窄を主たる病態とするもやもや病の発症者の80%がRNF213という遺伝子上にある一塩基変異(c.14576G>A)を有することが明らかとなった。臨床においては時として、もやもや病と動脈硬化性の頭蓋内狭窄の鑑別に苦慮することがある。我々はRNF213変異がもやもや病だけでなく、一般の動脈硬化性の頭蓋内狭窄の背景となる遺伝的要因であると考え多角的な解析を行った。【方法】まず、脳血管疾患857例(もやもや病111例、動脈硬化性の頭蓋内狭窄303例、その他の疾患277例、control 166例)においてRNF213変異の有無を評価し関連解析を行った。さらに頭蓋内狭窄277例とcontrol 141例において、脳梗塞・動脈硬化に関連する約100種の遺伝子領域に関して次世代シーケンサーを用いてtarget resequencingを行い、RNF213変異以外の関連遺伝子変異の同定を試みた。【結果】RNF213変異の関連解析においては、変異を持つ割合はもやもや病では80.1% (89/111)でさらに動脈硬化性の頭蓋内狭窄においては25.4% (77/303)、controlでは1.8% (3/166)認め、その他の群で頻度はcontrolと同程度で、RNF213変異はもやもや病ばかりでなく、動脈硬化性の頭蓋内狭窄に対して最も強い関連が示された。さらに発展的な解析においても、頭蓋内狭窄に対してRNF213変異が最も強い関連を示す結果となった。【考察】RNF213 c.14576G>Aは動脈硬化性の頭蓋内狭窄に有意な関連が示され、また日本人の2%程度がもつことが確認できた。この変異は高血圧・耐糖能と関連することも報告されており、頭蓋内狭窄については脳卒中のリスクアレル・バイオマーカーととらえることができる。この変異をもつリスク群に対しては、MRIなどの脳精査や早期からの降圧薬治療介入などにより、脳卒中の先制医療につながることを期待される。現在、当科では希望に応じて十分な遺伝カウンセリングの上この遺伝子診断を行っておりその取り組みについても概説する。

《略歴》

2003年3月 東京大学医学部医学科卒業
2003年4月 東京大学医学部脳神経外科入局
東京大学医学部附属病院および関連施設にて臨床研修
2010年4月 東京大学大学院医学系研究科 脳神経医学専攻 博士課程 入学
2014年3月 同上修了 (医学博士 学位取得)
2014年4月 東京大学医学部附属病院 脳神経外科 助教
現在に至る
免許・資格
2003年 医師免許
2009年 日本脳神経外科学会専門医
2012年 臨床遺伝専門医
2014年 日本脳卒中学会専門医
所属学会
日本脳神経外科学会、日本脳神経外科コンgres、日本脳卒中学会、日本分子脳神経外科学会、日本脳循環代謝学会、日本人類遺伝学会
受賞歴
2013年 第14回 日本分子脳神経外科学会 学会賞
2013年 東京大学脳神経外科 同門会賞
2014年 東京大学医師会 医学賞
2015年 第40回 日本脳卒中学会 Young Investigator Award
研究助成
2014年 科学研究費 研究活動スタート支援
2015-2016年 科学研究費 若手研究 (B)
2012年 公益財団法人先進医療研究振興財団 循環医学分野若手研究者助成
2016年 公益財団法人三井生命厚生財団 医学研究助成
専門領域
脳血管障害の外科手術、脳血管疾患の遺伝子解析

ホットトピックス HT-01：遺伝子診断は脳卒中にどこまで迫ったか

5月18日（水） 9：50～11：50 第2会場（神戸国際展示場1号館2F 展示室A）



HT-01-4

Marfan症候群の分子病態はどこまで解明されたか



国際医療福祉大学三田病院 神経内科

○後藤 順

Marfan症候群（MFS; MIM154700; ICD10コードQ874）は、大血管や結合組織の異常による身体症状を主症状とする疾患で、脳血管障害は時に起こし得るが主徴とというわけではない。本症候群の神経系の症候としては、硬膜拡張症（dural ectasia）による神経根圧迫や低脊髄液圧症が知られている。本症候群は常染色体優性遺伝で、原因遺伝子はfibrillin 1遺伝子（*FBNI*）である。フィブリリンは細胞外微小線維の主要構成要素で、体中の弾性および非弾性結合組織のいずれにも広く分布している。フィブリリンは、トランスフォーミング増殖因子ベータ（transforming growth factor β ; TGF- β ）シグナル伝達経路と関係しており、本症候群の病態は、TGF- β シグナル伝達経路の異常に基づいていると考えられている。*FBNI*に変異を見い出されない類似症例にTGF- β 受容体遺伝子（*TGFBRI*および*TGFBRII*）の突然変異が同定され、Loeys-Diezs症候群（LDS）が提唱され、さらに*SMAD3*や*TGFB2*などの突然変異も報告され、TGF- β シグナル伝達経路の重要性が明らかにされている。また、アンギオテンシンII受容体拮抗薬（ARB）であるロサルタンによるTGF- β シグナルへの介入によって大動脈瘤の発生予防が期待されている。CARASILの原因遺伝子である*HTRA1*もTGF- β シグナル伝達経路に関係している。

Mendel性疾患の立場から、一次性の血管の障害をきたす疾患について、Marfan症候群に代表されるTGF- β シグナル伝達経路の異常などの分子病態を考慮して概観したい。

《略歴》

1980年 東京大学医学部医学科卒
東京大学医学部附属病院，国立療養所東京病院，国立療養所下志津病院，虎の門病院にて臨床研修
1990年-1992年 Human Frontier Science Postdoctoral FellowshipにてMcGill大学留学
1994年 東京大学医学部附属病院神経内科助手
2003年 東京大学医学部講師
2012年 東京大学大学院医学研究科准教授
2015年 国際医療福祉大学教授
医学博士
日本内科学会認定内科医，
日本神経学会神経内科専門医・指導医，
日本人類遺伝学会・日本遺伝カウンセリング学会臨床遺伝専門医・指導医

ホットトピックス HT-02 : Myasthenia gravis: New insights and overview

5月18日 (水) 9:50~11:50 第4会場(神戸国際展示場2号館3F 3A会議室)



Chairs :

Naoko Matsui (Department of Neurology, Tokushima University Hospital)

Tomihiko Imai (Sapporo Medical University School of Health Sciences)

HT-02-1

Perspective in the study of Japanese Clinical Guideline and overview



Sapporo Medical University School of Health Sciences

○Tomihiko Imai

《Objective》

The efficacy of thymectomy for non-thymomatous Myasthenia gravis (MG) patients has been discussed since the meta-analysis was reported in 2000. Newsom-Davis, et al. initiated a thymectomy trial for non-thymomatous MG patients receiving prednisone (the MGTX study), the results of which is likely to be released soon. A therapeutic approach for MG is also being investigated in Japan. We have an opportunity to invite Prof. Alexander Marx who has vigorously undertaken the research regarding the role of thymus in MG. We will provide information essential for clinical practice and review how the thymus contributes to MG autoimmunity.

The Japanese clinical guidelines for myasthenia gravis (MG) were newly published in 2014. They provided specific instructions for how to manage MG (eg. diagnosis, assessment, treatment, etc), and gave a breakthrough in the clinical management of MG.

The new draft diagnostic criteria include 3 sections of MG symptoms (A), pathogenic autoantibodies (B) and neuromuscular junction disorders (C). Diagnosis of MG is determined using the combination of true items in these sections (A, B, C), in an effort to reduce 'false negative' of the diagnosis. MG Foundation of America (MGFA) classification, MG-ADL scale, quantitative MG (QMG) and MG composite are recommended as assessment items of disease classification and severities. MGFA postintervention status is also used as treatment-related information.

The new guidelines include a philosophy of MG treatment that respect patients' QOL. It has been considered that the long-term treatment with high-doses of oral corticosteroids often induced various adverse effects impairing the QOL, and thymectomy may be no longer the first-line therapy in non-thymomatous MG patients. The new strategy recommends reduced doses of corticosteroids with the initial goal of the treatment set at "minimal manifestations (MM in MGFA postintervention status) with prednisolone (PSL) 5 mg/day or below", and reconsideration of surgical treatment for non-thymomatous patients. The guidelines also recommended various options such as calcineurin-inhibitors, plasma exchange/plasmapheresis, intravenous immunoglobulin and steroid pulse therapies to achieve the goal "MM or better with PSL 5 mg/day or below" as early as possible.

In the first talk of this symposium, I will give an overview of the Japanese clinical guidelines and introduce recent trends and unresolved issues in the clinical management of MG after publication of the new guidelines in Japan.

《Curriculum Vitae》

Education:

1986 Sapporo Medical University School of Medicine

Appointments:

1986 Internships, Sapporo Medical University Hospital

1988 Staff fellow, National Sanatorium Yakumo Hospital

1990 Lecturer, Department of Physiology, Sapporo Medical University School of Medicine

1992 Lecturer, Department of Neurology, Sapporo Medical University School of Medicine

1998 Assistant Professor, Department of Neurology, Sapporo Medical University School of Medicine

2013 Professor, Sapporo Medical University School of Health Sciences

ホットトピックス HT-02 : Myasthenia gravis: New insights and overview

5月18日 (水) 9:50~11:50 第4会場(神戸国際展示場2号館3F 3A会議室)



HT-02-2

Thymectomy in Non-thymomatous Myasthenia Gravis: MGTX study a Randomized, Controlled Trial



Kanazawa University, Health Service Center

○Hiroaki Yoshikawa

[Background] Myasthenia gravis (MG) is an autoimmune disease in which 85% of patients have antibodies to muscle acetylcholine receptors (AChR Ab) that interfere with neuromuscular transmission. Thymectomy has been established therapy in non-thymomatous MG since 1940, based on retrospective, non-randomized studies. Corticosteroids have been used either as the sole treatment or in conjunction with thymectomy. Both therapies have associated adverse effects, and indications for their use based on randomized trial data are lacking. There is therefore an important clinical need to establish the place of thymectomy in the management of MG patients receiving prednisone, specifically extended transsternal thymectomy (ETTX) because it provides an extensive thymic resection with fewer adverse events. [Objective] To answer 3 questions: Does ETTX combined with a prednisone protocol, when compared with the prednisone protocol alone, (1) result in a greater improvement in myasthenic weakness, (2) result in a lower total dose of prednisone, and (3) enhance the quality of life by reduction of adverse events [Methods] Study design is a multi-center, single-blind, randomized study comparing thymectomy to no thymectomy in non-thymomatous MG patients receiving prednisone in 36 sites on five-continents. Primary outcomes are (1): Comparison of the prednisone protocol alone to prednisone protocol plus ETTX, based on the clinical response to therapy measured over the 3 year trial period by the Area Under the Quantitative Myasthenia Gravis (QMG) Score (AUQMG); (2): Testing the difference in the total prednisone used over the 3 year trial period measured by pill count from blister packs, conditional on the results of comparing AUQMG. The inclusion criteria were MGFA Clinical Classification 2 to 4, elevated AChR Ab, age >18.0 and <65.0 years, and disease history <5 years. Patients were followed in rater-blind fashion for a minimum of 3 years. [Results] To be discussed at the meeting.

《Curriculum Vitae》

Education: 1985 MD Medicine Kanazawa University School of Medicine
1989 PhD Neurology Kanazawa University Graduate School of Medicine
Postdoctoral Training: 04/89-03/91 Resident Neurology Kanazawa University Hospital
Research Fellow: Neurology, Immunology and Laboratory Medicine, Mayo Graduate School of Medicine
Faculty Academic Appointments: 04/95-06/98 Assistant Neurology, Kanazawa University Hospital
07/98-02/99 Instructor Neurology, Kanazawa University Hospital
03/99-03/06 Associate Professor Health Service Center Kanazawa University
04/06-current Professor Health Service Center Kanazawa University
04/06-current Professor Division of Life Science Kanazawa University Graduate School of Natural Sciences and Technology
Appointments at Hospitals: Professor (concurrent) Neurology Kanazawa University Hospital

HT-02-3

Inflammatory Markers of Myasthenia Gravis



Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Chiba University

○Akiyuki Uzawa

Myasthenia gravis (MG) is an autoimmune-mediated inflammatory disease at the neuromuscular junction. Besides anti-AChR antibody and the complement, cytokines are likely to be of major importance in the inflammatory mechanisms of seropositive MG. Th1 and Th17 deviations worsen the pathogenesis of MG, whereas, Th2 and Treg deviations ameliorate it. Serum IL-17 levels are reported to be increased and associated with the severity of patients with MG. Other than IL-17, the serum levels of IL-15, VEGF, APRIL, IL-19, IL-20, IL-28A, and IL-35 are increased, on the other hand, those of IL-4 and IL-22 are decreased in patients with MG. Some of these cytokines are decreased after immunosuppressive treatments. Several cytokines levels are different in each clinical subtypes of MG, indicating inflammatory pathogenesis are also different among them. The inflammatory cytokines, as well as anti-inflammatory cytokines are changed in patients with MG, reflecting the importance of inflammation in the pathogenesis of MG.

Although the importance of cytokines in the inflammatory pathogenesis of MG is established, the mechanisms of cytokine production is not fully explained. Extracellular damage associated molecular patterns (DAMPs) function as inflammatory mediators/amplifiers and are implicated in the pathogenesis of various autoimmune inflammatory diseases. The DAMPs, such as high mobility group box 1 (HMGB1) and peroxiredoxin (PRX), can get involved the part of pathogenic inflammation and cytokines production in MG. Serum HMGB1 and PRX5 levels in patients with anti-AChR antibody-positive MG are higher than those in controls and are decreased after treatment, indicating the presence of pathogenic inflammation and neuromuscular junction damage.

In the future, we might be able to predict the development of disease using these inflammatory markers and apply them as potent therapeutic targets in MG.

《Curriculum Vitae》

Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Chiba University
Assistant Professor
EDUCATION
1997-2003 M.D., Ryukyu University School of Medicine
2008-2012 Ph.D. in Neurology, Graduate School of Medicine, Chiba University
CAREER
2003-2005 Department of Neurology, Chiba University Hospital, Japan
2005-2006 Department of Neurology, Chiba Municipal Aoba Hospital, Japan
2006-2007 Department of Neurology, Chiba Rosai Hospital, Japan
2007-2008 Department of Neurology, Matsudo Municipal Hospital, Japan
2008-2012 Department of Neurology, Chiba University Hospital, Japan
2012- Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Japan, Assistant Professor
SPECIALITY
Neuroimmunology (myasthenia gravis; multiple sclerosis; neuromyelitis optica)

ホットトピックス HT-02 : Myasthenia gravis: New insights and overview

5月18日 (水) 9:50~11:50 第4会場(神戸国際展示場2号館3F 3A会議室)



HT-02-4

Intrathymic pathogenesis in various Myasthenia Gravis (MG) subgroups



University of Heidelberg, Germany

○Alexander Marx

Autoantibodies in MG attack the postsynaptic membrane of the neuromuscular junction, eliciting muscle weakness. MG is subdivided according to autoantibodies to acetylcholine receptors (AChR); muscle-specific kinase (MuSK); and low density lipoprotein receptor-like protein 4 (LRP4). Pathogenicity of antibodies in triple sero-negative MG is less clear. This lecture will deal with the AChR MG subtypes (EOMG, Early onset MG; TAMG, thymoma-associated MG; LOMG, late onset MG) and LRP4 MG, in which thymus pathologies are present. In **EOMG** the histological hallmark are intrathymic lymphoid follicles that drive intrathymic anti-AChR antibody production. Triggers of follicle formation are unknown. It is currently assumed that helper T cells are primed by unfolded AChR subunits expressed by MHC(+) medullary thymic epithelial cells, and that early antibodies elicited by primed T cells attack thymic myoid cells, activate complement, and release AChR/immune complexes that activate dendritic and B cells. In **TAMG** export of mature CD4+ T cells from thymomas is essential. Defective negative and abnormal positive T cells selection and activation in the absence of myoid cells and AIRE likely cooperate to elicit muscle-centered autoimmunity. In **LOMG** the aged thymus that is poor in myoid cells and AIRE+ cells may mimic thymoma in terms of export and activation of non-tolerant T-cells that activate muscle-specific B cells in the periphery. In **LRP4 MG** thymic follicular hyperplasia, atrophy and normal histology occur like in non-thymomatous AChR MG. However, disease mechanisms are still unknown.

《Curriculum Vitae》

A. Current title and address
Professor of Pathology, Chairman
Institute of Pathology
University Medical Centre Mannheim
University of Heidelberg
D-68167 Mannheim, Germany

B. Academic degree
1982, Medical Doctor (MD), University of Bonn, Bonn, Germany

C. Studies and Positions
1975-1981 Medical School, University of Bonn, Bonn, Germany
1979-1982 MD Thesis, Institute of Physiological Chemistry, University of Bonn, Bonn Germany
1982-1983 Civil service and internship, Pediatrics, Children's Hospital, St. Augustin, Germany
1984-1985 Assistant in Pathology, Institute of Pathology, University of Ulm, Ulm, Germany
1986 Assistant, Institute of Physiology, University of Ulm, Ulm, Germany
1987-1995 Assistant in Pathology, Institute of Pathology, University of Würzburg, Germany
1995-1999 Assistant Professor of Pathology, Institute of Pathology, University of Würzburg
1998-2006 Vice-chairman (to Prof. Müller-Hermelink), Institute of Pathology, Univ. of Würzburg
1999-2006 Associate Professor of Pathology, Institute of Pathology, University of Würzburg
2006-present Director, Institute of Pathology, University Medical Centre Mannheim (UMM) and Medical Faculty Mannheim, University of Heidelberg, Mannheim, Germany

D. Honors

08-2001 Visiting Professorship, Hematopathology, New York University, New York City, NY, USA
2014-15 Co-editor: WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Ed.: Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG, IARC, Lyon, France

HT-02-5

Approach from T cell development in MG thymus



Department of Neurology, Tokushima University
Hospital

○Naoko Matsui

The thymus is implicated as an organ that contributes to autoimmunity in myasthenia gravis (MG). For developing thymocytes, stromal "teacher" instructs thymocytes "apprentices" in the thymus "classroom". The medullary region of the thymus provides a microenvironment that is essential for the establishment of self-tolerance via the deletion of self-reactive T cells and the production of regulatory T cells.

We previously found that the number of Hassall's corpuscles and CCL21 expression increased in hyperplastic MG thymuses. Hassall's corpuscles are assumed to represent the terminally differentiated stage of medullary thymic epithelial cells (mTEC), so we speculate that the altered differentiation of mTEC is associated with thymic hyperplasia and the onset of MG. Because CCL21 expressed by mTEC participated in the medullary migration of positively selected thymocytes, it is possible that the increased CCL21 expression by the altered mTEC in hyperplastic MG thymus contributes to the recruitment of pathogenic lymphocytes, resulting in the development of immune response to acetylcholine receptor.

To better understanding of the pathogenesis in MG thymus, we need to elucidate the molecular mechanism of human TEC as well as antibody-producing cells in the thymus. We will review the mechanisms how the thymus contributes to the developing and selection of T cells and introduce the preliminary flow cytometric analysis.

《Curriculum Vitae》

Naoko Matsui MD, PhD is Designated Lecturer at Department of Neurology, Tokushima University Hospital. She graduated from Tokushima University in 1999 and her career includes Resident in Tokushima University (1999-2000), Medical Staff in Awa Hospital and Takamatsu Municipal Hospital (2000-2004), and Medical Staff (2004-2009, 2013-2014), Assistant Professor (2009-2011), and Lecturer (2011-2012), at Department of Neurology, Tokushima University before the present position.

Her research interests include MG and immune-mediated peripheral neuropathy. She is a board certified member of Japanese Society for Neuroimmunology and Japanese Society for Neuroinfectious Diseases. She also serves as an adviser supporting "nanbyou" in Tokushima Prefecture.

ホットトピックス HT-03 : Cutting edge of metabolic/hereditary neuropathies

5月18日 (水) 9:50~11:50 第5会場(神戸国際展示場2号館2F 2A会議室)



Chairs :

Satoshi Kuwabara (Department of Neurology, Chiba University)

Haruki Koike (Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine)

HT-03-1

Cutting-edge therapies for amyloid neuropathy



Department of Medicine (Neurology & Rheumatology),
Shinshu University School of Medicine

○Yoshiaki Sekijima

《Objective》

Our understanding on pathophysiology, genetics, and management of a variety of peripheral neuropathies has been increasing. The symposium focuses on current status and perspective of pathophysiology and novel treatments of metabolic and hereditary neuropathies, such as amyloid neuropathy, POEMS syndrome, drug-induced neuropathy, and Charcot-Marie-Tooth disease. Particularly neurologists should be more intensively involved in the diagnosis and management of chemotherapy-induced neuropathy.

The amyloidoses are a large group of postsecretory protein misfolding and deposition diseases. The misfolding and misassembly of 31 secreted human proteins are linked to amyloidosis. Transthyretin (TTR), a homotetrameric protein, is a representative amyloidogenic protein in humans. Rate-limiting tetramer dissociation and rapid monomer misfolding and misassembly of variant TTR result in autosomal dominant hereditary ATTR amyloidosis (also called familial amyloid polyneuropathy). The current standard first-line treatment of hereditary ATTR amyloidosis is liver transplantation, which allows suppression of the main source of variant TTR. However, liver transplantation has a number of limitations. Furthermore, large numbers of patients are not good transplant candidates because of their age and/or advanced disease status. Recently, the clinical effects of TTR tetramer stabilizers, tafamidis and diflunisal, were demonstrated in randomized clinical trials, and tafamidis has been approved for the treatment of hereditary ATTR amyloidosis in more than 30 countries. In addition, gene therapies with small interfering RNAs and antisense oligonucleotides are promising strategies to ameliorate ATTR amyloidosis and currently in phase III clinical trials. Immunoglobulin light chain (AL) amyloidosis is a clonal, nonproliferative plasma cell disorder in which fragments of immunoglobulin light chain are deposited in tissues. Polyneuropathy, autonomic dysfunction, and carpal tunnel syndrome are common manifestations of AL amyloidosis. Recent progress of chemotherapies target for abnormal plasma cells, including stem cell transplant, melphalan + dexamethasone, bortezomib + dexamethasone (+ cyclophosphamide), lenalidomide + dexamethasone, and pomalidomide + dexamethasone, dramatically improved the prognosis of AL amyloidosis patients. At present, effective disease-modifying therapies are available in almost all systemic amyloidoses, and therefore, early diagnosis and therapy are critical.

《Curriculum Vitae》

Education:

1998 Ph.D. Shinshu University Graduate School of Medicine
1991 M.D. Shinshu University School of Medicine

Professional Training and Employment:

2013-present Associate Professor, Department of Medicine (Neurology and Rheumatology), Shinshu University
2006-2013 Associate Professor, Division of Clinical and Molecular Genetics, Shinshu University
2005-2006 Junior Associate Professor, Department of Medicine (Neurology and Rheumatology), Shinshu University
2004-2005 Assistant Professor, Department of Medicine (Neurology and Rheumatology), Shinshu University
2002-2004 Postdoctoral fellow, the Scripps Research Institute, La Jolla, CA, USA
2000-2002 Assistant Professor, Department of Medicine (Neurology and Rheumatology), Shinshu University
1999-2000 Visiting Scholar, Department of Molecular Biology, Tokyo Institute of Psychiatry, Tokyo
1993-1998 Senior Resident in Internal Medicine, Shinshu University
1991-1993 Junior Resident in Internal Medicine, Shinshu University

ホットトピックス HT-03 : Cutting edge of metabolic/hereditary neuropathies

5月18日 (水) 9:50~11:50 第5会場(神戸国際展示場2号館2F 2A会議室)

E

HT-03-2

Therapeutic strategy for Charcot-Marie-Tooth disease



North Medical Center, Kyoto Prefectural University of Medicine

○Masanori Nakagawa

More than 70 causative genes for Charcot-Marie-Tooth disease (CMT) have been identified so far. However, clinical evidence to treat and improve CMT patient care has been poorly developed. To date, there is no approved pharmacologic treatment for any form of CMT. However, some clinical or preclinical trials for CMT1A have been undertaken, for example trials with high dose ascorbic acid (no efficacy by RCT), Neurotrophin-3 (AAV1-NT-3 gene therapy), PXT3003 (a combination of baclofen, naltrexone and sorbitol), and neuregulin-1 (enhancement of PI3K-Akt signaling). Also potential Pan Assay Interference Compounds (PAINS) which suppress PMP22 expression are testing by quantitative high-throughput screen (qHTS). Curcumin (popular Indian curry spice turmeric) may have some effects in CMT patients with MPZ or PMP22 mutation through decrease of ER stress. Gene therapy for CMT1X, CMT2F and Giant axonal neuropathy using animal model or culture cells have been reported with some interesting results. Stem cell research, for example iPS cells derived from patients with CMT2A or CMT2E, is being conducted to clarify the mechanism of CMT and find therapeutic clues. The development of new surrogate markers for clinical trials is also needed. Under close collaboration among neurologist, orthopedists, rehabilitation researchers, pediatricians, and CMT patient group, CMT Patient Registry (CMTPR) system for expecting clinical trial, CMT education system (CMT practical manual, CMT public seminar, and consultation activity), clinical application of robotics (HAL-HN01 which was approved by PMDA), practical manual for surgical therapy, rehabilitation, Ankle-foot orthoses, and pain control are developing in Japan supported by AMED.

《Curriculum Vitae》

1978 Graduated from Kagoshima University Faculty of Medicine
1978-1979 Residency, Kagoshima University Faculty of Medicine, Internal Medicine
1982-1984 Fellowship, Columbia University, Department of Neurology
1993-2002 Lecturer, Kagoshima University Faculty of Medicine, Internal Medicine
2002-2013 Professor and chairman, Department of Neurology, Kyoto Prefectural University of Medicine,
2014- present Director of North Medical Center, Kyoto Prefectural University of Medicine
2015- present Vice-President of Kyoto Prefectural University of Medicine
RESEARCH INTEREST:
The molecular mechanisms for neurological diseases and Genetic counseling
PROFESSIONAL MEMBERSHIPS:
The Japanese Society of Neurology, The Japanese Society of Internal Medicine, The Japan Society of Human Genetics, Japanese Society for Neuroinfectious Diseases, The Japan Stroke Society, Japanese Peripheral Nerve Society, The Japanese Association of Rehabilitation Medicine and more societies

HT-03-3

Current therapeutic strategies for POEMS syndrome



Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Chiba University

○Sonoko Misawa

POEMS syndrome is a paraneoplastic disorder related to plasma cell dyscrasia, and the prognosis was miserable in 1980s. New therapeutic interventions applied from those for other plasma cell disorders, such as multiple myeloma, have substantially improved the prognosis of POEMS syndrome since 2000s. The current first line therapy is high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation, whereas patients who are not eligible for transplantation are treated with immunomodulatory drugs. Moreover, there will be increasing numbers of therapeutic choices for myeloma, e.g. the next generation of immunomodulatory drugs or molecular target drugs, in the near future and they would be effective for POEMS syndrome. Treatment for POEMS syndrome is entering a new era. Well-designed prospective clinical trials are essential for further improvement of the prognosis.

We have addressed the development of POEMS syndrome treatments since 2003 and completed the first randomized controlled trial. This presentation will introduce our efforts for improvement of the prognosis of the rare and severe disease.

《Curriculum Vitae》

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

ホットトピックス HT-03 : Cutting edge of metabolic/hereditary neuropathies

5月18日 (水) 9 : 50~11 : 50 第5会場(神戸国際展示場2号館2F 2A会議室)



HT-03-4

Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy: From Pathophysiology to Neuroprotection



Brain and Mind Centre, University of Sydney,
Australia

○Susanna B. Park

The peripheral nervous system is highly susceptible to the development of toxicity. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity (CIPN) is a serious consequence of cancer treatment, which occurs with some of the most commonly used chemotherapies, including platinum agents, taxanes and vinca alkaloids. CIPN may lead to difficulties with fine motor skills and walking, leading to long-lasting functional impairment. There are no established neuroprotective or treatment options and a lack of sensitive assessment methods. Conventional nerve conduction studies may only identify nerve damage once significant axonal damage has occurred. Over the past 20 years, axonal excitability techniques have been developed to identify aberrant membrane and ion channel function *in vivo*. These techniques have been successfully utilised in the clinical research setting to provide insights into pathophysiology in a number of peripheral nerve disorders. Nerve excitability techniques have now been established as a tool to examine the development and severity of CIPN, to assess both acute neurotoxicity arising immediately following infusion and the development of cumulative neuropathy. Significant abnormalities developed during early treatment in oxaliplatin-treated patients, prior to any reduction in sensory amplitudes, suggesting that excitability parameters may provide a sensitive biomarker. The development of sensitive assessment tools is a necessary step towards the identification of successful neuroprotective strategies.

《Curriculum Vitae》

Dr Susanna Park is Senior Lecturer in Physiology at the Brain and Mind Centre, University of Sydney. Dr Park has expertise in clinical application of nerve excitability techniques, with research involvement in toxic, metabolic, inflammatory and inherited neuropathies and motor neuron diseases. She obtained her PhD from the University of New South Wales in 'The pathogenesis of chemotherapy-induced peripheral neuropathy', followed by a postdoctoral fellowship at the Institute of Neurology, University College London as an RG Menzies/NHMRC Overseas Biomedical Fellow. Since her return to Australia, Dr Park has been awarded research funding in the areas of chemotherapy-induced peripheral neuropathy, inflammatory neuropathies and motor neuron disorders.

ホットトピックス HT-04 : 神経疾患解明のためのモデル動物 : 線虫から霊長類モデルまで

5月18日 (水) 13:15~15:15 第5会場(神戸国際展示場2号館2F 2A会議室)



座長:

永井義隆(大阪大学大学院医学研究科 神経難病認知
症探索治療学/国立精神・神経医療研究セン
ター 神経研究所 疾病研究第四部)

山中宏二(名古屋大学環境医学研究所 病態神経科学
分野)

《ねらい》

神経疾患の病態解明, 治療法開発を目指して様々な動物モデルが開発され, これらの貢献により疾患研究が大きく進んできた。従来から汎用されているマウス, ラットなどの哺乳類に加え, 近年はより低コスト, 短時間でのハイスループット解析に適している線虫, ショウジョウバエ, 小型魚類などの疾患モデルを用いた網羅的な解析により, 多くの研究成果がもたらされた。さらに最近我が国において, 霊長類であるマモセットの遺伝子改変技術が開発され, よりヒトに近い疾患モデルを用いた研究を行うことができる体制が整った。一方で, CRISPR/Cas9システムなどの最新のゲノム編集技術を用いた迅速・簡便なノックアウト動物の作製技術が開発され, 注目を浴びている。本シンポジウムでは, 線虫から霊長類モデルまでの多彩な動物モデルを用いた最新の神経疾患研究を紹介し, 今後の展望について議論する。

共催: 日本神経科学学会

HT-04-1

神経変性疾患モデルとしての線虫: In
vitroからIn vivoへの橋渡し



慶應義塾大学理工学部

○古川良明

【目的】線形動物の一種である線虫 (*Caenorhabditis elegans*) は, 体長がおおよそ1mmで世代交代が速く (およそ4日), 古くから実験動物として用いられてきた。通常は, 959個の体細胞からなる雌雄同体として生育し, そのうちの302個が神経細胞として同定されている。非常にシンプルな細胞構成であるにも関わらず, 線虫は複雑な運動性・行動性を示し, その基本的解析に特殊な装置を必要としない。さらに, 安価, かつ, 容易に維持することができ, 神経変性疾患の原因タンパク質を発現したモデル線虫がこれまでも報告され, 運動性の低下や寿命の短縮が観察されてきた。線虫は, 非常に手軽で有用なモデル動物であるにも関わらず, その具体的な実験手法が広く普及しているとは言えない。そこで本講演では, 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の原因タンパク質であるSOD1を例として, リコンビナントタンパク質を発現するトランスジェニック線虫の作製法, 及び, 具体的な研究手法・プロトコルを紹介したい。【方法・結果】SOD1は銅・亜鉛イオンを結合し, 分子内にジスルフィド (SS) 結合を形成することで安定化・機能発現するタンパク質である。一部の家族性ALSにおいてSOD1遺伝子に変異が同定されており, 変異に伴うSOD1タンパク質のミスフォールディングによってALSが発症するメカニズムが提案されている。これまでに私たちは, SOD1に存在する4つのシステイン残基がミスフォールディングに重要な役割を果たしていることを提案してきた (Toichi et al. *J Biol Chem* **2013** 288 4970など)。実際, 線虫の神経特異的にSOD1を発現すると, 加齢に従って運動性が低下するものの, 4つのシステイン残基をセリンに置換したSOD1を発現させても, 運動性の低下は見られなかった (Ogawa et al. *Biochem Biophys Res Commun* **2015** 463 1196)。よって, SOD1が神経細胞に対して毒性を発揮するためには, システイン残基が必要であることが示唆され, 分子間SS結合によりクロスリンクされたSOD1の異常なオリゴマー形成が病因性変異によって加速しているのではないかと考えられる。

《略歴》

2002年3月 京都大学大学院工学研究科分子工学専攻博士後期課程修了 (博士 (工学))
2002年4月 米国ノースウェスタン大学化学科 博士研究員
(日本学術振興会 特別研究員・海外特別研究員)
2005年6月 独立行政法人理化学研究所 脳科学総合研究センター
研究員・基礎科学特別研究員
2010年4月 慶應義塾大学理工学部 准教授
現在に至る

ホットトピックス HT-04 : 神経疾患解明のためのモデル動物 : 線虫から霊長類モデルまで

5月18日 (水) 13:15~15:15 第5会場(神戸国際展示場2号館2F 2A会議室)



HT-04-2

ショウジョウバエモデルを用いた神経変性疾患研究



¹大阪大学大学院医学研究科 神経難病認知症探索治療学, ²国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 疾病研究第四部

○永井義隆^{1,2}

アルツハイマー病, パーキンソン病, 筋萎縮性側索硬化症, ハンチントン病, 脊髄小脳変性症などに代表される神経変性疾患において, 1990年代からの分子遺伝学的解析の飛躍的な進展により, 大部分の単因子遺伝性疾患の原因遺伝子が次々に同定された。それを契機に, 様々な遺伝子改変動物が開発され, 病態メカニズム解明や治療法開発を目指した研究が進んでいる。動物モデルとしては, いち早く遺伝子改変技術が開発されてきたマウスが多用されてきたが, その解析には膨大な時間と労力を要し, より簡便で効率的な解析に適した動物モデルの開発が望まれていた。遺伝学のモデル生物として長年利用されてきたショウジョウバエは, 世代時間が約10日, 寿命約50-60日とマウスと比べて非常に短く, 小さなスペースでの飼育, 多数の解析を効率的に行うことが可能である。遺伝子の約70%はヒトにも相同遺伝子が存在し, ヒト疾患遺伝子の約75%がショウジョウバエにも保存されている。また, 多数の遺伝子変異体ライブラリーやRNAi系統など遺伝子組換え体系がストックセンターに整備され, 遺伝子改変体の作製も安価であり, 様々な遺伝学的スクリーニング法など解析技術が蓄積されている。これらの特徴から, 個体レベルでの遺伝学スクリーニングや治療薬スクリーニングなどを短期間で効率的に行うことができ, ハイスループット動物モデルとして注目されている。実際に, 1998年に初めてポリグルタミン病のモデルショウジョウバエが樹立され (Warrick JM et al, Cell 1998), それ以降様々な疾患モデルが樹立され, 神経変性疾患の効率的な分子病態解明・治療薬開発に大きく貢献してきた。本シンポジウムでは, ショウジョウバエの神経変性疾患モデルとしての利点を概説し, 私たちのグループや全国的な共同研究で行ってきた, ポリグルタミン病をはじめパーキンソン病や筋萎縮性側索硬化症などのショウジョウバエモデルを用いた最新の病態解明・治療法開発研究を紹介する。

【略歴】

1990年 大阪大学医学部卒業, 同神経内科入局
1991-1995年 大阪大学大学院医学系研究科 (神経内科)・大学院生
1995年 博士号 (医学) 取得
1995-1997年 大阪府立成人病センター脳神経内科・医員
1997-2000年 米国デューク大学神経内科・博士研究員
2000-2001年 大阪バイオサイエンス研究所第4研究部・学振特別研究員
2001-2007年 大阪大学大学院医学系研究科臨床遺伝学・助手
2007-2008年 同・准教授
2008-2015年 国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第四部・室長
2016年- 大阪大学大学院医学研究科神経難病認知症探索治療学・教授

HT-04-3

小型魚類を用いた神経疾患研究



¹新潟大学超域学術院脳病態解析分野, ²新潟大学脳研究所

○松井秀彰^{1,2}

【序論】

私達はこれまで

A. 神経変性疾患の病態生理的理解

B. 神経の正常生理, 正常発生の理解, およびその異常に伴う精神疾患の解明

の2つに興味を持ち研究を進めています。特に*in vivo*で実際に起きている現象を"見る"ことが大事であると考えて, 可視化に優れたモデル動物である小型魚類を多く利用します。小型魚類は, 中枢神経全体のリアルタイム*in vivo*可視化, 順遺伝学と逆遺伝学, ハイスループットスクリーニングに適した最も高等な脊椎動物です。小型魚類を利用した研究を軸に, 例えば実験系の確立を初代神経培養細胞などで行ったり, マウスやヒトで魚類での結果と同様のことが観察されるかを検討したり, 必要に応じて他の実験系を組み合わせ, ヒトの神経疾患と精神疾患の病態解明へと進めています。本シンポジウムでは私達の代表的な研究をいくつか紹介します。

【研究の紹介】

1. ゼブラフィッシュ小脳を例に取り, Calcium Imaging, Optogenetics等を利用することで, その均一な外観の構造が, 機能的にもネットワーク的にもいくつかのサブドメインに区分される事を, *in vivo*でまさにモデル動物が行動している最中の機能地図として報告しました。さらにある条件下でその地図発生が阻害されることを見だし, 現在はそれに伴う疾患の解明に取り組んでいます。

2. 中枢神経系はニューロンの活動だけでなく, ニューロン同士の情報伝達効率の制御によってこそその機能をなします。しかしニューロン同士の情報伝達効率の変化を*in vivo*でとらえることは難しく, 生体脳でいつ・どこでシナプス結合の強化や減弱が行われているかは多くの場合不明です。私達はこれまでパーキンソン病や脊髄小脳変性症の疾患モデル魚類を多数作製してきました。

3. 私達はこれまでパーキンソン病や脊髄小脳変性症の疾患モデル魚類を多数作製してきました。ところで神経変性疾患の中でもパーキンソン病は特に加齢が最大にして最重要のリスクと考えられていますが, 私達は最近, ある魚が加齢依存性に自然発生的にパーキンソン病に罹患することを見だしました。

【最後に】

小脳, 基底核, 海馬, 運動神経等の神経構造や機能は, すでに魚の段階でヒトと共有されています。魚の中にヒトの神経精神疾患を見, そして

・魚からヒトへ・

今後も小型魚類の利点を最大限に生かし, 神経精神疾患の病態解明へと取り組んでいきます (是非, 新潟大学脳病態解析分野のホームページをご覧ください)。

【略歴】

1975年07月生まれ, 大阪出身
2001年03月 京都大学医学部医学科卒業
2001年05月 医師免許取得, 京都大学病院内科研修医
2002年06月 住友病院内科, 総合診療科を経て神経内科医員 (2004年09月 内科認定医取得)
2006年04月 京都大学大学院医学研究科 脳病態生理学講座臨床神経学入学
2010年04月 京都大学大学院医学研究科 脳病態生理学講座臨床神経学修了 (博士 (医学))
2011年01月 TU Braunschweig, Zoological Institute, Dept. Cell Physiology 博士研究員 (Humboldt Research Fellowship)
2013年01月 宮崎大学医学部 機能制御学講座統合生理学 博士研究員
2014年01月 宮崎大学医学部 機能制御学講座統合生理学 助教
2016年01月 新潟大学超域学術院 脳病態解析分野 テニュアトラック准教授 (脳研究所内)

ホットトピックス HT-04 : 神経疾患解明のためのモデル動物 : 線虫から霊長類モデルまで

5月18日 (水) 13:15~15:15 第5会場(神戸国際展示場2号館2F 2A会議室)

日

HT-04-4

CRISPR/Cas9など最新のゲノム編集技術を用いた遺伝子改変マウスの作製技術



大阪大学微生物病研究所附属感染動物実験施設

○伊川正人

DNA2本鎖切断と修復のメカニズム, 例えばNHEJ (Non-Homologous End-Joining) や HDR (Homology Directed Repair) を利用して遺伝子欠失や挿入, 置換を行うゲノム編集技術が注目を集めている。なかでも2013年初めに哺乳類細胞での応用が報告されたCRISPR/Casシステムは, 簡便で迅速, さらに低コストであることから, 瞬く間に研究者の間に広がっている。CRISPR/Casシステムでは, 20塩基の標的配列をgRNA (guide RNA) が認識し, Cas9タンパク質により2本鎖DNAを切断する。NHEJ修復時に起こるエラーを利用すれば, フレームシフト変異を簡単に導入することができる。また切断領域と相同性を有するssODN (single stranded oligodeoxynucleotide) やdsDNA (double stranded DNA) を同時に導入することで, HDRを利用した塩基レベルでの標的置換や, 長鎖DNAの標的導入や欠損が可能とされる。

本シンポジウムでは, 受精卵やES細胞を介した個体レベルでのゲノム編集技術の最先端について, 利点や欠点を交えて紹介する。

《略歴》

【学歴】

平成4年3月 大阪大学薬学部薬学科卒業
平成9年3月 大阪大学大学院薬学研究科博士課程修了 博士(薬学)

【職歴】

平成6年4月 日本学術振興会・特別研究員 (DC)
平成9年4月 日本学術振興会・特別研究員 (PD)
平成10年7月 大阪大学・遺伝情報実験施設 (助手)
平成12年9月 米国ソーック研究所・遺伝学部門 (文部省在外研究員)
平成14年9月 帰国・復職
平成16年4月 大阪大学・微生物病研究所・感染動物実験施設 (助教授)
平成24年11月 大阪大学・微生物病研究所・感染動物実験施設 (教授)
現在に至る

【賞罰】

平成11年 5月 平成10年度日本実験動物学会, 奨励賞
平成25年 2月 第9回日本学術振興会賞 (JSPS Prize)

HT-04-5

遺伝子改変マーマーモセットを用いた疾患研究



慶應義塾大学病院 生理学教室

○岡野栄之

霊長類の中でもコモンマーマーモセットは, 社会的行動様式, 音声コミュニケーションなどから神経科学の研究モデルとして注目されて来ている。さらにマーマーモセットについては, その優れた繁殖特性から, 遺伝子改変霊長類の開発が囑望されていたが, 我々は世界に先駆けてトランスジェニックコモンマーマーモセットの作出に成功し, 将来展開の目処を得ることが出来た (Sasaki et al., Nature, 2009; Belmonte et al., Neuron, 2015)。また, 我々は, マーマーモセットの全ゲノム配列の解読 (Sato et al., Sci Rep, 2015), 標準脳, などのMRI画像解析 (Hikishima et al., Neuroimage, 2011; Hikishima et al., Neuroscience, 2013, Neuroscience, 2015; Fujiyoshi et al., J Neurosci, 2016) やfMRI解析などの脳科学を指向したイメージングを開発してきた。これらにより, マーマーモセットを用いた疾患研究や再生医療の前臨床研究に注目が集まりつつある (Okano et al. Semin Fetal Neonatal Med., 2012)。これまで我々は, ①薬剤誘導モデル, 物理的手法による疾患モデルとして, 脊髄損傷モデル (Iwanami et al., J Neurosci Res, 2005a), 脳梗塞モデル (Inoue et al. in preparation), 精神疾患モデル (Kishi et al. in preparation); ②lentivirusベクターを用いたトランスジェニック技術を用いた疾患モデルとしてパーキンソン病モデル, アルツハイマー病モデル, ALSモデルを開発し, ③ゲノムエディティング技術を用いた疾患モデルとしてRett症候群モデル (Kishi et al., unpublished) を作成中である。本講演では, これらの疾患モデルを用いた前臨床研究 (Iwanami et al., J Neurosci Res, 2005b, Kitamura et al., PLoS ONE, 2011; Kobayashi et al., 2012) と治療法の開発について紹介したい。

《略歴》

昭和52年 慶應義塾大学医学部入学
昭和58年 慶應義塾大学医学部卒業
昭和58年 慶應義塾大学医学部生理学教室 (塚田裕三教授) 助手
昭和60年 大阪大学蛋白質研究所 (御子柴克彦教授) 助手
平成元年 米国ジョンス・ホプキンス大学医学部生物化学教室 研究員
平成4年 東京大学医科学研究所化学研究部助手
平成6年 筑波大学基礎医学系分子神経生物学教授
平成9年 大阪大学医学部神経機能解剖学研究室教授
平成13年 慶應義塾大学医学部生理学教室教授 (～現在に至る)
平成19年 慶應義塾大学大学院医学研究科委員長 (～平成27年)
平成20年 オーストラリア・Queensland大学客員教授 (～現在に至る)
平成27年 慶應義塾大学医学部長 (～現在に至る)
その他
平成21年 紫綬褒章
平成26年 第51回ベルツ賞 (1等賞)
平成23年より 日本神経科学学会 副会長
平成23年より 国際幹細胞学会ISSCR 理事
平成21年より Inflammation and Regeneration, Editor-in-Chief

ホットトピックス HT-05 : MRIの最先端技術一何をめざし、何を還元するかー

5月18日 (水) 13:15~15:15 第7会場(ポートピアホテル本館B1F 偕楽1)



座長:

徳丸阿耶(東京都健康長寿医療センター放射線診断科)

原田雅史(徳島大学病院放射線科)

〈ねらい〉

現在のMR最先端は、細胞レベルを追跡する段階まできており、微細なaxonal flowの異常、秒単位での病態変遷を「みる」技術、病因となる物質の可視化など驚異的な進捗を示している。このシンポジウムでは、MR技術開発の最先端を、自ら切り分け、開発し、さらに臨床に役立つ形で提示してきたexpertに、最先端MRによって「みえるもの、みるべきもの」を提示していただく。それぞれの技術は、技術にとどまらず、またそれぞれの技術のみに閉じこもることなく、脳機能の解明、神経疾患の病態生理を究めるために磨かれている。磨きぬいた技術は、ジャンルを超え、自在にネットワークを形成していつているように見える。透明人間をどうやってみるのか、夢は幻ではないのか、脳の微細構造はどのように、脳活動を支えているのか、未来の医療のために何をめざし、現在の医療に何を還元してゆくのか、科学と臨床の最先端のedgeに立つexpertから、そのヒントを得たいと思う。

HT-05-1

MRIで透明脳をみる



¹順天堂大学大学院医学研究科放射線医学, ²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, ³東京医科歯科大学大学院難治疾患研究所神経病理学

○青木茂樹¹, 鎌形康司¹, Aurelien Kerever², 佐藤香菜子¹, 堀 正明¹, 岡澤 均³, 平澤恵理^{2,4}

透明脳化技術は、脳組織を特殊な処理のあとに脂質を除くと屈折率が均一化して透明化するというもので、脂質以外の構造をどの程度保てるかでCLARITY, CUBICなどの種々の手法が提案されている。共焦点や2光子励起顕微鏡と組み合わせることで、脳を切片化すること無く、3次元の神経ネットワークを観察することができる。MRIはin vivoで脳の形態を観察でき、T1・T2強調像などの解剖情報が得られ、拡散テンソルや次世代拡散MRIで微細構造に関連した情報が得られるとともに、確立した種々の全脳解析法がある。透明脳をMRIで"みる"ことにより、2つの手法の解剖学的構造の比較が3次元的に行えらるとともに、拡散MRIの種々のパラメータの検証や、MRIで全脳解析を探索的に行い、特定の部位を透明脳で詳細に観察するなどが可能となる。透明化技術による脳回路研究が期待されるが、その知見は、生体での観察が可能なMRIとの対比を詳細に行っておくことでより生かされる。我々はBTBR脳梁欠損マウスで拡散テンソルtractographyと透明脳とを組み合わせることで白質路の詳細な検討を行い、ventral hippocampal commissureの位置についての新たな知見を報告した。また、拡散テンソルやNeurite orientation dispersion and density imagingの定量パラメータと透明脳での計測値とをThy1-Cre-YFP蛍光マウスで比較検討し、拡散パラメータの検証を行った。透明脳化技術とMRIを相補的に利用し、ex vivoとin vivo、細胞レベル (nm~μm) と組織レベル (mm) と書いた従来別々に観察されてきた情報を橋渡しすることは、神経解剖・神経科学研究にとって非常に挑戦的かつ重要な課題であると考ええる。

《略歴》

1959年東京生まれ。1984年 東京大学医学部卒。東大病院、駒込病院放射線科にて研修・勤務の後、87-88年米国UCSF神経放射線部門に留学。Barkovichらと共同研究。1995年山梨医大放射線部助教授、2000年東大放射線科助教授を経て、2008年より順天堂大学教授。
放射線学会理事、磁気共鳴医学会理事・同学会雑誌 (MRMS, IF 1.5 2014) 編集委員長、日本学術会議 連携会員、第107回医師国家試験 (2013年2月施行) 試験委員長、CATO CBT実施委員会委員、PMDA専門委員
第43回磁気共鳴医学会大会長 (2015)、第46回日本神経放射線学会会長 (2017予定) 第44回ベルツ賞 (2007)
著書に「よくわかる脳MRI」、「所見からせまる脳MRI」、「これでわかる拡散MRI」等。主な研究テーマは頭蓋内血管および血管壁の可視化、拡散テンソルtractographyおよび次世代拡散MRIを用いた脳のconnectivity

ホットトピックス HT-05 : MRIの最先端技術一何をめざし、何を還元するかー

5月18日 (水) 13:15~15:15 第7会場(ポートピアホテル本館B1F 偕楽1)



HT-05-2

定量的磁化率マッピングで脳の構造と酸素代謝をみる



北海道大学大学院放射線診断科

○工藤興亮, 藤間憲幸, Khin Khin Tha, 清水幸衣, 原田太以佑, 吉田篤司

磁化率 (χ) は物質に固有の物性値であり、常磁性体は磁化率が正の値であるためMRIの静磁場中で局所磁場を強くし、反磁性体は磁化率が負の値であるため局所磁場を弱める。局所磁場の変化はMRIではスピン位相の変化になるため、これらの物質の存在により位相画像上でのコントラストを生じる。また、定量的磁化率マッピング (quantitative susceptibility mapping, QSM) という手法により、ピクセル毎の磁化率を定量化して画像化することが可能となっており、常磁性体や反磁性体の存在による局所磁化率変化を定量評価することができる。脳内に存在する常磁性体として、組織鉄 (フェリチン) や脱酸素化ヘモグロビンがあり、QSMによって組織鉄の定量が可能となるため、大脳皮質や深部灰白質の鉄沈着を評価することができる。また、脱酸素化ヘモグロビンの定量によって酸素摂取率 (oxygen extraction fraction, OEF) の画像化が可能となり、MRIでも酸素代謝の情報が得られるようになった。脳内の反磁性体としてはミエリンがあり、QSMによって白質内構造が仮視化されるが、磁化率にはテンソルとしての性質もあるため、拡散テンソル画像のような磁化率テンソル画像により白質線維の描出も可能となっている。本講演では磁化率の基礎的な性質やQSMの手法を紹介し、パーキンソン病、多発性硬化症、慢性虚血性疾患などの様々な疾患における臨床応用について概説する。

《略歴》

平成元年 3月 北海道札幌北高等学校 卒業
平成7年 3月 北海道大学 医学部 卒業
平成7年 4月 北海道大学 医学部 放射線科 入局
平成11年 4月 北海道大学大学院 医学研究科 博士課程 入学
平成15年 3月 北海道大学大学院 医学研究科 博士課程 修了
平成16年 4月 北海道大学 医学研究科 放射線医学分野 助手
平成18年 5月 米国Wayne State University MR Research Center 留学
平成19年 4月 北海道大学病院 放射線科 助教
平成20年 4月 岩手医科大学 先端医療研究センター 講師
平成23年 4月 岩手医科大学 医歯薬総合研究所 講師
平成25年 4月 北海道大学病院 放射線部 准教授, 放射線診断科長

HT-05-3

拡散で脳微細構造をみる



名古屋大学医学部附属病院 放射線科

○田岡俊昭

拡散画像は水分子の微視的な運動を描出する手法である。自由水での拡散現象は個々の水分子の不規則な運動によってもたらされている。1905年のアインシュタインの論文では、分子の変位した距離を λx とし、分子の移動と時間の関連を、 $\lambda x = \sqrt{\langle x^2 \rangle} = \sqrt{2Dt}$ とし、分子の位置の二乗平均 $\langle x^2 \rangle$ が拡散時間 (t) に比例するとしている。二乗平均は統計での分散に相当し、拡散によりある分子がある位置に存在する確率は正規分布に従うことになる。拡散検出傾斜磁場 (MPG) を用いて生体内の拡散現象を観察する方法は1965年にStajskalとTannerによって報告された。1985年にこの手法を用いて臨床例の拡散画像を実用化したのはLeBihanらである。医学領域では、1990年にMoseleyらが脳での異方性拡散に関する初の報告をしてから、テンソルという概念を用いて拡散を三次元的に捉えようとするトレンドが始まったと言える。1999年に、森らによって拡散テンソル法により白質路を描出するトラクトグラフィーが開発されてからは、拡散テンソル法の臨床応用が一気に進んだ。

拡散テンソル法は、「拡散は正規分布に従う」という前提に基づく。しかし、生体内には複雑な壁構造が存在し、正規分布モデルでの近似には限界がある。これを解決するには、水分子の速い拡散から遅い拡散までの確率分布の観察が必要である。確率分布の評価法の1つにq-space imaging (QSI) がある。QSIでは、様々なMPGの強さで速い拡散から遅い拡散までの情報を収集し、確率分布関数の形で表現する。ただ、QSIは撮像時間が長いという問題がある。その解決法の一つとして、比較的短い時間で収集できる拡散尖度画像がある。尖度は正規分布からの逸脱をみる統計量であり、尖度が高い、つまり正規分布からのずれが大きいくほど、組織や細胞内の構造などにより拡散が制限されると共に、拡散分布の多様性が増していることが示される。ただし拡散尖度の上昇が意味するものが具体的には明確でない。その解決法の一つがNeurite orientation dispersion and density imaging (NODDI) と呼ばれる画像法である。ワトソン分布というモデルを用いて、脳内の微細構造を解析する手法であり、細胞内の制限拡散、細胞間の束縛拡散、そして脳脊髄液成分の自由拡散の3つのコンパートメントに分けて、拡散画像の信号への寄与の比率を算出する。本講演では、これらの拡散画像の手法による脳微細構造の評価について紹介したい。

《略歴》

平成元年 3月 奈良県立医科大学卒業
平成元年 5月 奈良県立医科大学附属病院臨床研修医 (放射線科)
平成4年 7月 奈良県立医科大学助手 (放射線医学)
平成5年 6月 奈良県立奈良病院医員 (放射線科)
平成9年 4月 奈良県立奈良病院医長 (放射線科)
平成10年 7月 奈良県立医科大学助手 (腫瘍放射線医学)
平成11年 7月~平成12年10月 アイオワ大学放射線科客員研究員 (Prof. William Yuh)
平成14年 7月 奈良県立医科大学助手 (放射線医学)
平成16年 4月 奈良県立医科大学助手 (中央放射線部)
平成18年 6月 奈良県立医科大学講師 (中央放射線部)
平成19年10月 奈良県立医科大学准教授 (中央放射線部)
平成27年 4月 名古屋大学附属病院 病院准教授 (放射線科)
賞
平成11, 14, 15, 17年 日本神経放射線学会優秀発表賞
平成19年 日本神経放射線学会加藤賞
平成20年 奈良県立医科大学中島佐一学術奨励賞
平成20年 北米放射線学会Certificate of Merit賞
平成21年 日本医学放射線学会Bronze Medal賞
平成26年 MRMS誌 Most Outstanding Reviewer
平成27年 北米放射線学会Certificate of Merit賞

ホットトピックス HT-05 : MRIの最先端技術一何をめざし、何を還元するかー

5月18日 (水) 13:15~15:15 第7会場(ポートピアホテル本館B1F 偕楽1)



HT-05-4

脳活動をみる : ASLでの非侵襲性脳血流による脳機能評価



国立研究開発法人国立国際医療研究センター病院放射線診療部

○野口智幸

血流は生体の各臓器に必要な不可欠な要素である。特に「脳」血流は、脳活動の亢進や低下を表す指標であり、ひいては人間のアイデンティティにも直結する重要な指標である。局所脳血流の増加と神経活動(エネルギー消費)の増大は相関することが知られており、加えて脳の局所解剖と脳機能制御が密接な関連性を持つことから、局所血流を測定することにより脳機能の活性状態を推定可能である。一方、脳血流低下は脳活動低下を意味し、もし病的な低下を来すと可逆性・不可逆性の神経学的障害を招来し、やがて脳死に至る。

これまで、脳血流測定は放射性核種を用いた核医学検査や造影剤を用いたCT・MRI検査が主流であった。しかし、検査設備の整った施設に限られていること、検査製剤が高価であること、被曝の問題、経静脈投与に関連した侵襲性や手技の困難性があり、脳機能研究や臨床応用への発展に大きな障害となっていた。

ASL (Arterial Spin-Labeling; 動脈スピン標識法) とは非造影で脳血流量を測定できるMRI画像法のひとつである。従来のMRI画像であるT1強調像やT2強調像と同じ要領で撮影可能であり、頻回かつ繰り返しできるだけでなく、これまで脳血流測定が困難であった新生児や妊婦に対しても安全に施行でき、非侵襲性、簡便性、経済性に優れた画像検査である。こうした強力な利点をもつASLは、1992年に開発されて以降、様々な脳機能研究および中枢神経系病態研究に適用され、さらに近年では脳以外の体幹部諸臓器の血流測定も試みられている。このようにASLは、現在多数の論文が発表されており且つ今後も益々の発展が期待される。本講では特にASLにおける中枢神経系での臨床応用について、これまでわかっていること、これからめざすべき方向性について、現状の境界線をわかりやすく解説したい。

《略歴》

【学歴】

平成6年3月 九州大学医学部 卒業

【職歴】

平成6年5月 九州大学医学部付属病院放射線科勤務 (研修医)
平成7年4月~平成14年4月 関連病院放射線科勤務
(筑豊労災病院、松山赤十字病院、唐津赤十字病院、宗像医師会病院、麻生飯塚病院)
平成16年4月 九州大学医学部付属病院放射線科勤務 (医員)
平成18年1月 九州大学医学部付属病院放射線科勤務 (助教)
平成19年11月 ドイツフンボルト大学付属シャリテ病院研修 (3ヶ月間)
平成20年4月 佐賀大学医学部付属病院放射線科勤務 (助教)
平成21年4月 佐賀大学医学部付属病院放射線科勤務 (講師)
平成26年4月 国立国際医療研究センター病院放射線診療部勤務 (放射線管理室長)

HT-05-5

夢を見ている脳を見るーレム睡眠時の急速眼球運動に伴う脳活動ー



国立研究開発法人情報通信研究機構脳情報通信融合研究センター

○宮内 哲

1950年代にレム睡眠 (Rapid Eye Movement Sleep: REM sleep) が発見された。レム睡眠時には、眠っているにもかかわらず目が頻繁に動き、非常に高い割合で夢見の報告が得られる。その後、レム睡眠中の目の動きと夢との関連について、「レム睡眠中の目の動きは、夢の中で見ている視覚イメージを追うために出現する」とする走査仮説 (scanning hypothesis) が提唱された。走査仮説は、1960~1970年代の研究により一度は否定されたが、近年になって、再び走査仮説を支持する知見が相次いで報告されている。

本講演では、走査仮説を神経生理学的に検証するために、覚醒時の眼球運動とレム睡眠時の眼球運動に伴う脳活動を脳波 (1, 2)、ヒトでの単一神経細胞記録 (3)、機能的磁気共鳴画像 (4) を用いて計測し、比較した結果を紹介する。さらに、レム睡眠行動障害 (REM sleep behavior disorder: RBD) 患者のレム睡眠時の動作と眼球運動に関する研究 (5) など、近年の走査仮説に関する知見と従来の知見をまとめて、レム睡眠時の急速眼球運動の成因に関して考察する。

(1) Miyauchi S et al., Clinical Neurophysiology. 66 (4) : 383-390 (1987).

(2) Miyauchi S et al., Clinical Neurophysiology. 76 (1): 19-26 (1990).

(3) Andrillon T et al., Nature Communications, 6 (7884): 1-10 (2015).

(4) Miyauchi S et al., Experimental Brain Research. 192: 657-667 (2009).

(5) Leclair-Visonneau L et al., Brain. 133 (6): 1737-1746 (2010).

《略歴》

早稲田大学大学院 文学研究科 心理学専修博士課程後期修了

早稲田大学 第一文学部 助手

アメリカ合衆国 ブラウン大学 客員研究員

岡崎国立共同研究機構 生理学研究所 高次神経性調節部門 助手

通信総合研究所 (現 情報通信研究機構)

情報通信研究機構 脳情報通信融合研究センター

ホットトピックス HT-06 : Neuroregeneration and nucleic acid medicine

5月19日 (木) 8:00~10:00 第14会場(神戸国際会議場5F Room 501)

公募 E

Chairs :

Hideyuki Okano (Keio University School of Medicine,
Department of Physiology)

Masayuki Nakamori (Department of Neurology,
Osaka University Graduate
School of Medicine)

HT-06-1

Antisense Oligonucleotide Therapies
for the Treatment of Neurodegenerative
Diseases



IONIS Pharmaceuticals, USA

○Frank Bennett

《Objective》

In the first decade of the 20th century, an authority of neuroanatomy, Dr. Cajal, proposed the central dogma "The central nervous system in adult mammalian never regenerates after injury". However, recently, it has been explored and demonstrated that, in the mammalian nervous system, supposedly poor in regenerative potential, functional neuroregeneration is in fact produced, suggesting that neural stem cells are involved in the physiological status. Using these endogenous neural stem cells, complementation of neuronal function has been tested.

On the other hand, nucleic acid medicine has been expected as the 3rd molecular-targeted drug therapy, and since there is no limitation in target identification and high specificity, every molecule can be targeted. In 2012, mipomersen was approved and its clinical application was rapidly tested. Furthermore, clinical trials of nucleic acid medicine for amyotrophic lateral sclerosis, spinal muscular atrophy, myotonic dystrophy etc., have been carried out.

In this symposium, we will have 5 speakers, top scientists in this field. We are hoping for very exciting discussions!

The genetic cause for several neurodegenerative diseases has been known for 20 years, yet no therapies exist that directly exploit this information. The finding that single stranded antisense oligonucleotides distribute broadly in CNS tissues following delivery into the cerebral spinal fluid or to muscle tissue following systemic dosing has created opportunity to address several neurodegenerative diseases with ASOs. We have initiated clinical trials for the treatment of familial amyotrophic lateral sclerosis, spinal muscular atrophy, Huntington's disease and myotonic dystrophy with different antisense drugs that directly target the genetic basis for the disease. The potential therapeutic applications of antisense drugs can be exemplified by nusinersen, an antisense based drug for the treatment of spinal muscular atrophy (SMA). Currently 10 clinical studies with nusinersen are in progress or have been completed. The available clinical efficacy, safety and pharmacokinetic data for nusinersen in spinal muscular atrophy patients will be discussed.

《Curriculum Vitae》

Dr. Bennett is Senior Vice President of Research at Isis Pharmaceuticals. He is responsible for preclinical antisense drug discovery and antisense technology research. Dr. Bennett is also the franchise leader for the Neurological Programs at Isis. He is one of the founding members of the Company. Dr. Bennett has been involved in the development of antisense oligonucleotides as therapeutic agents, including research on the application of oligonucleotides for inflammatory, neurodegenerative diseases and cancer, oligonucleotide delivery, pharmacokinetics and medicinal chemistry. Dr. Bennett has published more than 150 papers in the field of antisense research and development and has more than 130 issued U.S. patents.

Prior to joining Isis, Dr. Bennett was employed at SmithKline and French Laboratories, GlaxoSmithKline (currently, GlaxoSmithKline).

Dr. Bennett received his Ph.D. in Pharmacology from Baylor College of Medicine, Houston, Texas and his B.S. degree in Pharmacy from the University of New Mexico, Albuquerque, New Mexico. Dr. Bennett performed his postdoctoral research in the Department of Molecular Pharmacology at SmithKline and French Laboratories. Dr. Bennett serves on the Advisory Board for the Experimental Therapeutics Centre in Singapore and the Scientific Committee for the American Society of Gene and Cell Therapy.

ホットトピックス HT-06 : Neuroregeneration and nucleic acid medicine

5月19日 (木) 8:00~10:00 第14会場(神戸国際会議場5F Room 501)

公募 E

HT-06-2

Novel oligonucleotide based on DNA/RNA heteroduplex structures



Department of Neurology and Neurological Science, Graduate School, Tokyo Medical and Dental University

○Kazutaka Nishina, Kotaro Yoshioka, Tomoko Nishina, Hiroya Kuwahara, Tetsuya Nagata, Takanori Yokota

Effective *in vivo* delivery of small interfering RNA (siRNA) to the specific target cells is the biggest problem for clinical application to achieve gene-silencing therapy. We hypothesized that the best *in vivo* carrier for siRNA would be a molecule that is essential for target tissue cells and but cannot synthesized endogenously. Previously, we conjugated α -tocopherol, a natural isomer of vitamin E, to siRNA and obtained its increased uptake into mouse liver and brain, but the conjugation of α -tocopherol to single-stranded antisense oligonucleotide (ASO) markedly reduced its silencing activity in mouse liver. Here we developed a novel DNA/RNA heteroduplex oligonucleotide (HDO) with a structure different from that of the conventional oligonucleotides such as siRNA (double-stranded RNA) and ASO (single-stranded DNA). Within cells, the heteroduplex was unwound in cytosol by cleavage of the RNA strand, and only the DNA strand was transferred into the nucleus. A DNA/locked nucleotide acid (LNA) gapmer duplex with an α -tocopherol-conjugated complementary RNA (Toc-HDO) is significantly more potent at reducing the expression of the targeted mRNA in liver compared with the parent single-stranded gapmer ASO. The enhanced silencing ability of the Toc-HDO could be a result of the DNA/RNA heteroduplex structure itself such as intracellular processing of DNA strand from cytosol to nucleus as well as the delivery effect of α -tocopherol. HDO structure offers a novel concept of therapeutic oligonucleotides, and the development of DNA/RNA molecular design opens a new therapeutic field.

《Curriculum Vitae》

Education

1999 Tokyo Medical and Dental University School of Medicine (M.D.)
2008 Tokyo Medical and Dental University Graduate School of Medicine and Dentistry (Ph.D.)

Professional Experiences

1999-2000 Resident, Medical Hospital, Tokyo Medical and Dental University
2000 Resident, National Hospital Tokyo Disaster Medical Center
2000-2001 Resident, Medical Hospital, Tokyo Medical and Dental University
2001-2003 Clinical Fellow, Ohme Municipal General Hospital
2003-2005 Clinical Fellow, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital
2008-2009 Head Physician, Ohme Municipal General Hospital
2009-2011 Research Resident, Japan Foundation for Neuroscience and Mental Health

2011-2013 Medical Fellow, Tokyo Medical and Dental University
2013-present Project Assistant Professor, Tokyo Medical and Dental University

Societies

Japanese Society of Neurology
Japanese Society of Internal Medicine
Nucleic Acids Therapeutics Society of Japan
American Society of Gene & Cell Therapy
Oligonucleotide Therapeutics Society

HT-06-3

Therapeutic development using cell penetrating, asymmetric RNAi triggers



Department of Chemistry, Sungkyunkwan University, Korea
○Dong-ki Lee

Cell penetrating, asymmetric siRNA (cp-asiRNA) is an asymmetric RNAi trigger with simple combination of chemical modifications. cp-asiRNA enters into cells and triggers target gene silencing via RNA interference without the need of delivery vehicle. Therapeutic development against various diseases using cp-asiRNA platform will be presented.

《Curriculum Vitae》

Professor, Global Research Laboratory of RNAi Medicine, Department of Chemistry, Sungkyunkwan University, Korea

Founder and CEO, Olix Pharmaceuticals, Seoul Korea

E-MAIL dklee@skku.edu, dklee0318@gmail.com, dklee@olixpharma.com

EDUCATIONAL BACKGROUND

1994.8-1999.1: Ph. D. in Molecular Biology, Cornell University (Advisor: John T. Lis)
1989.2-1993.2: B.S., Department of Chemistry, Korea Advanced Institute of Science and Technology (KAIST)

PROFESSIONAL CAREER

2010. 02-present: Founder and CEO, Olix Pharmaceuticals
2008. 10-present: Principal Investigator, Global Research Laboratory for RNAi Medicine

(in collaboration with Prof. Chiang J. Li, Harvard Medical School)
2008.3-present: Professor, Department of Chemistry, Sungkyunkwan University (SKKU) (tenured)

2004.3-2008.2: Assistant Professor, Department of Chemistry, POSTECH

2003.5-2004.3: Post-doc. Department of Chemistry, KAIST

2001.5-2003.5: Senior Research Scientist and Group leader (Microarray and Functional Genomics), Toolgen Inc.

1999.5-2001.4: Post-doc. Center for Calcium and Learning, Pohang University of Science and Technology (POSTECH)

1999.1-1999.5: Post-doc. Section of Biochemistry, Molecular and Cell Biology, Cornell University

HONORS AND AWARDS

2012.12: Sungkyun Family Award, Education and Research

2010.8: "Outstanding Achievements in Basic Science Research" awarded by Korean Ministry of Education, Science and Technology

1994-1995: Sage graduate fellow, Cornell University

PROFESSIONAL ACTIVITIES

2012-present: Editorial Board, Molecular Therapy-Nucleic Acids

2011-present: Asian Editor, Nucleic Acid Therapeutics

2009-present: Founding Member and Vice President, Korean Nucleic Acids Society

ホットトピックス HT-06 : Neuroregeneration and nucleic acid medicine

5月19日 (木) 8:00~10:00 第14会場(神戸国際会議場5F Room 501)

公募 E

HT-06-4

Migration and maturation of new neurons in the normal and injured adult brain



Department of Developmental and Regenerative Biology,
Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences
○Kazunobu Sawamoto

Neuronal migration is an important process in brain development and homeostasis. It occurs in the adult brain, following adult neurogenesis, not only in the embryonic brain. In fact, throughout life, numerous new neurons generated by stem cells in the adult ventricular-subventricular zone (V-SVZ) take the long journey to the olfactory bulb (OB) through the rostral migratory stream (RMS). The neural stem cells in the adult V-SVZ also have the capacity to partially regenerate new neurons after various insults. After ischemic stroke in rodents, the V-SVZ-derived new neurons migrate from the V-SVZ towards the injured site along blood vessels. Neuron-astrocyte interaction mediated by the Slit-Robo signaling is important for efficient neuronal migration in both normal and pathological conditions. Our in vivo and in vitro data suggest that the laminin-integrin signaling is also important for the chain migration of new neurons along the blood vessel scaffold. Transplantation of laminin-rich porous sponge promoted the migration of new neurons towards the injured cortex, suggesting that artificial blood vessel-like scaffold may enhance regenerative property of endogenous new neurons in the brain.

《Curriculum Vitae》

2007-: Professor of Developmental and Regenerative Biology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences
2005-2007: Associate Professor, Bridgestone Laboratory of Developmental and Regenerative Neurobiology, Keio University School of Medicine
2003-2005: Assistant Professor of Physiology (Prof. Okano's lab), Keio University School of Medicine
2001-2003: Visiting Postdoc, Dept of Neurological Surgery (Prof. Alvarez-Buylla's lab), University of California San Francisco
1997-2003: Instructor of Neuroanatomy (Prof. Okano's lab), Osaka University Medical School
1996-1997: Instructor of Molecular Neurobiology (Prof. Okano's lab), Institute of Basic Medical Sciences, University of Tsukuba
1992-1996: PhD student at Dept of Molecular Neurobiology (Prof. Mikoshiba's lab), Institute of Medical Science, The University of Tokyo. PhD awarded March 1996.

HT-06-5

The role of adult neural stem cell-neurogenesis in the pathogenesis of psychiatric disorders



Department of Integrative Physiology, Shiga University of Medical Science
○Seiji Hitoshi

The adult mammalian brain contains neural stem cells (NSCs), which provide new neurons in neurogenic regions, such as the olfactory bulb and dentate gyrus (DG) of the hippocampus. Accumulating evidence has demonstrated reduced cell proliferation and neurogenesis in the DG of the adult hippocampus following psychosocial or physical stressors and a recent study suggested that the behavioral effects of chronic antidepressant treatment depend on stimulated neurogenesis in the hippocampus. Indeed, our results of postmortem brain study from patients with mood disorders suggest that the pathogenesis of the disorders may involve some abnormalities in oligodendrocyte precursor cells in the frontopolar cortex, progeny of NSCs. We have developed mouse models for major depression and demonstrated the reduction of NSCs after chronic psychiatric stress or interferon- α treatment that often causes adverse effects of depression in patients with hepatitis C. In this talk, I will present the latest data including some results of depression model of crab-eating monkeys (*Macaca fascicularis*) and discuss the role of NSC-adult neurogenesis system in the pathogenesis of mood affective disorders.

《Curriculum Vitae》

1988 Graduated from Faculty of Medicine, University of Tokyo
1993 Board Certified Member of the Japanese Society of Neurology
1997 Awarded the degree of PhD from Graduate School of Medicine, University of Tokyo
1999 Postdoctoral Fellow, Department of Anatomy and Cell Biology, University of Toronto
2001 Assistant Professor, Department of Neurology, University of Tokyo
2003 Associate Professor, National Institute for Physiological Sciences
2011- Professor, Shiga University of Medical Science
I have been interested in the role of neural stem cells in higher brain function and neurological and psychiatric diseases.

ホットトピックス HT-06 : Neuroregeneration and nucleic acid medicine

5月19日 (木) 8 : 00~10 : 00 第14会場(神戸国際会議場5F Room 501)

公募 E

HT-06-6

Unique embryonic neurogenesis in the hippocampus, an adult neurogenic region



Department of Histology and Neuroanatomy,
Tokyo Medical University
○Tatsunori Seki

In most of brain regions, neurogenesis occurs only during embryonic and early postnatal stages, and ceases at adult stage. However, the hippocampus exceptionally continues to produce dentate granule cells throughout life. In adult neurogenesis, the progenitors are astrocyte-like cells expressing GFAP and BLBP. They are distinct from embryonic neocortical progenitors that express BLBP, but not GFAP. We have found that in the embryonic hippocampus, progenitor cells of dentate granule cells are different from both the embryonic neocortical and the adult dentate progenitor cells. The embryonic dentate progenitors express GFAP, but not BLBP. The analysis using *Gfap*-GFP mice and time-lapse imaging revealed that *Gfap*-GFP+ progenitor cells first appear in the VZ of the medial pallium at the dorsal edge of the fimbria that express BMP. The first progenitors migrate to the subpial zone close to putative hippocampal fissure that accumulates Cajal-Retzius cells expressing CXCL12. During the embryonic period, they form a migratory stream from the VZ to the developing dentate gyrus, and establish the proliferative zones in subpial zone and hilus where *Gfap*-GFP+ progenitors produce granule cells. The migrating progenitors express phosphorylated-Smad 1/5/8, a marker of activation of the BMP signaling pathway, and CXCR4, a CXCL12 receptor. Further, in the VZ CXCR4 expression is found in plasma membrane of *Gfap*-GFP+ progenitors, while in other regions such as the migratory stream, subpial zone and hilus the expression is seen in an intracellular region close to Golgi apparatus, suggesting CXCL12-induced internalization of the CXCR4. Our recent several experiments suggests that the unique migration and neuronal differentiation of GFAP-expressing progenitor cells are regulated by BMP and CXCL12 that are secreted from two regions adjacent to source and destination of migrating progenitor cells, respectively.

《Curriculum Vitae》

2010-present Professor, Department of Histology and Neuroanatomy Tokyo Medical University
2008-2010 Associate Professor, Department of Developmental Neurobiology, Tohoku University Graduate School of Medicine
1993-2008 Assistant Professor, Department of Anatomy, Juntendo University School of Medicine
1995-1997 Research associate, Department of Neuroscience and Genetics, Case Western Reserve University
1987-1993 Research associate, Department of Anatomy, Juntendo University School of Medicine
1984-1987 Research associate, Department of biology, School of Education, Waseda University
1981-1984 Awarded the degree of PhD, Department of Biophysics, Graduate School of Science and Engineering, Waseda University

ホットトピックス HT-07 : 「塞栓源不明の脳塞栓症」を考える

5月19日 (木) 15 : 15~16 : 55 第2会場(神戸国際展示場1号館2F 展示室A)

公募 日

座長 :

内山真一郎(国際医療福祉大学臨床医学研究センター)

豊田一則(国立循環器病研究センター 脳血管内科)

〈ねらい〉

「塞栓源不明の脳塞栓症」は、脳梗塞全体の2割強を占める頻度の高さ、塞栓源疾患検出法の進歩、再発予防としての非ビタミンK阻害経口抗凝固薬 (NOAC) の可能性など、多くの点で注目される疾患概念である。とくに潜在性の発作性心房細動が原因である場合は抗凝固療法が有効であるため、心房細動の検出に努める必要がある。「塞栓源不明の脳塞栓症」の疾患概念、最新の塞栓源疾患診断法、本症の再発予防治療に関する世界の動向を、分かり易く解説する。

共催 : 日本不整脈心電学会

HT-07-1

塞栓源の確定した脳塞栓症をどう診療するか



九州医療センター 脳血管センター・臨床研究センター・脳血管・神経内科

○矢坂正弘, 桑城貴弘, 後藤聖司, 中村麻子, 徳永啓介, 高口 剛, 岡田 靖

塞栓源性心疾患を有する場合、急性期はヘパリンや経口抗凝固薬で、慢性期は経口抗凝固薬で抗凝固療法を行う。経口抗凝固薬の実態を以下に概説する。(1) 非弁膜症性心房細動 (NVAF) の場合、非ビタミンK拮抗経口抗凝固薬 (NOAC) もしくはワルファリンを用いる。NOACは管理が容易、ワルファリンと比較して脳梗塞予防効果は同等かそれ以上、大出血発現率は同等かそれ以下、頭蓋内出血発現率は大幅に少ないという特質を有するため、NOACを第一選択とし、重度腎障害などで投与できない場合にワルファリンを考慮する。NOAC (トロンビン阻害薬のダビガトラン, Xa阻害薬のリバーロキサパン, アビキサパン, エドキサパン) の使い分けは患者背景に応じて判断する。ワルファリンを投与する場合、PT-INRを70歳未満では2.0~3.0, 70歳以上では出血性合併症を避ける観点から1.6~2.6に調整する。(2) 奇異性脳塞栓症の場合、静脈血栓塞栓症 (VTE) の治療と予防に準じる。抗凝固薬としてXa阻害薬 (リバーロキサパン, アビキサパン, エドキサパン) のいずれか、PT-INR2.0~3.0で調整するワルファリンを選択する。出血性合併症が懸念される場合、Xa阻害薬のいずれか、PT-INR1.5~2.5に調整するワルファリンを投与する。(3) 感染性心内膜炎の場合、適切な抗生物質による治療を優先させる。(4) 他の塞栓源性心疾患の場合、PT-INR2.0~3.0でのワルファリン療法を行う。(5) 大動脈原性脳塞栓症の場合、治療方針は確立していないが、抗血小板療法やスタチンによる内皮保護、および動脈硬化リスクの管理を行う。大動脈粥腫が潰瘍や可動性構造物を伴う場合、ワルファリン療法の有効性を示唆する報告もある。(6) 他の動脈原性脳塞栓症の場合、抗血小板療法と動脈硬化リスク因子の管理が重要である。頸動脈の場合、症候性70%狭窄の場合は頸動脈内膜剥離術や頸動脈ステント留置術を考慮する。(7) 対象患者が透析中の場合、高度腎障害のためNOACは投与できず、ワルファリン療法を考慮する。透析患者の抗凝固療法は出血性合併症が多いため、安易に行うべきではないが、脳梗塞の二次予防対象者など脳梗塞のリスクが高い症例では投与を考慮する。(8) 抗凝固療法中の頭蓋内出血を避ける観点から、高血圧 (降圧目標 : 130/80mmHg未満)、高血糖、過度の飲酒、喫煙の管理を積極的に行うとともに、抗血小板薬との併用療法をできるだけ避ける。

《略歴》

昭和57年 熊本大学医学部卒業
昭和60年 国立循環器病センター 内科脳血管部門 レジデント
昭和63年 国立循環器病センター 内科脳血管部門 医師
平成5年 医学博士 (脳梗塞に関する研究)
平成6年 メルボルン大学オースチン病院神経内科 Geoffrey A. Donnan教授
平成8年 国立循環器病センター 内科脳血管部門 医師
平成12年 国立循環器病センター 内科脳血管部門 医長
平成17年 現職

所属学会

- (1) 日本内科学会 (専門医, 指導医)
- (2) 日本老年医学会 (専門医, 指導医, 代議員)
- (3) 日本脳卒中学会 (専門医, 代議員, 評議員) 「脳卒中治療ガイドライン委員」
- (4) 日本脳神経超音波学会 (理事)
- (5) 日本循環器学会 「心房細動治療 (薬物) ガイドライン委員」
- (6) 日本血栓止血学会 (代議員)
- (7) 日本栓子検出と治療学会 (理事)
- (8) 日本神経学会
- (9) Executive Committee Member of NSRG-WFN (The Neurosonology Research Group of the World Federation of Neurology)

ホットトピックス HT-07 : 「塞栓源不明の脳塞栓症」を考える

5月19日 (木) 15:15~16:55 第2会場(神戸国際展示場1号館2F 展示室A)

公募 日

HT-07-2

「塞栓源不明の脳塞栓症」とはどのような病気か



東京医科歯科大学脳神経病態学 (神経内科)

○石橋 哲

脳梗塞の病型分類は最適な治療法選択に重要であり、TOAST (Trial of ORG 10171 in Acute Stroke Treatment) 分類が広く用いられている。その主要な病型は、心原性脳塞栓症、アテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞、その他の原因の脳卒中であるが、いずれの病型にも当てはまらない「原因不明の脳卒中」に分類される場合も30-40%程度存在すると報告されている。原因不明の脳卒中の中で、脳梗塞の原因が特定できない場合には潜在性脳卒中 (cryptogenic stroke) として分類され、全脳梗塞の約25%を占める主要な病型であることから病態の検討がなされてきた。しかし、潜在性脳卒中は統一された診断基準が存在せず、再発予防戦略に関しても抗血小板薬が明確なエビデンスなしに推奨されているなど問題点があった。つまり潜在性脳卒中は、発症機序としてはむしろ塞栓性が疑われる場合が多く含まれるという報告が増えており、特に塞栓症と考えられる症例には抗凝固薬を選択することが、より有効な再発予防に繋がる可能性がある。

近年、Cryptogenic stroke/ ESUS International Working Groupにより、塞栓源不明の脳塞栓症をESUS (embolic strokes of undetermined source) として評価手段、診断基準を明確化して一括する新しい概念が提唱された。ESUSの診断基準は、以下の4項目を満たすものとされている。(1) 画像上非ラクナ梗塞である、(2) 脳梗塞の近位部の動脈が50%以上開存している、(3) 高リスクの心内塞栓源がない、(4) 他の特殊な脳卒中の原因 (片頭痛、血管攣縮、動脈炎、動脈解離など) がない。ESUSの塞栓源として、潜在性の発作性心房細動が約40%を占める主要な原因疾患であり、その他、卵円孔開存や肺動静脈瘻などの右左シャントによる奇異性塞栓症、大動脈弓粥腫、頸部動脈の非狭窄性潰瘍性病変、低リスクの心内塞栓源などが原因として考えられている。さらに、ESUSは脳梗塞の約20-25%を占める主要な原因であるのみならず、その再発率は心原性脳塞栓症と同等で、非心原性脳梗塞より高いという報告もなされ、新規経口抗凝固薬の効果を検証する国際多施設共同の大規模臨床試験が行われている。本講演では従来の疾患概念・診断基準との比較を中心に、新しい疾患概念であるESUSを明らかにする。

《略歴》

1996年 3月 群馬大学医学部卒業
1996年 4月 東京医科歯科大学医学部附属病院神経内科研修医
1997年 6月 横須賀共済病院内科ローテーション研修
1998年 4月 旭中央病院神経内科医員
2000年 4月 東京医科歯科大学医学部附属病院神経内科医員
2001年 4月 東京医科歯科大学大学院博士課程入学 (脳神経病態学)
2004年 4月 日本学術振興会特別研究員DC2採用
2005年 4月 博士課程 (脳神経病態学) 卒業、医学博士取得、日本学術振興会特別研究員PD
2006年 4月 米国国立衛生研究所 (NIH), Stroke Branch 客員研究員採用
2008年 10月 東京医科歯科大学医学部附属病院神経内科助教
2015年 3月 東京医科歯科大学医学部附属病院神経内科講師 (現職)

HT-07-3

攻めの塞栓源検索 ESUSからEmbolic Stroke of Ascertained Source (ESAS) へ



東京慈恵会医科大学 神経内科

○井口保之

原因、発症機序が不明である脳梗塞に対する「あいまいな診療の継続」は、神経内科医の日常診療における大きな課題である。なかでも、臨床的に塞栓症がきわめて疑わしいにもかかわらず塞栓源が検出できない脳梗塞、いわゆるEmbolic Stroke of Undetermined Source (ESUS)に遭遇し、診療方針の決定に難渋することは稀ではない。ESUSの塞栓源の多くは発作性心房細動であること、発作性心房細動に対する抗凝固療法開始により適切な脳梗塞2次予防戦略が確立することから、ESUSへの対策は急務である。ESUSをEmbolic Stroke of Ascertained Source (ESAS)へ導く、すなわちESUSの隠れた塞栓源を探すためには、電気生理検査 (心電図、Holter24時間心電図)、神経超音波検査 (経頭蓋超音波検査、頸部血管超音波検査、経胸壁心臓超音波検査、経食道心臓超音波検査、下肢静脈超音波検査等) さらにMR/CT/conventional angiographyを用いて、既知の脳梗塞発症高リスク塞栓源の有無を評価する。ESUS診療のターゲットとなる発作性心房細動検索の課題は、急性期脳梗塞診療期間における検出率が低い点である。脳梗塞発症後の経時的な観察が重要となる発作性心房細動検索に対し、近年比較的低侵襲な長時間モニター心電図装置が開発されている。長時間モニター心電図を用いた臨床研究の結果からは、1) 長時間モニターを実施すると発作性心房細動検出率は飛躍的に上昇し、さらに2) 発作性心房細動検出率はモニター期間に依存し上昇することが示された。長時間モニター心電図を装着すべき至適被検者、至適装着期間について、臨床研究の成果が待たれる。安静時心電図所見、心臓超音波検査所見、およびBNP等のバイオマーカーの詳細な解析は、発作性心房細動検索の一助となるであろう。脳梗塞発症リスクが低い塞栓源が、実臨床で「塞栓源」となりうる。経頭蓋超音波検査を用いたmicroembolic signals検索は、塞栓症をリアルタイムに証明できる唯一の診療機器であり、攻めの塞栓源検索への応用が期待できる。このセッションでは、ESUSの征圧を見据えた1) 既知の塞栓源検索、2) 発作性心房細動検索、さらに3) 新たな展開を迎えるmicroembolic signals検索について概説し、広く討論を展開したい。

《略歴》

1993年 東京慈恵会医科大学 卒業
1995年 東京慈恵会医科大学附属柏病院 総合内科 医員
1997年 国立循環器病センター 内科脳血管部門 任意研修生
2000年 東京慈恵会医科大学内科学講座 神経内科 助手
2003年 テキサス大学ヒューストン校 神経内科 Research fellow
2004年 川崎医科大学 内科学 (神経 (脳卒中)) 講師
2006年 川崎医科大学 脳卒中医学 講師
2008年 川崎医科大学 脳卒中医学 准教授
2012年 東京慈恵会医科大学 神経内科 教授
現在に至る。

【専門分野】

脳卒中の疫学研究、急性期脳卒中診療体制の構築、脳神経超音波検査の臨床応用

【所属学会】

成医会 (評議員)、日本内科学会、日本神経学会 (代議員)、日本脳卒中学会 (代議員)、日本神経治療学会 (評議員)、日本脳神経超音波学会 (理事)、日本栓子検出と治療学会 (理事)、日本嚥下学会 (評議員)、日本心血管脳卒中学会 (学術評議員)、日本画像学会 (評議員)

【専門医・認定医】

日本内科学会認定内科医、日本神経学会神経内科専門医、日本脳卒中学会脳卒中専門医、日本脳神経超音波学会認定超音波検査士

ホットトピックス HT-07:「塞栓源不明の脳塞栓症」を考える

5月19日 (木) 15:15~16:55 第2会場(神戸国際展示場1号館2F 展示室A)

公募 日

HT-07-4

「塞栓源不明の脳塞栓症」の再発をどう防ぐか



国際医療福祉大学 臨床医学研究センター

○内山真一郎

塞栓源不明の脳塞栓症 (ESUS) は最近提唱された新しい疾患概念であり、脳塞栓症と考えられるが通常のスクリーニング検査では塞栓源が同定できない疾患である。原因不明の脳卒中は潜因性脳卒中 (cryptogenic stroke) と呼ばれているが、虚血性の潜因性脳卒中のうち、脳塞栓症と考えられる症例がESUS (潜因性脳塞栓症) である。潜因性脳卒中という用語は診断評価の程度に依存してしまい、特定された原因には標準化された診断基準が存在せず、定義があいまいなことから臨床研究の妨げとなっていた。脳梗塞のうち、アテローム血栓性脳梗塞、心原性脳塞栓症、ラクナ梗塞、その他の特殊な原因の脳梗塞を除外した脳梗塞がESUSであり、全脳梗塞の4分の1を占める。ESUSの原因となる塞栓源としては僧帽弁疾患、大動脈弁疾患、心房細動以外の心房性不整脈や血流鬱滞、心房構造異常、左室の機能・構造異常など、これまでに70以上の心疾患が脳塞栓症の原因になりうると報告されているが、これらは原因としてまれであり、頻度の高い疾患としては潜在性の発作性心房細動、担瘤性塞栓、動脈源性塞栓、奇異性塞栓などが考えられる。AHA/ASAのガイドラインでは潜因性脳卒中を含む非心原性虚血性脳卒中患者には抗凝固療法よりも抗血小板療法が推奨されているが、これまでの介入試験によれば、潜因性脳卒中患者では抗血小板療法より抗凝固療法で再発予防効果が高い傾向がある。また、抗凝固薬としては、ワルファリンより頭蓋内出血のリスクは直接的経口抗凝固薬 (DOAC) のほうが少ないと考えられる。現在、ESUSと診断された患者においてアスピリンとDOACの有効性と安全性を比較する2つの国際共同研究による大規模な臨床試験 (RE-SPECT ESUS と NAVIGATE ESUS) が日本を含めて進行中である。脳梗塞の三大臨床病型に匹敵する患者数が存在し、再発予防対策が確立されていないESUS患者において、これらの臨床試験により抗血栓療法のエビデンスが確立されることが期待されている。最近これらの臨床試験を行う意義を支持する観察研究 (Oxford Vascular Study) が発表された。ESUSを含む潜因性脳卒中は患者数が多く、動脈硬化の危険因子が少なく、治療は大多数の患者で抗血小板療法が行われており、転帰良好とはいえず、10年間の再発率は心原性脳塞栓症に次いで高く、再発の病型も6割以上が潜因性脳卒中であり、残りの大多数は心原性脳塞栓症であった。

《略歴》

【職歴】

1974年北海道大学医学部卒業、1981~1983年米国 Mayo Clinic 研究員、2001年東京女子医科大学教授、2008年同主任教授、2009年同脳神経センター所長、2014年国際医療福祉大学臨床医学研究センター教授、山王病院・山王メディカルセンター脳血管センター長、東京女子医科大学名誉教授

【国内学会役員】

日本栓子検出と治療学会理事長、日本神経学会監事・名誉会員、日本脳卒中学会名誉会員、日本血栓止血学会理事、日本脳神経超音波学会名誉会員、日本脳ドック学会理事、日本脳血管・認知症学会理事

【海外学会役員】

世界脳卒中機構理事、アジア太平洋脳卒中機構理事、米国心臓協会 (AHA) 脳卒中評議会評議員 (FAHA)、アジア脳血管・認知症学会理事・名誉理事長

【学術雑誌編集】

「Stroke」編集委員、「Cerebrovascular Diseases」編集委員、「分子脳血管病」編集主幹

【学会会長歴】

日本栓子検出と治療学会 (2001年)、日本脳ドック学会 (2006年)、日本脳神経超音波学会 (2008年)、日本脳卒中学会 (2011年)、日本血栓止血学会 (2012年)、アジア太平洋脳卒中学会 (2012年)、国際TIA/ACVS会議 (2013年)、日本脳血管・認知症学会 (2017年予定)

ホットトピックス HT-08 : Molecular dissection of Hereditary Spastic Paraplegia

5月19日 (木) 15:15~17:15 第6会場(神戸国際展示場2号館3F 3B会議室)



Chairs :

Toshitaka Kawai (Department of Clinical Neuroscience, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School)

Hiroyuki Ishiura (Department of Neurology, The University of Tokyo)

《Objective》

Hereditary spastic paraplegia (HSP) is a group of clinically and genetically heterogeneous neurological disorders characterized by pathophysiologic hallmark of length-dependent distal axonal degeneration of the corticospinal tracts. To date, more than 54 spastic gait disease-genes have been identified. Several cellular processes are involved in its pathogenesis, such as membrane and axonal transport, endoplasmic reticulum membrane modelling and shaping, mitochondrial function, DNA repair, autophagy, and abnormalities in lipid metabolism and myelination processes. Moreover, recent evidences have been found about the impairment of endosome membrane trafficking in vesicle formation, the alteration of ganglioside biosynthesis and the dysregulation of lipid droplet size in HSP pathogenesis. Interactome networks based on bioinformatics have been postulated, which would contribute to the development of new therapeutic approaches. This symposium focuses on the clinical features and diagnostic clues for each genetic subtype of HSP, and on molecular pathogenesis.

HT-08-1

Emerging genetic and cellular insights into HSP pathogenesis



NINDS, US National Institutes of Health, USA
○Craig Blackstone

Objective: Hereditary spastic paraplegias (HSPs) are a heterogeneous group of neurological disorders with the cardinal feature of lower extremity spasticity and weakness due to a length-dependent axonopathy of corticospinal motor neurons. Historically, they have been clinically classified as either pure or complex based on the absence or presence, respectively, of associated symptoms and signs. However, they are now mainly classified by their mapped genetic loci, SPG1 to SPG75, encompassing autosomal dominant, autosomal recessive, X-linked, and maternal inheritances, with de novo mutations also described. Methods: The advent of next generation whole exome sequencing has radically improved the diagnosis and identification of new HSP genes. Well over 50 genes have now been identified, with numerous studies elucidating the molecular pathogenesis underlying HSPs and highlighting the importance of basic cellular functions, especially membrane traffic, organelle shaping and biogenesis, axon transport and lipid/cholesterol metabolism, in axon development and maintenance. Results: Cell biology and biochemical studies have shown physical interactions and common functions for the most common autosomal dominant (endoplasmic reticulum morphology) and autosomal recessive (lysosomal function) forms. Conclusions: An encouragingly small number of converging cellular pathogenic themes have been identified for the most common HSPs, and these pathways present compelling targets for future drug therapies.

《Curriculum Vitae》

Craig Blackstone is Senior Investigator in the Neurogenetics Branch, NINDS. He received BS/MS degrees in 1987 from the University of Chicago, where he received the Sigma Xi Award for Excellence in Undergraduate Research for his work with Dr. Donald F. Steiner. He was awarded a MSTP Fellowship at the Johns Hopkins University School of Medicine, completing MD/PhD degrees in 1994. His neuroscience graduate studies were in the laboratory of Dr. Richard Huganir. After a neurology residency in the Harvard-Longwood Neurology Program, Dr. Blackstone pursued clinical and basic science fellowship training at the Massachusetts General Hospital, with Dr. Morgan Sheng. In 2001, Dr. Blackstone joined the NINDS, where he oversees an active neurogenetics clinic. His laboratory research focuses on the cellular mechanisms underlying inherited neurological disorders, particularly hereditary spastic paraplegias. He has served on the Executive Council of the American Neurological Association (ANA) and is Director of the ANA's Annual Translational and Clinical Research Course in the Neurosciences. He is an elected member of the American Society for Clinical Investigation and serves on the Scientific Advisory Board of the Spastic Paraplegia Foundation, the Board of Consulting Editors for the Journal of Clinical Investigation, and the Editorial Board of Annals of Neurology.

ホットトピックス HT-08 : Molecular dissection of Hereditary Spastic Paraplegia

5月19日 (木) 15:15~17:15 第6会場(神戸国際展示場2号館3F 3B会議室)



HT-08-2

Molecular epidemiology of HSPs in Japan



¹Department of Neurology, University of Yamanashi, ²Department of Neurology, The University of Tokyo, ³Japan Spastic Paraplegia Research Consortium
○Kishin Koh¹, Hiroyuki Ishiura², Yuta Ichinose¹, Jun Mitsui², Shoji Tsuji², Yoshihisa Takiyama¹, JASPAC³

Hereditary spastic paraplegias (HSPs) comprise a group of genetically heterogeneous neurodegenerative disorders, and are characterized by the presence of lower limb spasticity and weakness. HSPs are caused by many genes and exhibit all modes of inheritance, including autosomal dominant (AD), autosomal recessive (AR), and X-linked inheritance. In addition, there is a substantial number of patients with sporadic HSP. HSP patients can only receive symptomatic treatment because the disease mechanisms have not been fully elucidated. We formed Japan Spastic Paraplegia Research Consortium (JASPAC) in 2006 to pool genome resources, to analyze causative genes, and to clarify the pathomechanisms underlying HSPs.

Gene analysis technology is developing rapidly, and many genes causing HSPs have been found. To date, SPG1 to SPG74 have been reported as causative genes or disease loci.

JASPAC has collected over 300 patients from Japan. We have been trying to diagnose them by means of Sanger sequencing, rearrangement analysis, resequencing microarrays, and whole-exome sequencing.

The mode of inheritance of the patients was deduced based on the information of family histories. We diagnosed about 55% of patients with AD-HSP, 40% of those with AR-HSP, and 20% of sporadic patients. Among the patients with AD-HSP, 83, 10 and 10 patients had SPG4, SPG31, and SPG3A, respectively, confirming that these are common AD-HSPs. In the AR-HSP patients, mutations were found in various genes including SPG11, SPG46, and ARSACS. SPG11 was the most frequent cause of sporadic patients, while other SPGs are rare.

JASPAC continues to gather clinical and genetic information on patients with HSPs in Japan. Using our resources, we are attempting to uncover the molecular epidemiologies of HSPs in Japan, to understand the pathomechanisms of HSPs through identification of novel causative genes, and to develop treatments for HSPs.

《Curriculum Vitae》

2009 University of Yamanashi Hospital, resident
2011 Department of Neurology, University of Yamanashi, resident

HT-08-3

Genetic Analysis in a Cohort of Taiwanese Patients with Hereditary Spastic Paraplegia



¹Chang Gung Medical Center at Linkou and Chang Gung University, Taiwan, ²Kaohsiung Chang Gung Memorial Hospital and Chang Gung University
○Chin-Song Lu¹, Min-Yu Lan²

Hereditary spastic paraplegias (HSPs) are a heterogeneous group of neurodegenerative disorders clinically characterized by progressive spasticity and weakness of the lower limbs. To date, more than 80 HSP loci have been mapped and at least 68 genes have been identified. Genetic diversity of HSPs could exist in Taiwanese ethnicity.

We have collected 74 familial and sporadic Taiwanese HSP patients since 2009. Genetic study was performed according to the inherited patterns and clinical characteristics. HSP subtypes are identified in 41 (55.4%) patients, including SPG4 (39.2%), SPG5 (9.5%), SPG3A (5.4%) and autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay (ARSACS) (4.1%). SPG4, with diverse SPAST mutation patterns, accounts for 85% of patients with autosomal dominant inheritance (AD-HSP). The frequency is significantly higher than those in other populations. SPG4 also accounts for 25% of apparently sporadic patients (S-HSP) with a pure phenotype. SPAST mutations which predict complete loss of the spastin AAA cassette are associated with an earlier age of onset of disease. SPG5 is the most common HSP with autosomal recessive inheritance (AR-HSP), which is associated with a *CYP7B1* founder mutation. SPG5 patients are characterized by profound dorsal column sensory deficits. SPG3A is detected in four sporadic patients with a pure phenotype and early onset, all of them related with de novo mutations in *ATL1*. The three ARSACS patients were with different mutations of SACS but with similar cerebellar atrophy. Interestingly, inherited leukodystrophies were also identified in presumed HSP patients.

We propose the algorithms of genetic study based on the inherited patterns and clinical features to facilitate mutation detection in our cohort of patients with AD-HSP and pure form S-HSP. The next generation sequencing by resequencing microarray and whole-exome sequencing may improve the detections of rare HSPs or HSP-mimic inherited myelopathy in AR-HSP and S-HSP patients.

《Curriculum Vitae》

Dr Chin-Song Lu is a Professor of Neurology in the Division of Movement Disorder, Department of Neurology at Chang Gung Medical Centre at Linkou and Chang Gung University. Dr Lu has previously served as the Chair of the Neuroscience Research Centre and now as a Consultant. He is the Chairman of Clinical Trial Protocol Review Committee at Chang Gung Memorial Hospital. Among his numerous professional activities, he is the founder of Movement Disorders Group in Taiwan Neurological Society and promoter of Taiwan Movement Disorders Society. He has served as the President of 19th Taiwan Neurological Society in 2013. At present, Dr Lu is the Committee Member of 20th Taiwan Neurological Society. He is also the Committee Member of 5th Taiwan Movement Disorder Society. He is the Member of Movement Disorder Society and American Neurology Society. Dr Lu's research interests cover many aspects of disorders of movement in neurology mainly including clinical drug trials, molecular imaging and genetic research in Parkinson's disease and other related movement disorders.

ホットトピックス HT-08 : Molecular dissection of Hereditary Spastic Paraplegia

5月19日 (木) 15:15~17:15 第6会場(神戸国際展示場2号館3F 3B会議室)



HT-08-4

Strategies for identifying causative genes of HSP



¹Department of Neurology, The University of Tokyo, ²Department of Neurology, University of Yamanashi, ³Department of Neurology, Jichi Medical University, ⁴Japan Spastic Paraplegia Research Consortium

○Hiroyuki Ishiura¹, Kishin Koh², Haruo Shimazaki³, Yuta Ichinose², Jun Mitsui¹, Yoshihisa Takiyama², Shoji Tsuji¹, Japan Spastic Paraplegia Research Consortium⁴

Hereditary spastic paraplegia (HSP) is a group of neurodegenerative disorders characterized by progressive spasticity and pyramidal weakness of the lower limbs. HSP is clinically divided into two forms, pure and complicated forms, depending on whether the neurological symptoms are basically confined to spasticity and pyramidal weakness of the lower limbs or accompanied by additional neurological signs/symptoms such as cognitive impairment or cerebellar signs.

HSP is genetically heterogeneous and 59 causative genes have been identified to date. Despite comprehensive sequencing employing exome sequencing, causative genes remain to be elucidated in 40% of families with autosomal dominant (AD) inheritance and 60% of families with autosomal recessive (AR) inheritance. Delineating these causative genes is essential to understand the pathophysiology of HSP.

Whereas collecting multiple family members and performing positional cloning or identifying *de novo* mutations in trio sequencing are still gold standards, only a limited number of family members is often available for genetic studies in the majority of the families. To complement the traditional strategy, we considered that search for variants that are commonly shared among affected singletons may be helpful in particular for HSP with AR inheritance.

We performed exome sequencing of 202 patients whose family histories were consistent with AR inheritance. Under a hypothesis that biallelic rare variants of individual genes would be enriched in patients compared with controls, we identified four families in which affected individuals shared biallelic rare variants in the same gene. Two families had homozygous nonsense mutations and two families had the same homozygous missense mutation. The four patients showed homogeneous clinical presentations; ataxia or dysarthria in addition to spastic paraplegia, further supporting the notion that the gene is likely a novel causative gene for AR-HSP.

「Curriculum Vitae」

Hiroyuki Ishiura received M.D. in 2002 and Ph.D. in 2011 from The University of Tokyo. He is now assistant professor of Department of Neurology, The University of Tokyo Hospital from 2012, where he performs molecular genetic research as well as providing medical care in neurology and genetic counseling as a board-certified member of the Japanese Society of Neurology and the Japan Society of Human Genetics. His primary research interests are molecular genetics of neurodegenerative diseases including hereditary spastic paraplegia, motor neuron disease, and spinocerebellar ataxia. In particular, he performs genetic analysis of hereditary spastic paraplegia from 2005.

HT-08-5

A Homozygous loss-of-function mutation in DNAJA3 causes HMSN type V



¹Department of Clinical Neuroscience, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School, ²Department of Clinical Research, Tokushima National Hospital, National Hospital Organization, ³Department of Neurology and Clinical Neuroscience, Yamaguchi University Graduate School of Medicine, ⁴Department of Degenerative Neurological Diseases, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry, ⁵Laboratorio di Neurogenetica, CERCIRCCS Santa Lucia, Rome, Italy, ⁶Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università di Roma Tor Vergata, Rome, Italy, ⁷Department of Neurology and Geriatrics, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences

○Toshitaka Kawai¹, Ryosuke Miyamoto¹, Kuroda Yukiko², Masatoshi Omoto³, Morio Ueyama⁴, Nagahisa Murakami¹, Takahiro Furukawa¹, Ryosuke Oki¹, Yusuke Osaki¹, Banzrai Chimegkham¹, Hiroyuki Nodera¹, Orlacchio Antonio^{5,6}, Akihiro Hashiguchi⁷, Yujiro Higuchi⁷, Hiroshi Takashima⁷, Takashi Kanda³, Yuishin Izumi¹, Yoshitaka Nagai⁴, Takao Mitsui², Ryuji Kaji¹

Background: HSP constitutes a heterogeneous group of neurodegenerative disease characterized by the axonal degeneration of the longest descending tracts. Clinically, HSP can overlap with other motor neuron diseases such as CMT disease and ALS. To date, genetic defect remains to be elucidated in approximately 20% case of HSP and 50% case of sporadic spastic paraplegia. Further identification of genetic defects in HSP would justify therapeutic strategies.

Methods: We performed a clinicogenetical study in a Japanese family, in which two sibships are affected with HMSN type V. Expression level of DNAJA3 was evaluated using quantitative PCR in Rat neuronal tissues. Biological effect of homozygous variant, p.Y95H in DNAJA3 gene, was evaluated by cell viability study in cultured cells. Suppression of endogenous *Drosophila* DNAJA3 using RNAi was also performed to evaluate its effects on motoneurons terminal synapses and locomotive behaviour.

Results: Electrophysiological investigation revealed axonal degeneration in peripheral sensory and motor neurons. Electron microscopic examination demonstrated abnormal mitochondrial morphology in the biopsied sural nerve. Genetic analyses demonstrated a novel homozygous variant, p.Y95H, in DNAJA3 gene. The variant was not found in control chromosomes, and is predicted to be damaging/deleterious or disease causing. Higher level of DNAJA3 was also present in the nervous system, especially anterior horn, and lower level in hippocampus. Decreased viability in the cells expressing mutant DNAJA3 was demonstrated under the conditioning of rotenone-induced oxidative stress. Reduced expression of DNAJA3 showed reduced locomotor activity in *Drosophila melanogaster*.

Conclusions: A novel homozygous missense mutation in DNAJA3 was identified in single family with HMSN type V. The mutation would result in impairment of mitochondrial biogenesis leading to disruption of axonal maintenance.

「Curriculum Vitae」

Current Position: Assistant Professor, Department of Clinical Neuroscience, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School, JAPAN

Education:

1991 Graduated from Hiroshima University School of Medicine (M.D.)

Residency in Internal Medicine at Toranomon Hospital

1993-1997 PhD course in Medical Science (1997, PhD degree)

1998-2005 Post-doctoral fellowship researcher in Centre for Research in Neurodegenerative Diseases at the University of Toronto

Positions:

2005-2011 Clinical fellow at the Hospital of the Hyogo Brain and Heart Centre

2011- Current Position

Bioketch

Dr. Kawai is Assistant Professor at Department of Clinical Neuroscience, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School.

Dr. Kawai has been acting enthusiastic to reveal the molecular mechanism of inherited neurodegenerative diseases.

ホットトピックス HT-09 : Combining imaging and therapy: Neuroimaging-based companion diagnostics and theranostics

5月19日 (木) 15 : 15~16 : 55 第15会場(神戸国際会議場5F Room 502)



Chairs :

Makoto Higuchi (Molecular Imaging Center, National Institute Radiological Sciences)

Makoto Yoneda (Faculty of Nursing and Social Welfare Sciences, Fukui Prefectural University)

HT-09-1

In vivo monitoring of AADC gene delivery by PET



¹Division of Neurology, Jichi Medical University,

²Center for Gene & Cell Therapy, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo

○Shin-ichi Muramatsu^{1,2}

《Objective》

Recent advances in molecular imaging techniques have offered in-vivo visualization of key elements mechanistically implicated in diverse neurodegenerative disorders. Imaging-based biomarkers for these elements, as exemplified by quantitative indices acquired from amyloid and tau PET data, serve for the diagnosis of neurological conditions on a biological and/or neuropathological basis, and enable the selection of subjects possessing therapeutic target molecules at a level optimal for initiation of the treatment. Imaging tools also provide therapeutic outcome measures and essential information on the safe and effective dosage of a drug or bioactive product. This symposium is focused on the current development and application of neuroimaging technologies coupled with emerging therapeutics as 'companion diagnostics' and 'theranostics' for dementias and movement disorders, covering cell replacement, gene transfer, immunotherapies and modulations of neurotransmissions.

Positron emission tomography (PET) is a valuable method for imaging altered dopaminergic function in the brain. The level and duration of transgene expression can be directly monitored *in vivo* using specific positron-labeled ligands that are substrates for transgene product. The non-catecholic tracer, 6-[¹⁸F]-*m*-tyrosine (FMT), is a good substrate for aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC). In contrast to the 6-[¹⁸F]-fluoro-L-dopa (FDOPA), which is the most common tracer used to visualize and assess the integrity of dopaminergic presynaptic systems, FMT is not metabolized by catechol-*O*-methyl-transferase and has about twice the sensitivity of FDOPA. In advanced Parkinson's disease, a severe loss of the nerve terminals is associated with an 80-95% depletion of AADC activity. A more profound reduction of the FMT uptake was observed in the putamen contralateral to the side of more severe limb motor symptoms and in the dorsolateral portion of the putamen. Bradykinesia, rigidity, and axial symptoms correlated with the mean striatal FMT uptake. In the six patients who received adeno-associated virus vector-mediated gene delivery of AADC into the putamen, the FMT activity increased postoperatively. The mean increase in the FMT uptake from baseline in the putamen at 6 months was 56%. Three patients who underwent PET scans at 5 years after surgery showed a persistently increased FMT uptake. AADC deficiency is a rare metabolic disease with severe movement disorders including oculogyric crisis, dystonia, and impaired voluntary movement. Before gene therapy, FMT uptake in the striatum was profoundly reduced. One month after gene therapy, a remarkable increase in FMT uptake was observed in the broad areas of the putamen in two patients with AADC deficiency. Thus, PET with FMT is useful for the assessment of AADC gene therapy.

《Curriculum Vitae》

1983 - 1985 Resident in Internal Medicine, Gunma University
1985 - 1991 Clinical Fellow in Neurology, Jichi Medical School
1992 - 1994 Director of Okuwa Clinic, Gunma
1995 - 1997 Visiting Associate, Hematology Branch, NIH, U.S.A.
1997 - 2004 Assistant Professor, Division of Neurology, Jichi Medical School
2008 - Professor, Division of Oriental Medicine, Jichi Medical University
2008 - Professor, Division of Neurology, Jichi Medical University
2013 - Professor, Division of Genetic Therapeutics, Jichi Medical University
2014 - Project Professor, Center for Gene & Cell Therapy, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo

Education:

1983 M.D., Jichi Medical School
1991 Ph.D., Graduate School of Medical Science, Jichi Medical School

Award:

2001 Award for excellent research, The Japan Society of Gene Therapy
2009 Top abstract, The American Society of Gene & Cell Therapy
2011 Takara Bio Award

ホットトピックス HT-09 : Combining imaging and therapy: Neuroimaging-based companion diagnostics and theranostics

5月19日 (木) 15:15~16:55 第15会場(神戸国際会議場5F Room 502)



HT-09-2

The Role of Amyloid and Tau Imaging in Clinical Trials in Alzheimer's Disease



Vice President, Avid Radiopharmaceuticals, Inc.,
USA

○Michael D. Devous

Alzheimer's disease (AD) is characterized by A β plaques and tau neurofibrillary tangles (NFTs). PET tracers of A β and NFT pathology could provide useful *in vivo* data on the underlying pathology of AD, for subject enrichment in clinical trials to identify those at high risk of future cognitive decline, and for monitoring potential therapeutic impact.

A β imaging allows examination of neuritic plaque pathology over time and thus is used in current anti-A β therapeutic trials, both as an outcome measure and for the selection of participants. Results from longitudinal A β imaging studies have shown that A β deposition is a slow and protracted process that precedes the onset of dementia by 15-20 years. These results suggest that anti-A β therapy could be administered at the presymptomatic stages of the disease.

The role of tau in AD also inspires development of specific therapeutic strategies. While A β deposition progresses slowly, reports on tau imaging in A β positive MCI or AD subjects show significant increases over relatively short time periods, consistent with the progression of AD. Further, NFT density and distribution increases with cognitive impairment. Thus, PET tau imaging may be a biomarker for disease severity and useful in selecting patients for therapy and monitoring disease progression in clinical trials. Change in NFT SUVR over time correlates with both age and baseline SUVR, indicating that these factors are related to the aggressiveness and underlying stage of the disease. Also, regional SUVR values correlate with impairment in cognitive tests in a domain-specific distribution, suggesting a role for tau in subject-specific cognitive impairments. Such findings support the idea that PET NFT imaging may reflect underlying neurodegeneration in AD and be useful in the detection and monitoring of NFT pathology over time.

This presentation will review our current understanding of amyloid and tau imaging in AD and their role in clinical trials.

《Curriculum Vitae》

Dr. Devous joined Avid Radiopharmaceuticals in September 2013 after more than 30 years as a Professor of Radiology, Neurology, Radiological Sciences and Bioengineering at the University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas. He was Principal or Co-Investigator on numerous NIH grants and industry collaborations. He was Director of Neuroimaging for the Alzheimer's Disease Center and Co-PI of the North Texas Traumatic Brain Injury Model System. He remains an Adjunct Professor of Neurology at UT Southwestern and of Behavioral and Brain Sciences at the University of Texas at Dallas. He has authored more than 150 peer-reviewed articles, 300 abstracts, and 30 books or book chapters and served as an editorial board member or consultant on more than a dozen journals. Dr. Devous is past president of the Society of Nuclear Medicine, the Education and Research Foundation, and the Brain Imaging Council. He is also a former chair of the Medical Imaging Drugs Advisory Committee for the Food and Drug Administration.

His research focuses on advancing our understanding of the pathobiology of neurologic and psychiatric disorders, as well as understanding normal brain function, through cutting-edge molecular, functional and structural neuroimaging techniques.

HT-09-3

Imaging and treatment targeting adenosine receptors in Parkinson's disease



¹Department of Neuro-pathophysiological imaging, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School, ²Research Team for Neuroimaging, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology

○Masahiro Mishina^{1,2}

Nuclear medicine imaging, such as PET and SPECT, is the only procedure that allows imaging and quantifying of adenosine receptors in living human brain now (1). We developed PET ligands to map the adenosine receptors, and successfully visualized the adenosine A₁ receptors (A₁Rs) with 8-dicyclopropylmethyl-1-¹¹C-methyl-3-propylxanthine (¹¹C-MPDX) (2), and A_{2A} receptors (A_{2A}Rs) with [7-methyl-¹¹C]-(E)-8-(3,4,5-trimethoxystyryl)-1,3,7-trimethylxanthine (¹¹C-TMSX) (3, 4). In the patients with Parkinson's disease (PD), the putamen density of A_{2A}Rs was increased in the patients with dyskinesia (5). In drawing attention to the asymmetrical symptoms in de-novo patients with PD, A_{2A}Rs were asymmetrically down-regulated in the putamen. We also found that the density of A_{2A}Rs was increased in the putamen after antiparkinsonian therapy in the de-novo patients. However, our study with ¹¹C-MPDX PET suggested that A₁Rs are monotonous in the putamen of early PD. A₁Rs interact negatively with dopamine D₁ receptors in direct pathway neurons, while A_{2A}Rs negatively interact with dopamine D₂ receptors in indirect pathway neurons. Some studies indicated that 80% loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra was needed to develop symptoms of PD, because many compensation systems are working against the decrease of dopamine. One of these is the A_{2A}R.

References

- 1) Mishina M, et al. (2014), *Int Rev Neurobiol* 119: 51-69.
- 2) Fukumitsu N, et al. (2005), *J Nucl Med* 46: 32-37.
- 3) Ishiwata K, et al. (2000), *J Nucl Med* 41: 345-354.
- 4) Mishina M, et al. (2007), *Synapse* 61: 778-784.
- 5) Mishina M, et al. (2011), *PLoS One* 6: e17338.

《Curriculum Vitae》

1990-1999 Research Student and medical doctor at the Second Department of Internal Medicine, Nippon Medical School.
1993-present Visiting Associate at Positron Medical Center, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology.
1999-2008 Assistant Professor at Neurological Institute, Nippon Medical School Chiba Hokusoh Hospital.
2007-present Visiting Senior Assistant Professor at the Center for Integrated Human Brain Science, Niigata University Brain Research Institute.
2008-2013 Senior Assistant Professor at the Department of Neurology, Nephrology and Rheumatology, Nippon Medical School.
2013-2014 Associate Professor at the Department of Neurological Science, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School.
2014-present Endowed Chair at the Department of Neuro-pathophysiological imaging, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School.
2015-present Director at the Department of Neurology, Nippon Medical School Musashi Kisugi Hospital.

ホットトピックス HT-09 : Combining imaging and therapy: Neuroimaging-based companion diagnostics and theranostics

5月19日 (木) 15 : 15~16 : 55 第15会場(神戸国際会議場5F Room 502)

E

HT-09-4

In vivo Imaging for Monitoring Differentiation and Manipulating Function of iPS Cells



National Institute of Radiological Sciences

○Bin Ji

Induced pluripotent stem cells (iPSCs) provide a promising resource for cell replacement therapy in neurological diseases. In the present study, we have applied a designer receptor exclusively activated by a designer drug (DREADD) derived from human M4 muscarinic acetylcholine receptor (hM4D) and its exclusive agonistic ligand, clozapine-N-oxide (CNO), to *in-vivo* visualization of neuronal differentiation and functional manipulation of iPSC-derived grafts implanted into the brain. We successfully captured expression of hM4D driven by neuron-specific Thy-1 promoter in newly-developed hM4D transgenic (hM4D Tg) mice using positron emission tomography (PET) imaging with ^{11}C -labeled CNO (^{11}C -CNO). We also established a line of iPSCs from a hM4D Tg mouse (hM4D-iPSC), and visualized time course of neuronal differentiation of grafts generated from these iPSCs in the living wild-type mouse brain by longitudinal PET imaging of hM4D with ^{11}C -CNO. Quantitative assessment for cerebral blood flow using arterial spin labeling (ASL) MRI indicated suppression of neuronal activity by pharmacological dose of CNO in hM4D Tg but not wild-type mice, in consistency with attenuation of locomotion behaviors. Furthermore, we found CNO-induced reduction of cerebral blood flow in areas associated with implantation of hM4D-iPSC-derived grafts by ASL-MRI in recipient mice. Our results support the utility of hM4D in combination with PET and ASL-MRI for *in-vivo* longitudinal monitoring of neuronal differentiation and functional manipulation of iPSC-derived implants in the brain. Since this multimodal imaging technology is potentially applicable to human, it would accelerate translational research and development of cell replacement therapy towards clinical trials.

《Curriculum Vitae》

EDUCATION:

- PhD in Pharmaceutical Sciences (April 2000-March 2003, Chiba University, Japan)
- Master in Pharmaceutical Sciences (April 1998-March 2000, Chiba University, Japan)
- Bachelor in Pharmaceutical Sciences (September 1989-June 1993, Fudan University, China)

ACADEMIC APPOINTMENTS:

2003-04 Postal Doctor, National Institute of Radiological Sciences
2004-05 Fellow, National Institute of Radiological Sciences
2005-Present Senior Researcher, Molecular Imaging Center National Institute of Radiological Sciences

MAJOR RESEARCH INTERESTS:

1. Neuroimaging
2. Neuropathology

BIOGRAPHY:

Bin Ji is a scientific researcher with research field of nuclear medicine and neuroscience. He is trying to find those molecules with potential to become biomarkers and drug-targets for clinical diagnosis and medical treatment for neuropsychiatric and neurodegenerative diseases, such as Alzheimer's disease (AD), and development of radioligands and drugs for those targets.

ホットトピックス HT-10：免疫性神経疾患における自己抗体：知っておくべき治せる病態

5月20日（金） 8：00～10：00 第3会場（神戸国際展示場1号館2F 展示室B）



座長：

飯塚高浩（北里大学医学部 神経内科学）

中根俊成（熊本大学医学部附属病院 神経内科（分子神経治療学寄附講座））

〈ねらい〉

過去10年、自己免疫性神経疾患における診断技術の進歩はめざましい。2007年に報告された抗NMDA受容体抗体を皮切りに、新規の神経細胞表面抗原やシナプス蛋白に対する抗体が次々と同定され、これまで原因不明とされてきた脳症や脳症、てんかんや精神疾患の一部の病態が解明されてきている。自己抗体は中枢神経系のみならず、自律神経系や神経筋接合部なども含め、新規の抗体が同定されている。一方、表現型の多様性も指摘されており、抗体と神経症状は必ずしも一対一の対応ではない。また、細胞内シナプス蛋白であるGADを認識している抗GAD抗体のpathogenicityについては未だに結論は出ていない。本企画では、抗体毎に抗体に関連した臨床スペクトラムと病態をレビューし、臨床診断に役立つ最新知識を受講者に提供したい。

共催：日本神経免疫学会

HT-10-1

免疫性神経疾患と自己抗体：この10年で何が明らかにされたか



岐阜大学大学院医学系研究科 神経内科・老年学分野

○犬塚 貴

さまざまな神経疾患において、血液・髄液中に抗神経抗体が発見され、その抗体のバイオマーカーとしての価値、病原性の有無や機序が検討されてきた。報告される抗体は、ある疾患や症候への特異性が強調されるが、時を経ると多様な表現型が追加されて来るのが一般的である。病原性については対応神経組織の病理学的変化、動物や病態モデルでの受動免疫の成立まで示せる場合はごく限られている。しかし、ここ10年、抗神経抗体の検出技術はめざましく、チャネルや受容体などの細胞表面分子を標的とする新規の抗体が次々と報告されてきた。細胞内抗原と異なり、抗体のアクセスが容易あり病原性の可能性も高い。またシナプス内の抗原もシナプス顆粒の放出開口時やピノサイトーシスを介して抗体が比較的良くアクセスできると考えられている。これまで原因不明とされてきた脳炎や脳症、てんかんや精神疾患の一部の症例に、NMDA受容体、VGKC複合体、GABA_B受容体などに対する抗体を有するものが発見されており、その病態が解明されてきた。自己抗体には辺縁系や大脳を標的とする上記の抗体の他、シナプス内のGADに対する抗体陽性患者が知られてきており、辺縁系・大脳に加えて小脳や脊髄を標的とし、小脳失調症やステッフパーソン症候群を呈する場合がある。重症筋無力症においては21世紀に入り、従来から知られているアセチルコリン受容体抗体に加えて抗MuSK抗体が発見され、更に2011年に抗Lrp4抗体も発見された。抗神経節性アセチルコリン受容体抗体陽性例には、自己免疫性自律神経障害が起りやすいことが知られている。このように中枢神経系だけではなく、自律神経節や神経筋接合部などに対しても新規の抗体が同定されている。但し、抗体と神経症状は必ずしも一対一で対応するわけではない。臨床表現型の多様性の問題、抗体を生成分泌する細胞群の成り立ち、中枢神経内へのリンパ球・抗体移行の機序、抗体の神経組織への傷害機序など、多くは未解決である。神経細胞表面やシナプスの抗原を認識する自己抗体陽性疾患では、傍腫瘍性のこともあれば、腫瘍とは無関係に発症することも多い。治療に関しては、免疫療法もしくは腫瘍合併例では腫瘍に対する治療が必要である。これらの治療が適切になされることにより、良好な経過を示し、完全回復もまれではない。早期の診断と適切な免疫療法が重要であり、本邦での免疫療法の早急な保険適応が期待される。

〈略歴〉

岐阜大学大学院医学系研究科 神経内科・老年学分野 教授
 1976年3月 新潟大学医学部卒業
 1978年6月 新潟大学脳研究所神経内科入局
 1981年5月-1984年6月アメリカ合衆国NIH客員研究員
 1994年4月 新潟大学医学部附属病院講師（神経内科）
 1999年1月 岐阜大学医学部教授（高齢医学）
 組織改編により
 2004年4月 岐阜大学大学院医学系研究科教授（神経内科・老年学分野）
 現在に至る
 （2008.4-2012.3 同上 医学系研究科長・医学部長）
 主な所属学会
 ・日本老年医学会（理事，専門医，指導医）
 ・日本神経学会（代議員，専門医，指導医）
 ・日本内科学会（評議員，指導医）
 ・日本神経免疫学会（理事）
 ・日本認知症学会（専門医）
 ・日本難病医療ネットワーク学会（理事）

ホットトピックス HT-10 : 免疫性神経疾患における自己抗体 : 知っておくべき治せる病態

5月20日 (金) 8:00~10:00 第3会場(神戸国際展示場1号館2F 展示室B)



HT-10-2

抗NMDA受容体抗体関連症候群

北里大学医学部神経内科学

○飯塚高浩



抗NMDA受容体(NMDAR)脳炎は、NR1 subunit 上の細胞外立体的エピトープを認識するIgG抗体によって生じる疾患である。本疾患は卵巣奇形腫を有する若年女性に好発するが、性別や腫瘍の有無に関係なくあらゆる年齢層で発症し得る。統合失調症、てんかん、CJD、seronegative NMO、HSV脳炎でも本抗体が血清から検出され、臨床スペクトラムの多様性が指摘されているが、偽陽性、偽陰性も含め、抗体結果を慎重に判断する必要がある。本疾患は治療反応性の疾患とされているが、約半数は第一選択免疫療法が無効であり、死亡率は約7%、発症24ヵ月後も約20%に高度の後遺症を認めている。難治例では第二選択免疫療法(cyclophosphamide と rituximab)の早期開始が推奨されているが、本邦では未承認のため、十分な免疫治療が行えないのが現状である。

本講演では、抗NMDA受容体抗体に関連した臨床スペクトラムと病態をレビューし、臨床診断に役立つ最新知識を提供したい。

《略歴》

1987年：北里大学医学部卒業。
1994年：University of Texas, Southwestern Medical Center at Dallas へ2年間留学。
1998年から北里大学医学部神経内科学講師に就任。
2013年11月から診療准教授に就任。
2015年7月から准教授に就任し、現在に至る。
主な研究テーマ：自己免疫性脳炎、MELASおよび片麻痺性片頭痛の病態
現在は、自己免疫性脳炎を中心に臨床研究をしています。

HT-10-3

抗GAD抗体関連症候群

東京医科大学八王子医療センター 神経内科

○南里和紀



GAD (glutamic acid decarboxylase) は、興奮性伝達物質であるグルタミン酸から抑制性伝達物質のGABAを合成する酵素である。抗GAD抗体は、1型糖尿病や多腺性自己免疫症候群のみならず、stiff-person症候群 (SPS) や小脳失調症などの神経疾患でも認められ、また、てんかん、辺縁系脳炎、認知機能障害との関連についても報告されている。

1. SPS

持続性の全身性筋硬直と発作性有痛性筋痙攣を主症状とする症候群である。本症候群の約60%にGADに対する自己抗体が存在することが示された。抗GAD抗体は高力価であり、GABA作能性抑制ニューロンが障害され、α運動ニューロンの興奮性が高まり筋硬直や筋痙攣が生じると考えられている。

通常は慢性進行性である。病初期は、体幹や四肢の近位筋に局所の筋痙攣が発作性に出現し、数週から数ヵ月で全身性の筋硬直や痙攣をきたすようになる。治療としては、diazepam, baclofenなど、また、免疫療法としてはステロイド、免疫グロブリン療法などが行われる。

2. 抗GAD抗体関連小脳失調症

女性に多く、中高年発症、抗甲状腺抗体陽性例が多い、1型糖尿病を併発することが多い、また抗GAD抗体は2000 U/mL以上の高力価例が大多数を占めるが、低力価例の報告もある。

現段階では、抗GAD抗体のみで小脳失調症をおこすという明白な証拠はなく、抗GAD抗体以外の自己抗体や細胞性免疫の関与も推測されている。小脳失調症の末梢血リンパ球T細胞はIFN-γを高濃度に産生したが、SPSでは産生がなかったことから、炎症反応が小脳萎縮と関連している可能性がある。

抗GAD抗体陽性の多腺性自己免疫症候群に小脳失調を来した報告が7報告あり、うち2例は抗GAD抗体は低力価であった。

3. てんかん、辺縁系脳炎

自己免疫性てんかんの15%が抗GAD抗体陽性であったと報告されている。また、抗GAD抗体が18 U/mLとわずかな陽性例、抗GAD抗体関連脳炎17例中12例が抗GAD抗体100U/mL以下であったなど、低力価例も散見される。

4. 認知障害

抗GAD抗体陽性(平均30 U/mL)の糖尿病患者は陰性の2型糖尿病患者に比べ認知機能が低下しているとの報告がなされた。抗GAD抗体は認知機能障害に関連している可能性がある。

小脳失調、治療抵抗性てんかん、辺縁系脳炎などの神経疾患患者では、抗GAD抗体は高力価だけでなく低力価であっても治療可能な自己免疫性神経疾患である可能性がありunderdiagnosisせず、免疫治療を考慮することが望まれる。

《略歴》

昭和60年 東京医科大学卒業
平成8年 フランス国立科学研究センター脳血管研究所に留学
平成14年 東京医科大学八王子医療センター 神経内科科長
平成19年 東京医科大学第三内科 准教授
平成23年 東京医科大学第三内科 教授
平成25年 東京医科大学神経内科 教授
東京薬科大学薬学部 客員教授
日本神経学会 代議員
日本神経免疫学会 評議員
日本脳卒中学会 評議員
日本神経治療学会 評議員

ホットトピックス HT-10：免疫性神経疾患における自己抗体：知っておくべき治せる病態

5月20日（金） 8：00～10：00 第3会場（神戸国際展示場1号館2F 展示室B）



HT-10-4

抗VGKC複合体抗体関連症候群

鹿児島大学病院 神経内科

○渡邊 修



電位依存性カリウムチャネル（voltage-gated potassium channel: VGKC）に対する自己抗体は、Isaacs 症候群の病態マーカーと考えられていたが、末梢神経系のみならず、自律神経系や中枢神経系をも含む多彩な神経症状を呈するMorvan症候群や、亜急性の辺縁系脳炎、さらには難治性てんかん患者の一部の病態に関連する。この自己抗体は、VGKCのみならず、VGKCと複合体を形成する種々の分子に対する抗体であることが明らかになった。代表的な分子は、leucine rich glioma inactivated protein (LGI) -1とcontactin associated protein (Caspr) -2である。

Isaacs症候群は、持続性の四肢・軀幹の筋けいれん、ミオキミア、ニューロミオトニアを主徴とする。この症候は、末梢運動神経の過剰興奮性によるものであり、血液神経関門が脆弱な神経終末や神経根が責任病変部位である。自己抗体により、VGKCの機能異常が起り、末梢神経の過剰興奮が惹起される。筋硬直を呈するstiff-person症候群とは、筋電図検査で明確に区別が出来る。本症候群は平成27年7月1日に難病指定された。

Morvan症候群は、神経系3系にわたる特徴的な症状を呈する症候群である。ミオキミア、疼痛（末梢神経系異常）、発汗過多・高体温（自律神経障害）、および不眠・幻覚など（中枢神経症状）を呈する。

抗VGKC複合体抗体を伴った辺縁系脳炎（VGKC-LE）の臨床的特徴は、亜急性の経過で進行する近時記憶障害や見当識障害を呈し、極期にてんかんを合併し、時に側頭葉内側にMRIの信号異常を認める。またSIADHによる低ナトリウム血症を合併する。ステロイドや血漿交換、および免疫グロブリン大量療法などの免疫療法に反応する。同側の顔面と上肢に限局するジストニア様のけいれん発作が特徴的であり、faciobrachial dystonic seizures (FBDS)と呼ばれる。Isaacs症候群で認められる筋けいれんなどの末梢神経の過剰興奮症状を認めない。抗LGI-1抗体陽性率の方が、圧倒的に高く、抗LGI-1抗体脳炎と呼ぶべきであるという意見もある。抗LGI-1抗体が、LGI-1とADAM22の結合を阻害することで、結果的に後シナプス膜上のAMPA型グルタミン酸受容体の数を減少させ、長期可塑性の低下をもたらす、記憶障害を引き起こす病態メカニズムが明らかになった。

《略歴》

平成 2年3月 鹿児島大学医学部医学科卒業
平成 4年7月1日 大分県立病院神経内科
平成12年7月1日 Oxford University 分子医学研究所 客員研究員
平成21年3月1日 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 神経病学助教
平成22年9月1日 鹿児島大学医学部・歯学部附属病院 神経内科講師
日本神経学会専門医 同指導医
日本内科学会総合内科専門医 同指導医
日本臨床神経生理学会 筋電図分野認定医 脳波分野認定医
日本神経学会代議員
日本神経治療学会評議員

HT-10-5

LRP4抗体関連症候群

¹長崎川棚医療センター臨床研究部、²長崎川棚医療センター神経内科

○樋口 理¹、松尾秀徳²



LRP4は神経筋接合部（NMJ）の形成に必須の膜貫通型タンパク質である。LRP4はMuSKとともに運動神経終末から分泌される神経型アグリンの受容体として機能し、NMJの後シナプス構造の形成と維持に必須であることが遺伝子改変マウスの解析から既に明らかにされている。また、先天性筋無力症候群の一部においてLRP4遺伝子の変異が同定されていることや、重症筋無力症（MG）でLRP4に対する自己抗体が検出されることから、LRP4がヒトのNMJにおける神経筋伝達機構においても重要な役割を担っていることが推測される。一方で、LRP4は骨格筋以外にも骨、腎臓、肺、さらには脳神経系といった組織・器官に広範に発現しており、事実、LRP4の機能異常が様々な疾患の原因になりうるものが既に報告されている。

LRP4抗体は発見当初MG特異的な自己抗体であると目されていたが、2014年に筋萎縮性側索硬化症（ALS）の患者血清中にも潜在することが報告された。多発性硬化症や視神経脊髄炎（NMO）の一部でもLRP4抗体が検出されるとの報告もあり、近年、当該抗体の疾患特異性やその病態的意義を疑問視する声が増えている。最近、我々はMGで検出されるLRP4抗体のエピトープ特性を解析する過程で、少なくとも2種類の抗原特異性を示す抗体が存在することを突き止めた。1つは正規の細胞内トラフィッキングを経て細胞膜まで標的化されたLRP4の細胞外領域を認識する抗体であり、もう一方は、小胞体内でフォールディング異常を来したLRP4の細胞外領域を認識する抗体である。本講演においては、それら2種類のLRP4抗体に関する最新の解析結果を交えながら、LRP4抗体の臨床的・病態的意義についてその再考も含めて議論したい。

《略歴》

1998年 3月27日 九州大学大学院理学研究科 修了（理学博士号取得）
1998年 4月1日～ 東京大学 分子細胞生物学研究所・ポスドク
2003年 2月1日～ 東京医科歯科大学 難治疾患研究所・准教授
2008年10月1日～ 東京大学 医科学研究所・准教授
2011年 4月1日～ 長崎川棚医療センター臨床研究部・室長

ホットトピックス HT-10 : 免疫性神経疾患における自己抗体 : 知っておくべき治せる病態

5月20日 (金) 8:00~10:00 第3会場(神戸国際展示場1号館2F 展示室B)



HT-10-6

抗ニコチン作動性アセチルコリン受容体抗体症候群



¹熊本大学病院 神経内科 (分子神経治療学寄附講座),

²長崎川棚医療センター 臨床研究部, ³長崎川棚医療センター 神経内科, ⁴熊本大学大学院生命科学研究部 神経内科学

○中根俊成¹, 樋口 理², 松尾秀徳³, 安東由喜雄⁴

自律神経節に存在するニコチン作動性アセチルコリン受容体に対する自己抗体, 抗ganglionic AChR (gAChR) 抗体はAAGの約半分の症例で検出され, その病原性についてもすでに検証されている。われわれは本抗体が日本で測定できる態勢整備を行ってきた。それによってこの抗体がAAGとさらにはほかにもどのような(神経)疾患で陽性となるかを測定・解析し, システマティックな研究が可能となった。自律神経障害を主とするAAGとAASN, AASMNなどのニューロパチーが同じ疾患スペクトラム上にあるものなのか, その異同については検討されてきているが, 今後の研究は抗gAChR抗体の病態への関与を軸に展開されていくと考えられる。

臨床ではAAGやAASNでは中枢神経系の症状や内分泌障害を呈することが経験されている。アセチルコリン受容体のサブユニットは多種多様であり, 神経系における局在についても中枢神経系から神経根に至るまで様々なパターンが知られており, 多種に及ぶサブユニットの種類と局在のパターンが臨床的多様性につながる可能性について解析を進めているところである。

二次性免疫介在性自律神経障害では傍腫瘍症候群における自律神経障害においても抗gAChR抗体の陽性症例が報告されており, 前述の他の抗体とともに神経障害機序における役割が注目されている。本病態については自験例を合わせて考察する。また膠原病など他の自己免疫疾患では自律神経症状・障害の存在がこれまでも報告されてきているが, その原因は不明とされてきた。われわれは各種膠原病における抗gAChR抗体陽性頻度, 自律神経障害との関連についても検討している。抗gAChR抗体陽性AAGは抗体陰性AAGに比べて自己免疫・炎症疾患の合併を有意に高頻度に認めていることから両者のリンクが起り得ることを推察している。

自律神経疾患における免疫異常の介在に関する研究は各種の自己抗体の発見, 測定系の樹立もあって活況を呈しつつある。米国Mayo clinicからは"Autoimmune Dysautonomia Evaluation Testing Algorithm"も示されており, 臨床における活用と研究の進捗からその「体系化」が期待される領域と言える。

《略歴》

経歴:

平成6年3月 香川大学医学部医学科卒業
平成6年4月 長崎大学医学部附属病院 第一内科 (研修医)
平成8年4月 長崎大学大学院医学研究科 内科系専攻
平成12年4月 国立療養所川棚病院 神経内科 (医師)
平成13年7月 米国メイヨー・クリニック 神経内科・免疫学 フェロー
平成16年8月 徳島大学病院 神経内科 (医員)
平成18年4月 徳島大学病院 神経内科 (助手)
平成20年4月 国立病院機構長崎神経医療センター 神経内科 (医長)
平成21年11月 国立病院機構長崎川棚医療センター・西九州脳神経センター 臨床研究部 (部長)
平成27年4月 熊本大学大学院生命科学研究部 脳神経科学講座 神経内科学分野 (診療講師)
平成27年7月 熊本大学医学部附属病院 神経内科 (分子神経治療学) (特任教授)

専門分野: 神経内科学, 神経免疫学, 神経感染症, 神経変性疾患

所属学会: 日本神経学会, 日本神経免疫学会 (評議員), 日本神経感染症学会 (評議員), 日本神経治療学会, 日本パーキンソン病・運動障害疾患学会, 日本定位・機能神経外科学会など

受賞など: 第26回日本神経免疫学会賞受賞 (2014年)

ホットトピックス HT-11：どこまで近づいたか、脊髄小脳変性症の治療法開発

5月20日（金） 8：00～10：00 第7会場（ポートピアホテル本館B1F 偕楽1）



座長：

石川 欽也（東京医科歯科大学医学部 長寿・健康人生推進センター）

渡瀬 啓（東京医科歯科大学 脳統合機能研究センター）

＜ねらい＞

脊髄小脳変性症はアルツハイマー病、パーキンソン病に次いで患者数の多い神経変性疾患で、多くの遺伝型病型の責任遺伝子がこれまでに同定されてきた。そのうち優性遺伝性脊髄小脳失調症については、これまで主に異常な折りたたみ構造を呈する疾患関連タンパクの神経細胞内への蓄積に焦点をおいた研究がマウスを筆頭とする動物モデルや培養細胞株を用いて進められ、多くの知見が得られてきた。加えて近年、脂質代謝異常・異常RNA依存性の病態発症機構など新たな発症機構の解明・よりヒト病態に近い新たな動物・細胞モデルの開発・遺伝子治療の開発等が急速に進展しており、SCAの基礎研究・トランスレーショナルリサーチは新たな局面を迎えている。本シンポジウムでは、我が国の研究者が世界に発信した最近の成果に基づいて、病態の完全理解と治療法の開発を目指した最新のSCA研究の展開について議論する。

共催：日本神経科学学会/小脳研究会

HT-11-1

ELOVL4における新規変異の同定とSCA34の臨床的スペクトラムの拡張



¹東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野、²横浜市立大学大学院医学研究科神経内科学、³東京大学大学院医学系研究科神経内科学、⁴太田熱海病院神経内科、⁵横須賀共済病院神経内科、⁶東京大学大学院新領域創成科学研究科バイオデータベース分野、⁷藤沢市民病院神経内科、⁸がん・感染症センター都立駒込病院神経内科、⁹横浜市立大学大学院医学研究科遺伝学、¹⁰東京医科歯科大学医学部附属病院長寿・健康人生推進センター

○尾崎 心¹、土井 宏²、三井 純³、佐藤 望¹、山根清美⁴、入岡 隆⁵、石浦浩³、土井晃一郎⁶、森下真一⁷、小山主夫⁷、三浦義治⁸、松本直通⁹、横田隆徳¹、田中章景²、辻 省次³、水澤英洋¹、石川 欽也¹⁰

本研究では、日本人の新たな未同定SCA二家系についてその臨床的及び画像的特徴を記載するとともに、連鎖解析と次世代シーケンシングにより原因遺伝子変異の同定を行った。

[臨床的特徴] 優性遺伝形式を示す。発症年齢が13歳から56歳で緩徐進行性の小脳失調症の二家系（家系AおよびB、合計発症者9名・非発症者2名）において、発症者は全員歩行失調を主徴として、神経学的診察で多くの発症者で上下方向より顕著な眼球運動制限や水平方向注視眼振・小脳性構音障害、四肢体幹失調、錐体路徴候のほか、膀胱障害（頻尿）・便秘を認めた。脳MRIでは施行した6人全員で小脳と橋萎縮。さらには多系統萎縮症（MSA）に特徴的とされる十字サイン又は橋正中線状高信号いずれかが見られた。

[分子遺伝学的解析] 当初より注目していた家系Aを対象に連鎖解析（アフィメトリクスSNP6.0アレイ、SNP HiTLinkを用いた）を行い、次にエクソームシーケンス（HiSeq2000）を家系Aの3名で行なった。同定した非同義置換のバリエーションのうち、連鎖候補領域に存在し、かつ公共データベースや日本人in-houseコントロールデータベースに存在しないものを選択し、唯一ELOVL4遺伝子のヘテロ接合性の新規変異c.736T>G, p.W246Gのみが変異候補として残った。又、類似する臨床的・画像的特徴を有する別の家系Bに注目し、発症者2名でELOVL4の全コーディング領域を確認したところ全く同じ変異が同定された。さらにSNPを利用して二家系のELOVL4遺伝子の周囲のhaplotypeを推定すると、共通祖先を有さない可能性が高いと考えられた。

[考察] 最近同じ遺伝子のアレル変異（p.L168F）をもつフランス・カナダの小脳失調症および変異性紅斑角皮症を有する家系（SCA34）が報告されている。これまでSCA34の特徴とされていた変異性紅斑角皮症については我々の二家系では発症者9人全員でこれまで認めていない点。そして我々の二家系では頭部MRIにおいてMSAに類似した十字サイン又は橋正中線状高信号を、MRIを施行した6人全員で認め興味深いと同時に臨床的に注意が必要である。ELOVL4は、脂肪酸伸長反応を行なう7つのelongases（ELOVL1-7）遺伝子の1つであり、別のelongaseであるELOVL5が最近SCA38の原因遺伝子として欧州から報告されている点も併せると、これらの脂肪酸伸長酵素の異常はSCAを生じる共通の分子の基盤を有していると考えられる。

《略歴》

2005年 東京医科歯科大学医学部医学科卒業
2007年 東京医科歯科大学医学部附属病院臨床研修プログラム修了
2007年 土浦協同病院神経内科
2008年 東京医科歯科大学医学部附属病院神経内科医員
2009年 横須賀共済病院神経内科
2011年 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科博士課程入学
2015年 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科博士課程卒業
2015年4月 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野助教
現在に至る

ホットピックス HT-11: どこまで近づいたか, 脊髄小脳変性症の治療法開発

5月20日 (金) 8:00~10:00 第7会場(ポートピアホテル本館B1F 偕楽1)



HT-11-2

SCA6病態におけるミクログリア炎症性応答



東京医科歯科大学 脳統合機能研究センター
○渡瀬 啓

(目的) ミクログリアは脳内微小環境の変化により活性化し, 神経障害のあるいは保護的な役割をはたすことから, その活性化を適切に制御することにより神経変性疾患の病態を修飾しうる可能性があるが, 詳細は明らかでない。

脊髄小脳変性症6型(SCA6)はP/Q型電位依存性カルシウムチャネル遺伝子内に存在するCAGリピートの異常伸長による神経変性疾患で, 本邦に患者が多く, 病理学的には小脳プルキンエ細胞の選択的変性が特徴的である。我々はこれまでSCA6ノックイン(KI)マウスモデル(*Sca6*^{84Q}, *Sca6*-MPI^{118Q})の作製と解析から, SCA6変異は直接的には基本的チャネル機能には影響せず, gain of function の機構で運動失調を発症させること等を示してきたが示してきた(Watase K, et al, PNAS, 2008, Unno T, et al, PNAS, 2012など)。今回, SCA6の発症早期の分子病態を解明する目的で, *Sca6* KIマウス小脳における遺伝子発現異常を検討し, ミクログリア活性化の意義を検討した。

(方法・結果) cDNA マイクロアレイ解析による発症早期*Sca6*-MPI^{118Q} KIマウス小脳の遺伝子発現パターンから, *Sca6*-MPI^{118Q} KIマウス小脳ではミクログリア活性化と関連する遺伝子群や, 好炎症性サイトカインであるTnf, Il-6の発現の亢進がプルキンエ細胞死に先立って認められ, 多くは経過とともに増強した。ミクログリア活性化マーカーの免疫組織学的解析の結果, *Sca6*-MPI^{118Q} KIマウス小脳ではM1様の好炎症性のミクログリアの活性化が早期から認められた。ミクログリアの活性化に関与するToll-like receptors (TLRs) の発現を検討したところ*Sca6*-MPI^{118Q} KIマウス小脳ではTlr2及びTlr7の発現が更新していた。同様の神経炎症性応答は発症早期の*Sca6*^{84Q}マウス小脳でも認められた。Tlrシグナルの細胞内への伝達に関わる主要なアダプター分子MyD88の発現をノックアウトした*Sca6*-MPI^{118Q} KIマウスではミクログリアの活性化マーカーの発現パターンが変化するとともに, プルキンエ細胞の変性が軽減し, 協調運動障害が改善した。

(考察) *Sca6* KIマウス小脳でみられるプルキンエ細胞変性の初期病態において, TLRパスウェイを介したミクログリア活性化が病態の進行に重要な役割を果たすことが示唆された。ミクログリア炎症性応答の適切な制御によりSCA6の病態を改善できる可能性が高い。

《略歴》

現職 東京医科歯科大学脳統合機能研究センター准教授。
(1987年大阪大学医学部卒業), 医学博士。
1993年国立精神神経センター神経研究所流動研究員(和田圭司部長),
1998年ベイラー医科大学研究員(Huda Y Zoghbi教授), 2004年東京医科歯科大学COE拠点形成特別研究員, 2008年東京医科歯科大学特任准教授(水澤英洋教授)を経て, 同年より現職。専門は分子遺伝学。ポリグルタミン病やパーキンソン病の病態解明・治療法開発やグリア細胞の病態生理学的意義の解明に興味をもち, 主に病態を比較的忠実に再現するマウスモデルの開発と解析を通じて, SCA1やSCA6等の研究を行ってきた。

HT-11-3

患者由来iPS細胞を活用した脊髄小脳変性症の疾患モデル開発



国立研究開発法人理化学研究所 多細胞システム形成研究センター
○六車恵子

疾患特異的iPS細胞を活用した病態解析や治療法の開発が盛んに進められている。患者由来のiPS細胞から疾患ごとの標的細胞を作製し, 病態をin vitroで再現する事によって, 発症機序の解明や治療標的を探索するという新たな研究戦略である。この過程で必須となるiPS細胞から標的細胞への分化誘導法には, 高い誘導効率と安定した再現性が担保されていることが基盤技術として求められる。

我々は, 発生過程を忠実に模倣する事によって, ヒトES/iPS細胞から小脳神経細胞への高効率な分化誘導法の開発に成功した(Muguruma et al, Cell Rep., 2015)。ヒトES/iPS細胞由来のPurkinje細胞は, 大きな細胞体と高度に分岐した樹状突起という特徴的な形態を示し, 電気生理学的にもこの細胞に固有の神経活動パターンを有し, 生体と同様の形態と機能を持つことが示唆された。この誘導法は疾患特異的iPS細胞に応用が可能であり, 我々は既に脊髄小脳変性症患者由来iPS細胞からPurkinje細胞への分化誘導に成功している。本講演では, ヒト多能性幹細胞から小脳神経への分化誘導技術の概説と, 疾患特異的iPS細胞由来のPurkinje細胞を活用した疾患モデルの開発について, その取り組みをご紹介します。

《略歴》

京都薬科大学薬学部製薬化学科 卒業
1998年 学位取得(薬学博士)(大阪大学)
1992-1998年 財団法人 大阪バイオサイエンス研究所 神経科学部門
1993年 科学技術振興事業団 国際共同研究プロジェクト(サブフェクトモルバイオ認識プロジェクト)
1999年 科学技術振興事業団 CREST研究員(脳の神経回路形成と可塑性の分子機構)
2002年 大阪大学大学院・生命機能研究科・脳システム構築学
研究員
2003年 理化学研究所・発生・再生科学総合研究センター(CDB)
専門職研究員
2015年 理化学研究所・多細胞システム形成研究センター(CDB)
専門職研究員

現在に至る

ホットトピックス HT-11：どこまで近づいたか、脊髄小脳変性症の治療法開発

5月20日（金） 8：00～10：00 第7会場（ポートピアホテル本館B1F 偕楽1）



HT-11-4

SCA3モデルマーマーモセットの作出



¹信州大学先鋭領域融合研究群バイオメディカル研究所、²国立精神・神経医療研究センター、³大阪大学大学院医学系研究科神経難病認知症探索治療学

○富岡郁夫^{1,2}、石橋英俊²、本橋秀之²、高山 修²、
齊藤裕子²、皆川栄子²、Akiko Popiel²、
Sandra Puentes²、山本和弘²、野口 悟²、藤田尚子²、
尾張健介²、中谷輝美²、西野一三²、和田圭司²、
高坂新一²、永井義隆^{2,3}、関 和彦²

【目的】様々な神経変性疾患の中でポリグルタミン病は、ハンチントン病や様々な脊髄小脳失調症など9疾患の総称であり、原因遺伝子内のグルタミンをコードする不安定なCAGリピート配列の異常伸長が原因であることが明らかになってきた。こうした知見を基に、異常遺伝子を導入した様々なトランスジェニックマウスモデルが開発され、神経変性疾患の発症分子メカニズムの解明や治療法開発研究に貢献してきた。しかしながら、ヒトとげっ歯類では脳の構造・機能や代謝経路が大きく異なり、またマウスなどの寿命内では最終的な神経症状・病理像の完成に至らず、神経症状の解析や薬効・薬物動態評価、バイオマーカー開発には不向きであった。そのため、神経変性疾患の病態を再現するためには、げっ歯類より長寿命であり、かつ脳構造や代謝経路がヒトに近い霊長類モデルの開発が必要である。そこで本研究は、小型でヒトと同じ霊長類であるマーマーモセットを用いて、ポリグルタミン病モデル動物を作出する。【方法】ポリグルタミン病のうち脊髄小脳失調症3型（SCA3）の原因遺伝子について、CAG リピート配列を異常伸長（120回以上）させた変異遺伝子を合成した。この変異遺伝子をマーマーモセット受精卵ヘレンチウイルスベクターを介して遺伝子導入を行なった。【結果】計66頭の遺伝子導入受精卵を40頭の仮親へと胚移植を行なった結果、5頭の仮親より7頭（MJD1-7）の産仔が得られた。耳線維芽細胞からPCR法を用いて遺伝子導入と発現を検出した結果、7頭全てにおいて変異遺伝子の導入が確認され、MJD3を除く6頭で導入遺伝子の発現が認められた。また、各個体の遺伝子発現量を比較した結果、MJD12、および7の3頭において高い発現量が認められ、この3頭は生後34ヶ月で、ジャンプ力の低下やケージからのずり落ち・落下など神経疾患症状の発症が確認された。発症個体において症状の進行に伴い握力や活動量の低下も観察され、MRI解析の結果、MJD1に小脳変性の特徴が観察された。さらにMJD1および2の病理解析の結果、小脳、脊髄においてプルキンエ細胞の消失や抗ポリグルタミン抗体陽性の封入体などの病理像が確認され、神経細胞の変性・脱落、グリオシスが認められた。【結論】進行性の症状を呈するポリグルタミン病モデルマーマーモセットの獲得に成功した。本研究で得られる成果は、発症分子メカニズムが共通する様々な神経変性疾患の研究に貢献するものである。

《略歴》

2007.03 東北大学大学院農学研究科（博士）
2007.12 慶應義塾大学（特任助教）
実験動物中央研究所（兼任研究員）
2012.04 国立精神・神経医療研究センター（任期付研究員）
2014.12 信州大学先鋭領域融合研究群バイオメディカル研究所（助教）

HT-11-5

SCAに対する新規遺伝子治療法の開発



東京医科歯科大学 難治疾患研究所 神経病理学分野

○岡澤 均

脊髄小脳失調症の多くは、原因遺伝子配列のリピート配列の異常伸長によって通常では存在しない異常タンパク質あるいは異常RNAが産生されることなどによって、何らかの細胞機能障害が起き、さらには細胞死につながる一連の過程が発症につながると考えられる。この際、小脳運動系の細胞が何故優先的に障害を受けるのか、また、個々の疾患の病理学的差異を生む原因は何か、については、依然として分子レベルで十分な説明がされていない。また、治療を考える際に、個々の疾患の罹患患者数が少ないことは、商業的な利益を生みにくく、製薬企業の治療開発を妨げる要因となっている。

私たちは10年以上前から、細胞レベル及びショウジョウバエあるいはマウス個体レベルの病態モデルを利用して、RNA発現、タンパク質発現、あるいはタンパク質リン酸化についての網羅的解析を行って、分子レベルでの種々の神経疾患の共通性と独自性について研究を行って来た。この中で、ハンチントン病と小脳失調症（SCA1）の初代培養ニューロンの病態モデルのプロテオーム解析から、神経細胞核内の共通変化を示すタンパク質としてHMGB1を発見した。両疾患モデルでHMGB1はほぼ全ての核機能が働く場であるnucleoplasmにおいて減少を示した。これに伴い、病態下では転写機能、DNA損傷修復機能が変調を来し、HMGB1の強制発現によってこれらの細胞機能が改善することも観察した。さらにHMGB1を補充することは、細胞レベル、ショウジョウバエレベル、マウスレベルの全てで、病態を改善することを示した。現在、HMGB1を用いた前臨床研究が進行中であり、今後の展開の可能性について併せて紹介したい。

《略歴》

昭和59年3月 東京大学医学部卒業
昭和59年6月 東京大学医学部付属病院内科研修医
昭和62年6月 日赤医療センター神経内科医師
昭和63年6月 国立療養所東京病院神経内科医師
昭和63年12月 東京大学医学部付属病院神経内科医員
平成3年5月 東京大学医学部第一生化学教室研究員
平成5年4月 Max-Planck Institute for Psychiatry (Germany, Munich), Department of Neurobiochemistry, 常勤研究員 (BAT IIa)
平成5年4月 日本学術振興会特別研究員 (PD)
平成6年6月 東京大学医学部脳研究施設臨床部門助手
平成8年4月 東京大学医学部附属病院神経内科助手（一部、医局長）
平成13年10月 東京都神経科学総合研究所分子治療研究部門 部門長
平成15年6月 東京医科歯科大学難治疾患研究所神経病理学分野 教授
平成26年4月 東京医科歯科大学脳統合機能研究センター・センター長

ホットトピックス HT-12 : Expanding prion concept to cerebral beta-amyloidosis and alpha-synucleinopathies

5月20日 (金) 8:00~10:00 第8会場(ポートピアホテル本館B1F 階楽2)

E

Chairs :

Masahito Yamada (Department of Neurology and
Neurobiology of Aging,
Kanazawa University Graduate
School of Medical Sciences)

Takeshi Iwatsubo (Department of Neuropathology,
Graduate School of Medicine,
The University of Tokyo)

《Objective》

Prion diseases are transmissible, including human prion diseases transmitted through medical procedures or foods. It has been reported that pathological features of neurodegenerative diseases, such as amyloid beta and tau deposition of Alzheimer's disease and alpha-synuclein of Parkinson's disease, are experimentally transmissible in a prion-like manner. Although the transmission of neurodegenerative diseases (other than prion diseases) in humans has not been established as yet, a possible transmission of cerebral beta-amyloidosis in humans has been recently suggested in acquired human prion disease. In this symposium, we discuss mechanisms of the transmission of prion diseases, those of transmission of cerebral beta-amyloidosis and alpha-synucleinopathies in experimental animals, and evidence of a possible human-to-human transmission of cerebral beta-amyloidosis.

Co-hosted by : Asian Pacific Society of Prion Research

HT-12-1

Mechanisms of transmission of prion diseases



Graduate School of Veterinary Medicine,
Hokkaido University

○Atsushi Kobayashi

A term "prion" was proposed about 30 years ago to denote a small proteinaceous infectious particle that causes transmissible spongiform encephalopathy. To date, many misfolded proteins and their aggregates have been found to have potential for spreading from cell to cell similarly to prion proteins and thus been gathered together into one entity as "prionoid" or "prion-like". However, most of these aggregates of misfolded proteins have not been shown transmissible between individuals. To gain insights into the underlying principles that confers transmissibility on protein aggregates, here I review recent advances in understanding the mechanisms of transmission of prion diseases.

As a practical matter, Creutzfeldt-Jakob disease (CJD), a most prevalent human prion disease, can be transmitted iatrogenically via dura mater grafts, growth hormone administration, neurosurgical instruments, corneal grafts and stereotactic intracranial electrodes. Iatrogenic transmission through neurosurgery had been reported in only 4 cases, and transmission due to occupational exposure had not been recognized. However, recent our study has identified CJD cases, previously thought to represent sporadic CJD, actually represented acquired CJD caused by prion infection through cross-contamination from neurosurgical instruments or through occupational exposure as a neurosurgeon. In addition, the Japanese CJD Surveillance registry listed 6 of 760 CJD patients who had undergone neurosurgery after the onset but before the diagnosis of CJD during the period 1999 to 2008. Although none of the individuals exposed to possibly contaminated instruments has developed CJD to date, the ensemble of these observations suggests that the potential risk of iatrogenic transmission via neurosurgical procedures may be greater than is presently appreciated.

《Curriculum Vitae》

Education:
1996-2002 D.V.M., Faculty of Veterinary Medicine, Hokkaido University
2002-2006 Ph.D., Dept. of Neurological Science, Tohoku University
Graduate School of Medicine
Professional Experience:
2006-2013 Assistant Professor, Dept. of Neurological Science, Tohoku University Graduate School of Medicine
2010-2012 JSPS Postdoctoral Fellowships for Research Abroad
2013-2014 Lecturer, Dept. of Neurological Science, Tohoku University Graduate School of Medicine
2014-present Associate Professor, Laboratory of Comparative Pathology, Graduate School of Veterinary Medicine, Hokkaido University

ホットトピックス HT-12 : Expanding prion concept to cerebral beta-amyloidosis and alpha-synucleinopathies

5月20日 (金) 8:00~10:00 第8会場(ポートピアホテル本館B1F 偕楽2)



HT-12-2

Propagation and spreading of Alzheimer lesions



¹Hertie Institute for Clinical Brain Research, University of Tübingen, Germany, ²German Center for Neurodegenerative Diseases, Tübingen, Germany
○Mathias Jucker^{1,2}

The commonality of many neurodegenerative disorders is the predictable temporal occurrence and progression of specific aggregated proteins in the brain. The hallmark proteopathy is Alzheimer's disease in which aggregated amyloid- β peptide (A β) is deposited in the brain parenchyma (amyloid plaques), and aggregated Tau protein forms neuronal inclusions (neurofibrillary tangles). Multiple evidence suggests that A β and Tau aggregates can spread within and among brain regions and act as corruptive templates (seeds) that induce a chain-reaction of misfolding and aggregation of cognate proteins. The same appears true for α -synuclein aggregates in α -synucleinopathies. The insight that the prion paradigm also applies to Alzheimer's disease and other age-related neurodegenerative diseases suggests new directions in search of biomarkers and novel therapeutic strategies.

《Curriculum Vitae》

Mathias Jucker is a Professor of Cellular Neurology. He studied Neurobiology and did his PhD at the Swiss Federal Institute of Technology in 1988 before working as a PostDoc at the National Institute on Aging, NIH, in Baltimore, USA. He returned to Switzerland as an assistant professor at the University of Basel, and was called to his current position in Tübingen (Germany) in 2003. For his research Mathias Jucker has received several honors and prizes most recently the MetLife Award for Medical Research of the MetLife Foundation, New York. Mathias Jucker's main areas of research are the cellular and molecular mechanisms responsible for brain aging and Alzheimer's disease. He has provided groundbreaking findings in fundamental research, e.g. in promoting the prion paradigm as a unifying pathogenic principle for most age-related neurodegenerative diseases. Noteworthy is also his commitment to the Dominantly Inherited Alzheimer Network (DIAN) of which he is the coordinator in Germany.

HT-12-3

Possible iatrogenic transmission of cerebral beta-amyloidosis



Department of Neurology and Neurobiology of Aging, Kanazawa University Graduate School of Medical Science
○Tsuyoshi Hamaguchi, Masahito Yamada

Acquired prion diseases in humans include iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease (CJD), which have been transmitted from humans to humans via medical procedures. So far, more than 450 patients with iatrogenic CJD have been reported all over the world, and the most frequent sources of them are dura mater grafts and growth hormone derived from human cadavers. Several neurodegenerative diseases are characterized by a pathological feature similar to prion diseases, that is, deposition of aggregated protein in the brain: amyloid β (Ab) and phosphorylated tau in Alzheimer's disease (AD) and α -synuclein in Parkinson's disease (PD). There have been an increasing number of reports on transmission of depositions of these pathogenic proteins, like abnormal prion protein (PrP^{Sc}), to animals under experimental settings. However, transmission of these pathogenic proteins other than PrP^{Sc} among human individuals is obscure. Recently, Jaunmuktane, et al. reported a human-to-human transmission of cerebral β -amyloidosis via injection of human growth hormone derived from cadaveric pituitary. This report included 8 autopsied patients with cadaver-derived human growth hormone associated CJD (hGH-CJD) who died at between 36 and 51 years old, and four of them had extensive Ab deposition and another 2 had sparse Ab deposition in the brain. To exclude cross-seeding of protein aggregation between PrP and Ab, the authors compared Ab accumulation in the brain between patients with hGH-CJD (n=8) and those with other prion disease (n=19) aged 36-51 years, and the levels of cerebral β -amyloidosis in hGH-CJD were significantly greater than those in other prion diseases. On the other hand, more than 60% of patients with dura mater graft-associated CJD (dCJD) in the world have been reported from Japan, and the number of patients achieves 149 until February 2015. In this presentation, we show the results on the study of dCJD in Japan in addition to the reported results of hGH-CJD.

《Curriculum Vitae》

Dr. Hamaguchi started his research career at Kanazawa University Graduate School in 2001. He obtained his PhD in 2005, and became an assistant Professor at Kanazawa University in 2007. He was an Alexander von Humboldt foundation postdoctoral researcher at Tuebingen University, Germany in 2009. He was promoted an associated Professor at Kanazawa University in 2015. He has pursued molecular pathogenesis and therapy for neurodegenerative cognitive disorders, as prion diseases and Alzheimer's diseases.

ホットトピックス HT-12 : Expanding prion concept to cerebral beta-amyloidosis and alpha-synucleinopathies

5月20日 (金) 8:00~10:00 第8会場(ポートピアホテル本館B1F 偕楽2)



HT-12-4

Progression mechanism of synucleinopathies



Department of Biomedical Sciences, Seoul
National University College of Medicine, Korea
○Seung-Jae Lee

Genetic studies have implicated protein aggregation and lysosomal dysfunction in the pathogenesis of Parkinson's disease (PD). Deposition of α -synuclein aggregates occurs widely in the central and peripheral nervous systems in PD. Although recent evidence has suggested that cell-to-cell transmission of α -synuclein aggregates drives the progression of PD, the mechanism by which α -synuclein aggregates spread remains undefined. Here, I present the evidence that α -synuclein aggregates are perpetually transmitted through a continuous cycle involving uptake of external aggregates, co-aggregation with endogenous α -synuclein, and exocytosis of the co-aggregates. Moreover, we found that glucocerebrosidase 1 depletion, which has previously been strongly associated with PD and increased cognitive impairment, promoted propagation of α -synuclein aggregates. Depletion of other genes, such as *ctsd* (cathepsin D), resulted in mixed outcomes in lysosomal functions. The cell lines with these gene depletions further confirmed that lysosomal dysfunction is the key modulator of spreading of synucleinopathy. These studies define how α -synuclein aggregates spread among neuronal cells and explain how lysosomal dysfunction increase the risk of developing PD and other synucleinopathies.

《Curriculum Vitae》

POSITIONS:

2015- Professor, Department of Biomedical Sciences, Seoul National University, Seoul, Korea
2006-2015 Professor/Associate Professor, Konkuk University, Seoul, Korea
2000-2006 Assistant Professor, The Parkinson's Institute, Sunnyvale, CA
1996-2000 Postdoctoral Fellow/Instructor in Neurology, Harvard Medical School, Boston, MA
1995-1996 Postdoctoral Fellow, Laboratory of Molecular Cardiology, NIH, Bethesda, MD

EDUCATION:

1990-1995 PhD/MS Department of Life Science, POSTECH, Pohang, Korea
1985-1989 B.S. Department of Biology Education, Seoul National University, Seoul, Korea

SELECTED PUBLICATIONS (past 5 years)

Kim C, Rockenstein E, Spencer B, Kim H-K, Adame A, Trejo M, Stafa K, Lee H-J, Lee S-J*, Masliah E.* (2015) Cell Reports, 13, 771
Lee S-J, Masliah E (2015) Nature, 522, 296
Bae E-J, Yang N-Y, Song M, Lee CS, Lee H-J, Masliah E, Sardi SP, Lee S-J (2014) Nature Communications, 5:4755
Bae E-J, Lee H-J, Jang Y-H, Michael S, Masliah E, Min DS, Lee S-J. (2014) Cell Death & Differentiation doi: 10.1038/cdd.2014.30.
Lee H-J, Bae E-J, Lee S-J. (2014) Nature Rev. Neurol., doi:10.1038/nrneurol.2013.275
Kim C, Ho D-H, Suk J-E, You S, Michael S, Kang J, Lee S, Masliah E, Hwang D, Lee H-J, Lee S-J (2013) Nature Commun. 4:1562
Lee S-J, Desplats P, Sigurdson C, Tsigelny I, Masliah E (2010) Nature Review Neurology, 6, 702

ホットトピックス HT-13 : Understanding ALS pathogenesis by Updated progress in C9ORF72-TDP43 lineage

5月20日 (金) 8:00~10:00 第13会場(神戸国際会議場4F Room 401+402)



Chairs :

Takanori Yokota (Department of Neurology and Neurological Science, Tokyo Medical and Dental University)

Makoto Urushitani (Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine)

《Objective》

The last decade is a memorial era for us, in which series of groundbreaking discoveries have struck amyotrophic lateral sclerosis (ALS). Above all, TAR DNA-binding protein-43kDa (TDP-43) and C9ORF72 have uncovered numerous pathological mysteries, and lead us to the consensus that protein misfolding and RNA errors chiefly underlie ALS pathogenesis. Although C9ORF72 may undoubtedly govern TDP-43 proteinopathy, controversy still exists as to which is more responsible to ALS, dipeptide repeats or RNA repeats; and the molecular pathomechanism of TDP-43 proteinopathy remains unsolved. Intriguingly, despite that C9ORF72 hexanucleotide expansion is the most popular mutation in sporadic and familial ALS in US and Europe, this mutation is quite rare in Japan, implying the presence of some unidentified machinery corresponding to C9ORF72. This symposium aims to share the latest knowledge on C9ORF72-TDP-43 lineage, focusing on the human pathology, molecular genetics, model animals, and protein degradation mechanisms, presented by distinguished researchers. Especially, it is our great pleasure that we have Professor Leonard Petrucelli from Mayo Clinic, who is a top runner in this filed. We hope this symposium may provide an opportunity to find some hints to overcome ALS.

HT-13-1

Amyotrophic lateral sclerosis and C9ORF72/TDP-43 pathology



Department of Pathology, Brain Research Institute, Niigata University

○Hitoshi Takahashi

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a progressive, generally sporadic, neurological disease of unknown cause affecting adults. In 2006, a nuclear protein, TDP-43, was identified as the major pathological protein in both ALS and frontotemporal lobar degeneration (FTLD). Sporadic ALS is now recognized to be a multisystem TDP-43 proteinopathy widely affecting both neurons and glial cells in the CNS. It is important to note that mutations of the TDP-43 gene can cause an autosomal-dominant disease clinicopathologically indistinguishable from sporadic ALS, strongly suggesting that TDP-43 is related directly to the pathomechanism underlying ALS. In TDP-43 proteinopathy, ALS is much more common than FTLD-TDP, although both diseases are recognized to represent part of a continuous spectrum. On the other hand, in 2011, a GGGGCC hexanucleotide repeat expansion in the non-coding region of C9ORF72 was identified to cause frontotemporal dementia and ALS (c9FTD/ALS). At present, the mutation of C9ORF72 is the major genetic cause of c9FTD/ALS in the Caucasian population, but it is very rare in the Japanese population, possibly because of the difference in genetic background. In the form of c9ALS, the neuropathology of sporadic ALS has been clearly shown to have distinct additional features, including occurrence of TDP-43-negative aggregates of dipeptide repeat (DPR) proteins; of great importance was that the DPR protein pathology was distributed independently of TDP-43 pathology, suggesting that there is no correlation between DPR protein pathology and neuronal loss, or between DPR protein pathology and clinical symptoms. In the present symposium, we will present the neuropathological features observed in a Japanese patient with C9ORF72 repeat expansion (c9ALS), who to our knowledge represents the only autopsy case of this genetic disease to have been reported in the Japanese population so far, and will also review the subsequent development of C9ORF72/TDP pathology.

《Curriculum Vitae》

Education

Niigata University Faculty of Medicine, Niigata, Japan graduated in 1979; Medical License, 1979; Ph.D. (Medical Science), 1985

Careers

1995 - present

Professor (Department of Pathology)

Brain Research Institute, Niigata University

2002 - 2014

Director

Brain Research Institute, Niigata University

2014 - present

Executive Vice President, Niigata University

1981 - 1983

Postdoctoral Fellow (Dr. Kinuko Suzuki)

Department of Pathology, Albert Einstein College of Medicine, NY, USA

2010 -

President

The Japanese Society of Neuropathology

2014 - 2018

President

The International Society of Neuropathology

ホットトピックス HT-13 : Understanding ALS pathogenesis by Updated progress in C9ORF72-TDP43 lineage

5月20日 (金) 8 : 00~10 : 00 第13会場(神戸国際会議場4F Room 401+402)

E

HT-13-2

Deciphering the expression and function of C9ORF72 using mouse model



HT-13-3

withdrawn

¹Department of Neurology, Tohoku University,

²Department of Stem Cell and Regenerative Biology, Harvard University, USA

○Naoki Suzuki^{1,2}

Recently, a hexanucleotide repeat expansion at C9ORF72 is found in a significant fraction of patients suffering from amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and frontotemporal dementia in Western countries. However, it remains unclear to what extent this mutation acts through a gain of function or loss of function mechanism to contribute to disease initiation. The expanded GGGGCC repeat in C9ORF72 has been proposed to mediate its effects through several potential mechanisms. However, it is still unclear which of these is responsible for neural degeneration in vivo. Individuals harboring the expanded repeat exhibit significantly reduced abundance of two isoforms of the C9ORF72 transcript and it has been suggested that the GC rich expansion may silence the mutant allele through a mechanism similar to that observed in Fragile X Syndrome. It has also been observed that the repeat expansion itself is expressed in at least one transcriptional isoform and that the resulting RNA accumulates in nuclear foci. These foci can sequester RNA binding proteins, potentially unbalancing RNA metabolism and promoting nucleolar stress within mutant cells. Once transcribed, reports suggest the repeat expansion is also subject to a form of non-canonical repeat associated non-ATG translation initiation, leading to accumulation of potentially toxic and aggregation prone di-peptide repeat proteins. It is possible that only one of the immediate effects of the repeat expansion could be sufficient to cause ALS. Alternatively, all three known consequences of the expansion could collaborate in the development of motor neuron disease. Resolution of the relevant pathological mechanism, or mechanisms, will be essential for devising effective and safe therapeutics. Furthermore, relatively little has been learned concerning the physiological function of C9ORF72. In this talk, we present our data about C9ORF72-ortholog mutant mice and provide an overview of current literatures in this field.

《Curriculum Vitae》

2001 M.D. Tohoku University School of Medicine

2001-2002 Department of Neurology, Tohoku University Hospital

2002-2003 Iwaki Kyoritsu Hospital & Tohoku Kosei Nenkin Hospital

2003-2007 Department of Neurology, Tohoku University School of Medicine

2004-2007 Graduate study at Department of Molecular Therapy, National Institute of Neuroscience

2007-2011 Clinical Fellow at Department of Neurology, Tohoku University Hospital

2011 Assistant Professor at Department of Neurology, Tohoku University Hospital

2011-2014 Postdoctoral Fellow, Eggan Lab, Department of Stem Cell and Regenerative Biology, HSCI, Harvard University

2014-Present Assistant Professor at Department of Neurology, Tohoku University Hospital

Awards:

2006 The WMS-Elsevier Membership Award, World Muscle Society

2008 Best Paper Award, National Institute of Neuroscience

2011 Lilly Scientific Fellowship Program selected by Japanese Society of Neurology

ホットトピックス HT-13 : Understanding ALS pathogenesis by Updated progress in C9ORF72-TDP43 lineage

5月20日 (金) 8:00~10:00 第13会場(神戸国際会議場4F Room 401+402)



HT-13-4

一般演題から採用

C9orf72-Rab mediates defective vesicle trafficking in C9ALS/FTD and rescue by antisense intervention



¹Department of Molecular Therapy, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry, ²Department of Physiology, Anatomy and Genetics, University of Oxford, ³Department of Developmental Biology and Neurosciences, Graduate School of Life Sciences, Tohoku University, ⁴Nuffield Department of Clinical Neurosciences, University of Oxford
○Yoshitsugu Aoki¹, Raquel Manzano², Mitsunori Fukuda³, Kevin Talbot⁴, Shin'ichi Takeda¹, Matthew Wood²

[Background]

A hexanucleotide repeat expansion mutation in the C9orf72 locus is the commonest genetic cause of amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia (C9ALS/FTD). Currently, the biological function of C9orf72 remains unknown. However, bioinformatic analysis has revealed that the C9orf72 gene product has a differentially expressed in normal and neoplasia (DENN)-like domain and might regulate membrane trafficking as a Rab-GTPase GDP/GTP exchange factor.

[Objective]

To clarify the molecular mechanism of C9orf72, how this could relate to C9ALS/FTD and whether antisense oligonucleotide-based therapy is applicable to the disease.

[Method and Results]

Here, using comprehensive GST-Rab pulldown analysis, we show that C9orf72 physically interacts with the Rab29 GTPase (also known as Rab7L1), suggesting that C9orf72 is a Rab29 effector. Further, we show that loss of the C9orf72/Rab29 interaction leads to dramatically reduced trafficking of extracellular vesicles (EVs), impaired intracellular trans-Golgi trafficking, and a consequent deficiency of autophagy in fibroblasts and iPSC-derived neurons from patients with C9ALS/FTD. Both overexpression of C9orf72 and antisense oligonucleotides targeting repeat-containing C9orf72 transcripts to upregulate normal variant 1 transcript levels are able independently to rescue the defective EV, trans-Golgi vesicle trafficking and basal autophagy phenotype.

[Conclusions]

Our findings identify C9orf72 haploinsufficiency as a major contributing factor in ALS/FTD neurodegenerative disorders and directly link ALS/FTD to EV biogenesis.

《Curriculum Vitae》

Yoshitsugu AOKI, M.D., Ph.D. graduated from Tohoku University, School of Medicine and received an M.D. in 2001. He received specialist training as a neurologist from 2004 to 2007 at the National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry (NCNP). In 2011, he graduated from Tokyo Medical and Dental University Graduate School of Medicine with a Ph.D. (Mentor: Dr. Shin'ichi Takeda). Then he worked as a Uehara postdoctoral fellow and then a team leader from 2012 to 2015 for Prof. Wood at the Department of Physiology, Anatomy and Genetics, Oxford. He is currently a Section Chief at National Institute of Neuroscience, NCNP and a Visiting Scholar at University of Oxford.

HT-13-5

Impaired VHL/CUL2-mediated clearance of misfolded TDP-43 underlies oligodendrocyte inclusions in ALS



Department of Neurology, Kyoto Graduate School of Medicine

○Makoto Urushitani

Cytosolic accumulation of misfolded and fragmented TDP-43 is a pathological signature for ALS, whose pathomechanisms remain elusive. Here we identified a cullin-2 (CUL2) RING complex as a novel ubiquitin ligase for fragmented forms of TDP-43. The von Hippel-Lindau protein (VHL), a substrate binding component of the complex, preferentially recognized misfolded TDP-43 at Glu246 in RNA-recognition motif 2, a previously reported epitope for mislocalized/misfolded TDP-43. Interestingly, CUL2 predominantly ubiquitinates and degraded carboxyl fragments of TDP-43 rather than the full-length by the 24h chase study. Moreover, Recombinant full-length TDP-43 was structurally fragile and readily cleaved, suggesting that misfolded TDP-43 is cleared by VHL/CUL2 in a step-wise manner via fragmentation. Conversely, however, the excess amount of VHL and TDP-43 stabilized each other and promoted their accumulation at juxtanuclear protein quality control center (JUNQ). TDP-43 knockdown induced VHL expression in culture cells, suggesting the linkage between VHL and mislocalized TDP-43 in TDP-43 proteinopathy in ALS. Finally, cytoplasmic inclusions, especially in oligodendrocytes in ALS spinal cords, were immunoreactive to both phosphorylated TDP-43 and VHL. Notably, VHL also recognized ALS-relevant SOD1 mutants and promoted the inclusion formation. These results indicate that double-edged action of VHL may underlie oligodendrocyte dysfunction in ALS, and the regulation of VHL/CUL2 balance has a huge potential to understand and find a new cure for ALS.

《Curriculum Vitae》

Education, Professional Training and Employment:
1985-1991 Student, Faculty of Medicine, Kyoto University
1991-1992 Resident, Dept. of Neurology, Kyoto University Hospital
1992-1996 Staff Doctor, Dept. of Neurology, Sumitomo Hospital
1996-2000 Ph.D. Student, Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine
2000-2003 Staff Scientist (Postdoctoral fellow), Brain Science Institute, RIKEN
2003-2006 Postdoctoral fellow of Laval University, c.o. Jean-Pierre Julien
2006-2009 Assistant Professor, Shiga-University of Medical Science (SUMS)
2009-2013 Associate Professor and Principal Investigator, SUMS
2013-present Associate Professor and Laboratory Head, Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine
Awards:
Fellowship of Canadian Institute of Health and Research (CIHR) (2005-2006)
Brain Star Award (2006); Canadian Institute of Health Science
Research interests
1. Structural Analysis of Pathogenic protein of ALS
2. Development of antibody-mediated molecular targeting therapy for ALS-causal proteins

ホットトピックス HT-14: 変貌する炎症性筋疾患の概念

5月20日 (金) 13:15~14:55 第7会場(ポートピアホテル本館B1F 偕楽1)



座長:

鈴木重明(慶應義塾大学医学部 神経内科)

川井 充(独立行政法人国立病院機構東埼玉病院 神経内科)

HT-14-1

多発筋炎 vs. 多発性筋炎



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

○西野一三

《ねらい》

炎症性筋疾患は多様な免疫学的機序により筋線維が障害され、多発筋炎 (PM)、皮膚筋炎 (DM)、封入体筋炎、壊死性ミオパチーの4つに大別される。現在、PMとDMは筋病理所見や病態機序から異なる疾患として位置づけられているものの、膠原病領域ではPMとDMは連続した疾患と考えられ、PM/DMという記載が用いられている。炎症性筋疾患は診療科によって疾患概念、診断、治療が異なり、他科の最新の知見を知ることで、幅広い疾患の理解が可能となる。本企画では病態、診断、治療、リハビリテーションをテーマに、異なる4つの科のシンポジストに講演をお願いする。指定発言あるいは一般演題からの採択で、神経内科の立場からコメントを追加することも検討している。

Polymyositis (PM)の正しい訳語は、神経内科においては「多発筋炎」、リウマチ科においては「多発性筋炎」である。リウマチ科医が多発性筋炎というときには、皮膚筋炎 (DM) 以外の特発性炎症性筋疾患というニュアンスで用語が使用されている。一方、神経内科の世界では、主に筋病理所見に基づいて病態を分けていく考え方が中心であり、最も広く使用されている2004年のEuropean Neuromuscular Centre (ENMC) Workshopの分類では、IBM以外の炎症性筋疾患をDM, PM, 免疫介在性壊死性ミオパチー、非特異的筋炎の4つに分類している。

この中でPMは、細胞障害性T細胞が非壊死性線維を攻撃する疾患と捉えられ、その証拠となる組織学的所見がない限り、PMと組織診断されることはなくなっている。その結果、PMは極めて希な疾患となっており、「実はPMはこの世に存在しない」と主張する研究者さえいるくらいである。最も頻度が高い炎症性筋疾患は、免疫介在性壊死性ミオパチーである。その大半の例で特異性の高い自己抗体が出現する。免疫介在性壊死性ミオパチーで認められる頻度が最も高い自己抗体は抗SRP抗体と抗HMGR抗体である。何れも当初は亜急性に経過する成人例が報告されたが、現在では、小児例を含む幅広い年齢層で発症しうることが知られている。また抗ミトコンドリアM2抗体陽性例や抗Jo-1抗体を含む抗ARS抗体陽性例でも、壊死性ミオパチーの組織像を呈しう。特に抗ARS抗体陽性例では、筋束周辺部に壊死・再生変化が目立ち、perifascicular necrotizing myopathyの像を呈することが最近報告された。このような状況を踏まえ、2014年に開催されたENMC Workshopでは、抗ARS症候群をサブカテゴリーとして独立させる可能性が提唱されている。

このような考え方に立てば、例えば、抗SRP抗体陽性のPM例は事実上存在しない。しかし、リウマチ科医の記載した総説では、PM患者の一定数は抗SRP抗体陽性と書かれている。これは、リウマチ科では、免疫介在性壊死性ミオパチーもPMの一つと捉えているからである。このように立場によって疾患概念が異なり、議論がかみ合わないこともあることを知っておく必要がある。加えて、特定疾患としてPMが扱われる際には、リウマチ科の立場が採用されていることに注意が必要である。現在は、過渡期にあり、病因・病態が十分解明されるまでは、ダブルスタンダードの状態が続くと予想される。

《略歴》

【職歴】

1989年 京都大学医学部卒、京都大学医学部附属病院・研修医
1990年 和歌山赤十字病院神経内科・研修医
1992年 東京都立神経病院神経内科・医師
1994年 国立精神・神経センター神経研究所微細構造部・流動研究員
1998年 米国コロンビア大学神経内科・博士後研究員
2000年 国立精神・神経センター神経研究所微細構造部・室長
2001年 国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第一部・部長 (現職)
2010年 国立精神・神経医療研究センターに改称

【併任・兼任】

国立精神・神経医療研究センターメディカルゲノムセンターゲノム診療開発部・部長
早稲田大学理工学術院・客員教授
山梨大学医学部・客員教授
國立交通大學生物科技學系 (台灣)・客員教授
マヒン大学医学部シリラート病院 (タイ)・客員教授

ホットトピックス HT-14: 変貌する炎症性筋疾患の概念

5月20日 (金) 13:15~14:55 第7会場(ポートピアホテル本館B1F 偕楽1)

日

HT-14-2

一般演題から採用

抗HMGR抗体陽性ミオパチーの臨床病理学的検討



¹防衛医科大学校病院 神経・抗加齢血管内科,

²東京大学医学部神経内科

○角谷真人^{1,2}, 平賢一郎², 池永知誓子², 内尾直裕², 肥田あゆみ², 前田明子², 海田賢一¹, 辻 省次², 清水 潤²

【目的】壊死性筋症は多数の壊死再生線維を認めるがリンパ球浸潤が乏しい特徴的所見を有する筋炎の亜群であり、その一部でHMG-CoA還元酵素(HMGR)に対する自己抗体が見出され、スタチン内服の既往を高率に認めることが報告された。以後抗HMGR抗体陽性筋症に関する知見が蓄積されつつあるが、報告により相違もみられる。筋炎連続多数例を用いて抗HMGR抗体陽性筋症の臨床像および筋病理所見の特徴をあきらかにする。【方法】当施設で2004年1月から2015年8月に病理診断を行った筋炎症例のうち、血清検討が可能であった連続545例を対象とした。リコンビナントHMGR-C末蛋白を抗原とし、ELISA, Western blotによりIgG抗HMGR抗体を測定した。筋病理については、ルーチン筋組織染色、抗HMC-class I/-class II染色、抗C5b-9染色を施行し、光顕検討を行った。臨床情報は調査票により把握した。【結果】抗HMGR抗体陽性例は30例(5.5%)で女性優位(73%)であった。初診時年齢は61±15 (30-79) 歳で、悪性腫瘍合併を11例(37%)、スタチン内服既往を7例(23%)、膠原病合併を2例(7%)で認めた。スタチン内服既往例は有意に高齢だった。初発症状は四肢の筋力低下50%、筋痛13%、嚥下障害7%、無症候性高CK血症27%だった。治療前CK値は9567±5487IU/Lと高かったが、年齢(50歳未満/以上)、性別、スタチン内服/悪性腫瘍/膠原病の有無で有意差はなかった。筋病理では21例(70%)が壊死性筋症に該当した。治療として全例でステロイド高用量内服が行われていたが、16例(53%)で免疫グロブリン静注療法を要した。初診時から2年以上経過を追えた22例のうち8例(36%)が死亡しており、いずれも悪性腫瘍合併例であった。【結論】本検討においては抗HMGR抗体陽性例のスタチン内服既往は約1/4に過ぎず、むしろ悪性腫瘍合併に留意すべきと考えられた。無症候性高CK血症が先行する例や、筋病理で壊死性筋症と診断しがたい例も臨床に注意が必要である。

《略歴》

平成19年3月 防衛医科大学校卒業
平成19年~平成21年 初任実務研修(防衛医大病院, 自衛隊中央病院)
平成21年~平成23年 部隊勤務(朝霞駐屯地)
平成23年~平成25年 神経内科専門研修(防衛医大病院)
平成25年~平成26年 部隊勤務(習志野駐屯地)
平成26年10月~ 防衛医科大学校医学研究科
現在に至る

HT-14-3

皮膚科医からみた皮膚筋炎 —自己抗体の観点から—



横浜市立大学大学院環境免疫病態皮膚科学

○山口由衣

皮膚筋炎では、皮疹が初発症状となることが多いため最初に皮膚科を受診することが稀ではない。そこから見えてくる臨床型は、皮疹の性状だけではなく、筋炎の有無、重症度、悪性腫瘍の合併率、間質性肺炎のタイプなどにおいて非常に多彩であることがわかる。近年、筋炎に特異性の高い自己抗体が発見され、その臨床的意義の解析が進んできた。皮膚筋炎では、抗Mi-2抗体、抗MDA5抗体、抗TIF1抗体、抗アミノアシルtRNA合成酵素(ARS)抗体が特に重要であり、この4つで皮膚筋炎の半分以上を占める。抗Mi-2抗体は、筋炎の明らかな定型的皮膚筋炎で、皮疹も典型的である。間質性肺炎や悪性腫瘍の合併は低率で、ステロイド反応性も良好な場合が多い。抗MDA5抗体は、明らかな筋症状を欠くclinically amyopathic dermatomyositis (CADM) に多く認められ、診断には皮膚所見が重要となる。ゴットロン兆候などの定型的な所見に加え、血管障害を強く疑う紫斑や潰瘍などを呈することが特徴的である。CADMにおいて治療抵抗性で予後不良の急速進行性間質性肺炎の合併が知られていたが、その多くが抗MDA5抗体陽性であることが分かり、迅速な診断と早期からの積極的治療が必要な群である。抗TIF1抗体は、小児例にも比較的高率に認められ、皮膚筋炎全体では最も陽性率が高い。成人例では、悪性腫瘍合併皮膚筋炎と関連しており、特に中年以降の本抗体陽性患者では約70-80%に悪性腫瘍の合併を認める。筋症状としては難治性の嚥下障害を合併しやすい。皮疹は激しいことが特徴で、水疱形成や紅皮症化も珍しくない。抗ARS抗体は、Jo-1を含む8つのARSに対する抗体の総称である。ELISA法での抗ARS抗体の検出がすでに保険収載されているが、この検査法では、抗Jo-1抗体を含む5つのARS抗体のうちいずれかが存在する場合に陽性となる。臨床的にはほぼ全例に間質性肺炎を認め、発熱や関節痛、レイノー症状を伴ったやや独特な特徴をもち、抗ARS抗体症候群といわれる。皮疹は皮膚筋炎としては非典型的であることも多く、手湿疹様に見えるメカニックスハンドが特徴的である。皮膚筋炎に特徴的なこれら自己抗体の検出は、診断に有用であるだけでなく、皮膚筋炎をサブセット化することで、臨床現場における治療の選択や予後予測に重要な役割を果たすことになる。本講演では、皮膚科からの視点で様々な症例を供覧しつつ、自己抗体の観点から皮膚筋炎の分類を試みたい。

《略歴》

平成12年 浜松医科大学卒業
平成13年 横浜市立大学附属病院にて研修、横浜市立大学皮膚科学教室入局
平成15年 藤沢市民病院皮膚科
平成16年 横浜市立大学大学院博士課程入学
平成17年 慶應義塾大学リサーチパーク(リウマチ内科 桑名正隆先生)
平成20年 Postdoctoral associate, University of Pittsburgh, USA (Carol Feghali-Bostwick, PhD)
平成22年 横浜市立大学医学部皮膚科学 助教
平成25年 同 講師 現在に至る

ホットトピックス HT-14: 変貌する炎症性筋疾患の概念

5月20日 (金) 13:15~14:55 第7会場(ポートピアホテル本館B1F 偕楽1)



HT-14-4

膠原病領域における多発性筋炎/皮膚筋炎の治療



東海大学医学部内科学系リウマチ内科学

○佐藤慎二

多発性筋炎/皮膚筋炎 (Polymyositis/Dermatomyositis: PM/DM) は、骨格筋の炎症にともなう近位筋の筋力低下をきたす炎症性筋疾患で、ゴットロン徴候などの典型的な皮膚症状を呈する場合はDMと診断される。PM/DMは、筋症状以外、皮膚症状、心筋炎、間質性肺炎 (Interstitial lung disease: ILD)、多関節炎など多彩な臨床症状を呈することが知られており、それにより各症例の治療方針も異なる。DMで見出される自己抗体の多くは、特定の臨床症状と関連するため、PM/DMをサブタイプに分類することを可能とし、治療方針の決定、予後の推定などに有用である。一般的に、筋炎症状に対して、副腎皮質ステロイドホルモン薬 (PSL) が第一選択薬であるが、難治例には免疫抑制薬や大量γグロブリン療法がおこなわれる。急性発症で筋原性酵素が高値を呈する治療抵抗性のPMでは抗SRP抗体が陽性になることが多く、病理組織学的に壊死した筋線維を認め、炎症性細胞浸潤がないことが特徴である。一方、抗Mi-2抗体陽性DMはILDや悪性腫瘍併発が低頻度で、PSLに対する反応性が良好である。

ILDは、悪性腫瘍と並んでPM/DMの予後を決定する重要な因子であり、その治療は重要である。ILDに関連して重要な抗体は、抗アミノアシルtRNA合成酵素 (ARS) 抗体と抗CADM-140/MDA5抗体で、前者は慢性型ILDと後者は急速進行型ILDと密接に関連している。慢性型ILDは、病理組織学的にNSIP (non-specific interstitial pneumonia) のことが多くPSLに対する反応性は良好だが、減量に伴い再発する例があり免疫抑制薬が併用される。それに対して、急性/亜急性型で病理組織学的に (DAD Diffuse alveolar damage) を呈する症例は、治療抵抗性で予後不良であり、早期からパルス療法を含む大量副腎皮質ステロイド療法に複数の免疫抑制薬併用療法が推奨されている。

《略歴》

東京都出身。医学博士。
1984年3月 東京大学医学部保健学科卒業
1993年3月 信州大学医学部医学科卒業
1993年4月 慶應義塾大学医学部 研修医 (内科)
1995年5月 慶應義塾大学医学部 専修医 (内科)
2000年5月 慶應義塾大学医学部 助教 (内科)
2005年9月 学位取得 (医学博士)
2008年11月 Johns Hopkins University School of Medicine, Department of Medicine, Division of Rheumatology Post-doctoral fellow
2010年4月 東海大学医学部内科学系リウマチ内科学 准教授
2015年4月 東海大学医学部内科学系リウマチ内科学 教授

HT-14-5

炎症性筋疾患のリハビリテーション



慶應義塾大学医学部リハビリテーション医学教室

○村岡香織

多くの疾患や病態で運動療法の実施が励行されているなか、積極的な運動療法を行うべきかどうか、有効性や安全性という点で定まっていないうえのが炎症性筋疾患である。炎症があり障害されている筋への運動負荷は容易に「過用症候群」を引き起こし、より障害を悪化させるリスクがあると考えられている。過去には運動で筋力低下が引き起こされたという報告もあり、運動療法の実施については慎重な対応がされてきた。臨床的には、急性期には廃用を最低限にするように日常生活動作レベルの身体活動を維持し、病勢・ステロイド量が安定した時点で軽・中等度の有酸素運動 (散歩など) を行う、といったリハビリ・リハビリ指導が多いと考えられる。

一方、近年になり、炎症性筋疾患に対して運動療法を行い、その有効性を示した無作為化比較試験などの臨床研究がいくつか報告されてきている。対象患者が、治療後すぐ、慢性期、など様々であり、それぞれサンプルサイズも小さく、どういった患者であれば安全に実施できるというところまでは検討はされていないが、おおむね慢性期には筋力増強・有酸素運動といった運動療法の実施が勧められそうだが、というところまでは知見がえられている。急性期患者については、症例報告や小規模のスタディでは有害事象なく運動療法が実施でき良好なアウトカムが得られたという報告が複数みられてきているが、まとまった知見はえられていない。ただし、運動療法の抗炎症作用が他疾患では注目されていることもあり、筋炎でも積極的な運動により「抗炎症」効果が期待できるという主張もあり今後より多くの報告が集まることが期待される。

今回は、運動療法 (有酸素運動・筋力増強) が筋に与える影響、治療薬 (主にステロイド) が筋に与える影響を概説し、炎症性筋疾患での運動療法の効果や起こりうる有害事象を検討する。また、臨床研究で得られている知見を対象患者や時期、負荷の種類や負荷量で整理し、それぞれの時期に行うべきリハビリと注意点について紹介する。

《略歴》

1998年3月 慶應義塾大学医学部卒業
同年4月 一慶應義塾大学病院リハビリテーション科研修医
2000年 一慶應義塾大学病院リハビリテーション科専修医
慶應義塾大学月が瀬リハビリテーションセンター、済生会神奈川県病院リハビリテーション科、川崎市立川崎病院リハビリテーション科などで勤務
2009年医学博士号取得 (リハビリテーション医学)
2014年4月-2015年3月 東京大学医学系研究科公共健康専攻
2015年4月-慶應義塾大学医学部リハビリテーション医学教室助教

ホットトピックス HT-15 : Gene therapy & regenerative medicine

5月20日 (金) 13:15~14:55 第8会場(ポートピアホテル本館B1F 偕楽2)



Chairs :

Hideki Mochizuki (Department of Neurology, Osaka University Graduate School of Medicine)

Haruhisa Inoue (Center for iPS Cell Research and Application, Department of Cell Growth and Differentiation)

《Objective》

Japan's new regulatory framework for regenerative therapies was recently established. The investigators treated a single patient suffering from age-related macular degeneration (AMD) in a clinical iPS-cell pilot study in September 2014.

In this symposium, four front-line leaders in the field of gene therapy & regenerative medicine will deliver hot-topic lectures. We are expecting fruitful and rewarding discussions.

HT-15-1

MRI-based Platform for AAV2-GDNF and AAV-2AADC Gene Delivery in Parkinson's disease



¹Neurosurgery and Neurology, University of California San Francisco, CA, USA, ²NINDS, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA
○Krystof Bankiewicz¹, John Heiss², Alastair Martin¹, John Bringas¹, Kareem Zaghloul², Paul Lason¹

Gene transfer technology can correct genetic mutations in the brain. Neuro gene delivery via direct intrapranthymal injections of adeno-associated viral (AAV) vectors is a locally administered treatment that requires accurate delivery to maximize safety and efficacy. The large volume and convoluted architecture of the human brain is a considerable barrier to translating small animal findings into efficacious clinical procedures. Too little target coverage and the treatment risks being ineffective. Conversely, excessive distribution or off-target gene delivery increases the possibility for unexpected adverse effects. Optimal viral vector delivery into the brain is challenging and brain distribution of viral vectors is uncertain. To address this issue we developed viral vector delivery system that permits direct MRI monitoring of vector distribution within the brain in real-time. This significant advance allows for the first time to adjust parameters of vector infusion while delivering gene therapy, giving surgeon full control over gene transfer technology.

In the ongoing gene therapy clinical trials in Parkinson's Disease and AADC deficiency in children we are successfully using real-time convection enhanced delivery (RCD) of AAV vectors via custom designed reflux-resistant infusion cannula. Performance of RCD in ongoing PD trials using AAV2-GDNF or AAV2-AADC viral vector will be contrasted with previous gene therapy trials in PD where we believe vector delivery was suboptimal.

《Curriculum Vitae》

Dr. Krystof Bankiewicz is a leader in AAV gene therapy to the brain who has brought multiple AAV therapies to the clinic. He is the Kinetics Foundation Chair in Translational Research and Professor in Residence of Neurological Surgery and Neurology at the University of California at San Francisco (UCSF). Dr. Bankiewicz is also Vice Chair for Research in the Department of Neurosurgery and Director of Interventional Neurology Center at UCSF. Dr. Bankiewicz has both industry and academic experience, is an inventor on numerous patents and has published over 200 peer-reviewed research articles. Throughout his career, Dr. Bankiewicz has maintained a strong focus on the development of translational approaches to gene and cell replacement therapies, and he has displayed the ability to synthesize distinct technologies into powerful new approaches to the treatment of serious diseases, including brain cancer, Parkinson's disease, Huntington's disease, Alzheimer's diseases, pediatric neurotransmitter deficiency and lysosomal storage disorders.

Dr. Bankiewicz Group has evolved as one of the leading neurological translational teams in the US. Dr. Bankiewicz was able to develop critical collaborations between academia, government and industry to accelerate development of advanced therapies for the brain and brain tumors.

ホットトピックス HT-15 : Gene therapy & regenerative medicine

5月20日 (金) 13:15~14:55 第8会場(ポートピアホテル本館B1F 偕楽2)

E

HT-15-2

Cell-Based Therapeutics for Parkinson's disease



Kyoto University, Center for iPS Cell Research and Application

○Jun Takahashi

Human embryonic stem cells (ESCs) and induced pluripotent stem cells (iPSCs) can provide a promising source of midbrain dopaminergic (DA) neurons for cell replacement therapy for Parkinson's disease (PD). To evaluate safety and efficacy of the human ESC-derived DA neurons, we induced neural progenitor cells from human ESCs by a modified SDIA (stromal cell-derived inducing activity) method. When the cells were transplanted into the bilateral striatum of monkey models of PD, they did not form tumors and survived as DA neurons as long as 12 months proved by immunofluorescence and PET studies. In addition, the monkeys showed behavioral improvement after 3 months post-transplantation. We also generated DA neurons from human induced pluripotent stem cells (iPSCs) without feeder cells, and confirmed that these cells could survive as long as 6 months in the monkey brain. These results support the idea that human ESCs/iPSCs can be used as a source for cell replacement therapy of PD. However, ESC/iPSC-derived donor cells may inevitably contain tumorigenic or inappropriate cells. Therefore, as a next step, we have developed a method for 1) scalable DA neuron induction on human laminin fragment and 2) sorting DA progenitor cells using a floor plate marker. The sorting of DA progenitor cells is favorable in terms of both safety and efficacy of the transplantation, and we have now established a protocol for the clinical application of human iPSCs to treat Parkinson's disease. In this challenge towards stem cell therapy for PD, combination of cell transplantation, medical treatment and rehabilitation, namely cell-based therapeutics, is important.

《Curriculum Vitae》

Jun Takahashi is a professor of Center for iPS Cell Research and Application (CiRA) at Kyoto University. He graduated from Kyoto University Faculty of Medicine in 1986, and started his career as a neurosurgeon. After he earned his PhD from Kyoto University in 1993, he worked as a postdoctoral research fellow at the Salk Institute (Dr. Fred Gage), USA on neural stem cells. Getting back to Kyoto University Hospital in 1997, he was engaging functional neurosurgery and research works on stem cell therapy for Parkinson's disease (PD). He became an associate professor at Institute for Frontier Medical Sciences, Kyoto University in 2007 and moved to a current position in 2012. He laid the groundwork for clinical application of iPS cells by developing differentiation of dopaminergic (DA) neurons, sorting of DA progenitors, and optimization of host brain environment in rodent and monkey brains. Based on these achievements, he is now preparing to start a clinical trial for PD using iPS cells.

HT-15-3

Gene therapy with antisense oligonucleotides for neurological and neuromuscular disorders



Department of Neurology, Osaka University Graduate School of Medicine

○Masayuki Nakamori

Gene therapy has been attempted for curing neurological diseases by adding functional copies of genes to the cells of an affected person, mostly using viral vectors. Recent advances in the antisense oligonucleotide (ASO) technology have enabled an alternative strategy for gene therapy using ASOs, facilitated by their remarkably widespread distribution and cellular uptake into the brain and muscles with high affinity and specificity to their target and stability. ASOs blocking target splice sites can modulate alternative splicing events and restore functional protein expression. This approach has been applied as a treatment for Duchenne muscular dystrophy and spinal muscular atrophy. ASOs cleaving target RNA by recruiting RNase H can reduce the expression of the toxic RNA or protein. These ASOs have been applied to treat myotonic dystrophy (DM1), Huntington's disease (HD), amyotrophic lateral sclerosis (ALS), and familial amyloid polyneuropathy (FAP). This presentation will focus on therapeutic approaches using ASOs for hereditary neurological and neuromuscular disorders and current progress in translational research and clinical trials. In addition, recent developments in therapeutic strategies aiming to modulate repeat length in trinucleotide repeat expansion disorders such as DM1, HD, and spinocerebellar ataxias will be discussed.

《Curriculum Vitae》

1993-1999 Medical Student, Osaka University Faculty of Medicine
1999-2000 Medical Residency, Neurology, Osaka University Hospital
2000-2002 Medical Residency, Internal Medicine/Neurology, Osaka Koseinenkin Hospital
2002-2003 Medical Residency, Neurology, Toneyama National Hospital, Osaka, Japan
2003-2007 Graduate Student, Neurology, Osaka University Graduate School of Medicine
2007-2012 Postdoctoral Fellow, Neurology, University of Rochester Medical Center, Rochester, NY, U.S.A.
2012-2013 Clinical Fellow of Neurology, Osaka University Graduate School of Medicine
2013-2015 Specially Appointed Assistant Professor of Neurology, Osaka University Graduate School of Medicine
2016-present Assistant Professor of Neurology, Osaka University Graduate School of Medicine

ホットトピックス HT-15 : Gene therapy & regenerative medicine

5月20日 (金) 13 : 15~14 : 55 第8会場(ポートピアホテル本館B1F 偕楽2)

E

HT-15-4

Oscillatory control of proliferation and differentiation of neural stem cells



¹Kyoto University, Institute for Virus

Research, ²Kyoto University, WPI-iCeMS

○Ryoichiro Kageyama^{1,2}

During brain development, neural stem cells gradually change their competency, giving rise to various types of neurons first and glial cells later. It is thus very important to maintain neural stem cells until the final stage of development to generate a full diversity of cell types. We found that expression of the basic helix-loop-helix (bHLH) factor *Hes1* oscillates in neural stem cells, and that *Hes1* oscillation drives the cyclic expression of proneural factors such as *Ascl1*/*Mash1*. During neuronal differentiation, *Hes1* expression disappears and proneural factor expression becomes sustained. By contrast, during astrocyte differentiation, *Hes1* expression becomes dominant while proneural factor expression disappears. These results suggest that the multipotency is a state controlled by multiple oscillating fate-determination factors, and that one of them becomes dominant during fate choice. We further showed by optogenetic approach that sustained expression of *Ascl1* promotes neuronal differentiation, whereas oscillatory expression of *Ascl1* activates proliferation of neural stem cells, indicating that the expression dynamics are important for the *Ascl1* activity. We also found that the Notch ligand *Delta-like1* (*Dll1*), a downstream factor of *Ascl1* and *Hes1*, is expressed in an oscillatory manner, and that this oscillation is important for *Hes1* oscillation and proliferation of neural stem cells. I will discuss the significance and mechanism of oscillatory expression of these factors in neural stem cells.

《Curriculum Vitae》

1976-1982	Medical student at Kyoto University Faculty of Medicine
1982-1986	Doctor course at Kyoto University Faculty of Medicine
1986-1989	Postdoctoral fellow at the National Cancer Institute (USA)
1989	Assistant Professor at Kyoto University Faculty of Medicine
1991	Associate Professor at Kyoto University Faculty of Medicine
1997	Professor at Institute for Virus Research, Kyoto University

ホットトピックス HT-16 : 難病法のもとでの神経難病医療

5月20日 (金) 13:15~14:55 第9会場(ポートピアホテル偕楽3本館B1F)

公募 日

座長:

小森哲夫(独立行政法人国立病院機構 箱根病院)

溝口功一(国立病院機構静岡富士病院 神経内科)

HT-16-1

療養の質の向上に向けた医療と介護の連携



箱根病院 神経筋・難病医療センター

○小森哲夫

〈ねらい〉

学術大会が開催される2016年5月には、難病法が全面施行されて1年が経とうとする時期となる。そこで、平成26年度(2014年度)から27年度(2015年度)の難治性疾患政策研究班(西澤班)で研究された内容を中心に、難病法後の神経難病医療についての動向を情報提供する。さらに、演者同士やフロアーとの質疑から学会員の神経難病医療に関する共通理解を深め、日々の臨床において会員が難病医療に一層貢献しやすい素地を作る。また、施策提言を念頭に臨床現場で感じる疑問点・問題点も共有する。

難病法が2015年1月から施行されて1年半となる。指定難病の疾患数が増加したこと、その認定条件に重症度が加わったことなどで認定を望む患者にも申請を処理する役所にも大変さと混乱があった。また、今回の難病法では、医療提供体制の整理がなされている。シンポジウムの時点で難病医療拠点病院(総合型も領域型も)が各地でどのように指定されて体制が整っているかはわからないが、いずれにせよ医療提供体制の全体像が整うのは、まだこれからと思われる。さらに、医療の提供とともに介護・福祉など生活支援の観点からの体制整備、全国均てん化を図ろうとしていることも難病法の特徴であろう。

そこで、医療提供体制の状況を整理するとともに、保健所が中心となる難病対策地域協議会運営と保健師人材育成への提言、介護を担うホームヘルパーとその介護計画を作成する看護支援専門員(ケアマネジャー)の難病研修への働きかけ、難病患者の就労支援など「難病患者への支援体制に関する研究」班での成果紹介を中心に、今後一層重要となるであろう医療と介護の連携について参加者の理解が進むように情報提供をしたい。

その上で、みなさんの意見を伺えればと思う。

《略歴》

1978年 弘前大学医学部卒業
1982年 弘前大学大学院修了 医学博士
弘前大学第三内科 医員
1983年 国立武蔵療養所神経内科(現:国立精神神経医療研究センター) 医員
1984年 都立神経病院神経内科 医員
1989年 ウェスタン・オンタリオ大学 臨床神経科学教室 Research Fellow
1990年 都立神経病院神経内科 医員 (復職)
1992年 同 医長
2006年 埼玉医科大学神経内科 助教授
2007年 同 准教授
2010年 国立病院機構箱根病院 特命副院長
2011年 国立病院機構箱根病院 神経筋・難病医療センター 院長

ホットトピックス HT-16：難病法のもとでの神経難病医療

5月20日（金） 13：15～14：55 第9会場（ポートピアホテル偕楽3本館B1F）

公募 日

HT-16-2

難病相談支援センターの現状と今後の医療との連携



群馬県難病相談支援センター

○川尻洋美

平成15年度から全国の都道府県に設置された難病相談支援センター（以下、センター）は、新たな難病法において療養生活環境整備事業の重要な柱の1つとして位置づけられた。センターの運営主体は、都道府県直営型（14カ所）と委託運営型（33カ所、うち医療機関12カ所）があり、相談支援の専門職（保健師、看護師、社会福祉士など）は45カ所、難病のピア・サポーター（同じ病気または同じ難病という立場の者）は12カ所で配置されており、その配置パターンは26通りに分類され運営形態は多様である。センターでは、専門職とピア・サポーターがそれぞれの立場から相談事業に携わり、「専門的な情報提供や助言による支援」と「同じ体験の共有・共感により相談者の気持ちに寄り添って行う支援」の2つの機能を備えている。

センターには、質の高い相談支援のための人員配置やスキルアップなど今後取り組むべき課題はあるが、これまでに行われた全国の実態調査や相談内容の分析などの研究から、主なセンターの役割は以下の4つであることが明らかになっている。

- 1) 相談者が安心・安全に、自立して地域で暮らせるように療養上の課題解決を支援する。
- 2) 相談者が不安や悩みを解消するために、自分自身で気持ちを整理できるように支援する。
- 3) 相談者が喪失感・孤立感を軽減できるように支援する。
- 4) 相談者が適切な支援を受けることができるように関係機関へ繋ぐ。

当センターで最も多い相談は神経難病患者の（受療を含む）療養生活上の相談で、本人・家族のみならず支援者からの相談も多い。具体的には「病気の告知後の不安」「医療処置の選択」「コミュニケーション支援」「障害年金」「就労」などに関する相談である。難病は経過が長く、進行性・再燃性という特徴から患者の自己管理が重要である。しかし、より良い自己管理のために、患者が医療に関する情報・意見交換を診察時の限られた時間内で主治医と行うことは、たとえその患者が十分に準備していたとしても困難であることが多い。また、制度や地域の支援体制などの情報を医師が得ることは患者にとって有益であるが、医師にはそのような情報を得る機会が少ない。

そこで、医療と地域で療養生活を送る患者やその支援者を「繋ぐ」センターの役割について、支援事例を通して、今後の医療との連携という視点で考えてみたい。

《略歴》

昭和61年 群馬大学医療短期大学看護学科卒業
昭和62年 県立福祉大学保健師学科卒業
昭和62年 伊勢崎市立殖蓮小学校 養護教諭
平成5年 群馬県立県民健康科学大学 保健師
平成12年 前橋保健福祉事務所 保健師
平成16年～ 群馬県難病相談支援センター 難病相談支援員（現職）
平成20年 群馬大学大学院医学系研究科保健学専攻修了
厚生労働科学研究班において全国の難病相談支援センターの実態調査や難病相談支援に関する研究（難病相談内容の分析、相談記録支援システムの開発、他）に取り組む。14年より「難病患者への支援体制に関する研究班」において研究テーマ「難病相談支援センターの役割」の分担研究者。
＜資格＞
保健学修士（群馬大学）、保健師、日本難病看護学会認定難病看護師

HT-16-3

指定難病移行が変える筋ジストロフィー医療



刀根山病院 神経内科

○松村 剛

本邦の筋ジストロフィー医療は1964年の「筋萎縮症児対策要綱」に基づいて、国立療養所（現国立病院機構）と国立精神・神経センター（現国立精神・神経医療研究センター）に専門病棟が設置されたことに始まる。背景に、当時は障害者の就学機会が限られていたため、医療的環境の下での療育・教育保証を願う保護者の希望があった。このため筋ジストロフィー病棟には初期から養護学校（支援学校）が併設され、児童指導員や保育士など福祉職が配置され、リハビリテーションや栄養などを含む多職種によるケア体制が取られていた。集学的医療の成果はQOL向上だけでなく、1980年代の呼吸管理、1990年代からの心筋保護治療等による生命予後の改善をもたらした。近年基礎的研究の成果が臨床段階を迎えつつあり、治験・臨床研究推進を目的とした国際協調的な患者登録システム、臨床研究ネットワーク構築などの臨床基盤が整備されつつある。実際に、幾つかの病型では国際共同治験が実施され、海外では条件付き承認を得た薬剤も出ている。一方、社会的変化も著しく、ノーマライゼーション思想の普及で地域での教育機会が保証され学童患者の入院は減少した。保険点数改定や携帯型医療機器の普及で在宅人工呼吸療法が可能になり、ハイリスクの患者も多くが在宅療養するようになった。専門病棟の入院患者は高齢化と重症化が進み、軽症患者に対する国立病院機構の相対的役割は減少した。現在、小児患者の過半数は大学病院や総合病院を受診している。一方で、一般医療機関は筋ジストロフィーの臨床経験が乏しいため将来の問題に対して予見的に対応することが困難で、若年・軽症者に対してこれまで蓄積されてきたノウハウをどのように伝えるかが課題となってきた。標準的医療の均霑化のツールとして「デュシェンヌ型筋ジストロフィー診療ガイドライン2014」を作成したが、地域レベルでの専門医療機関と一般医療機関の連携体制構築により、在宅患者の支援と円滑な移行医療を実践することが重要である。2015年に筋ジストロフィーが指定難病に移行したことは、連携強化の良い機会になると期待する。神経筋難病で培われた地域連携のノウハウと、筋ジストロフィーで培われた集学的医療のノウハウが融合することにより、新規治療の実用化、標準的医療の均霑化、セーフティーネットの整備が進むことを期待する。

《略歴》

職歴
1989年 大阪大学医学部卒業
1991年-1998年 国立療養所刀根山病院神経内科
1998年7月 国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第一部
2000年7月- 現在 独立行政法人国立病院機構刀根山病院神経内科
研究分野
筋ジストロフィー、神経筋難病

ホットトピックス HT-16 : 難病法のもとでの神経難病医療

5月20日 (金) 13:15~14:55 第9会場(ポートピアホテル偕楽3本館B1F)

公募 日

HT-16-4

在宅人工呼吸器調査の重要性と在宅療養への寄与



国立病院機構柳井医療センター

○宮地隆史

【目的】筋萎縮性側索硬化症等の神経難病患者は長期経過中に呼吸障害のため在宅で人工呼吸器装着を余儀なくされる場合がある。在宅で人工呼吸器を装着する場合、停電や災害でのライフラインが途絶するなどの不安がある。在宅人工呼吸器装着者は災害時にも継続的に医療が必要であり安心して在宅療養を行うためには災害の事前対策が必須である。そこで我々は在宅人工呼吸器装着者数および外部バッテリーの装備率の現状を明らかにするために都道府県別の全国調査を行った。【方法】日本医療機器工業会 在宅人工呼吸小委員会に所属する在宅人工呼吸機器（気管切開下陽圧人工呼吸：TPPV、非侵襲的陽圧人工呼吸：NPPV）取扱企業9社に対して、厚生科研「難病患者の支援体制に関する研究」班より2015年3月31日時点の在宅人工呼吸器（TPPVおよびNPPV）装着者数および外部バッテリー装備者数の都道府県別調査を依頼した（疾病は難病に限定せず全例とした）。【結果】在宅TPPV装着者数5,461名、外部バッテリー装備率 平均75.5%（都道府県別率：最少32.5%、最大95.2%）、在宅NPPV装着者数11,339名、外部バッテリー装備率 平均19.3%であった。【考察・結論】平成13年度厚生科研呼吸不全に関する調査研究「在宅呼吸ケアの現状、肺気腫における喫煙と呼吸機能」の報告では2001年6月30日時点での無作為抽出した全国3,298病院・医療機関を対象としたアンケート調査（回収率22%）から推計された在宅TPPV数は2,500名（神経筋疾患71%、COPD6%、肺結核後遺症10%）、在宅NPPV数は7,900名（COPD29%、肺結核後遺症34%、神経筋疾患16%）であった。約14年の経過で在宅TPPV装着者は約2.2倍、NPPV装着者は約1.4倍に増加していることが明らかになった。本調査は2013年から開始している。在宅TPPV装着者の外部バッテリー装備率の平均値は2013年の55.3%から増加しているものの地域格差が大きく、在宅で安心して療養するためにも改善していく必要がある。また難病対策センター（ひろしま）では2005年より電力会社、消防、保健所、行政等と協働して在宅人工呼吸器装着者災害時対応システムを構築し患者の同意のもと関係機関内で情報を共有し災害・停電時の事前対策、災害時対策の啓発活動を行っている。

《略歴》

1992年 広島大学医学部医学科卒業
同年 広島大学第3内科入局
1993年 東京都老人医療センター 内科研修
1995年 広島大学大学院医学系研究科内科系専攻入学
1999年 博士（医学）号取得
1999年 国立大竹病院 内科医師
2000年 広島大学医学部附属病院 医員
2005年 広島大学病院脳神経内科 助手
2006年 広島大学脳神経内科 学部内講師兼任
2009年 広島大学大学院 医学教育担当 講師
2012年10月 国立病院機構 柳井医療センター 副院長
2015年8月 認知症疾患医療センター センター長 兼任
所属学会：日本神経学会、日本老年医学会、日本認知症学会、日本内科学会、日本神経治療学会、日本ボツリヌス治療学会など
専門医等：神経学会専門医・指導医、総合内科専門医、老年病専門医、認知症専門医・指導医
その他：日本神経学会代議員（2011年～）、日本内科学会中国支部評議員（2009年～）、日本ボツリヌス治療学会代議員（2015年9月～）
・希少性難治性疾患に関する医療の向上及び患者支援のあり方に関する研究班 分担研究員（2011年度～2013年度）
・難病患者への支援体制に関する研究班 分担研究員（2014年度～2015年度）

ホットトピックス HT-17 : Translational approach for prevention and treatment of MS

5月20日 (金) 13:15~15:15 第10会場(神戸国際会議場B1F・1F メインホール)



Chairs :

Takashi Yamamura (Department of Immunology,
National Institute of
Neuroscience, NCNP)

Takayuki Kondo (Department of Clinical Network and
Collaborative Medicine, Kyoto
University)

《Objective》

Multiple sclerosis (MS) and neuromyelitis optica (NMO) are neurological and immunological disorders for which we are trying to provide better treatment and preventive strategy. Fortunately, efforts through basic research and clinical trials are leading to substantial progress in this field of neurology. In this symposium, invited lecturers will speak on cutting edge science related to the prevention and cure of MS/NMO. The audience will be amazed to know how much has been understood in the pathogenesis and be optimistic for the future.

HT-17-1

Impact of Nutrition on CNS
Autoimmunity and Their Therapeutic
Potential for Multiple Sclerosis



¹Department of Neurology, St. Josef-Hospital/Ruhr-University Bochum, Germany, ²Department of Neurology, University of Erlangen-Nuremberg, Germany

○Ralf Gold¹, Aiden Haghikia¹, Ralf A. Linker²

Modern industrial societies face an increased incidence of autoimmune disorders. Both environmental factors affecting hygiene and nutrition may influence regulatory and effector pathways of the immune system. We investigate the impact of short chain fatty acids (SCFA), specifically propionate (PA) and long chain fatty acids (LCFA) on differentiation of regulatory and effector T cells (Treg) in experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) and human healthy volunteers.

We show the effect of fatty acids with different chain lengths on differential T cell differentiation *ex vivo* and *in vivo* in the small intestine in an MOG induced EAE. Herein, we could reveal that while LCFA like lauric acid have a detrimental effect on the course of disease, SCFA ameliorate EAE mainly by promoting the differentiation of Treg in the gut lamina propria. These Treg cells were fully functional, and could be passively transferred into immunized littermates, mediating protection from EAE. Even more, passive transfer of feces from SCFA mice via gavage also mediated protection. In a translational study we transferred our observations on SCFA in the EAE to the human situation by administering PA (1g daily) in capsules for 14-60 days to volunteers (n=18) - including washout intervals after 14 days. A detailed immunophenotypical assessment of T cell subsets before and at several time points after PA intake was performed, as well as additional functional correlates, such as mixed lymphocyte suppression (MLC) assays.

We report the first *in vivo* effect of PA in humans. PA intake was tolerated well by all volunteers and no side effects occurred. Treg in all treated individuals increased by 30% ($p < 0.05$), which was accompanied by a significant decrease of Th17 cells. Importantly these Treg cells also significantly suppressed MLC proliferation.

Our results support the adjuvant therapeutic potential of SCFA for autoimmune diseases like MS. They may synergize with first line immunotherapies.

《Curriculum Vitae》

Prof. Gold's main scientific interest is in translational therapies for multiple sclerosis, experimental immunotherapies in the animal models for multiple sclerosis and Guillain-Barré syndrome, and neurobiological disease modulators. He serves as leading clinical physician and as principal investigator in a number of controlled therapeutic trials in multiple sclerosis, and is involved in several scientific research programmes and advisory boards. Currently he is president of German Neurological Society and is joint-panel leader of EAN demyelinating diseases section. Recently he coordinated the update of German Neurological Society MS guidelines.

Dr. Gold is also a member of a number of societies including American Academy for Neurology, European Academy for Neurology and board member of the German Kompetenznetzwerk Multiple Sclerosis. He has received several scientific awards for his experimental and clinical studies. Also he contributes to several editorial boards. From his scientific work more than 300 original publications and 100 review articles were published, with a h-Index of 60.

ホットトピックス HT-17 : Translational approach for prevention and treatment of MS

5月20日 (金) 13:15~15:15 第10会場(神戸国際会議場B1F・1F メインホール)



HT-17-2

Alterations in gut flora giving clues to the cure of MS



Department of Immunology, Juntendo University

School of Medicine

○Sachiko Miyake

The incidence of multiple sclerosis (MS), an inflammatory disease of the central nervous system, is increasing in developed countries. Recent advance in genetic studies and the efficacy of immunosuppressive therapy in MS have indicated that MS is a T cell-mediated autoimmune disease. The striking increase in the incidence of MS in Asian countries including Japan should be attributed to the environmental changes rather than genetic changes.

The intestine has lately received much attention as a potential location for the regulation of immune cells. We and other groups previously showed that alterations of gut environment could lead to the amelioration of experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE), a rodent model for MS. Recently, segmental filamentous bacteria in the rodent intestine has been shown to induce Th17 cells and promote the development of EAE and *Clostridia* clusters XIVa, IV, and *Bacteroides fragilis* derived from human feces have been demonstrated to induce Foxp3⁺ regulatory T cells and to suppress the development of inflammatory conditions such as colitis or EAE.

Interestingly, we have recently found differences in fecal microbiota in MS patients compared to those in healthy controls by using a high-throughput culture-independent pyrosequencing method. Bacterial 16S ribosomal RNA (rRNA) gene analysis of DNA isolated from fecal samples revealed the presence of a moderate dysbiosis in the gut microbiota of patients with MS. Furthermore, we found 21 species that showed significant differences in relative abundance between the MS20 and HC40 samples. On comparing MS samples to the 158 longitudinal HC18 samples, the differences were found to be reproducibly significant for most of the species. These taxa comprised primarily of clostridial species belonging to *Clostridia* clusters XIVa and IV and *Bacteroidetes*. Correcting the dysbiosis and altered gut microbiota might deserve consideration as a potential strategy for the prevention and treatment of MS.

《Curriculum Vitae》

POSITION TITLE: Professor

EDUCATION :

Tokyo Medical and Dental University, JAPAN	MD	1987	Medicine
Juntendo University, JAPAN	MD, PhD	1994	Medicine

EMPLOYMENT :

Clinical fellow	Juntendo University, Tokyo, JAPAN	1994-1995
Postdoctoral Fellow	Harvard Medical School, Boston, USA	1995-1997
Instructor	Harvard Medical School, Boston, USA	1997-1999
Section Chief	National Institute of Neuroscience, Tokyo, Japan	1999-2013
Professor	Juntendo University School of Medicine, Tokyo, Japan	2013-present

Licensure and Certification :

Japanese Medical License Registration	1987
Japanese Board of Internal Medicine Certificate	1993
Japanese Board of Rheumatology Certificate	1995

HT-17-3

一般演題から採用

Investigator-Initiated Clinical Trial (first-in-human, Phase I) of invariant NKT cell ligand OCH



¹Department of Immunology, National Institute of

Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry (NCNP),

²Department of Immunology, Juntendo University Graduate School of

Medicine, ³Multiple Sclerosis Center, National Center Hospital, NCNP,

⁴Department of Neurology, National Center Hospital, NCNP

○Daisuke Noto^{1,2}, Wakiro Sato^{1,3},

Sachiko Miyake³, Manabu Araki^{2,4}, Youwei Lin^{1,2,4},

Tomoko Okamoto⁴, Miho Murata⁴,

Takashi Yamamura^{1,2}

[Objective] We have previously reported that OCH, a sphingosine-truncated analog of α -galactosylceramide (α -GC), that selectively induces IL-4 production from invariant NKT (iNKT) cells, suppressed development of autoimmune disease models such as experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) (Miyamoto et al. Nature 2001). Here we report on the results of the First-in-Human phase I study of OCH for healthy subjects and multiple sclerosis (MS) patients, which we have recently conducted in the NCNP as an investigator initiated trial. [Methods] Fifteen healthy subjects (age \pm SD = 27 \pm 7 years old: Male: Female = 13:2) were enrolled and allocated to 1 of 5 cohorts and given escalating doses of OCH. Then MS patients were enrolled and administered OCH once per week for 13 weeks. The frequency of peripheral blood mononuclear cell subsets was measured and gene expressions of whole blood cells were analyzed. [Results] Flow cytometer analysis demonstrated that the frequency of Foxp3⁺ regulatory T cells (Treg cells), especially effector/activated Treg cells, was significantly increased 6 h after administration of OCH in healthy subjects. A similar trend was also obtained in MS patients. DNA microarray analysis revealed that oral OCH induced the upregulation of immunoregulatory genes and downregulation of immune-activating genes in both healthy subjects and MS patients. [Conclusion] These results indicate that iNKT cells play a more significant regulatory role in humans than previously understood. The therapeutic potential of OCH for MS needs to be further evaluated in future studies.

《Curriculum Vitae》

Education:

Year	Degree	Institution
2002	M.D.	Kanazawa University, Japan
2006-2010	Ph.D.	Kanazawa University Graduate School of Medical Science, Japan

Postdoctoral Training:

Year	Title	Specialty	Place of Training
2002-2003	Resident	Internal Medicine	Kanazawa University Hospital, Kanazawa
2003-2004	Resident	Internal Medicine	Municipal Tsuruga Hospital, Tsuruga
2004-2005	Resident	Internal Medicine	Fukuiken Saiseikai Hospital, Fukui
2005-2006	Resident	Neurology	Toyama City Hospital, Toyama
2006-2010	Ph.D. student	Neurology	Kanazawa University Graduate School of Medical Science, Kanazawa
2009-2010	Research fellow	Immunology	National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry, Tokyo
2010-2012	Clinical fellow	Neurology	Kanazawa University Hospital, Kanazawa
2012-2013	Clinical fellow	Neurology	Ishikawa Prefectural Central Hospital, Kanazawa
2013-2015	Research fellow	Immunology	National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry, Tokyo

ホットトピックス HT-17 : Translational approach for prevention and treatment of MS

5月20日 (金) 13:15~15:15 第10会場(神戸国際会議場B1F・1F メインホール)

E

HT-17-4

Current and future treatment for multiple sclerosis



Department of Neurology, National Cancer Center, Korea

○Ho Jin Kim

The treatment landscape of multiple sclerosis (MS) has been changed dramatically over the past two decades. Since the introduction of the first disease-modifying treatment (DMT) for MS in 1993, more than 10 DMTs are now available for the treatment of MS. Most DMTs have been shown to be more effective when initiated early in the course of MS. Accordingly the diagnostic criteria for MS have been revised to facilitate early diagnosis and the 2010 McDonald criteria allow MS diagnosis based on a single MRI scan even after the first clinical episode.

The first-line DMTs, interferon-beta and glatiramer acetate have well-established safety profiles with over 20 years of clinical experience. Newer DMTs have a broad range of different mechanisms of action, affecting immune cell trafficking, survival or function and demonstrate high efficacy for reducing disease activity, but safety issues are embedded. Several symptomatic therapies are available in clinical practice, and studies of neural repair and regenerative therapies are ongoing.

The wealth of available treatment options and the variety of associated risks have created an increasing need to consider the benefits and risks for individual patients provided by the different treatment options when making treatment decisions. Currently, how to choose and modify treatment in MS to achieve a better response is a complex issue, but such complexity affords a greater opportunity to achieve the new therapeutic aim of 'no evidence of disease activity' (NEDA) and to apply personalized medicine. Clinicians who manage patients with MS must stay up to date with treatment advances as well as their benefits, limitations and indications for use to ensure the best outcomes for their patients.

This talk will cover the available evidence-based benefit & risk profiles for current and future MS treatment.

《Curriculum Vitae》

Prof. Kim is consultant neurologist and head of Department of Neurology, National Cancer Center, Korea since 2005. He is also professor of Department of System Cancer Science.

Prof. Kim received his medical degree from Seoul National University in 1992 where he also completed his residency training in neurology and clinical fellowship in MS and neuromuscular disease. After successfully completing his residency, Dr. Kim went on to pursue his academic research interest as a Research Fellow in neuroimmunology at the University of Southern California, USA for a year. Then he spent four years as a senior fellow and staff researcher in MS and neuroimmunology at the Montreal Neurological Institute of McGill University, Canada.

His major research interests lie in studying the development and application of biological assays to monitor the disease process and evaluate the response to novel therapeutics. His other research interests are in studying differences between MS and neuromyelitis optica spectrum disorder in both clinical spectrum and treatment response as well as underlying pathogenesis.

Prof. Kim is widely published and a member of many prominent professional societies and associations. He also serves as editor for Multiple Sclerosis Journal - Experimental, Translational and Clinical.

HT-17-5

IL-6 signal blockade for CNS autoimmune diseases



¹Department of Immunology, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry (NCNP), ²Department of Neurology, Hokkaido Medical Center, ³Multiple Sclerosis Center, National Center Hospital, NCNP

○Masakazu Nakamura^{1,2}, Manabu Araki³, Takashi Yamamura^{1,3}

IL-6 signal contributes to inflammation via promoting survival and differentiation of lymphocytes including an antibody-producing plasmablast (PB). Since PB is a major source of autoantibody, IL-6 could play a critical role in autoimmune conditions. In fact, we have demonstrated in vitro that circulating PBs in the patients with neuromyelitis optica (NMO) could be centered in the pathology via an IL-6-dependent survival and anti-aquaporin 4 antibody production. This hypothesis has been evidenced in vivo by a clinical efficacy of an IL-6 signal blockade with the humanized anti-IL-6 receptor antibody, tocilizumab (TCZ), for NMO patients, which was accompanied by a decrease of circulating PBs. This successful application of TCZ made us proceed to the therapy for multiple sclerosis (MS). As expected, NMO-like interferon (IFN)- β -resistant patients with MS showed an increase of IL-6-dependent PBs in the peripheral blood. We have administered TCZ for these patients with "PB-high" MS and found the clinical efficacy, whereas circulating PBs paradoxically increased in these TCZ-responders. This dissociated finding between MS and NMO provides a clue to elucidating a differential involvement of IL-6 in both pathologies.

《Curriculum Vitae》

Professional Experience

April 2002 Resident in Department of Medicine II, Hokkaido University Graduate School of Medicine
April 2004 Clinical Fellow in Department of Neurology, Hokkaido University Graduate School of Medicine
October 2011 Research Fellow in Department of Immunology, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry (NCNP), Tokyo
January 2016 Clinical Fellow in Department of Neurology, Hokkaido Medical Center

Education

March 2002 B.S. in Medicine; Shinshu University Graduate School of Medicine
November 2014 Ph.D. in Medicine; Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine

ホットトピックス HT-18: 脱髄疾患の病態と臨床の多様性

5月21日 (土) 8:00~10:00 第14会場(神戸国際会議場5F Room 501)



座長:

中島一郎(東北大学医学部 神経内科)

松井 真(金沢医科大学神経内科学)

HT-18-1

MRIによる中枢神経系髄鞘の可視化:
Myelin Map法とその臨床応用



慶應義塾大学医学部神経内科

○中原 仁

〈ねらい〉

従来脱髄疾患の分類はあいまいで、病態に基づく診断がなされていないことも多かった。多発性硬化症の亜型と考えられていた視神経脊髄炎が、抗アクアポリン4抗体の発見により独立した疾患概念として確立したように、明らかになることで治療選択にも影響する病態が脱髄疾患の中にまだ多く存在していると予想される。最近の脱髄疾患研究の中でも、病態研究のホットトピックスを題材とし、既知の概念とは異なる新たな病態の発見と、治療法開発に向けての展望について議論する。中原先生には、脱髄と髄鞘再生を視覚的に区別できるミエリンマップについて、山村先生には二次進行型多発性硬化症に特有の免疫病態について、中島は抗MOG抗体が関与した新たな疾患概念について、山崎先生にはneurofascin抗体が関与する新たな疾患概念について最新の研究報告をレクチャーいただく。

多発性硬化症(multiple sclerosis; MS)などの中枢神経系脱髄疾患の診断や治療において、MRIは欠かすことのできない検査技術となっている。例えば、T2強調画像で白く映るいわゆるT2病変は、MS診断基準(McDonald基準)では脱髄病巣と同義に扱われており、或いはまた各種病態修飾薬の効果判定にはT2病変の増加がないことを以て病勢の制御が得られていることを確認する。他方、MS症例に認められるT2病変のうち約10%は脱髄病巣ではないことが病理学的に報告されており、或いは虚血、浮腫、腫瘍などの多様な病態でしばしば脱髄病巣とは容易には鑑別し得ないT2病変が出現することは臨床的によく経験されるところである。更にはまた、例えばMS症例において、臨床的寛解が得られ神経学的に正常化した症例(髄鞘が再生したと考えられる症例)においてもT2信号はしばしば元に戻らず残存し、結果的にT2病変数と神経症状が相関しない矛盾(clinico-radiological paradox)をもたらすことが知られている。これらのことは、理論的にも自明ではあるが、T2強調画像の撮像法が決して髄鞘に特異的でないことに起因している。MRIやPETを用いて髄鞘を特異的に撮像する試みはこれまでにもなされているが、S/N比が十分でなかったり、長時間の撮影時間を要するなどを理由に、必ずしも臨床応用には至っていない。翻って、髄鞘は神経軸索を被覆する疎水性の高い構造物である。従って、有髄軸索と無髄軸索を比較するならば、軸索内部に存するプロトンの拡散は前者において有意に制限され、またその制限幅は軸索直径に依存すると考えられる。神経軸索が縦横無尽に走行している中でも、この特徴的な拡散制限を検出する撮像法が構築できれば、髄鞘の可視化が実現すると期待される。その際に臨床応用の観点からは、既存のMRI機器を使用して、非侵襲的かつ短時間で撮影できる方法であることが望ましい。我々は、*q*-space imaging (QSI) 理論を応用した拡散制限の分析から導かれる新規撮像法(Myelin Map法)を創出し、中枢神経系髄鞘に特異的な信号を検出することに成功した。例えば、ヒト脳のMyelin Map法(5mmスライス)は既存のMRI機器(3テスラ)を用いることで、約9分間で撮像可能である。今後、Myelin Map法は脱髄疾患のみならず、様々な神経疾患における髄鞘動態を解き明かす上でも重要な役割を担うものと期待される。

〈略歴〉

〈学歴〉

2003年 慶應義塾大学医学部卒業

2007年 慶應義塾大学大学院医学研究科博士課程修了

〈職歴〉

2003-2004年 慶應義塾大学COE研究員

2004-2007年 日本学術振興会特別研究員(DC1)

2007-2008年 日本学術振興会特別研究員(PD)

2008-2013年 慶應義塾大学医学部総合医科学研究センター特任講師

2013年-現在 慶應義塾大学医学部神経内科助教

〈受賞歴〉

2003年 塾長賞(慶應義塾長)

2007年 Best Poster Presentation Award (ECTRIMS)

2010年 Best Poster Presentation Award (PACTRIMS)

2011年 最優秀口演賞(日本神経学会)

2014年 MSJ-PACTRIMS Investigator Award (PACTRIMS)

〈所属学会〉

日本内科学会(認定医、指導医)、日本神経学会(専門医)、日本神経免疫学会(将来計画検討WG委員)、日本神経治療学会、日本脳卒中学会、日本頭痛学会

<http://user.keio.ac.jp/~aa603146/>

<http://www.keio-med.jp/neurology/nig/index.html>

ホットトピックス HT-18：脱髄疾患の病態と臨床の多様性

5月21日（土） 8：00～10：00 第14会場（神戸国際会議場5F Room 501）



HT-18-2

二次進行型多発性硬化症の病態

国立精神・神経医療研究センター 免疫研究部

○山村 隆



多発性硬化症(MS)の10-20%は、再発・寛解型(relapsing-remitting MS; RRMS)を経て二次進行型(secondary progressive MS; SPMS)へ移行する。SPMSでは有効性の証明された治療法がなく、現在世界的に病態解明と治療法開発に関する関心が高まっている。SPMSを神経変性疾患と規定する研究者が存在する一方で、自然免疫系の介在する炎症病態を重視する考えもあり、さまざまな議論がある。我々は最近、核内転写因子NR4A2のconditional knockoutマウスにおいて、SPMS研究に有用な実験的自己免疫性脳炎(EAE)モデルを作出することに成功した。このSPMSモデルの中枢神経慢性炎症病態では、転写因子Eomesを発現するCD4陽性ヘルパーT細胞(Eomes+ Th細胞)が中心的な役割を果たし、Eomesの発現を抑制することにより慢性炎症は顕著に抑制される。SPMS患者の末梢血においてもEomes+ Th細胞の頻度は有意に増加しており、増加の程度は患者髄液においてより顕著であることもわかった。Eomes+ Th細胞は細胞障害活性を示し、同細胞の産生するグランザイムBが神経細胞のPAR-1受容体に作用して障害活性を発揮する(Raveney, Oki, Yamamura et al. Nature Comm 2015)。本シンポジウムでは、以上の研究成果をもとに、SPMSの早期診断や新たな治療薬開発の可能性について議論する。

《略歴》

1980年 京都大学医学部卒業
京都大学医学部付属病院老年科・神経内科研修医
1981年 財団法人住友病院神経内科医員
1984年 国立武蔵療養所神経センター（現：国立精神・神経医療研究センター（NCNP））
1987年 フンボルト財団奨学金により西独Max-Planck研究所へ留学
1989年 Harvard大学客員研究員
1990年 国立精神・神経センター疾病研究第六部第一研究室長
1999年 国立精神・神経センター神経研究所免疫研究部長（現：国立精神・神経医療研究センター（NCNP））
2007年 米国臨床免疫学会副会長
2010年 多発性硬化症センター長併任（NCNP）
【専門領域】 神経内科学、臨床免疫学、神経免疫学（多発性硬化症・視神経脊髄炎の病態解析と治療）

HT-18-3

抗MOG抗体陽性脱髄疾患の臨床

東北大学医学部 神経内科

○中島一郎



近年、抗アкваポリン4(aquaporin-4:AQP4)抗体陰性の視神経脊髄炎関連疾患(neuromyelitis optica spectrum disorder: NMOSD)の中に、抗ミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白(myelin oligodendrocyte glycoprotein: MOG)抗体陽性の症例が存在することが報告され、NMOSDの新たな自己抗体の可能性として注目されている。抗MOG抗体は従来、進行型の多発性硬化症(multiple sclerosis: MS)や小児の急性散在性脳脊髄炎(acute disseminated encephalo-myelitis: ADEM)での関与が指摘されていたが、その病的意義が確立するには至っていなかった。近年、膜蛋白に対する自己抗体の同定にCBA法(cell-based assay)が用いられるようになり、従来よりも特異性の高い自己抗体を高感度に同定できるようになった。CBA法で同定するIgG1型の抗MOG抗体は小児のADEMの他、多相性ADEM、特発性視神経炎、NMOSDなどと臨床的に診断される中枢神経の炎症性脱髄疾患に特異的に認められる。現時点でIgG1型の抗MOG抗体が病態にどのように関わっているのかは不明で、その病原性や疾患マーカーとしての有用性も明らかにはなっていない。一方で、IgG1型の抗MOG抗体が陽性になる中枢神経の炎症性脱髄疾患には共通の臨床的特徴が認められやすく、診断マーカーとしての重要性が増しつつある。小児ADEMの多くはステロイド治療の反応性が高いが、数ヶ月から数年経過後に視神経炎などを再発することがまれにある。再発例では小児MSとの異同が問題になるが、多くの場合は抗MOG抗体が陽性で、インターフェロンβが無効である。成人では視神経炎の発症が多く、眼科で特発性視神経炎の診断でステロイド治療が奏功する症例の約半数が抗MOG抗体陽性である。大脳白質の他、脊髄、脳幹、視床、帯状回などにも病変がみられることもあり、その分布はMSやNMOとやや異なる。男女差はないか、むしろ男性にやや多い傾向にあり、通常予後良好である。今後、抗MOG抗体の病態への関与を明確にし、新たな疾患概念の確立に向けて症例を蓄積していく必要がある。

《略歴》

平成6年3月 東北大学医学部卒業
平成7年4月 広南病院神経内科 研修医
平成7年10月 東北厚生年金病院神経内科 研修医
平成11年3月 東北大学大学院医学系研究科修了
平成13年5月 東北大学医学部附属病院 助手
平成19年4月 マギル大学神経学研究所(カナダ・モントリオール市)客員研究員
平成20年4月 東北大学病院神経内科 助教(病棟医長)
平成23年2月 東北大学病院神経内科 講師(医局長)
平成25年11月 東北大学大学院医学系研究科神経内科学分野 准教授

ホットトピックス HT-18 : 脱髄疾患の病態と臨床の多様性

5月21日 (土) 8:00~10:00 第14会場(神戸国際会議場5F Room 501)



HT-18-4

抗Neurofascin抗体関連自己免疫性脱髄疾患としての中枢末梢連合脱髄症 (CCPD)



九州大学病院 神経内科

○山崎 亮

【背景・目的】従来より、多発性硬化症(MS)の患者における末梢神経障害や、慢性炎症性脱髄性多発神経炎(CIDP)患者における中枢神経脱髄巣の存在は知られていたが、これらが単なる偶然の一致であるのか、MSやCIDP患者における新たな疾患群なのかは議論の余地がある。

【方法・結果】近年我々は、中枢・末梢神経に脱髄と思われる病変を呈する患者の血清中に、ラット末梢神経組織と特徴的な反応性を呈する抗体が存在することを見出した。これらの患者血清はランヴェエ絞輪部と特異的に反応し、抗NF155抗体を用いた免疫染色とほぼ同一の染色パターンであった。また、リコンビナントNF155タンパクによるpreabsorptionによりその反応性は失われた。さらに、ヒトNF155タンパクを強制発現させたHEK293細胞と患者血清はよく反応したため、患者血清中にはNF155の立体構造を認識する自己抗体が存在することが強く示唆された(Kawamura, 2012)。これらの結果をふまえ、当科で中枢末梢連合脱髄症(CCPD)の暫定診断基準を策定し、全国調査を行ったところ、全国から38症例が抽出され、これらのうち45%で抗NF155抗体が陽性であった。このことは、CCPDの原因自己抗体としてのNF155の重要性を強く示唆した。また、本自己抗体の特異性を確認するため、当科受診中の脱髄性神経疾患患者における抗NF155抗体陽性率を調査したところ、CIDP50例中9例(18%)、ギラン・バレー症候群26例中1例(3.8%)であり、多発性硬化症32例、クロウ深瀬症候群3例、健常対照30例では検出されなかった。これらのうち、NF155陽性CIDP患者では、陰性患者とは異なり、若年発症、遠位軸索優位型、MRIにおける神経根腫大などの特徴を有していた(Ogata, 2015)。

【結論】抗NF155抗体はCCPDのみならず脱髄性疾患の新規自己抗体として重要であることが示唆された。抗NF155抗体陽性症例はステロイドなどによる治療反応性が良好である一方、寛解維持期間中のステロイド減量による症状の悪化も知られている。最適な治療法選択のためにも抗NF155抗体の重要性が示唆された。

《略歴》

2000年 九州大学医学部卒業
2007年10月 九州大学大学院卒業(博士号取得)、九州大学神経内科医員
2008年1月 九州大学病院 神経内科助教
2010年1月 米国クリーブランドクリニック・ラーナー研究所博士研究員
2012年4月 九州大学病院 神経内科助教
2012年10月 九州大学大学院医学研究院 寄付講座 神経治療学 助教
2015年7月 九州大学病院 神経内科 講師

Asia Initiative Session AI-01 : Hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement (HMSN-P) in Asia

5月19日 (木) 8:00~10:00 第11会場(神戸国際会議場3・4F 国際会議室)

E

Chairs :

Toshitaka Kawai (Department of Clinical Neuroscience, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School)

Elahe Elahi (Department of Biotechnology, College of Science, University of Tehran, Iran)

《Objective》

The missense mutation, Pro285Leu, in TRK-fused gene (TFG) was first reported in patients with hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement (HMSN-P) originated from the Kansai region and Okinawa islands in Japan. Later, the same mutation was reported from South Korea and Iran. Other TFG missense mutations were reported in Charcot-Marie-Tooth disease (CMT) type 2 and hereditary spastic paraplegia (HSP) with optic atrophy and neuropathy, indicating both upper and lower neurons would be affected when TFG is mutated. We would like to discuss about TFG pathology clinically and biologically in this symposium.

AI-01-1

Clinicopathological features of HMSN-P in the Kansai area of Japan



¹Department of Clinical Neuroscience, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School,
²Department of Neuropathology, Institute for Medical Science of Aging, Aichi Medical University

○Toshitaka Kawai¹, Koji Fujita¹,
Yuishin Izumi¹, Mari Yoshida², Ryuji Kaji¹

Background: Description of Hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement (HMSN-P) was first published in 1997. It was characterized by autosomal dominant inheritance, slowly progressive proximal neurogenic atrophy and weakness, and sensory disturbance such as paresthesia and vibration loss, leading to bedridden incapacity. Neuropathological examination revealed a decrease in the number of anterior horn cells and marked loss of myelinated fibres in the posterior funiculus. In 2012, the missense mutation, Pro285Leu, in the TRK-fused gene (TFG) was identified in patients with HMSN-P originated in the Kansai area and Okinawa islands in Japan.

Objective: To clarify the genotype-phenotype-pathology correlations

Methods: Clinicogenetical study, pathological investigation and literature reviews

Results: The disease onset is usually in the 40s and is followed by a slowly progressive course. Clinical features of genetically diagnosed HMSN-P patients include painful muscle cramps, proximal predominant weakness with widespread fasciculations resembling those of amyotrophic lateral sclerosis (ALS), distal sensory loss, weakness of facial, throat and sternocleidomastoid muscles, and atrophy of tongue. Pathological examination revealed neuronal loss of motoneurons and intracellular aggregates with immunoreactivity for TFG and TDP-43.

Conclusions: HMSN-P patients in the Kansai share clinical and pathological features with ALS.

《Curriculum Vitae》

Current Position: Assistant Professor, Department of Clinical Neuroscience, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School, JAPAN

Education:

1991 Graduated from Hiroshima University School of Medicine (M.D.)

Residency in Internal Medicine at Toranomon Hospital

1993-1997 PhD course in Medical Science (1997, PhD degree)

1998-2005 Post-doctoral fellowship researcher in Centre for Research in Neurodegenerative Diseases at the University of Toronto

Positions:

2005-2011 Clinical fellow at the Hospital of the Hyogo Brain and Heart Centre

2011- Current Position

Biosketch

Dr. Kawai is Assistant Professor at Department of Clinical Neuroscience, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School.

Dr. Kawai has been acting enthusiastic to reveal the molecular mechanism of inherited neurodegenerative diseases.

Asia Initiative Session AI-01 : Hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement (HMSN-P) in Asia

5月19日 (木) 8:00~10:00 第11会場(神戸国際会議場3・4F 国際会議室)

E

AI-01-2

HMSN-P in the Okinawa islands of Japan; clinical-epidemiological-neurophysiological findings



¹Neurology, Fujimoto General Hospital of Fujimoto Medical System, ²Neurology, National Hospital Organization (NHO) - Okinawa Hospital, ³Molecular Pathology, Center for Chronic Viral Disease, Kagoshima University, ⁴Neurology and Geriatrics, Kagoshima University

○Masahito Suehara¹, Shugo Suwazono², Natsumi Fujisaki², Ryuo Nakachi², Tsuyoshi Yoshida², Tetsuya Miyagi², Miwako Kido², Satoshi Ishihara², Shuji Izumo³, Hiroshi Takashima⁴

[Introduction] In 1980s we found cases of unique neurogenic muscular atrophy in Okinawa, later Takashima et al. reported under the term of HMSN-P in 1997. From 1980s-2015, many cases with HMSN-P were diagnosed and confirmed to have a TFG mutation (P285L).

[Object] To evaluate Epidemiological-Clinical-Neurophysiological findings with HMSN-P in Okinawa.

[Result] At Dec. 1, 2015, 120 alive patients/29 families of HMSN-P were evaluated. The prevalence is 8.4. Origins of all families were limited from the old capital of Ryukyu Kingdom (-1879), their ancestors has been handed down to belong to "SAMURAI" class of Ryukyu Kingdom. Clinical course were much about same with the original report in 1997, e.g. muscle cramps as a initial symptom, sometimes painless grip pseudo-myotonia, afterwards proximal muscle weakness and sensory disturbance, wheel-chair bound at 55-68ys, and respirator-use at 54-75ys. Muscle weakness developed to complete paresis later, but cranial nerve involvements were delayed and mild. Tongue fasciculation were noted but movements were well preserved. Dysphagia were rarely seen before 70ys. There were no patient with upper motor neuron signs. High CK levels were common in early stage and had been decreased with a relief of muscle cramps by anticonvulsants use. Neurophysiological examinations revealed SIRD on F-wave and CRD on EMG at first, later decreased CMAP and SNAP, and denervation potentials. Neurosonography and MRN revealed atrophied nerve roots and plexus. MRI showed unique flat shape atrophy of spinal cord. Nerve biopsies and autopsies showed axonal degeneration of myelinated fibers, loss of anterior horn/dorsal ganglion cells. [Conclusion] Clinical features of HMSN-P in Okinawa are presumed to be between SMA-BSMA and CMT2 but different from familial ALS. We are planning the clinical trial although the evaluation of efficacy may be difficult in short time because of long-standing clinical course.

《Curriculum Vitae》

Location: Fujimoto general hospital of Fujimoto Medical System, Miyakonojyou-Miyazaki, Japan and National Hospital Organization (NHO) -Okinawa Hospital, Ginowan-Okinawa, Japan
Departments: Neurology
Education: Clinical and research Fellow - Neurology/the third Department of Internal Medicine (Neurology), Kagoshima University College of Medicine 1988-1991, 1993-1996
Resident - Internal Medicine & Neurology Kagoshima Graduate School, Kagoshima University College of Medicine 1982-83, NHO-Okinawa Hospital 1983-1985
MD: Kagoshima University, Certifications: Japanese Board of Neurology
Academic rank: Director of of Research Center of Clinical Neurology, Fijimoto General Hospital 2016-, Former Director of Neurology & Clinical Research, NHO-Okinawa Hospital 1996-2016
Interests: Neuromuscular diseases

AI-01-3

Proximal dominant hereditary motor and sensory neuropathy in Korean patients with TFG mutation



Department of Neurology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Korea
○Byung-ok Choi

Hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominancy (HMSN-P) is characterized by predominant proximal muscle weakness and an adult-onset peripheral neuropathy. The *TRK-fused gene* (*TFG*), which lies on chromosome 3q13.2, was first identified in human papillary thyroid carcinoma, as a fusion partner of the *NTRK1* gene. Despite the *TFG* is ubiquitously expressed across several cancerous and normal tissues, the function remains unclear. In this study, we investigated the genetic cause of the HMSN-P in a Korean family and to determine pathogenic mechanism. We enrolled 28 individuals from Korean HMSN-P family. Whole exome sequencing, linkage analysis, and MRI analysis were done. We revealed that the present Korean HMSN-P patients are caused by a mutation in the *TFG*. Clinical heterogeneities were revealed in HMSN-P between Korean and Japanese patients. The present patients showed more fast progression than those of Japanese, and sensory nerve action potentials of sural nerve were lost in the early stages of the disease. Moreover, tremor and hyperlipidemia were frequently found. Lower limb MRI revealed a distinct proximal dominant and sequential pattern of muscular involvement with clearly different pattern of CMT1A patients. Particularly, endoneurial blood vessels revealed marked narrowing of the lumen with swollen vesicular endothelial cells. The present study suggests that a missense mutation in *TFG* provides the underlying cause of HMSN-P with dominant inheritance. We also suggest that *TFG* could play an important role in the peripheral nerve systems.

《Curriculum Vitae》

I am a professor of Neurology in the Sungkyunkwan University School of Medicine, and in the Samsung Advanced Institute for Health Science & Technology (SAIHST), in Seoul, Korea. Also I am a faculty member in the Stem Cell & Regenerative Medicine Center (SCRMC) and the Institute for Medical Device Management & Research Center (MDMRC) at Samsung Medical Center. I have a broad background in clinical, biological, and stem cell tissue engineering in key research areas which are directly applicable to this application. I received my M.D. and Ph.D. in Neurology from Yonsei University in Seoul, Korea. My laboratory has researched CMT for 21 years, and I have collected more than 2,300 DNA samples, as well as their corresponding clinical information, from 852 unrelated Korean CMT families. The work in my lab mainly focuses on isolating the specific mutations that cause genetically heterogeneous CMT using next generation sequencing. We also work on the development of new therapeutic small molecules using stem cell technology and animal models. I currently perform functional studies on 8 novel causative genes. In addition, my group has also developed two kinds of transgenic mouse models and four different types of zebrafish models.

Asia Initiative Session AI-01 : Hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement (HMSN-P) in Asia

5月19日 (木) 8:00~10:00 第11会場(神戸国際会議場3・4F 国際会議室)



AI-01-4

Iranian patients affected with familial forms of neuromuscular disorders with mutations in TFG



¹School of Biology, College of Science, University of Tehran, Tehran, Iran, ²Department of Neurology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran, ³Department of Biotechnology, College of Science, University of Tehran, Tehran, Iran

○Elahe Elahi^{1,3}, Afagh Alavi¹, Hosein Shamshiri², Marzieh Khani¹, Shahriar Nafissi²

We previously described an Iranian HMSN-P (hereditary motor and sensory neuropathy family with proximal predominance) with autosomal dominant inheritance whose affected members harbored the p.Pro285Leu mutation in *TFG*. This pedigree remains as the only family with said mutation with no evidence of Far East ancestry. Haplotype analysis suggested three independent origins for the mutation during human evolution. As in other HMSN-P families, age at onset of symptoms was variable in our family and ranged from 25 to 45 years. There was no correlation between age at onset and rate of disease progression. Whereas proximal dominant muscle weakness was emphasized in studies on patients from the Far East, comparable proximal and distal muscle weakness was observed and supported by MRI findings in our patients. The most common (but not unique) temporal sequence of presentations was onset with asymmetric muscle weakness in proximal lower limbs, motor dysfunctions in upper limbs, cramps and fasciculations in limbs and abdominal walls, and sometimes mild sensory dysfunctions in distal parts of limbs. Motor dysfunctions progressively worsen usually but not always at a slow rate. The asymmetric onset of presentations observed in almost all the Iranian patients was never before been emphasized. Involvement of abdominal muscles and recurrent paroxysmal dry cough were prevalent, and urinary dysfunction was reported by some. As with virtually all other studies, elevated creatine phosphokinase levels was common. EDX results evidenced that sensory nerves were prominently affected in our patients, even in the early stage of disease presentation. The descriptions presented here and elsewhere emphasize clinical variability among HMSN-P patients.

We have just identified a neuromuscular disorder Iranian pedigree with multiply affected members who harbor the p.Gly269Val mutation in *TFG*. Their symptoms will be presented.

《Curriculum Vitae》

Elahe Elahi is professor at the School of Biology at the University of Iran. She received her Bachelor's degree in Biology from the University of California at Berkeley in 1970, and her PhD from the University of Michigan in 1976. She did post-doctoral work UCSF (University of California at San Francisco medical school), and returned to Iran at the end of 1979. Her research has been mostly on human medical genetics, but she occasionally diversifies into fields that include barcoding and bioinformatics. She and her colleagues identified FBXO7 as a causative gene of Parkinson's disease, LTBP2 as a causative gene of primary congenital glaucoma, and CYP27A1 and ST6GALNA5 as causative genes of coronary artery disease by genetic linkage analysis and exome sequencing. Her emphasis has been on neurodegenerative diseases, and is presently trying to identify molecular pathways possibly involved in the etiology of glaucoma.

AI-01-5

Animal model of HMSN-P



¹Department of Clinical Neuroscience, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School, ²Department of Neurology and Rehabilitation, National Hospital Organization Minami-Kyoto Hospital
○Ryosuke Oki¹, Akie Tanabe¹, Toshitaka Kawarai¹, Nobuyuki Oka², Yuishin Izumi¹, Ryuji Kaji¹

Introduction: Hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement (HMSN-P) is an autosomal-dominant neurodegenerative disorder caused by mutations in the *TRK*-fused gene (*TFG*). HMSN-P patients developed slowly progressive muscle weakness, starts at proximal part of extremities, frequent muscles fasciculation, and mild sensory disturbance from their 40s. Neuropathological study in an autopsied case with HMSN-P demonstrated upper and lower motoneurons loss and sensory neuronopathy. Objective: To investigate the pathogenesis of HMSN-P by creating transgenic mice. Methods: We created transgenic mice expressing either human wild or mutant *TFG* (hTFG Tg mice). We cloned the longest isoform of human *TFG* cDNA and introduced clinical mutation Pro285Leu, which was subsequently ligated to the downstream of hamster prion protein promoter sequence. The transgene was injected into mouse oocytes. Expression of human *TFG* in mouse neuronal tissues was evaluated by quantitative RT-PCR and western blotting analysis. Physical and neurological findings were longitudinally evaluated and pathological examinations were periodically performed in central and peripheral nervous system. Results: Expression of human *TFG* protein in mouse nervous system was confirmed. Weight reduction and locomotor activity depression due to muscle weakness were evident in mutant hTFG Tg mice at 40 weeks of age. Most of them tend to become incapacitated and die at about 60 weeks of age or later. Histological investigation of biopsied sciatic nerves demonstrated loss of myelinated fibers and appearance of myelin ovoid.

Conclusions: Mutant hTFG Tg mice showed features of axonal dystrophy. Compared with SOD1 Tg mice, the disease progression is slow, which is similar to that in human.

《Curriculum Vitae》

Position:

Graduate student, Department of Clinical Neuroscience, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School, Tokushima, Japan

Education:

2013-2016 Entered Faculty of Medicine, Tokushima University Graduate School of Medical Sciences

2002-2008 Entered Faculty of Medicine, Tokushima University, graduated with M.D. degree.

Training:

2008-2012: Resident in Neurology, Sumitomo Hospital, Osaka, Japan

2012-2013: Resident in Neurology, Kitano Hospital, Osaka, Japan

Asia Initiative Session AI-01 : Hereditary motor and sensory neuropathy with proximal dominant involvement (HMSN-P) in Asia

5月19日 (木) 8:00~10:00 第11会場(神戸国際会議場3・4F 国際会議室)

E

AI-01-6

Modeling HMSN-P motor neurons using patient iPSCs with mutant TFG



¹Center for iPS Cell Research and Application (CiRA), Kyoto University, ²Department of Clinical Neuroscience, Institute of Health Biosciences, Tokushima University Graduate School

○Nagahisa Murakami^{1,2}, Keiko Imamura¹, Takayuki Kondo¹, Yuishin Izumi², Ryuji Kaji², Haruhisa Inoue¹

Tropomyosin Receptor Kinase Fused Gene (TFG) was identified as a causative gene for hereditary motor sensory neuropathy with proximal dominance (HMSN-P) (Am J Hum Genet. 320-329, 2012). After that, other TFG mutations were reported in Charcot-Marie-Tooth disease type 2 and hereditary spastic paraparesis. This evidence suggests that TFG could play a critical role in motor neurons, although the mechanism is still unclear. We aimed to reveal cellular phenotypes of spinal motor neurons using patient-induced pluripotent stem cells (iPSCs) with mutant TFG.

To generate HMSN-P patient iPSCs, fibroblasts and/or peripheral blood mononuclear cells were reprogrammed by episomal vectors. These iPSCs were differentiated into spinal motor neurons by Serum-free Floating culture of Embryoid Bodies-like aggregates with Quick reaggregation (SFEBq) method. All iPSCs showed normal karyotypes, expressed embryonic stem (ES) cell markers (nanog and SSEA-4), and preserved TFG mutation. There were no significant differences between control and HMSN-P in differentiation efficiency into spinal motor neurons. We detected cytosolic TFG aggregations in HMSN-P motor neurons. We succeeded in modeling HMSN-P motor neurons. These models would enable us to analyze the mechanism of HMSN-P, leading to drug discovery.

《Curriculum Vitae》

April 2002 - March 2008

Tokushima University, Faculty of Medicine Doctor of Medicine (MD)

April 2008 - March 2012

Kansai Electric Power Hospital

April 2012 - Present

Graduate School of Tokushima University Institute of Biomedical Sciences Department of Clinical Neuroscience

March 2013 - Present

Kyoto University, Center for iPS Cell Research and Application (CiRA)

Asia Initiative Session AI-02 : X-linked Dystonia Parkinsonism

5月19日 (木) 15:15~17:15 第11会場(神戸国際会議場3・4F 国際会議室)



Chairs :

Lillian V. Lee (Philippine Children's Medical Center,
Philippines)

Tatsushi Toda (Division of Neurology, Kobe
University Graduate School of
Medicine)

《Objective》

The previous studies have identified causative gene and elucidated striatal pathology of X-linked dystonia parkinsonism (XDP). The aim of this symposium is to summarize accumulating evidence and to suggest future directions of XDP research.

AI-02-1

Clinical Picture of X-Linked Dystonia Parkinsonism (XDP)



Philippine Children's Medical Center, Philippines

○Lillian V. Lee

Sex Linked Dystonia Parkinsonism (XDP) is an adult onset, progressive debilitating movement disorder manifesting predominantly as torsion dystonia later replaced or combined with parkinsonian features first described in 1975 and published in *Advances in Neurology (Dystonia)* in 1976.

The prevalence rate is highest in the province of Capiz. As of 2015, the prevalence rate is 0.83/100,000 in the Philippines, 9.7/100,000 in the island of Panay and 69.6/100,000 in Capiz. 810 cases are in the Philippine XDP registry with 7 females and 803 males. 203 have been genetically tested, 194 cases are positive, 9 are negative.

The mean age of onset of XDP in this registry is 39.7 years. The mean duration of illness is 15 years. XDP presents as focal dystonia and progresses on average in 3.8 years to generalization. The leg is the most frequent site of onset but regardless of site of onset generalization occurs. Beyond the 10th year, the dystonic movements become less severe and are replaced by parkinsonian-like features.

Imaging was done in 81 cases showing minimal atrophy of the caudate and putamen in the dystonic phase while severe atrophy of the caudate and putamen is seen in the parkinsonian phase.

Post mortem examination of 13 brains from XDP cases showed varying degrees of atrophy of the caudate and putamen with selective severe neuronal loss of striosomal neurons in the striatum.

《Curriculum Vitae》

Dr. Lillian V. Lee is head of the Philippine XDP Study Group based at the Philippine Children's Medical Center in Quezon City, Philippines. The XDP Study Group tracks the clinical course of the disease called X-Linked Dystonia Parkinsonism (XDP, DYT3, Lubag), an adult onset, progressive, often debilitating movement disorder, manifesting predominantly with dystonia in combination with Parkinsonism first reported in 1976 in 28 cases, occurring endemically among males in Panay Islands, Philippines. The group started surveillance of XDP cases since then. Dr. Lee is also head of research and active consultant at the Child Neuroscience Center of the Philippine Children's Medical Center. In July 2014, she received the appointment as Research Scientist in Neurology from Massachusetts General Hospital. She is a former Executive Director of the Philippine Children's Medical Center, founding member of the Philippine Neurological Association, founding president and fellow of the Child Neurology Society of the Philippines and adviser to the Movement Disorder Society of the Philippines.

Asia Initiative Session AI-02 : X-linked Dystonia Parkinsonism

5月19日 (木) 15:15~17:15 第11会場(神戸国際会議場3・4F 国際会議室)

E

AI-02-2

Abnormal visual motion perception pathways in primary dystonia



The Feinstein Institute for Medical Research,
USA

○David Eidelberg

Although primary dystonia is defined by motor manifestations, sensory and perceptual abnormalities have increasingly been recognized. We used fMRI to study brain activation during visual motion perception in DYT1 and healthy subjects. Target motion was termed "natural" or "unnatural," depending on whether the perceived trajectories obeyed or violated the two-thirds power law of motion. In both groups, activation differed between task conditions in the cerebellum, pons, and subthalamic nucleus. In healthy subjects, activation was greater in "natural" condition. Conversely, in dystonia, activation was greater in "unnatural" condition. These findings suggest that motion perception circuits are disrupted in dystonia. Indeed, ancillary diffusion tensor MRI revealed reduced ponto-cerebellar tract integrity in these patients.

To understand the findings at the circuit level, we isolated a significant motion perception network in the normal sample. This network, identified using a supervised covariance mapping approach, was characterized by increased activation in response to "natural" motion involving the pons, midbrain, amygdala, hippocampus, and lateral occipital cortex. Whereas healthy subjects exhibited consistent differences in network expression across conditions, analogous changes were not seen in familial or sporadic dystonia patients. Disruption of motion perception circuits is likely to represent a stereotypic feature of primary dystonia, affecting brainstem and cerebellar connections in proximity to corresponding motor pathway abnormalities.

《Curriculum Vitae》

David Eidelberg, MD is internationally recognized for his pioneering work on the use of functional brain imaging to identify specific network abnormalities in brain disorders such as Parkinson's, Alzheimer's, Huntington's, dystonia, and Tourette syndrome. His work has led to the development of novel network-based algorithms for differential diagnosis and the assessment of progression and the effects of treatment in patients with these disorders and in at-risk individuals. Dr. Eidelberg received his medical degree from Harvard Medical School. After completing residency training in neurology at Harvard, he pursued postdoctoral training in brain imaging in London and New York. He has led the Center for Neurosciences at The Feinstein Institute for Medical Research since its founding in 2001, serving as Director and Susan and Leonard Feinstein Professor of Neurology and Neuroscience. Dr. Eidelberg also serves as Director of the NIH Morris K. Udall Center of Excellence for Parkinson's Disease Research at The Feinstein Institute.

AI-02-3

Genetics of X-linked Dystonia Parkinsonism



Department of Neurology, Tokushima University
Hospital

○Ryosuke Miyamoto, Toshitaka Kawai,
Ryuji Kaji

X-linked dystonia-parkinsonism (DYT3), first described in 1976 by Lee and colleagues as endemic in Panay, Philippines, is predominantly male movement disorder whose dystonia dominates the first 10 to 15 years of the illness and is associated or replaced with parkinsonism in the later years of life. To investigate the causative gene, a series of linkage analyses was performed and localized the causative gene near the centromere of the X chromosome at Xq13.1. Vigorous research identified several mutations in this region; however, due to the extreme complexity of the genome region, actual responsible gene was not determined for some period of time. Subsequently, we identified TAF1 gene as the causative gene for DYT3.

A disease-specific SVA retrotransposon insertion was found in intron 32 of the TAF1 gene, which encodes the largest component of the TFIID complex. Studies of XDP postmortem brain showed significantly decreased expression levels of TAF1 and of the dopamine receptor D2 gene. An abnormal pattern of DNA methylation in the retrotransposon was also observed in the genome from the patient's caudate, which could account for decreased expression of TAF1. These findings suggest that reduced expression of 1 or more neuron-specific isoforms of TAF1 is responsible for XDP.

《Curriculum Vitae》

EDUCATION/TRAINING

College/University:

2005 MD, Tokushima University School of Medicine

Residency:

2005-2006 Resident in Internal Medicine, Kameda Medical Center

Fellowship:

2006-2009 Fellow in Neurology, Kameda Medical Center

2009-2010 Fellow in Neurology, Tokushima University Hospital

PRESENT POSITION

Staff Physician of Neurology, Tokushima University Hospital

PREVIOUS POSITIONS

Clinical:

2010 - 2013 Staff Physician of Neurology, Vihara Hananosato Hospital,

2013 - present Staff Physician of Neurology, Tokushima University Hospital

Academic Research:

2010 - 2013 Research Fellow of Department of Epidemiology, Research Institute for Radiation Biology and Medicine, Hiroshima University

2013 - present Research Fellow of Department of Clinical Neuroscience, The Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School

SELECTED BIBLIOGRAPHY

Miyamoto R, Sumikura H, Takeuchi T, et al. Autopsy case of severe generalized dystonia . . . Neurology 2015.

Kumar KR, Lohmann K, . . . Miyamoto R, et al. Mutations in GNAL . . . JAMA Neurol 2014.

Miyamoto R, Koizumi H, Morino H, et al. DYT6 in Japan . . . Mov Disord 2014.

Asia Initiative Session AI-02 : X-linked Dystonia Parkinsonism

5月19日 (木) 15:15~17:15 第11会場(神戸国際会議場3・4F 国際会議室)

E

AI-02-4

Neuropathology of X-linked dystonia parkinsonism



¹Parkinson's Disease and Dystonia Research Center, Tokushima University Hospital, ²Department of Neurosurgery, Institute of Biomedical Sciences, Graduate School of Medical Sciences, Tokushima University, ³Department of Neurodegenerative Disorder Research, Institute of Biomedical Sciences, Graduate School of Medical Sciences, Tokushima University, ⁴Department of Clinical Neuroscience, Institute of Biomedical Sciences, Graduate School of Medical Sciences, Tokushima University

○Ryoma Morigaki^{1,2}, Satoshi Goto^{1,3}, Ryuji Kaji^{1,4}

X-linked dystonia parkinsonism (XDP; DYT3; Lubag) is an adult-onset disorder that can manifest severe dystonia with a high frequency of generalization, followed by parkinsonism. It has so far been known that in patients with XDP, the primary pathology occurs in the neostriatum, i.e., the caudate nucleus and putamen. Postmortem histological analyses have shown that there is a compartmental and cell type-specific loss of neurons in the neostriatum of XDP patients with generalized dystonia. Among striatal neurons, medium spiny neurons (MSNs) are preferentially degenerated while large (giant) cholinergic interneurons are preserved. Of interest is that MSNs in the matrix compartment are relatively spared, whereas those in the striosome compartment are severely depleted. In view of the "three-pathway" basal ganglia model proposed by Graybiel and colleagues, we hypothesize that this compartment-specific striatal pathology could explain the genesis of dystonia in XDP, suggesting that dystonia might result from an imbalance in the activity between the striosomal and matrix-based pathways. At the later stage when dystonia is less severe and is replaced by parkinsonism, the greater loss of MSNs in the matrix compartment is found in XDP patients. We suppose that the severe and critical reduction of MSNs in the matrix compartment might lead to the development of so-called "extranigral form" of parkinsonism. In addition, a neostriatal defect of the neuropeptide Y (NPY) system that exerts a positive role in neuroprotection and neurogenesis is also found in XDP patients. This may imply the pathomechanism by which a progressive and compartmental loss of striatal neurons occurs in the XDP neostriatum.

《Curriculum Vitae》

University Education

1997 Graduated from Faculty of Mechanical Engineering, The University of Keio
2003 Graduated Medical Education at the Tokushima University

Neurosurgical Training & Academic Positions

2003-2013 Clinical staff in several neurosurgical facilities (National Hospital Organization, Kochi Hospital & Kagawa Children's Hospital; Kochi Red Cross Hospital, etc.).
2013-2015 Assistant Professor of Department of Motor Neuroscience and Neurotherapeutics, Institute of Health Biosciences, Graduate School of Medical Sciences, Tokushima University
2015-Present Assistant Professor of Department of Neurosurgery, Institute of Biomedical Sciences, Graduate School of Medical Sciences, Tokushima University

AI-02-5

Gene Therapy for Transposon Disease



Division of Neurology / Molecular Brain Science,
Kobe University Graduate School of Medicine

○Tatsushi Toda

Fukuyama muscular dystrophy (FCMD) and muscle-eye-brain (MEB) disease are similar disorders characterized by congenital muscular dystrophy, brain and eye anomalies. Hypoglycosylation and reduced laminin-binding activity of α -dystroglycan (α -DG) are common characteristics of these dystroglycanopathies. We previously identified the genes for FCMD and MEB, the fukutin protein and the protein POMGnT1, respectively. FCMD is a second common, severe childhood muscular dystrophy in Japan and is the first human disease found to result from ancestral insertion of a SINE-VNTR-*Alu* (SVA) retrotransposon into a causative gene. In FCMD, the SVA insertion occurs in the 3' untranslated region of the *fukutin* gene. Here we show that aberrant mRNA splicing, induced by SVA exon-trapping, underlies the molecular pathogenesis of FCMD. Introduction of antisense oligonucleotides (AONs) targeting the splice acceptor, the predicted exonic splicing enhancer and the intronic splicing enhancer prevented pathogenic exon-trapping by SVA in cells of patients with FCMD and model mice, rescuing normal *fukutin* mRNA expression and protein production. AON treatment also restored fukutin functions, including *O*-glycosylation of α -DG and laminin binding by α -DG. We further re-designed many AONs precisely around the splice sites and assessed the efficacy for exon trap inhibition of these AONs in FCMD patient cells and model mice. By testing on normal Fukutin production and functional analysis, we finally selected one best candidate AON. We also performed *in silico* analysis if this AON has off-target or on-target effect on other sites in human genome. Thus, we have demonstrated the promise of splicing modulation therapy as the first radical clinical treatment for FCMD. We hope to discuss the possibility of antisense therapy for another SVA-mediated disease, X-linked dystonia parkinsonism.

《Curriculum Vitae》

Dr. Tatsushi Toda is Professor and Chairman of Neurology, Kobe University Graduate School of Medicine. He graduated from University of Tokyo in 1985 and entered into Department of Neurology, University of Tokyo. In 1996, he was appointed as Associate professor of Institute of Medical Science, University of Tokyo. In 2000, he was appointed as Professor of Clinical Genetics, Osaka University. From 2009, he holds the current position. He identified genes for Fukuyama muscular dystrophy, muscle-eye-brain disease, and PD-susceptibility. His research interests include genetics of Parkinson's disease, neuromuscular disorders, higher brain functions, and antisense therapy for Fukuyama muscular dystrophy. He has received Japanese Society of Human Genetics Award, Japan Foundation for Aging and Health Award, Japanese Society of Neurology Award, Tokizane Memorial Award, Asahi Award, and Award from Japanese Minister of Education, Culture, Sports, Science and Technology.

East Asian Neurology Forum EANF : How to manage stroke: the first priority in Asia (Session 1)

5月20日 (金) 13:15~14:15 第11会場(神戸国際会議場3・4F 国際会議室)



Chairs :

Joung-Ho Rha (Inha University Hospital Neurology,
Incheon, Korea)

Giia-Sheun Peng (Taipei Veteran General Hospital,
Hsinchu Branch, Taiwan)

EANF-1

Prevention of Stroke -From risk factor to biomarker-



Department of Neurology, St. Marianna
University School of Medicine

○Yasuhiro Hasegawa

Stroke is a leading cause of disability in Asian countries. However, stroke may consist of various phenotypes with different underlying biological and genetic factors, and substantial heterogeneity in stroke risk has been described. Traditional risk factors explain only a small part of all stroke risks. Although further substantial research is required, several promising biomarkers have been identified. For the primary prevention of stroke, efficacy of statin or low dose aspirin has been suggested in subgroups of patients selected by circulating biomarkers such as hs-CRP. Plaque imaging by contrast-enhanced ultrasonography or MRI may be useful to select patients with higher risk of ischemic stroke as an imaging biomarker. The incidence of intracranial atherosclerotic disease (ICAD) is known to be higher in Asian. For patients with symptomatic intracranial stenosis, percutaneous transluminal angioplasty and stenting worsens outcomes compared with aggressive medical therapy alone. Comparing to the extracranial atherosclerotic disease (ECAD), unique clinico-epidemiological profile has been demonstrated in ICAD. In contrast to the natural course of ECAD, regression of ICAD lesions is frequently observed in previous longitudinal studies. Evidence has also been accumulated the association between a pro-inflammatory state and ICAD progression. Recent progress in exploring potentially modifiable risk factors and biomarkers bridging from the bench to bedside has been translated into the stroke prevention and clinical management of stroke.

《Curriculum Vitae》

Current position: Chairman, dept. of Neurology, St Marianna University School of Medicine

Education and Training:

Graduated from Faculty of Medicine, Kagoshima University 1980.

Residency 1981-1984, National Cardiovascular Center, The Cerebrovascular Division and SCU

Research fellow at Worcester Memorial Hospital, Massachusetts, 1992-1994
Laboratory chief, Research Institute, National Cardiovascular Center 1995-1996

Chief doctor, Cerebrovascular div and SCU, National Cardiovascular Center 1996-2005

Scientific Achievements

PhD, Kyushu University, 1991, thesis: Glucose metabolism of ischemic brain tissue

Certifications:

-1986-pres. Board of Neurology: 1988-pres. Board of Internal Medicine; 2003-pres. Board of Stroke

Social activity:

Chairman, Kanagawa branch of Japan Stroke Association, 2006-pres.

Wrighting member of Japanese Stroke Guidelines 2015

Wrighting member of scientific statements for acetazolamide challenge etc.

East Asian Neurology Forum EANF : How to manage stroke: the first priority in Asia (Session 1)

5月20日 (金) 13:15~14:15 第11会場(神戸国際会議場3・4F 国際会議室)



EANF-2

The secondary stroke prevention in Asia

Department of Neurology, Asan Medical Center, University of Ulsan, Korea

○Sun-Uck Kwon



Comparing to the stroke in Western countries, Stroke in Asian countries have different characteristics affecting the strategy for secondary stroke prevention; higher prevalence of intracranial arterial disease and small vessel disease with microbleeds. Especially East Asian countries including Korea and Japan are markedly increasing of the numbers of cardioembolic stroke due to rapid aging.

Small vessel diseases in the field of stroke include lacunar infarction, periventricular hyperintensities and cerebral microhemorrhage (or microbleeds). The common risk factors of small vessel diseases share the most risk factors of atherosclerosis, such as aging, hypertension, diabetes and smoking. Therefore the patients with small vessel disease have higher chance having atherosclerotic diseases compared with those without history of stroke. Clinical trials showed that antiplatelet agents are effective in the cardiovascular events in the patients with small vessel diseases. However, the patients with small vessel diseases have higher risk of cerebral hemorrhage, and trial to show the effectiveness of newer antiplatelet agents or agents with powerful and consistent effect failed in the benefit due to increasing risk of cerebral hemorrhage. Antiplatelet agents with lower risk of cerebral hemorrhage are more suitable in the patients with small vessel diseases.

Intracranial arteries have smaller in diameter and proximal to circle of Willis compared to extracranial arteries. Therefore the patients with intracranial atherosclerosis may be more vulnerable to rupture of plaque or progression of atherosclerosis. We do not have clinical trials showing the beneficial effect of angioplasty and stenting for intracranial disease. Medical managements for prevention of progression of atherosclerosis or plaque stabilizing will be required.

The nature of stroke in Asians is different from it of Western countries. Modern clinical trials have oriented to Western countries and practice guidelines are usually based on the evidence from Western countries although Asians have larger population. To develop strategy for secondary stroke prevention for Asians, we need more clinical trials.

《Curriculum Vitae》

Education:
 1989 B.A. College of Medicine, Seoul National University, Seoul Korea
 1997 M.A. College of Medicine, Seoul National University, Seoul Korea
 2004 Ph.D. College of Medicine, Chungbuk National University
Internship and Residencies:
 1989-1990 Intern Seoul National University Hospital, Seoul Korea
 1993-1997 Resident Department of Neurology, Seoul National University Hospital, Seoul Korea
 1997 Board Certification of Neurology
Fellowship
 1997- Department of Neurology, Asan Medical Center, University of Ulsan,
Hospital and Professional Appointment
 1999-2001 Instructor Department of Neurology, Asan Medical Center, University of Ulsan
 2001- Assistant Professor Department of Neurology, Asan Medical Center, University of Ulsan
 2005- Associate Professor Department of Neurology, Asan Medical Center, University of Ulsan
 2010- Professor Department of Neurology, Asan Medical Center, University of Ulsan

EANF-3

Stent Retriever Thrombectomy for Treatment of Acute Ischemic Stroke

Department of Radiology, Chonnam National University Hospital, Korea

○Woong Yoon



After publications of recent randomized controlled trials, stent retriever thrombectomy is now being accepted as the standard of care for patients with acute ischemic stroke by stroke physicians in many countries including South Korea. The results of recent randomized controlled studies clearly show that addition of stent retrievers is effective and safe in the treatment of acute stroke due to occlusions of intracranial large vessels compared with conventional treatment only.

For further advancement in treating acute ischemic stroke, it is becoming important to more clearly refine the selection criteria for stent-retriever thrombectomy. Questions remain as to what benefits stent retriever therapy provides to patients who present at extended time periods or those with considerable early ischemic changes on baseline imaging studies. Patients who already have large areas of infarcts on pretreatment imaging studies would not be indicated for stent retriever thrombectomy.

Although stent-retriever thrombectomy is increasingly used as first-line endovascular therapy for treatment of acute ischemic stroke, failure of stent retriever therapy to achieve successful revascularization has been reported in 20-30% of treated cases. Applying a different thrombectomy technique such as manual aspiration with a large-bore aspiration catheter may be a solution for persistent arterial occlusions in cases of failed stent retriever therapy. In addition, underlying intracranial atherosclerotic stenosis can be a hidden cause of refractory occlusions after stent retriever therapy in Asian patients with acute stroke. Emergent intracranial angioplasty with or without stenting can yield a high rate of revascularization and favorable outcome in patients with acute stroke and underlying intracranial stenosis. In this presentation, I would like to talk briefly about the patient selection and technical tips for stent retriever thrombectomy.

《Curriculum Vitae》

Area of Interests: Interventional Neuroradiology, Neuroimaging, Acute stroke treatment
Postgraduate Training:
 INTERNSHIP (1992 - 1993)
 Chonnam National University Hospital, Gwangju, South Korea
 RESIDENCY (1993 - 1997)
 Department of Diagnostic Radiology,
 Chonnam National University Hospital, Gwangju, South Korea
 MILITARY SERVICE (1997 - 2000)
 Korean Army as a Captain
 FELLOWSHIP (2000-2002)
 Section of Interventional Radiology in Diagnostic Radiology,
 Chonnam National University Hospital, Gwangju, South Korea
 Visiting Professor (June, 2005-June, 2006)
 Section of Neuroradiology, Department of Radiology
 Stanford University Medical School, Palo Alto, CA, USA
Academic Appointments: Professor in Radiology (October 2013-present),
 Chonnam National University Medical School, Gwangju, South Korea
Board Certifications:
 1992: Korean Medical Licence (No. 48748)
 1997: Korean National Board of Diagnostic Radiology (No. 1162)
Professional Society Activities:
 - Section editor of Korean Journal of Radiology since 2012
 - Editor of Neurointervention since May 2014
PUBLICATIONS (First author or corresponding author publications only)
 72 SCI publications including 31 first author or corresponding author publications.

East Asian Neurology Forum EANF : How to manage stroke: the first priority in Asia (Session 2)

5月20日 (金) 14 : 25~15 : 45 第11会場(神戸国際会議場3・4F 国際会議室)



Chairs :

Liyung Cui (Department of Neurology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, China)

Kazuo Kitagawa (Department of Neurology, Tokyo Women's Medical University)

EANF-4

Secondary Stroke Prevention in Asian Patients



¹Department of Neurology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, China, ²Neuroscience Center, Chinese Academy of Medical Sciences, China

○Liyung Cui^{1,2}

Ischemic stroke is one of the most common causes of disability and is also considered as the leading cause of death in China now. Compared with the western countries, both the incidence and mortality rates of cerebrovascular disease are much higher than those of coronary heart disease in China according to the published evidences. The previous hospital-based registry study (ChinaQUEST) showed a high level of secondary prevention agents for ischemic stroke in hospitalized patients, while the use of antiplatelet and lipid-lowering therapy declined substantially after discharge in urban China. In the recent 10 years (the duration of last two Five-year plan), a guideline-based structured care program (SMART program) for secondary prevention of ischemic stroke in urban China has showed much higher adherence of antiplatelet and lipid-lowering therapy reaching to 93%, which has already expanded to those relative lower level hospitals. Even though several clinical trials, carried out to assess the effectiveness of intra-artery intervention for stroke caused by large artery disease, demonstrated its significant efficacy compared with intensive medication treatment, which has modified stroke prevention guidelines of ASA and China, its clinical practice is still limited due to the varied technological level in China. Herb medications are widely used clinically just based on the physician's experience in most areas of China, despite several multi-centre clinical trials demonstrated negative results in secondary prevention of stroke. Above all, more evidences are still needed to guide the clinicians for the secondary prevention strategies in patients with ischemic stroke.

《Curriculum Vitae》

Prof. Liying Cui, MD, PhD, is the Chief of Neurological department in Peking Union Medical College Hospital, the President of Chinese Society of EMG and Clinical Neurophysiology and the Elect-President of Chinese Society of Neurology. She is also the Editor-in-Chief of Chinese Journal of Neurology which is the most popular neurological journal in China. Since last year, she becomes one committee member in the ExCo member of International Federation of Clinical Neurophysiology. Once she was trained in Duke University medical center EMG lab. and UNCmedical center EMG lab and UC Irvine Medical center. She has been focused on the field of Clinical Neurophysiology, amyotrophic lateral sclerosis and cerebrovascular disease throughout her career. As a Principle Investigator (PI), she undertakes national natural science project, Key projects in the National Science & Technology Pillar Program in the Eleventh and Twelve Five-plan Periods and a few international projects as well. These projects involved ALS, Stroke and other neurological diseases. In recent years, she has published more than 300 research or clinical articles in English or Chinese journals, such as STROKE, Neurobiology of Aging, Medical Genetics, Neurology, Muscle & Nerve and etc.

East Asian Neurology Forum EANF : How to manage stroke: the first priority in Asia (Session 2)

5月20日 (金) 14:25~15:45 第11会場(神戸国際会議場3・4F 国際会議室)



EANF-5

Quality improvement of Acute Stroke Care in Taiwan



Taipei Veteran General Hospital, Hsinchu Branch, Taiwan

○Jiann-Shing Jeng

Since the NINDS tPA trial in 1995, the attitude for acute stroke care has changed dramatically. Intravenous tPA stands the most-recommended and first-line treatment for patients with acute ischemic stroke (AIS) within 3 hours after stroke onset. Shorter onset to tPA treatment time is associated with reduced mortality and better outcome. To achieve timely and successful thrombolytic therapy, earlier hospital presentation and reduced intra-hospital delay are essential. Therefore, improvement of systems-based practice to enhance delivery of acute stroke care should be established. However, intravenous tPA for AIS patients was not paid high attention during 1995-2005 in Taiwan. From the Taiwan Stroke Registry, <3% of AIS patients can receive tPA therapy in 2006-08. To improve acute stroke care quality, several activities have been conducted in Taiwan. First, multi-center stroke registry since 2006, >50 hospitals with >100,000 patients were registered till 2015, and many treatment and outcome variables can be analyzed. Second, monitoring and improving stroke care quality measures. In 2009, we performed Breakthrough Series-Stroke activity, a nationwide, multi-center activity in Taiwan. 14 stroke quality measures, adopted from the GWTG-Stroke, were used to evaluate the AIS care quality. The rates of tPA increased from 1.2% to 4.6%, and door-to-needle time improved from 7.1% to 50.8%. Third, the implementation and accreditation of emergent rescuer responsive hospitals to major emergent diseases, including acute stroke, has been conducted since 2009. Fourth, the payment for evaluation of thrombolysis and thrombectomy devices have been covered by the national health insurance since 2016. Now, we still face many obstacles, particularly after the success of endovascular treatment for AIS in 2015. Short of interventionists, urban rural health inequality, a low population awareness of acute stroke, and lack of acute stroke care network are required for improvement.

《Curriculum Vitae》

YEAR OF BIRTH: 1963
EDUCATION:
1989 M.D. Department of Medicine, College of Medicine, National Taiwan University, Taipei, Taiwan
2005 Ph.D. Department of Epidemiology, Graduate School of Public Health, National Taiwan University, Taipei, Taiwan
POSTGRADUATE TRAINING:
1989-1994 Resident, Department of Neurology, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan
1998 Postdoctoral Research Fellow, Neurological Institute, Columbia-Presbyterian Medical Centre, New York, U.S.A
PRESENT APPOINTMENT:
Since 1994 Attending Staff, Department of Neurology, National Taiwan University Hospital
Since 2009 Director, Stroke Center ICU, National Taiwan University Hospital
Since 2014 Professor, Department of Neurology, College of Medicine, National Taiwan University
FIELD OF INTEREST: Acute stroke, Cerebrovascular disease, Neurocritical care, Neurosonology, Neuroepidemiology
PUBLICATION: 189 (till 2016/03)

EANF-6

Acute Phase Management of Stroke



Department of Medicine & Therapeutics,
Chinese University of Hong Kong, Hong Kong
○K.S. Lawrence Wong

For the acute treatment of ischemic stroke, TIME IS BRAIN. A delay of one minute would cost the death of an estimated 1.9 million neurons and 12km of axons. The use of intravenous tPA and intra-arterial thrombectomy have been shown to improve the outcomes of patients substantially. However, there are still numerous obstacles to shorten to symptom-to-door time, door-to-needle and door-to-table time. Public education to promote how to recognize stroke symptoms has been used successfully to hasten the reaction of patients to call 911. The advertisement of the FAST program is simple and effective in this regard. Quick mobilization of special ambulance with professionally trained paramedics, some even equipped with a mobile CT scan, should be a standard. Pre-hospital arrival notification of the stroke team and CT suite will reduce the door-to-needle time substantially. Use of telemedicine allows more centers to give tPA despite lack of on-site specialist. This is important in Asia because of the vast territories and lack of resources in many countries.

《Curriculum Vitae》

Ka Sing Lawrence WONG
Chief of Neurology
Mok Hing Yiu Chair Professor of Medicine
The Chinese University of Hong Kong
Professor K.S. Lawrence Wong received his undergraduate and medical training from the University of New South Wales in Sydney. He completed a Neurology Residency Program at the Prince of Wales Hospital, Hong Kong.
Professor Wong is the Secretary of the World Stroke Organization, Secretary of the Asian Oceanian Association of Neurology. Currently he is an Associate Editor of the journal Stroke (American Heart Association) and Deputy Editor of the journal Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry (BMJ). He also serves or had served as member of the editorial board for JNNP, European Journal of Neurology, Journal of the Neurological Sciences, Chinese Medical Journal and Journal of Neuroimaging.
His major research interests include various aspects of cerebrovascular disease such as intracranial atherosclerosis, neurosonology, epidemiology, cerebral blood flow, atrial fibrillation and clinical trials for treatment and prevention of stroke in Asians. He co-ordinates many international clinical trials in Asia and has published more than 400 peer-reviewed original articles.

East Asian Neurology Forum EANF : How to manage stroke: the first priority in Asia (Session 2)

5月20日 (金) 14 : 25~15 : 45 第11会場(神戸国際会議場3・4F 国際会議室)

E

EANF-7

Botulinum Toxin Therapy in Post-Stroke Spasticity: The Forward Steps



University of Santo Tomas Hospital, Manila,
Philippines

○Raymond Lotilla Rosales

Post stroke spasticity (PSS) has a 19% prevalence at 3 months, reaching up to 38% in one year for first ever strokes. PSS may become disabling, leading to significant functional impairment that ranges from loss of mobility, loss of dexterity and muscle pain, ultimately resulting to poor quality of life. Pooled systematic studies on PSS prove that Botulinum toxin-A (BoNTA) has superior efficacy and safety and has become the first line management, in tandem with physiotherapy. Through time, not only do neural mechanisms of muscle hypertonus occur, but that biomechanical changes at affected joint movers do worsen with the evolving events in spasticity. Most studies use BoNTA in the chronic stage, or Established Spasticity (>6months from onset of PSS), which is perhaps why functional benefits were not achieved. Furthermore, complications of spasticity like co-contractions, dystonia and contractures may have already set-in. Early intervention with BoNTA (<3 months from onset of PSS, and non-progressive brain lesions) at the stage of Evolving Spasticity, has been shown in 3-upper limb and 2-lowerlimb spasticity clinical trials. With peripheral BoNTA injection, a dual blockade of the extrafusal and intrafusal muscles occur, during the process of chemodenervation. Thus, the central motor programs at segmental and suprasegmental levels, may be modified by BoNTA via a sensory modulation from muscle spindle denervation. Together with task-oriented physiotherapy and retraining, BoNTA could possibly be considered an "information-rich" intervention that promotes brain neuroplasticity. To optimize BoNTA efficacy, a "best-responder" population should be sought in spasticity, while the specialist employs smart goals that engage the patient, therapists and care-givers.

《Curriculum Vitae》

RLR is Professor and Faculty (Dept. of Neurology and Psychiatry) of the University of Santo Tomas (UST, Manila), finishing his BS and MD from the same institution. He obtained his PhD from Kagoshima University Graduate School of Medicine, through Monbusho and JSPS scholarships. Had Neuromuscular fellowship from the now Dept. of Neurology and Geriatrics of Kagoshima University (Japan); Joined Clinician Programs at Mayo Clinic EMG laboratory (Minnesota) and at Dystonia Clinic, Columbia University (New York). He was former President of: Philippine Neurological Association; Movement Disorders Society of the Philippines; and Philippine Society of Neuro-Rehabilitation. Currently, he is Vice President of the Asian and Oceanian Myology Center, and the AOS Secretary, International Parkinson and Movement Disorder Society. He convened Master classes in Spasticity, Neuropathic Pain and Botulinum toxin therapy. He is an Academic Editor (Medicine Open Access, USA), and Editorial board member of the Nature Parkinson's Disease Journal and the Journal of Movement Disorders. He edited 3 books, authored chapters, and published > 100 articles in peer-reviewed journals. He received various Rector's research and international publication awards from UST. He is Chief of Neurology of Metropolitan Medical Center, and staff of Clinical Neurophysiology and Movement Disorders of St. Luke's Medical Center (INS).

ガイドラインコース G-01 : 脳卒中治療ガイドライン2015の改訂点とその後の展開

5月18日 (水) 13:15~15:15 第2会場(神戸国際展示場1号館2F 展示室A)



座長:

松本昌泰(広島大学大学院医歯薬保健学研究院 脳神経内科学)

鈴木則宏(慶應義塾大学病院 神経内科)

G-01-1

脳卒中治療ガイドライン2015の改訂点とその後の展開 -脳卒中一般-



東京女子医科大学病院 神経内科学

○北川一夫

《ねらい》

脳卒中治療ガイドライン2015が6月に発刊された。脳卒中の一次予防、急性期治療について血圧コントロールはじめエビデンスに基づいた多くの改訂がなされた。脳梗塞・TIAの分野でも血栓溶解療法について脳出血については急性期血圧コントロールなど、くも膜下出血の領域では血管内治療についてなど全領域最新のエビデンスに基づいてガイドラインの改訂がなされた。

本シンポジウムでは、ガイドラインの改訂ポイントと改訂後に既に展開しつつある新たなエビデンスについてディスカッションを行う。

2015に改訂された脳卒中治療ガイドラインでは 脳卒中一般の項目は 管理、SCU、発症予防、地域連携の4項目に分けられている。管理では 脳卒中急性期に無呼吸低呼吸指数を勘案した非侵襲的人工呼吸器管理の導入が推奨された。また神経症状が安定している症例では発症前から服用している降圧薬などを発症後24時間以後に再開することを考慮しても良いことなどが推奨された。栄養に関しては 脳卒中発症後7日以上十分な経口摂取が困難と判断された患者では発症早期から経鼻胃管による経腸栄養が推奨された。体位については低酸素血症 気道閉塞 誤嚥の可能性のある症例では15-30度の頭位挙上を考慮してよいことが記載された。発症予防の項目は危険因子の管理とハイリスク群の管理に分類され、前者では高血圧 糖尿病 脂質異常症 心房細動 喫煙 飲酒 炎症マーカー 後者には睡眠時無呼吸 メタボリックシンドローム 慢性腎臓病 に分類されている。最も変更されたのは心房細動の項目にCHADS2スコアを指標に非ビタミンK阻害経口抗凝固薬 (NOAC) の記載が加わったことである。CHADS2スコア1点の場合でもNOACによる抗凝固療法が推奨されている。また高血圧の項目では後期高齢者での管理目標が緩和され150/90mmHg未満とされている。また血圧変動の抑制が脳卒中予防に有効な可能性があり血圧変動抑制の観点からカルシウム拮抗薬が推奨されている。危険因子の項目では今回あらたに炎症マーカーが追加された。高感度CRP濃度は血管炎症を反映するとされ アテローム血栓症リスクの高い患者では高感度CRP濃度測定が推奨されている。地域連携の項目は今回あらたに追加された。市民への啓発活動の推奨 救急隊員への病院前脳卒中評価ツールの使用 専門医が不在の地域での遠隔医療システムの導入 病院間搬送(Drip, Ship and Retrieve法) 急性期から回復期 慢性期にかけての切れ目のない医療を提供するための地域連携パスの活用などが推奨されている。

《略歴》

昭和58年 3月 大阪大学医学部医学科卒業
昭和58年 7月 医員 (研修医) (大阪大学医学部附属病院)
59年 7月 医員 (研修医) (国立大阪南病院)
61年 7月 大阪大学医学部研究生 (内科学第一教室)
平成2年11月 米国コロンビア大学医学部研究員
5年12月 医員 (大阪大学医学部附属病院) (第一内科)
9年10月 大阪大学助手 (内科学第一教室)
18年 8月 大阪大学医学部附属病院助手 (脳卒中センター)
19年 4月 大阪大学大学院医学系研究科准教授 (神経内科学)
22年 4月 大阪大学医学部附属病院脳卒中センター 副センター長兼任
26年 4月 東京女子医科大学医学部神経内科学 教授・講座主任

ガイドラインコース G-01 : 脳卒中治療ガイドライン2015の改訂点とその後の展開

5月18日 (水) 13:15~15:15 第2会場(神戸国際展示場1号館2F 展示室A)

日

G-01-2

脳梗塞・TIA

東京都済生会中央病院 神経内科

○高木 誠



脳梗塞・TIAに関する脳卒中治療ガイドライン2015 (以下年2015年版) の主な改定点とガイドライン発表後のトピックスについて取り上げる。

1. 急性期

① 血栓溶解療法: rt-PA静注療法の治療可能時間が3時間以内から4.5時間以内に延長されたことに伴い, 2015年度版でも発症4.5時間以内のrt-PA静注療法がグレードAで推奨された。また, 4.5時間以内であっても治療開始が早いほど良好な転帰が期待できること, 来院後少しでも早く (遅くとも1時間以内に) 治療を始めることが強く勧められた (グレードA)。

② 抗血小板療法: CHANCE試験の結果を受けて, 非心原性脳梗塞の急性期 (3ヶ月以内) までの, またTIAの急性期に限定した治療法として, 抗血小板薬2剤併用 (アスピリン+クロピドグレル) が勧められた (グレードB)。

③ 経皮経管の脳血栓回収療法: 2015年度版発刊時には血栓回収療法の有効性は明確ではなくグレードC1であった。しかし, 発刊後, 海外においてrt-PA静注療法に追加したステントリトリバーによる血栓回収療法の有効性が明らかとなった。この結果を受け, AHA/ASAのガイドラインでは本治療法はクラス1の治療法として推奨された。我が国では「経皮経管の脳血栓回収機器適正使用第2版」が発表された (2015年4月)。

2. 慢性期

① 高血圧症: 再発予防のための降圧目標としてラクナ梗塞, 抗血栓薬服用中では130/80mmHg未満を目指すことを考慮しても良いとされた (グレードC1)。

② 高脂血症: 2015年度版発刊後, わが国発のJ-STARSの結果が発表され, アテローム血栓性脳梗塞の再発予防に通常量のスタチンが有効であることが明らかとなった。

③ 抗血小板療法: 非心原性脳梗塞の再発予防には抗血小板薬の投与が強く勧められているが (グレードA), CSPII試験の結果を受けて前版グレードBであったシロスタゾールがグレードAに変更された。アスピリンとジピリダモールの併用, 1年間以上の抗血小板薬の2剤併用はわが国では行わないように勧められた (グレードD)。

④ 抗凝固療法: 非弁膜症性心房細動のある脳梗塞またはTIA患者の再発予防には, 非ビタミンK阻害経口抗凝固薬 (NOAC) またはワルファリンが勧められるが (グレードB), ワルファリンより頭蓋内出血を含めた重篤な出血合併症の少ないNOACをまず選択するように勧められた (グレードB)。

⑤ 脳循環改善薬・脳代謝改善薬: エビデンスレベルの見直しにより推奨グレードが前版のBからC1に変更になった。

G-01-3

高血圧性脳内出血急性期治療

近畿大学医学部附属病院 救急災害センター脳卒中センター

○大槻俊輔



神経救急の現場において, 発症早期に搬送され神経学的にも重症症例の多い脳内出血症例において生命・機能予後は良好でないため, 緊迫感が張り詰める。転帰は血腫の部位と血腫量による神経学的重症度によって規定され, 血腫拡大が症状悪化に直結する。

血腫拡大を停止させることが急性期治療の原則であり, 血腫拡大の因子の一つ, 高度の高血圧に対して140mmHg未満にできるだけ早期に降下させ, 7日間持続させることを考慮する。ニカルジピン, ジルチアゼム等のカルシウム拮抗薬, ニトログリセリンの微量点滴静注が推奨される。しかし, 頭蓋内圧亢進状態では降圧目標に到達できないことと降圧に相応して脳灌流圧の低下の危惧もある。止血薬として血管強化薬や抗プラスミン薬の使用は理に適うが血腫吸引術や除去術に進む場合, 凝血塊が固く取りきれない可能性もある。ワルファリンによる抗凝固療法に対して新鮮凍結血漿やビタミンK, プロトロンビン複合体製剤の使用の記載があるが, それぞれ輸液量過多や保険適応外の現状に直面する。また, 新規非ビタミンK阻害性抗凝固薬の中和療法は活性炭, 血液透析, プロトロンビン複合体等の迅速な遂行へのハードルが高い。しかし, 発症4時間以内に降圧完了および抗凝固療法中和は生命予後に重要であると報告されており, 短時間での判断と治療遂行が要求される。症例が血腫拡大する可否か予測することは外科治療を念頭に準備に憂いなく対応できるため, 造影CTにおける血腫内造影剤血管外漏れ・スポットサインが参考になる。さらに脳浮腫治療薬の使用は脳圧低下による再出血の可能性もあり, スポットサインが止血完了していない大きい血腫の選別に有用と考えられる。また, 上部消化管出血予防として抗潰瘍薬の使用期間とその用量, 完全麻痺側下肢深部静脈血栓症の予防として弾性ストッキングではなく間欠的空気圧迫や抗凝固薬導入等は現場の判断に委ねられている。

神経救急の最前線において, 脳卒中治療ガイドライン2015は, チーム医療におけるリーダーシップをとる医師に, 強固たる治療方策の拠り所を授け, ひとりひとりの患者さんに対して最良の機能回復をめざすきめ細かい治療を提供する裁量権をも許容する指針といえる。

《略歴》

1979年 慶應義塾大学医学部卒
1979年 東京都済生会中央病院内科研修医
1981年 同内科専修医 (神経内科専攻)
1984年 同内科医員
1987年 Montefiore Medical Center 神経病理部門留学
1993年 東京都済生会中央病院内科医長
2002年 同内科部長
2004年 同副院長
2006年~同院長
2007年~慶應義塾大学医学部内科客員教授
専門領域: 内科, 神経内科, 脳血管障害
所属学会: 日本内科学会, 日本神経学会, 日本神経治療学会, 日本脳卒中学会など
専門医: 総合内科専門医, 神経専門医, 脳卒中専門医

《略歴》

昭和61年神戸大学卒業。星ヶ丘厚生年金病院内科, 八尾市立病院内科, 大阪大学医学部第一内科, 米国国立衛生研究所脳卒中内科部門, 大阪大学医学部付属病院循環器内科, 神経内科・脳卒中科, 国立循環器病センター脳血管内科, 広島大学病院脳神経内科をへて平成24年7月より現職。脳卒中治療ガイドライン2015脳出血班委員。脳卒中学会草野賞受賞歴。

ガイドラインコース G-01：脳卒中治療ガイドライン2015の改訂点とその後の展開

5月18日（水） 13：15～15：15 第2会場（神戸国際展示場1号館2F 展示室A）



G-01-4

無症候性脳血管障害

岩手医科大学 内科学講座神経内科・老年科分野

○寺山靖夫



G-01-5

脳卒中治療ガイドライン2015の改訂点とその後の展開：その他の脳血管障害

慶應義塾大学 医学部 神経内科

○高橋慎一



「脳卒中治療ガイドライン2009」（以下2009年版）において新項目として設けられた「無症候性脳血管障害」は、その病態が無症候であるために十分なエビデンスがなく内容も限定的であった。しかし、画像診断の進歩や脳卒中予防に対する意識の高まりに従い前向き観察研究や介入試験の成績が集積され、「脳卒中治療ガイドライン2015」（以下2015年版）では新たなエビデンスに基づいた改訂が行われた。

無症候性脳血管障害としての項目は2009年版を踏襲し(1)無症候性脳梗塞・大脳白質病変、(2)無症候性脳出血、(3)無症候性頸部・脳内血管狭窄・閉塞、(4)未破裂脳動脈奇形、(5)未破裂脳動脈瘤の5項目に分けられているが、特に「無症候性脳出血」の項目では「微小脳出血 (microbleeds, MBs)」に関する新たなエビデンスが盛り込まれた。ここでは、内科として重要と考えられる上記(1)(2)(3)について述べる。

(1)無症候性脳梗塞・大脳白質病変

無症候性脳梗塞については症候性脳卒中や認知機能障害発症の危険因子であることは、高いエビデンスレベルでコンセンサスが得られており大きな改訂はない。無症候性虚変化である深部皮質下白質病変 (DSWMH) が症候性脳卒中と認知機能障害発症の高リスク病変として新たに加わり、発症因子として糖尿病、慢性腎臓病、喫煙が加わり、スタチンによる病変の進行抑制の可能性が加えられた。

(2)無症候性脳出血

画像診断の進歩で脳微小出血の検出率が高まり脳卒中との関連が注目され、2015年版では新たに取り上げられrt-PAによる血栓溶解療法に関連するエビデンスが盛り込まれた。ここ数年メタ解析を中心とした報告が増えてきているが、多くは横断研究であり前向き縦断研究は少ない。質の高いエビデンスが今後も期待される。

(3)無症候性頸部・脳内血管狭窄・閉塞

無症候性頭蓋内動脈狭窄・閉塞の内科的治療に関するエビデンスに大きな変更はないが、EC-IC bypassとステントによる血管形成術が勧奨されなくなった。無症候性頸部動脈狭窄・閉塞に対する治療に関しても大きな変更はないが狭窄症例に対する頸動脈内膜剥離術 (CEA) の代替治療としてのステント留置術 (CAS) の推奨レベルがグレードBからC1に変更され、閉塞症例にはCEAとCASが勧奨されないことが加えられた。

《略歴》

1979年3月 岩手医科大学医学部卒業
1979年4月 慶應義塾大学医学部 内科学教室入局
1983年5月 慶應義塾大学医学部 神経内科 助手
1990年1月 米国Baylor医科大学 神経内科 Research Associate
1992年10月 清水市立病院 神経内科 医長
1994年8月 同 神経内科 部長
1996年11月 米国Baylor医科大学 神経内科 脳循環研究室 Associate Director
1997年10月 横浜市立脳血管医療センター 開設準備室 担当課長
1999年8月 横浜市立脳血管医療センター 神経内科 医長
2003年5月 岩手医科大学 医学部 内科学講座 神経内科・老年科分野 教授
現在に至る
○主要研究領域
脳血管障害、脳循環代謝、認知症、頭痛、疫学、臨床評価スケール

脳卒中治療ガイドライン2015 (2015版) では、第VI章「その他の脳血管障害」として、通常の危険因子の上に生じる脳卒中とは病態を異にする脳血管障害をまとめた。2009版の項目を一部移動し、最新のエビデンスを盛り込んだ結果、1頭蓋内・外動脈解離；2大動脈解離；3もやもや病 (Willis動脈輪閉塞症)；4奇異性脳塞栓症 (卵円孔開存を含む)；5脳静脈・静脈洞閉塞症；6脳アミロイドアンギオパチー；7凝固亢進状態；8遺伝性脳血管障害；9線維筋性形成異常症；10大動脈炎症候群；11高血圧性脳症；12血管性認知症、血管性認知障害の12の疾患カテゴリーに再編された。7凝固亢進状態では、2009版に既に含まれていた「抗リン脂質抗体症候群」、「高ホモシステイン血症」、「先天性血栓性素因」に加えて、新たに悪性腫瘍に伴う凝固亢進状態から脳卒中を生じる「Trousseau症候群」について言及した。また、2009版にはなかった8遺伝性脳血管障害を新設し、ここに「Fabry病」、「CADASIL」とCARASILに関する記載を行った。本講演においては、この2つのカテゴリーに絞って解説する。

1)「Trousseau症候群」は傍腫瘍性神経症候群の1つであり1865年Trousseauが提示した遊走性静脈血栓症患者3名に癌が発見されたことに由来する。脳卒中の病型としては心原性脳塞栓症を生じる非細菌性血栓性心内膜炎 (NBTE) が最も多い。診断にはDダイマー上昇が有用で、治療には原疾患処置が本質である。抗凝固療法が選択され、ヘパリン、低分子ヘパリン、ヘパリンノイドが使用されるものの、原疾患に伴うDICなどから継続に難渋する。NOAC使用の是非、急性期rt-PAの使用についても言及する。

2)「Fabry病」、「CADASIL」とCARASILは若年者に脳血管障害を来す遺伝性疾患として記憶すべきものである。希少疾患である故、RCTに基づく治療介入のエビデンスは乏しいが、まず疾患診断を行うことの重要性を強調したい。「Fabry病」はライソゾーム酵素である α -galactosidase A欠損によるX染色体劣性遺伝疾患であるが、女性保因者にも症候を認める。大血管症、小血管症の双方を発症し、さらに心原性塞栓症も起こす。脳血管障害の発症予防には酵素補充療法が有用である。「CADASIL」とCARASILの遺伝子異常はそれぞれNOTCH3とHTRA1と同定されている。双方とも小血管病 (SVD) としての臨床像を呈しラクナ梗塞を主体としつつ、MRIでは特徴的な分布を呈する広範な白質病変を示す。抗血栓療法の有効性は確立されていない。

《略歴》

昭和62 (1987) 年3月、慶應義塾大学医学部卒業
平成3 (1991) 年3月、慶應義塾大学大学院医学研究科博士課程修了 (医学博士)
平成3 (1991) 年4月～慶應義塾大学医学部内科学 (神経内科) 助手
平成4 (1992) 年2月～米国国立衛生研究所 (NIH) Visiting Fellow (Laboratory of Cerebral Metabolism, NIMH, Louis Sokoloff)
平成7 (1995) 年5月～さいたま市立病院 (神経内科科長)
平成17 (2005) 年2月～慶應義塾大学神経内科 (助教授)
平成19 (2007) 年4月～現職 (呼称変更)
所属学会：
日本内科学会
日本頭痛学会
日本神経学会
日本脳卒中学会
日本脳循環代謝学会
日本微小循環学会
日本脳ドック学会
日本神経治療学会
日本パーキンソン病・運動障害疾患学会 (MDSJ)
アメリカ神経アカデミー (American Academy of Neurology)
アメリカ神経科学会 (Society for Neuroscience)
アメリカ心臓病学会 (American Heart Association, Council on Stroke)
世界脳卒中機構 (World Stroke Organization)
国際脳循環代謝学会 (International Society for CBF&M)
国際幹細胞研究学会 (International Society for Stem Cell Research)

ガイドラインコース G-02 : 単純ヘルペス脳炎の診療ガイドライン2015に基づく診断と治療

5月19日 (木) 8:00~10:00 第8会場(ポートピアホテル本館B1F 偕楽2)



座長:

亀井 聡(日本大学医学部内科学系 神経内科学分野)

中嶋秀人(大阪医科大学 内科学 I・神経内科)

G-02-1

単純ヘルペス脳炎の感受性遺伝子の動向

産業医科大学医学部小児科学

○楠原浩一



〈ねらい〉

単純ヘルペス脳炎は、初期治療が患者の転帰に大きく影響するNeurological Emergencyとして位置づけられている。本症はアシクロビルの開発により死亡率は低下したが、未だ後遺症により約半数の患者は社会復帰できなく、その治療成績は満足いくものでない。この点から新たな治療指針の構築の必要性が求められ、現在本症診療ガイドライン2015が作成されてきている。このシンポジウムでは、本症おける宿主の感受性遺伝子の発見や新たな病態を踏まえた本症の診断と治療について、作成委員会を中心にホットピックスとしてシンポジウムを企画立案した。このシンポジウムにより会員各位の本症に対する病態、診断、治療に対する理解が向上するとが期待できる。

共催：日本神経感染症学会

単純ヘルペス脳炎(herpes simplex encephalitis, HSE)は、基本的には散発性に発生するが、家族集積性が認められる家系が報告され、また、そのような家系の一部に血族婚がみられることや、再発を繰り返す症例があることから、何らかの遺伝的要因が関与していることが示唆されていた。近年の免疫遺伝学的解析の進歩により、HSEの発症のしやすさに関与する宿主側の遺伝的要因の解明が進んでいる。これまでに明らかになっている遺伝的要因は、メンデル遺伝するもので、大部分がToll-like receptor 3 (TLR3)の刺激からI型インターフェロン(IFN- α/β)とIII型インターフェロン(IFN- λ)の産生に至る経路の遺伝子異常である。これらには、*UNC93B*, *TLR3*, *TRAF*, *TRIF*, *TBK1*, *IRF3*の遺伝子変異が含まれ、HSEのみに対する疾患感受性を示す。この中で最初に見出されたのは*UNC93B*変異であり、2006年に報告された。*IRF3*変異の報告は最も新しく、2015年である。一方、この経路とは別に、*STAT1*, *NEMO*の遺伝子変異もHSEの疾患感受性に関与しているが、こちらは他の病原体に対する易感染性も示す。これら8種の遺伝子の変異を有していても、必ずしもHSEを発症するとは限らない。本講演では、これまでに明らかになっているHSEの感受性遺伝子と、関連する遺伝子変異について、最近の知見を交えながら概説する。

《略歴》

1983年	九州大学医学部卒業 九州大学医学部小児科学教室入局
1983-92年	九州大学医学部附属病院、福岡市立こども病院・感染症センター、鹿児島市立病院、九州中央病院等に勤務
1992年	九州大学医学部小児科助手
1996-98年	米国バンダービルト大学医学部(微生物学免疫学教室および小児科小児感染症部門)に留学
1999年	九州大学医学部小児科講師
2000年	九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野(小児科)助教授
2007年	同准教授
2009年	産業医科大学医学部小児科学教授

ガイドラインコース G-02：単純ヘルペス脳炎の診療ガイドライン2015に基づく診断と治療

5月19日（木） 8：00～10：00 第8会場（ポートピアホテル本館B1F 偕楽2）



G-02-2

単純ヘルペス脳炎の診断におけるアシクロビル耐性株の検出



国立感染症研究所ウイルス第一部

○西條政幸

アシクロビル（ACV）の導入により単純ヘルペスウイルス（HSV）による中枢神経感染症（herpes simplex encephalitis, HSE）の予後は改善したものの、後遺症を残す患者が多い。ACVが開発されてから約40年が、そしてACVが日本で使用可能になってから約30年が経過した。このような状況の中でもHSEに対する治療のための第一選択薬はACVである。

一方で、ACV治療に耐性を示すHSE患者報告がなされているが、その病態がACV耐性HSV-1によるHSEなのか、それともACV感受性HSV-1によるHSEなのかは証明されるケースは極めて少ない。脳脊髄液（CSF）からHSVを分離することができないからである。しかし、ACV治療に加えてvidarabineやfoscarnetによる治療を追加する等の治療法の選択には原因ウイルスの薬剤感受性試験がなされる必要がある。

最近、私たちは新生児におけるウイルス学的に証明されたACV耐性HSV-1による脳炎について、世界で初めて報告した（Kakiuchi, JCM, 2013）。患者のACV治療中のCSFから増幅されたウイルス性チミジンリン酸化酵素（vTK）遺伝子塩基配列を決定することができたことから、それが可能であった。vTK遺伝子における一塩基置換（点変異、G375T→Q125H変異）がACV耐性誘導変異であることが証明された（Shiota, Antiviral Res, 2011）。現在、世界的にvTK遺伝子ACV耐性を誘導する遺伝子の情報が蓄積されていることから、多くの場合、CSF中のvTK遺伝子を増幅し、その塩基配列を決定することでACVに対する感受性を迅速に評価できるようになると考えられる。また、DNAポリメラーゼ遺伝子における変異もACV耐性を誘導する。ACV耐性HSV-1およびHSV-2のvTK遺伝子やDNAポリメラーゼ遺伝子の塩基配列情報をデータベース化し、CSF中のHSV遺伝子塩基配列の決定により薬剤感受性を迅速に評価できるようにする必要がある。

日本ではHSV等のヘルペスウイルス臨床株の薬剤感受性試験が実施される施設は少ない。薬剤感受性試験を実施し、その結果を患者の治療に反映できるようにネットワーク整備が求められる。

《略歴》

現職：国立感染症研究所ウイルス第一部長

経歴：

1987年3月31日：旭川医科大学医学部 卒業

1987年4月-1997年3月：同大学小児科学教室に在籍

1995年6月-1996年5月：1年間JICAザンビア感染症対策プロジェクトに参画

1997年4月1日：国立感染症研究所ウイルス第一部外来性ウイルス室（現、第一室）研究員

2007年11月1日：同第三室長

2010年10月1日：国立感染症研究所ウイルス第一部長に就任し、現在に至る。

専門領域：ウイルス感染症、小児科学、感染症学

主な著書：

1. Yoshikawa T, et al. Phylogenetic and geographic relationships of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in China, South Korea, and Japan. J Infect Dis 212 (6):889-98, 2015
2. Takahashi T, et al. The first identification and retrospective study of severe fever with thrombocytopenia syndrome in Japan. Journal of Infectious Diseases 209:816-27, 2014
3. Kakiuchi S, et al. Neonatal herpes encephalitis caused by a virologically confirmed acyclovir resistant herpes simplex virus type 1. Journal of Clinical Microbiology 51:356-9, 2013

G-02-3

単純ヘルペス脳炎成人例の転帰・後遺症および転帰影響因子



大阪医科大学病院 内科学I・神経内科

○中嶋秀人

成人例の予後：抗ウイルス薬が開発される以前では単純ヘルペス脳炎の死亡率は70%以上あったが、アシクロビルの登場後低下し、現在の死亡率は10～15%とされる。2000年以降の報告では、治療6ヶ月時点での死亡率は8～14%、死亡と高度後遺症を併せた転帰不良率は27～35%、一方、完全回復症例は14～23%、軽度から中等度の後遺症を残した症例は40～51%、さらに、治療1年後の完全回復症例は17%、軽度から中等度の後遺症症例は42%と報告されており、完全回復、あるいは後遺症が軽度で社会復帰できる患者は約半数と推定される。

後遺症の頻度：後遺症の内訳では記憶障害（53～69%）と人格障害（30～80%）の頻度が高く、その他にてんかん、見当識障害、運動障害などがある。嗅覚障害や味覚障害も単純ヘルペス脳炎の後遺症として頻度が高く、単純ヘルペス脳炎の好発部位である側頭葉、前頭葉の病変、さらにウイルスが嗅神経を介して中枢神経内に侵入する機序に関連していると考えられる。

転帰影響要因：転帰不良因子として、高齢者、アシクロビル治療開始時に高度意識障害を認めること、アシクロビル治療開始の遅れ（入院から治療開始が2日以上）があげられる。アシクロビル治療開始の遅れの要因として、重篤な全身状態やアルコール依存症、入院翌日以降の脳画像検査の施行、髄液検査における典型的所見の欠如（細胞数10/mm³以下）のために単純ヘルペス脳炎の認識が遅れたことがあげられている。その他の転帰不良因子として、アシクロビル治療開始時にCTやMRI画像所見で広範な病巣を認めること、入院時に全身状態が重篤なこともあげられる。一方、アシクロビル治療開始時の髄液中の単純ヘルペスウイルスDNAコピー数と予後との関連性は認められないが、ウイルスDNA検出の遷延は予後の悪化に関連する可能性がある。

治療内容として、アシクロビルと副腎皮質ステロイド薬の併用はアシクロビル単独治療に比べて予後が良好であったと報告されており、副腎皮質ステロイド薬がウイルス感染時の宿主免疫反応による細胞傷害性を伴う炎症反応を抑制することが、その有用性の機序として考えられる。

《略歴》

1988年 大阪医科大学卒業

1988年 大阪医科大学付属病院（第一内科学教室）臨床研修

1996年 大阪医科大学大学院博士課程修了（医学博士）

1998年 テキサス大学ガルベストーン校（UTMB）内科感染症部門留学

2000年 大阪医科大学内科学I 助手

2006年 医療法人清恵会病院 内科部長・副院長

2011年 大阪医科大学 内科学I・神経内科 講師

学会活動

日本内科学会、日本神経学会、日本神経治療学会、日本脳卒中学会、日本神経感染症学会、日本神経免疫学会

細菌性髄膜炎診療ガイドライン作成委員、単純ヘルペス脳炎診療ガイドライン作成委員

ガイドラインコース G-02：単純ヘルペス脳炎の診療ガイドライン2015に基づく診断と治療

5月19日（木） 8：00～10：00 第8会場（ポートピアホテル本館B1F 偕楽2）

日

G-02-4

単純ヘルペス脳炎成人例における新たな治療展開



国立病院機構埼玉病院 神経内科

○石川晴美

成人における単純ヘルペス1型ウイルス抗体保有率は50-90%と、単純ヘルペスウイルス1型感染は一般感染症である一方で、日本での単純ヘルペスウイルス脳炎の発生頻度推計は年間100万人あたり3.5-3.9人、約0.00035%と決して多くはない。しかし、単純ヘルペスウイルスの中枢神経系への感染は治療にも関わらず転帰不良率は高く、確立された診断・治療が望まれている。

1980年代に注射用アシクロビルが発売され、成人単純ヘルペスウイルス脳炎の死亡率は、無治療群70%以上、ビダラビン治療群50%～54%に比し、アシクロビル治療群19%～28%と、治療成績は飛躍的に改善した。その後、約30年間、単純ヘルペスウイルスに対する新規抗ウイルス薬は導入されず、既存の治療薬を用いて治療成績を向上させる方法に焦点をあて、データベースを用いた多くの研究がなされてきた。そして、2008年には米国から、2012年には英国から急性脳炎診療ガイドラインが発表され、脳炎診療マネージメントが明確化された。脳炎のなかでも特に、単純ヘルペス脳炎においては、転帰不良率は33～53%と未だ高く、社会復帰率も約半数である。この原因の一つとして、無治療や治療の遅れが指摘されており、診療アルゴリズムが明確化されることは転帰改善のために非常に重要と考えられる。

本邦では2005年に神経治療学会より単純ヘルペス脳炎診療ガイドラインが公表され、2013年から神経学会・神経治療学会・神経感染症学会合同ガイドライン委員会により改訂作業が行われている。単純ヘルペス脳炎の鑑別疾患は炎症性疾患だけではなく、脳血管障害、代謝性疾患、免疫疾患など多岐にわたる。本ガイドラインでは、この多岐にわたる疾患から単純ヘルペス脳炎を疑い、早期に治療を開始するために、本邦における診療アルゴリズムを示している。単純ヘルペスウイルス脳炎に対し、もっとも安全で有効性の高い抗ウイルス薬はアシクロビルであり、治療の中心となることには変わりはない。このアシクロビルを用いて最も治療効果が期待できる診療アルゴリズムおよび成人における投与量や投与期間、投与後効果がない場合について、また、副腎皮質ステロイドの併用について、ガイドラインに従い解説を行う。

《略歴》

現職： 国立病院機構埼玉病院神経内科 医長

日本大学医学部内科学系神経内科学分野 臨床准教授

経歴：

1990年 日本大学医学部医学科入学

1996年 同卒業

1996年 日本大学医学部神経内科学教室（現内科学系 神経内科学分野）入局

2000年 日本大学大学院医学研究科入学

2000年 国立精神・神経センター（現国立精神・神経医療研究センター）微細構造研究部

2001年 同疾病研究第一部

2003年 日本大学医学部内科学系神経内科学分野

2004年 日本大学大学院医学研究科卒業

2012年 日本大学医学部内科学系神経内科学 助教

2015年 国立病院機構埼玉病院神経内科 医長

日本大学医学部内科学系神経内科学分野 臨床准教授

現在に至る

加入学会（役職名）：

日本神経学会 専門医・指導医

日本内科学会 認定内科医

日本神経治療学会 評議員

日本神経感染症学会 評議員

その他

日本神経治療学会・日本神経学会・日本神経感染症学会合同

細菌性髄膜炎診療ガイドライン委員 2005・2007, 2011・2014

単純ヘルペス脳炎診療ガイドライン委員 2013 - 現在

ガイドラインコース G-03：ジストニア診療ガイドライン

5月19日（木） 15：15～16：55 第9会場（ポートピアホテル偕楽3本館B1F）



座長：

大澤美貴雄 (医療法人財団 健貢会 東京クリニック ボツリヌス神経治療センター)

柏原健一 (岡山旭東病院 神経内科)

G-03-1

ジストニア診療ガイドライン overview



近畿大学医学部堺病院 神経内科

○中村雄作

《ねらい》

2016年度に刊行予定のジストニア診療ガイドラインの要点について討議を行う。

ジストニア診療ガイドラインの特徴と目的

ジストニア診療ガイドライン委員会（梶龍児委員長）でジストニア研究班（長谷川ら）の成果を基に検討・作成された。神経内科診療に役立つ内容、構成を目標とし神経内科医師以外の内科医師全般や一般の人たちにも容易に理解できるように配慮した。作成はMinds2014に従った。スコープを作成し、それに基づきclinical question (CQ)を作成した。エビデンスは、A(強)、B(中)、C(弱)、D(とても弱い)とし、推奨の強さは、「1」：強く推奨する、「2」：弱く推奨する、を用い1Aや2Dなどと記載した。

ジストニアの定義と分類

ジストニアは「反復性・捻転性の持続する一定のパターンを持った筋収縮により特定の姿勢や動作が障害される病態」(Marsden)であり、本邦ではジストニア班（長谷川ら）によりジストニア運動とジストニア姿勢が加味された。ジストニア分類は2013年分類案 (Albaneseら) に準拠した。分類は臨床特徴 (clinical characteristics) と病因 (etiology) の二軸構成である。臨床特徴は①発症年齢 (Age at onset)、②罹患部位 (body distribution)、③経過 (temporal pattern)、④随伴症状 (associated features) に分類された。病因は、⑤神経病理所見 (neuropathology)、⑥原因 (etiology) である。

ガイドラインの構成

総論、各論および一般向けにジストニアの予後、経済負担・社会資源を取り上げた。総論ではジストニアの病型、病態、診断法、治療を取り上げた。ジストニアは診断困難な場合も多いため一般への啓蒙も念頭に置いたCQを取り上げた。診断では遺伝性ジストニアを取り上げた。「CQジストニアは治りますか」などを設定し最新治療法としてボツリヌス毒素治療、パクロフェン髄注療法、脳刺激法と日常診療で重要なリハビリテーションを取り上げた。各論の構成は部位別に眼瞼、上肢、体幹、下肢などの各項目について診断・治療・予後のCQを作成した。発生頻度が多い職業・スポーツ・外傷および音楽家を取り上げた。各種器具などの繰り返す練習によりジストニアの発症リスクが高いが一方指導者などの認識が低く警鐘を鳴らす意味も考えられた。パーキンソン病やその他の神経疾患に合併するジストニアは、また薬剤性ジストニアは治療に関連したもので注意を要する病態であり取り上げた。

結語

Minds2014に準拠し最新の診断基準、治療法などを一般の人にも利用できるように作成した。

《略歴》

所属・身分

近畿大学医学部堺病院神経内科教授

学歴および職歴

昭和53年 4月 鳥取大学医学部卒業

昭和53年 7月1日 大阪大学第二内科研修医

昭和54年 7月1日 社会保険紀南総合病院内科医員

昭和57年 7月1日 大阪大学医学部附属病院中央臨床検査部医員

昭和62年12月1日 大阪大学第二内科助手

昭和63年 7月1日 近畿大学医学部神経内科医学部講師

平成 8年 4月より平成10年 3月 ロンドン大学 Institute of Neurology (Prof. John Rothwell研究室) に留学

平成10年 4月1日 国立泉北病院神経内科医長および近畿大学医学部神経内科特任助教授

平成11年 3月1日 近畿大学医学部堺病院神経内科助教授

平成18年 4月1日より平成24年12月 近畿大学医学部堺病院副院長

平成15年11月1日より 近畿大学医学部堺病院神経内科教授

ガイドラインコース G-03: ジストニア診療ガイドライン

5月19日 (木) 15:15~16:55 第9会場(ポートピアホテル偕楽3本館B1F)



G-03-2

眼瞼痙攣・痙性斜頸の診断と治療

岡山旭東病院 神経内科

○柏原健一



眼瞼痙攣、痙性斜頸はそれぞれ眼部、頸部の局所性ジストニアである。治療には、いずれもボツリヌス注射が第一選択となる。

眼瞼痙攣は、眼輪筋など眼裂周囲の筋が間欠的または持続的に不随意収縮し、不随意に閉眼したり、円滑な開眼に支障を生じる場合に診断する。多くは孤発性、発症のピークは50代で、女性に多い。主な訴えは開眼(開瞼)困難である。軽症例では不随意運動が目立たず、開眼困難や眼球表面の不快感のみを訴え、ドライアイなどの誤診につながり易い。重症例は終始閉眼し、機能的に盲目となる。口舌ジスキネジアや、他部所ジストニアを伴うこともある。眼瞼痙攣に加えて、顔面、下顎、舌、咽頭、喉頭、頸部のいずれかにジストニアを認めるものをMeige症候群と呼ぶ。しばしば合併する開眼失行は同一スペクトラムの疾患である。不規則な閉眼や開眼困難の検出に瞬瞬テスト、速瞬テスト、強瞬テストが役立つことがある。鑑別であるが、パーキンソン病や抗精神病薬は二次性に眼瞼痙攣を生じることがある。片側顔面痙攣は通常片側性で、鑑別は容易である。両側性の場合も発症時期が左右で異なり、痙攣は左右非同期である。治療は眼輪筋へのボツリヌス注射が第一選択である。トリヘキシフェニジル、クロナゼパム、ゾルピデムの有効例がある。ボツリヌス治療無効例には眼輪筋切除術、Meige症候群では深部脳刺激術も試みられる。差明が強い場合に遮光眼鏡の有効例がある。

痙性斜頸は、頸部筋の不随意的な常同的収縮で生じる頸部随意運動や頭位の異常である。頭位の偏倚、可動制限、疼痛などを呈す。異常頭位として回旋、側屈、前後屈、肩甲骨上、側弯などを生じる。顔面に触れると偏倚が改善する感覚トリックが見られる。中年期の発症が多く、ストレス下の長期異常姿勢持続は誘因の1つである。診断は問診、視診により容易である。パーキンソン病や多系統萎縮症など錐体外路症状を呈する疾患や抗精神病薬で二次的に生じることもある。鑑別には頸部の筋力低下や骨格異常が挙げられる。治療はボツリヌスが第一選択薬で、A型毒素製剤、B型毒素製剤の二種が利用できる。ボツリヌス治療が無効な場合、リハビリテーションあるいはトリヘキシフェニジルを併用する。これら治療に抵抗し、社会生活に支障があり、罹病期間が長い場合、深部脳刺激術を選択する。長期罹患で拘縮など骨や軟部組織に二次的変化が進行すると、治療効果は期待出来ない。

《略歴》

1981. 3 岡山大学医学部卒業
1981. 4 岡山大学大学院医学研究科 神経精神医学
1985. 3 上記終了
1985. 4 岡山大学付属病院神経科精神科
1985. 5 高知県立中央病院 神経内科 (高知)
1987. 4 国立療養所山陽荘病院 (現 宇部医療センター) 神経科 医長 (山口)
1988. 4 岡山大学付属病院神経科精神科 助手
1989. 8 米国アリゾナ大学医学部薬理学教室 客員研究員 (2年間)
1994. 6 岡山大学神経内科 講師
2001. 4 岡山旭東病院 神経内科 主任医長
2012. 4 岡山旭東病院 神経内科 部長
日本神経学会専門医、代議員、日本脳卒中学会専門医、日本てんかん学会専門医、評議員、日本神経治療学会評議員、日本パーキンソン病および運動障害疾患学会(MDSJ)広報委員長

G-03-3

全身性ジストニア、書痙・上肢のジストニアの診断と治療

鳥取大学病院 脳神経内科

○野村哲志



全身性ジストニアとは「体幹+その他2部位以上」の罹患と定義され、下肢罹患の有無を記載する。ヒトコブラクダ様姿勢が特徴とされるが、他にもさまざまな姿勢を呈しうる。ジストニア以外の症候を認める場合を中心に、原因疾患の検索を行う。遺伝性ジストニアは孤発性にも認められるが、とくに親族内発症がある場合には関連遺伝子の検索を検討する必要がある。特徴として、異常姿勢やエネルギー消費の亢進による合併症の頻度が高い。治療では内服が第一選択とされるが[2D]、実際にはドパ反応性ジストニア(瀬川病など)[1B]を除き顕著な効果を期待し難いため、定位脳手術を検討する[1B]。眼瞼痙攣・痙性斜頸のみを治療対象とする場合にはボツリヌス毒素療法を行う[1B]。海外ではバクロフェン髄腔内投与療法も試みられている[2C]。また、ジストニア重積状態は緊急症であり、集中治療を要することが多い。

書痙は上肢ジストニアの一型であり、書字の際に上肢の随意運動に支障を来して円滑な書字ができないことから疑う。多くの場合、初期には他の動作に支障を認めないが(動作特異性)、しばしば次第に他の動作も侵される。振戦を伴う場合には、生理的振戦の増強、本態性振戦、パーキンソン病の振戦、小脳性振戦等ジストニアの原因の鑑別(薬剤性を含む)、非ジストニア性書字障害の鑑別を行う。治療としてはボツリヌス毒素(BTX)治療で[1A]、本邦ではBTX治療の保険適応症がないため、抗コリン剤、抗てんかん薬、抗不安薬などが用いられている[1C]。バイオフィードバック法、指装具、書字装具、冷水法など種々の治療法があるが、併用療法に留まる[1B]。書痙に対する視床手術療法は本邦で高い治療効果が報告されており、社会生活や日常生活に高度の障害を与えている場合に検討する[1B]。

《略歴》

1996年 3 月 鳥根医科大学卒業
2001年 9 月 鳥取大学大学院卒業
2001年11月 済生会境港総合病院神経内科勤務
2002年 5 月 国立療養所西鳥取病院神経内科勤務
2003年11月 国立米子病院神経内科勤務
2006年 8 月 鳥取大学医学部附属病院神経内科勤務
2007年 4 月 鳥取大学医学部附属高次集中治療部助教
2008年 9 月 臨床神経生理学学会認定医取得
2009年 2 月 インスブルック医科大学Visiting Doctor
2009年 6 月 鳥取大学医学部附属神経内科助教
2014年 4 月 鳥取大学医学部附属神経内科学内講師

ガイドラインコース G-03 : ジストニア診療ガイドライン

5月19日（木） 15 : 15～16 : 55 第9会場（ポートピアホテル偕楽3本館B1F）



G-03-4

遺伝性ジストニア



徳島大学 神経内科

○宮崎由道, 宮本亮介, 瓦井俊孝,
梶 龍児

遺伝性ジストニアでは, 他の遺伝性疾患と同様, 常染色体優性遺伝形式, 常染色体劣性遺伝形式, 性染色体劣性遺伝形式をとるものがそれぞれ報告されている。一般に常染色体優性遺伝形式では50%の確率で子に遺伝するが, ジストニアにおいては浸透率が変動することが知られており, 遺伝子異常を親から受け継いだとしても必ず発症するとは限らない。また, 家系内において症状の重症度の違いが大きく, 親が軽症で罹患者であることに気づかれないこともある。突然変異によってジストニアが発症することもある。

現在, 遺伝性ジストニアとして登録されているものは, DYT遺伝子としてはDYT1からDYT27まであり, その中で原因遺伝子が判明しているものは19ある。脳内鉄沈着神経変性症 (NBIA; neurodegeneration with brain iron accumulation) では, 10の原因遺伝子が判明している。遺伝子型と症状は一致することが多いが, 発症年齢や重症度などは多様である。

DYT遺伝子として本邦で報告されているものは, DYT1, DYT3, DYT5, DYT6, DYT10, DYT11, DYT25がある。DYT3はフィリピンに多い疾患であるが, 日本国内ではフィリピン系日本人で見出されている。DYT1は10歳前後にジストニアが四肢（特に下肢）に出現し, 月または年単位で全身に広がる捻転性ジストニアである。DYT5（瀬川病）は小児期に足にジストニアで発症し, 症状の日内変動があり, 睡眠で症状が軽快する。少量のレボドパ投与が有効である。DYT10は発作性運動起原性ジスキネジア（急に走ったりした時に足がもつれる, など）の症状がみられる。DYT11やDYT26ではジストニア以外にミオクロヌスが認められる。

NBIAでは, 無セルロプラスミン血症を除いて, 殆どが幼小児期に先進発育遅滞で発症し, その後ジストニア, パーキンソニズムなど多様な神経症状を呈する。頭部MRIでは, 淡蒼球や黒質を中心にT1強調画像で低信号を呈する鉄沈着所見が認められる。

《略歴》

学歴・職歴

平成16年 3月 愛媛大学医学部医学科 卒業
平成17年 4月 財団法人永頼会松山市民病院 研修医
平成19年 4月 愛媛大学医学部附属病院老年/神経内科 医員
平成20年 6月 徳島大学病院神経内科 医員
平成22年 4月 独立行政法人国立病院機構愛媛病院 統括診療部神経内科 医師
平成23年 4月 徳島大学病院神経内科 医員
平成25年 4月 徳島大学病院神経内科 特任助教
免許・資格等
平成20年 9月 日本内科学会 認定内科医
平成24年 4月 医学博士（愛媛大学）
平成24年 7月 日本神経学会 神経内科専門医
平成25年11月 日本老年医学会 老年病専門医
所属学会・研究会
日本内科学会 日本神経学会 日本老年医学会
日本脳神経超音波学会 日本臨床神経生理学会 日本脳卒中学会

シンポジウム S-01 : 100年目のギラン・バレー症候群 : これまでわかったこと, これからの展望

5月18日 (水) 13:15~15:15 第3会場(神戸国際展示場1号館2F 展示室B)



座長:

神田 隆(山口大学大学院医学系研究科 神経内科学)

園生雅弘(帝京大学附属病院 神経内科)

S-01-1

オーバービュー

近畿大学医学部 神経内科

○楠 進



《ねらい》

2016年はGuillain, BarreがGBSの最初の報告をして100年目の節目の年です。この記念すべき年に、本邦の研究者の寄与の大きなGBSに関して、これまでの総括と今後の本疾患の克服に向けての展望を、病理、電気生理、自己抗体、治療の4つのパートに関して議論していただくという企画です。専門家、初学者を問わず幅広い聴衆にアピールするものを作りたいと考えています。

共催: 日本神経免疫学会/日本末梢神経学会

1916年にフランスの3人の神経内科医, Guillain, Barré, Strohlによって腱反射の消失を伴う予後のよい急性単相性の運動麻痺の2例が報告され、のちにギラン・バレー症候群 (Guillain-Barré syndrome, GBS) と呼ばれるようになった。その報告から本年度100年が経過したことになる。長く急性炎症性脱髄性多発ニューロパチー (acute inflammatory demyelinating polyneuropathy, AIDP) と同義であると考えられていたが、1980年代の半ば以降には脱髄を伴わずプライマリーに軸索障害をきたすタイプ (acute motor axonal neuropathy, AMAN) の存在が認識されるようになってきた。病態機序としては、末梢神経の成分を動物に接種することにより引き起こされる、細胞性免疫が主体の実験的アレルギー性神経炎がGBSのモデルとされていたが、1980年代末より神経系の細胞膜の構成成分である糖脂質の糖鎖に対する抗体が急性期血中に高頻度に検出されることがわかり、液性免疫について分子レベルで解明がすすんだ。とくにGBSの亜型であるFisher症候群および関連疾患における抗GQ1b抗体は、陽性率と特異性が高い。糖鎖に対する抗体の産生機序として、*Campylobacter jejuni*感染が先行する症例における抗GM1抗体や、*Mycoplasma pneumoniae*感染が先行する症例における抗Galactocerebroside (Gal-C) 抗体については、感染因子のもつ糖鎖に対する免疫反応で産生されるという「分子相同性機序」が示されている。抗Gal-C抗体による脱髄、抗GD1b抗体による感覚障害性運動失調、および抗GM1抗体による軸索障害については、動物モデルが作成された。治療としては血漿浄化療法と経静脈的免疫グロブリン療法 (intravenous immunoglobulin, IVIg) の有効性が確立している。GBSの病態解明や治療法には大きな進歩がみられたが、AIDPの多くの症例ではまだ標的抗原が見いだされておらず、また依然として人工呼吸器の必要な重症例や後遺症が残る難治例は存在するなど未解決の課題も多く、今後のさらなる検討が必要と考えられる。

《略歴》

1978年3月 東京大学医学部医学科卒
1980年6月 東京大学医学部神経内科入局
1985年7月~1987年7月 米国エール大学留学
1999年4月 東京大学医学部神経内科講師
2003年4月 近畿大学医学部神経内科主任教授 現在に至る
(2012年10月~2014年9月 近畿大学医学部長)
学会
日本神経学会 (理事), 日本内科学会 (理事), 日本神経免疫学会 (理事), 日本末梢神経学会 (理事), 日本神経治療学会 (理事),
American Neurological Association (Corresponding fellow),
International Inflammatory Neuropathy Consortium (Organising Committee member) など
Editorial board
Journal of Neuroimmunology
Neurology and Clinical Neuroscience (Deputy Editor)
末梢神経 (編集委員長)
その他
厚生労働省免疫性神経疾患調査研究班班長 (平成20年4月~平成26年3月)
ギラン・バレー症候群診療ガイドライン作成委員長
Steering committee member of International GBS Outcome Study (IGOS)

シンポジウム S-01 : 100年目のギラン・バレー症候群 : これまでわかったこと, これからの展望

5月18日 (水) 13:15~15:15 第3会場(神戸国際展示場1号館2F 展示室B)



S-01-2

ギラン・バレー症候群の病理

山口大学大学院医学系研究科神経内科学

○神田 隆



これまでわかったこと

ある疾患の障害部位を決定するにあたって病理形態学が威力を発揮することについては異論はないものと思われる。ギラン・バレー症候群では、一次的に障害される部位が末梢神経髄鞘であるか、軸索であるかによって脱髄型(AIDP)と軸索型(AMAN, AMSAN)に2分されることが現在ほぼ定説として定着している。しかし、残念ながらこの2分論は病理形態学がリードして構築されたものではない。ギラン・バレー症候群の剖検報告の多くはギラン・バレー症候群=急性の脱髄、というかつての原則を誰もが疑わなかった時代になされたものであり、また、欧米では脱髄型の比率が高いこともあって、1980年代前半以前の剖検報告は細胞浸潤を伴う自己免疫性の急性脱髄、軸索障害は存在しても二次性の軸索障害、というストーリーで組み立てられている。一次性軸索障害症例の存在は、病理学的にはほとんど問題視されていなかったといつてよい。

現在では、AIDPは血液神経関門の破綻部位に一致した巣状散在性の急性脱髄が、AMAN/AMSANでは神経根に強調される軸索傷害巣が、それぞれの病型の特徴的な病理所見と考えられている。急性期AMANではランヴィエ絞輪部のC3d沈着が報告されており、軸索傷害との関連が注目されている。超微形態学的には両者の違いはさらに明らかになる。AIDPではSchwann細胞基底膜側から侵入したマクロファージがミエリンを貪食し、その近傍には健康な軸索が残存する像が捉えられるのに対し、AMAN/AMSANでは一見正常なミエリンを有する有髄線維であるにもかかわらずマクロファージが軸索周囲腔へ侵入、軸索傷害をきたしている像が観察される。

これからの展望

病理学的に解明すべき課題は決して少なくない疾患であるが、神経生検は現実的ではなく、不幸にして亡くなられた患者さんから可能な限り多部位の検体を採取し、その上で、綿密な病理所見の蓄積を地道に積み重ねることが新しい知見を得る王道と思われる。有髄軸索・髄鞘の保持や破壊の判定にはエポソ包埋標本と電子顕微鏡的観察が不可欠であり、conventionalなパラフィン切片のみでは不十分であることを強調しておきたい。AIDPとAMAN/AMSANの違いが補体沈着や液性因子・細胞性因子の関与の程度で明らかになれば、病型によって治療方針を変えていく有力な根拠を提供することにも繋がる。AIDPとAMAN/AMSANの患者がほぼ同数に近い日本でのみなされうる貢献であろう。

《略歴》

1981年3月 東京医科歯科大学医学部医学科卒業
1981年4月 東京医科歯科大学大学院医学研究科入学
1985年3月 東京医科歯科大学大学院医学研究科卒業(医学博士)
1985年4月 東京医科歯科大学医学部附属病院神経内科医員
1985年6月 東京都立神経病院神経内科医師(主事)
1988年6月 東京医科歯科大学医学部附属病院神経内科助手
1990年1月 同休職、米国カリフォルニア大学神経学教室リサーチフェロー
1992年1月 米国ヴァージニア医科大学学生化学・分子生物学教室研究員
1994年1月 東京医科歯科大学医学部附属病院神経内科助手
1999年4月 東京医科歯科大学医学部附属病院神経内科講師
2000年1月 東京医科歯科大学大学院医学総合研究科認知行動医学系脳行動病態学講座脳神経機能病態学部門助教授
2004年9月 山口大学医学部脳神経病態学講座神経内科学教授
2006年4月 山口大学大学院医学系研究科システム統合医学系専攻 脳・神経病態制御医学領域神経内科学分野教授
現在に至る

S-01-3

Guillain-Barré症候群100年, 神経伝導検査50年

帝京大学病院 神経内科

○園生雅弘



Guillain-Barré症候群(GBS)は記載されてから100年となるが、その電気生理学的所見、特に神経伝導検査(NCS)の所見が記載され始めたのは1960年代の初頭、およそ50余年前のこととなる。そのような初期の報告から、神経伝導速度の著明な低下がGBSの特徴であることが記載され、GBSの病理が脱髄であることを支持する所見とされた。GBSの「診断基準」として最もよく知られているものに、1978年のAsburyのものがある。そこには、GBSを強く支持する電気生理学的特徴として、伝導速度は通常正常の60%以下となること、遠位潜時やF波潜時の延長、伝導ブロックなど、脱髄を示唆する所見が列挙されている。即ちGBSは急性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー(AIDP)と同義と考えられていた。これに対し、軸索型のGBSという概念が1986年Feasbyらによって提唱された。その後1990年代初頭から、中国北部の急性運動麻痺の検討、Campylobacter jejuni(C jejuni)感染・抗GM1-IgG抗体との関連の発見などを経て、急性運動性軸索型ニューロパチー(AMAN)の概念が提唱されるに至る。AIDPかAMANかの病型分類はNCSで行われることとなり、NCSの重要性がさらに増すこととなった。病型分類の基準として、Hoらの基準、Haddenらの基準が提唱され、広く用いられてきた。ここで、AMANは欧米に比べ日本に多いため、その電気生理学的特徴は日本で素直により精力的に調べられてきた。その結果、AMANの軸索機能障害でも初期には伝導ブロックを呈することが明らかとなった。また、一部のAMAN例では初期に遠位潜時が延長するので従来の基準ではAIDPに分類されてしまうが、真のAIDPのように進行性に延長することはなく、急速に正常化して結局AMANであることが明らかになることが示され、NCSの時間経過を追うことの重要性が強調された。筆者らは、GBSの急性期に出現することが報告されていたA波と、抗ガングリオシド抗体や従来の電気生理学的分類(Ho分類)との関係を検討し、豊富なA波がAIDPと関係すること、またA波の方がHo分類よりも抗体の有無と密接に関係することを示した。また、上述の正中神経遠位潜時の時間経過の特徴と豊富なA波の有無とは完全に一致し、これらが従来分類よりも正確にGBSの脱髄か否かの特徴を捉えている可能性が示唆された。このようにNCSから恣意的に定められた従来分類を超えて、より正確にGBSの病理を特徴付ける電気生理学的所見が明らかとなってきている。

《略歴》

1982年 東京大学医学部卒業
1984年 東京大学医学部脳神経神経内科入局
1991年より1年間、スウェーデンウプサラ大学臨床神経生理部門Erik Stålberg教授の元に留学(針筋電図定量解析に関する研究)
1992年 帝京大学医学部神経内科講師
2006年 同助教授
2011年 同主任教授
2015年 神経筋電気診断センター センター長(兼任)
主な研究領域: 臨床神経学、神経筋電気診断学・臨床神経生理学(針筋電図、単線維筋電図、神経伝導検査、体性感覚誘発電位など)、ヒステリー麻痺の診断、めまいの診断
主な学会活動・資格:
日本臨床神経生理学会 認定医(筋電図・神経伝導分野、脳波分野)、理事、代議員、専門医制度委員会委員長、試験・認定委員会委員長、電気診断技術向上委員会他委員
日本神経学会 専門医、代議員、専門教育小委員会副委員長、専門医育成教育ワーキンググループ部会長、専門医制度検討委員会他委員
日本末梢神経学会 理事、評議員
日本神経救急学会 世話人
“Muscle and Nerve”(Official Journal of American Academy of Neuromuscular disorders and Electrodiagnostic Medicine; AANEM) Editorial Board

シンポジウム S-01 : 100年目のギラン・バレー症候群 : これまでわかったこと, これからの展望

5月18日 (水) 13:15~15:15 第3会場(神戸国際展示場1号館2F 展示室B)



S-01-4

ギラン・バレー症候群と自己抗体

山口大学大学院 神経内科学

○古賀道明



ギラン・バレー症候群 (GBS) では, 治療法として単純血漿交換療法が有効であることが証明されていることから, 血中の液性因子 (特にIgG分子) が大部分の症例で発症に関与していると考えられる。以前より, 患者血中における自己抗体の探索が多くなされてきたが, 1988年にIlyasらが本症患者の血中にガングリオシドに対する抗体を検出したのを契機に, GBS研究が主として本邦の研究成果により大いに進展した。

つまり, (1) 末梢神経に発現する微量なガングリオシド (GM1bやGalNAc-GD1aなど) を含め数多くのガングリオシドが自己抗体の標的分子として見いだされ, 診断マーカーとして臨床の場で汎用されるようになった (2) 検出される抗ガングリオシド抗体の種類が神経所見と密接に関連することが示された (3) 主要な先行感染因子である *Campylobacter jejuni* の菌体上にガングリオシド様糖鎖構造が発現しており, 先行感染病原体と生体組織との間に分子相同性が証明された (4) ガングリオシド自体やガングリオシド様構造を含有する菌体成分を動物に感作することで抗ガングリオシド抗体の上昇を伴ったGBSモデル動物が作成された。

一方, 解明すべき課題も多い。GBS全体で自己抗体 (抗ガングリオシド抗体) が検出される割合は約半数の症例に過ぎず, 特に脱髄型GBSでは大部分の症例で関与する自己抗体は同定されていない。また, 抗ガングリオシド抗体による末梢神経障害機序も十分に解明されたとは言えない。つまり, 抗体陽性例における神経所見は, 標的ガングリオシドの生体内分布を必ずしも反映しておらず, 特徴的な神経所見がどのように規定されているか不明である。同じ抗ガングリオシド抗体が検出されても, 速やかに回復する症例がある一方で, 軸索変性に至り高度の後遺症をきたす症例があるなど, 臨床像に多様性をもたらす機序についても今後明らかにしていく必要がある。

《略歴》

1994年3月 山口大学医学部医学科卒業
1994年5月~1995年3月 山口大学医学部附属病院研修医 (神経内科)
1995年4月~1996年3月 山口県立中央病院研修医 (内科)
1996年4月~1999年3月 山口大学大学院医学研究科
1999年4月~2000年3月 獨協医科大学神経内科助手
2000年4月~2003年3月 日本学術振興会特別研究員 (PD)
2003年4月~2006年3月 獨協医科大学神経内科助手
2006年4月~2010年3月 山口大学大学院医学系研究科神経内科学助手 (併任講師) (2007年4月より助教[併任講師])
2010年4月~現在に至る 山口大学大学院医学系研究科神経内科学講師

S-01-5

治療の現状と展望

千葉大学病院 神経内科

○桑原 聡



ギラン・バレー症候群 (GBS) に対する免疫学的治療として1980年代に血液浄化法, 1990年代の免疫グロブリン静脈療法の有効性が大規模ランダム化群間比較試験 (RCT) により示されており標準的治療となっている。しかしメタ解析によると, これらの治療を行っても死亡率は4.4%, 発症6ヵ月の歩不能症例は18%であり, 有効性は充分ではなく, より効果の高い革新的治療法が求められている。2000年以降もインターフェロン β , 脳由来神経栄養因子, ミコフェノール酸モフェチルなどの探索的RCTが行われてきたが, 有効性を示せなかった。

一方, 1990年代からGBSの病態・発症機序に関する研究は飛躍的に発展した。軸索型GBSでは *Campylobacter* 腸炎を先行感染とし, 菌体外膜に発言するGM1・GD1aなど特定のガングリオシドに対する自己抗体がヒト神経軸索膜に対して交差反応するという分子相同性による発症が証明された。治療を考える上で重要な点は, 抗体の沈着から軸索変性に至る最終エフェクターが補体 (C5b-9: membrane attack complex [MAC]) であることが示された点である。以後補体を標的とする新規治療が注目されている。Eculizumabは補体C5に対するモノクローナル抗体製剤であり, MACによる組織障害を抑制する効能により発作性夜間ヘモグロビン尿症に適応を有している。現在GBSに対して英国と日本で探索的Ⅱ相医師主導治験が進行中である。これらの治験で有効性・安全性が示されれば大規模国際共同治験が予定されている。脱髄型GBSの標的抗原や補体の関与は証明されていないが, 上記治験には脱髄型も対象に含まれており, 治療効果から逆に病態解明が進むことが期待される。

Immunoglobulin G-degrading enzyme of *Streptococcus pyogenes* (IdeS) は菌が産生する切断酵素でありIgGのFc及びFabを効率的に断片化することから, 抗体介在性疾患の治療薬として注目されている。一部の疾患に対してⅡ相試験が北欧で行われており, GBSに対する治験も予定されている。

GBSの標準的治療として血液浄化法, 免疫グロブリン静脈療法が行なわれるようになってから20年が経過しているが, その後の革新的新規治療開発は成功してこなかった。本邦においてeculizumab治験が開始できたことは大きな進歩である。原著報告から100年を経て, GBSの病態解明に大きな役割を果たしてきた日本から, 革新的新規治療が発信されることが強く期待される。

《略歴》

1984年3月 千葉大学医学部卒業
1986年~1994年 松戸市立病院~千葉県救急医療センター~JR東京総合病院
1995年4月 千葉大学医学部神経内科助手
1999年4月 オーストラリア (シドニー), プリンズオブウェルズ神経科学研究所に留学
(David Burke教授, イオンチャネル生理学)
2001年4月 千葉大学大学院医学研究院 神経内科学 講師
2004年8月 千葉大学大学院医学研究院 神経内科学 准教授
2008年11月 千葉大学大学院医学研究院 神経内科学 教授
【専門分野】 神経内科学, 神経免疫学, 臨床神経生理学
【学会活動歴など】 日本内科学会 (評議員), 日本神経学会 (代議員), 日本神経治療学会 (理事), 日本神経免疫学会 (理事), 日本末梢神経学会 (理事), 日本臨床神経生理学会 (理事)
【編集委員】 J Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry (Deputy Editor), J Neurol Sci (Editorial board)
Cochrane-Database Systematic Review (Chief reviewer, Treatment for POEMS syndrome)

シンポジウム S-02：スポーツ外傷：慢性外傷性脳症の病態をめぐって

5月18日（水） 13：15～15：15 第6会場（神戸国際展示場2号館3F 3B会議室）



座長：

吉井文均（東海大学医学部 内科学系神経内科）

原 元彦（埼玉県立大学 保健医療福祉学部）

〈ねらい〉

慢性外傷性脳症は脳震盪など脳への反復する傷害が原因となり進行性脳症をきたす疾患で、ボクシングにおけるパンチドランカーとして知られていたが、最近ではアメリカンフットボール、アイスホッケー、レスリングなど接触の多いスポーツでも見られる。外傷を受けてから数年から数十年を経て、記憶力低下、易攻撃性、錯乱、抑うつなどの認知症症状を呈し、病理学的にはタウタンパク質の蓄積と脳組織変性が認められる。スポーツ人口が増える近年、この疾患に対する認識が高まる一方で、高齢化社会になり認知症患者が増えて、この疾患との鑑別も問題になりつつある。外傷性脳疾患に対してはこれまで主に外科系医師が関わってきたが、今後、この慢性外傷性脳症など外傷に伴う慢性脳疾患には神経内科医の積極的な関わりが望まれる。本シンポジウムでは、慢性外傷性脳症の病態を中心に、本症の研究の現状について討議を進める。

S-02-1

各種スポーツにおける慢性外傷性脳損傷の実態と発症メカニズム



徳島大学脳神経外科

○永廣信治

スポーツによる脳振盪や脳振盪を繰り返すことによる脳障害への関心が世界的に高まっている。世界スポーツ脳振盪会議が4年ごとに開催されるようになり、定期的にスポーツ脳振盪の実態や疫学、症状、評価、対応、治療、予防法などが発表されている。スポーツによる慢性外傷性脳損傷は、ボクシングやアメリカンフットボール、ラグビー、アイスホッケーなどの主にコンタクトスポーツにおいて報告され、プロの選手が頭部への衝撃を繰り返し受けることにより、後年記憶障害や精神症状などの高次脳機能障害やパーキンソン症状などの運動障害を来すとして知られている。しかし、その研究は症例報告や病理学的報告にとどまっている。プロのアメリカンフットボール選手が後年に様々な高次脳機能障害や認知症をきたして死亡に至った事例の詳細な病理学的検討では、タウ蛋白の蓄積部位やパターンがアルツハイマー病とは異なっていることや、高次脳機能障害の進行パターンに応じた特徴的な病理所見が見られることなどが報告され、世界のスポーツ界を震撼とさせたが、実際に疫学的研究やコホート研究、前向き研究などで証明されたものはなく、真の実態や因果関係はいまだ不明である。また最近の研究では、脳振盪や脳振盪に至らない程度の頭部への衝撃の繰り返しにおいても神経心理学的変化や拡散テンソル画像の異常が発生することが指摘されているものの、繰り返す脳振盪や頭部への衝撃が高次脳機能障害に至る発症原因であることは証明されていない。現時点でのスポーツによる慢性外傷性脳損傷の実態や発症メカニズムがどのように捉えられているかを報告する。

《略歴》

所 属： 徳島大学医学部 脳神経外科 教授

学歴・職歴：

昭和51年3月 熊本大学医学部卒業

昭和51年7月 熊本大学医学部附属病院研修医（脳神経外科）

昭和53～55年 大分県立病院勤務（脳神経外科 医員）

昭和56年1月 熊本大学医学部助手（脳神経外科）

昭和60年12月 熊本大学医学部講師（脳神経外科）

昭和61～63年 マッギル大学モントリオール神経研究所留学

平成9年2月 徳島大学医学部教授（脳神経外科）

平成17年6月 徳島大学病院脳卒中センター長（併任）

平成22年 徳島大学病院高次脳機能障害支援センター長（併任）

資格：日本脳神経外科学会専門医 日本脳卒中学会専門医

日本体育協会公認スポーツドクター、柔道5段

役職・活動：

日本脳神経外傷学会理事・スポーツ頭部外傷検討委員会委員長

全日本柔道連盟評議員・医科学委員・重大事故対策委員会委員

日本脳卒中学会監事、日本脳卒中の外科学会監事、日本脳卒中協会徳島県支部長

脳死下臓器提供検証委員

日本脳腫瘍の外科学会理事、日本脳神経減圧術学会運営委員

シンポジウム S-02: スポーツ外傷: 慢性外傷性脳症の病態をめぐって

5月18日 (水) 13:15~15:15 第6会場(神戸国際展示場2号館3F 3B会議室)



S-02-2

慢性外傷性脳症の症候: 外傷性脳症症候群



日本大学脳神経外科

○川又達朗

脳振盪あるいはそれに準ずる軽度の頭部外傷が繰り返されることにより、恒久的な神経症状が後遺することは古くから知られており、punch drunk, dementia pugilisticaなどと呼ばれていた。名称が示すように、ボクシングにおいて有名であったが、20世紀後半になると、アメリカンフットボール選手、退役軍人などでも同様な病態が起こりえることが報告され、社会的にも注目されるようになった。2000年以降研究が進み、論文数も飛躍的に増え、過去10年間で相当量の情報が蓄積されている。近年では慢性外傷性脳症 (Chronic Traumatic Encephalopathy: CTE) という診断名、臨床症候には外傷性脳症症候群 (Traumatic Encephalopathy Syndrome: TES) という用語が用いられることが多い。CTEは多彩な症状を呈するため、幾つかの診断基準が提唱されている。ここではMontenigroらが発表したTES診断基準を紹介する。これは現在ボストン大学が中心となって進めているCTEの剖検脳組織病理像と臨床症状とを対比する臨床研究、UNITE studyにおいて使われている診断基準である。Montenigroらのreviewによると、これまでに報告されているCTEの臨床症状は、大きく4つのsubtypeに分けられる。1) TES behavioral/mood variant, 2) TES cognitive variant, 3) TES mixed variant, 4) TES dementiaである。それぞれに錐体路、錐体外路、小脳症状などの運動障害を伴う場合がある。古い論文では運動障害が強調されることが多かったが、最近の論文では、その頻度は症例の1/3以下と以前の報告に比べると少ない。これは米国における研究対象が、以前はボクサー中心であったのに対し、最近ではアメリカンフットボール選手の症例が増加していることが一因になっているといわれている。最終の頭部打撲から発症までの時間は、数年のことが多い。67%がbehavioral/mood障害、33%がcognitive障害で発症した。前者は後者に比較して若年者に多かった。68%に進行性の症状悪化を見た。この場合cognitive障害が悪化することが多く、時にdementiaにまで至ることがある。最終観察時にはbehavioral/mood障害のみが32%、cognitive障害のみが28%、両者の合併が40%であった。若年層の症状は比較的安定していた。

CTE, TESの研究は、今まさに始まったところである。進行性の神経変性疾患と考えるべきであり、脳神経外科、神経内科、神経放射線科による包括的な診療が不可欠である。

《略歴》

昭和32年4月7日生れ

昭和59年3月 日本大学医学部 卒
昭和59年4月 日本大学医学部脳神経外科 入局
昭和63年3月 日本大学大学院医学研究科脳神経外科学専攻 卒
平成1~2年 米国カリフォルニア大学ロサンゼルス校 神経外科勤務
平成14年5月 日本大学医学部脳神経外科 講師
平成16年1月 同上 助教授
平成18年2月 日本大学医学部付属板橋病院脳神経外科部長
平成19年4月 日本大学医学部脳神経外科 准教授
平成20年6月 日本大学医学部脳神経外科 教授
平成20年7月~ おとわ内科・脳神経外科クリニック 院長 (兼務)
平成21年4月~ 日本大学医学部脳神経外科 客員教授
所属学会・役職・資格
日本脳神経外科学会評議員
日本脳神経外科学会専門医
日本脳神経外傷学会理事
日本臨床スポーツ医学会 学術委員会脳神経外科部会員
日本アメリカンフットボール協会医科学委員
専門
頭部外傷、良性脳腫瘍、頭蓋底外科、脳神経外科疾患急性期病態学 (頭蓋内圧、脳循環代謝、他)

S-02-3

慢性外傷性脳症の病理 —アルツハイマー病との相違—



横浜市立脳卒中・神経脊椎センター臨床研究部

○秋山治彦

慢性外傷性脳症 (chronic traumatic encephalopathy: CTE) の症状の直接の原因となる病理は神経細胞の変性消失や軸索障害である。引退したボクサーを対象として初期になされた病理報告では小脳虫部や黒質の変性が指摘されたが、一般的には、前頭葉と側頭葉、次いで頭頂葉の萎縮が高頻度に見られる。陽性所見の中でもっとも特徴的な病変はタウの異常蓄積である。形態的には、Alzheimer病 (AD) 同様、神経原線維変化 (NFTs) やニューロピルスレッド (NTs) として観察されることが多く、異常リン酸化も生じている。タウのアイソフォームパターンもNFTsやNTsでは3R+4RでAD型である。ただ、CTEではアストロサイトへの蓄積がADより高頻度に認められ、こちらは4R優位とされている。一方、ADのもうひとつの特徴的病変であるA β の蓄積は、CTEでは常に認められるわけではなく、あっても、びまん性沈着程度のことが多い。タウに次いで高頻度出現する異常蛋白蓄積はTDP-43で、ADでは症例の3割前後であるのに対して、CTEでは8割に認められたという報告がある。

このようにCTEは基本的にはタウオパチーと捉えることができるが、病変の形成過程と病変分布はADとは大きく異なる。ADのNFTsは多くの例で一貫した、かつ神経系の構築に沿って整然と広がる分布様式を示し、それはBraak stagingとして病理学的な病期分類や診断基準にも使われている。皮質領野によってNFTsの密度は異なるが、同一領野であればほぼ均一である。皮質層構造との関係で言えば、第III層と第V層から始まり、これらの層に分布する (比較的) 遠くまで投射する大型の錐体細胞に蓄積する。一方CTE早期では、大脳新皮質の脳溝底部に、かつ、しばしば血管周囲性に出現するNFTsやタウ陽性アストロサイトの集簇として認められ、同一皮質領野内であっても著しくムラのある分布を示す。脳溝底部は脳に圧がかかった時、変形ストレスに晒されやすい部位とされる。CTEにおける軸索障害もタウ陽性部位の直下にある白質に高度であり、CTEのタウ蓄積分布が、原因となった頭部外傷のパターンに依存することが示唆される。しかし、進行して病変が高度になると、脳溝底部から周囲の近接した皮質に拡がり、びまん性の分布を示すようになる。頭部外傷からタウ蓄積が始まるまでの期間は病理のみでは明らかにできないが、20代、30代の無症候の例でも剖検で早期タウ病変が認められることは指摘することができる。

《略歴》

1974-80 京都大学医学部 (卒業)
1983-87 京都大学大学院 (修了)
1987-90 University of British Columbia, Canada (visiting scientist)
1991-05 東京都精神医学総合研究所 (副参事研究員)
2005-11 東京都精神医学総合研究所 (参事研究員)
2011-16 東京都医学総合研究所 (参事研究員)

シンポジウム S-02：スポーツ外傷：慢性外傷性脳症の病態をめぐって

5月18日（水） 13：15～15：15 第6会場（神戸国際展示場2号館3F 3B会議室）



S-02-4

慢性外傷性脳症の発症予防



獨協医科大学脳神経外科

○萩野雅宏

【背景】スポーツによる頭部外傷の特徴は、受傷が反復されうることである。交通事故や労災による外傷を治療する際に、再度の受傷を懸念すべき場面はまれだが、スポーツ外傷は軽症であるほど速やかに現場に戻り、再び受傷する可能性が高まることである。繰り返し受傷は慢性外傷性脳症（chronic traumatic encephalopathy: CTE）や脳振盪後症候群、セカンド・インパクト症候群などの脳振盪続発症につながりかねない。

【目的と方法】本演題では、CTEの予防策について過去の報告や自験例に基づく後方視的検討を行う。

【結果】CTEは、主としてボクシングやアメリカンフットボールなどのコンタクトスポーツにおいて、繰り返し頭部外傷を受けた後に認められやすい進行性の神経変性疾患である。受傷してから数年後に易怒性や無表情などの行動異常で初発することが多く、その後パーキンソニズムや言語障害、認知機能障害などが加わってADLが低下する。当初はpunch-drunk syndrome, boxer's encephalopathyなどと呼ばれたが、その後はボクシング以外でも慢性的に軽度の頭部外傷を繰り返した選手にも同様の所見が認められ、さらに病理学的にタウ病変が発見されてCTEと呼ばれるようになった。危険因子として高齢や長いスポーツ歴が挙げられているものの、現在までのところ反復性軽度頭部外傷とCTEの明確な因果関係は証明されていない。しかし、一部のスポーツにおいて頭部への衝撃の回数が白質の損傷や高次脳機能障害に相関するという報告がある。軽微な頭部外傷による神経症状は可逆性であるが、一定の回数を超えると不可逆性になると推察されており、サッカーでは若年層のヘディングを禁止する動きもある。

【結論】予防すべき反復性外傷の程度や回数には競技種目の違いや個人差が大きく関与するとされ、今後の検討課題のひとつである。

《略歴》

1988（昭和63）年3月 慶應義塾大学医学部 卒業
 1988（昭和63）年4月 慶應義塾大学ならびに関連病院
 1996（平成8）年5月 済生会宇都宮病院 脳神経外科
 1998（平成10）年10月 獨協医科大学 脳神経外科
 2002（平成14）年1月 東京都立神経病院 脳神経外科
 2002（平成14）年8月 獨協医科大学 脳神経外科 講師
 2008（平成20）年8月 ワシントン大学 脳神経外科
 2009（平成21）年11月 獨協医科大学 脳神経外科 准教授

【学位】

1996（平成8）年2月 医学博士；慶應義塾大学
 2015（平成27）年5月 Diploma of Sports Medicine；国際オリンピック委員会

【役職・資格】

日本脳神経外科学会 専門医 学術評議員
 日本脳神経外傷学会 学術評議員 スポーツ頭部外傷検討委員
 日本臨床スポーツ医学会 評議員 脳神経外科部会長
 日本体育協会 公認スポーツドクター
 日本障害者スポーツ協会 認定障害者スポーツ医
 日本脳卒中学会 専門医

【専門】

スポーツ医学 難治性てんかんの外科治療 神経血管減圧術 脳血管障害

シンポジウム S-03 : Movement disorders update

5月18日 (水) 13:15~15:15 第11会場(神戸国際会議場3・4F 国際会議室)

E

Chairs :

Kazuko Hasegawa (Department of Neurology,
National Hospital Organization,
Sagamihara National Hospital)

Takashi Sakamoto (Department of Neurology,
National Center of Neurology
and Psychiatry)

《Objective》

How to diagnose and treat of involuntary movement is one of the attractive issues in neurology. In this symposium we provide the latest information among tremor, dystonic tremor and chorea, which are frequently observed in neurology clinic. Dr. Burn overviews on recent advance in movement disorders. Dr. Hanajima presents the pathophysiology and treatment for tremor, especially essential tremor, Holmes tremor, and Parkinson's disease. Dr. Ugawa focusses on dystonic tremor which is often discussed in tremor in SWEDDs' cases. He kindly comments on the underlying disorder on SWEDDs, pathology of dystonic tremor, and how we should follow up it. The last, Dr. Hasegawa outline a path for diagnosis and treatment of chorea, such as Huntington's disease and chorea acanthocytosis. We hope this symposium encourage your practice on movement disorders.

S-03-1

Recent advances in Parkinson disease:
Hyperbole or hope?

Institute of Neuroscience, Newcastle University,
UK

○David J. Burn

This lecture will review some recent advances in our understanding, diagnosis and management of Parkinson's disease. It will address the premotor phase of the illness, and the opportunity that early diagnosis might afford. New diagnostic modalities, including imaging and -omics approaches will be briefly covered. The pathophysiology of Parkinson's is enigmatic, but the past few years have seen the development of a so-called "prion hypothesis", which provides a framework for future research approaches. In particular, the notion that Parkinson's may begin in the gut or the olfactory mucosa, before cell-to-cell spread takes the pathological process into the central nervous system has gained significant traction. Such a framework must resonate with the genetic architecture of Parkinson's, with the genes implicated mainly expressed via proteins involved in cellular degradation systems (*e.g.* the lysosome-autophagy pathway and ubiquitin-proteasome system). Increasingly, research progress into Parkinson's (as well as other neurodegenerative disorders) is being achieved through large international collaborations to generate "big data" and greater statistical power. I will also briefly review new therapeutic approaches for Parkinson's, concentrating on disease-modifying therapeutics and drug re-positioning approaches. Finally, I will briefly address what I consider to be the area of greatest unmet therapeutic need in Parkinson's, dementia, which affects up to 80% of people with the condition.

《Curriculum Vitae》

David Burn is Professor of Movement Disorder Neurology at Newcastle University and Honorary Consultant Neurologist for Newcastle upon Tyne Hospitals Foundation Trust. He is Director of the University's Institute of Neuroscience, Director of Newcastle Biomedicine's Clinical Ageing Research Unit and a NIHR Senior Investigator. He was appointed as National Clinical Director for Parkinson's UK in 2014. He qualified from Oxford University and Newcastle upon Tyne Medical School in 1985. His MD was in the functional imaging of parkinsonism. He runs the Movement Disorders service in Newcastle upon Tyne which provides a large regional service. Research interests include dementia associated with Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy. He was a member of the Special Interest Committee Task Force of the International Movement Disorder Society for Diagnostic Criteria for Parkinsonian Disorders (2002-3) and the Parkinson's Dementia Task Force (2004-6). He was appointed NIHR-Clinical Research Network Specialty lead for Neurodegeneration in 2015. Professor Burn is Treasurer of the International Parkinson and Movement Disorder Society, having previously served as Chair of the MDS Congress Scientific Programme Committee (2011-2012). He has published over 240 articles on movement disorders in peer reviewed journals.

シンポジウム S-03 : Movement disorders update

5月18日 (水) 13:15~15:15 第11会場(神戸国際会議場3・4F 国際会議室)



S-03-2

Update on Tremor

Department of Neurology, Kitasato University
School of Medicine

○Ritsuko Hanajima



Tremor is the most common involuntary movement, defined as an involuntary rhythmic oscillation of some body part. The classification of tremor is based on clinical characters, such as activation conditions (rest, or action) and tremor frequency. The Consensus Statement of the Movement Disorder Society on Tremor was proposed in 1998. The tremor classification should be updated based on several factors concerning it, such as genetic factor, physiologic characters, pathophysiology, clinical features or others. In 2015, Gövert and Deuschel suggested that the essential tremor is not produced by a single etiology and but is originated from heterogeneous etiologies, and that "dystonic tremor" may be underestimated as compared with a real occurrence rate.

Several pathophysiological mechanisms must produce an oscillatory movement of tremor, but they are still unclear. Both of peripheral and central mechanisms were known to generate tremor rhythms.

《Curriculum Vitae》

Education and Training

Yokohama City University, School of Medicine: MD
The University of Tokyo, Graduate School of Medicine: Ph.D.
Junior Resident: Toranomon Hospital
Clinical Fellow: The University of Tokyo Hospital

Professional Experience

Jan 2001~December 2003
Research Fellow: Toronto Western Hospital, the University of Toronto

Dec 2003~April 2007
Project Research Associate of "21st century COE program "Center for Integrated Brain Medical Science" : Department of Neurology, University of Tokyo Hospital

May 2007~March 2014

Assistant Professor: Department of Neurology, the University of Tokyo Hospital,

March 2014~Present

Lecturer: Department of Neurology, Kitasato University School of Medicine,

Editorial board: Clinical neurophysiology, Brain stimulation.

S-03-3

What's Dystonic tremor?

Fukushima Medical University

○Yoshikazu Ugawa



Considerable numbers of patients with dystonia also have oscillatory involuntary movements which are considered to be a kind of tremor because of their oscillatory character. These oscillations have been theoretically classified into two kinds: **dystonic tremor (DT)** and **tremor associated with dystonia (TAD)** based on clinical features. DT is defined as tremor in an extremity or body part that is affected by dystonia and often stopped by sensory trick, and TAD as tremor occurring in a body part not affected by dystonia, but the patient has dystonia elsewhere. Another embarrassing factor on this issue is that some patients with dystonia gene have oscillatory movements usually called as tremor.

These oscillations have been physiologically classified into two kinds: **rhythmic jerky movements (J)** and nearly **sinusoidal movements (SM)**. The former is often associated with dystonia, especially in the neck, and may be produced by the similar mechanism underlying dystonia. It is sometimes considered to a kind of myoclonus. The latter may be produced by some oscillator mechanism in basal ganglia, which may be the same generator for some tremor. Clinical DT includes both J and SM. DAT also includes both of them. However, DT sometimes has only J in which case the dystonic mechanism alone may explain the symptoms. TAD more often has SM alone as compared with DT.

My conclusion: Most of dystonic tremor is a kind of dystonia. Dystonic tremor may be rhythmic jerky movements often seen in dystonia. Other associated sinusoidal movements may be a kind of tremor probably generated by ET like mechanisms. The most important point we should care is that some patients with dystonic tremor show only jerky tremulous movements without apparent dystonia. Clinically distinct DT and TAD should consist of physiologically different two movements. The ratio of two movements must be different between the two clinically defined tremors.

《Curriculum Vitae》

PROFESSIONAL EXPERIENCE

1978-2007

Department of Neurology, the University of Tokyo
(July, 1987 - December, 1989 study under Professor Marsden at the Institute of Neurology, Queen Square, London)

May, 2007- present

Professor and Chairman, Department of Neurology School of Medicine, Fukushima Medical University

April 2012-

Vice president of Fukushima Medical University Hospital

MEMBERSHIPS

International Federation of Clinical Neurophysiology (IFCN)

Secretary of International Federation of Clinical Neurophysiology (IFCN) 2014-2017

Movement Disorders Society

Asian Oceania Section of the movement disorders society

Executive committee, treasurer 2013-2015

Japanese Society of Neurology

executive board members

Japanese Society of Clinical Neurophysiology

executive board members

Movement disorders society, Japan

executive board members

President elect 2015-2017

Editorial Boards

Clinical Neurophysiology

Editorial board (2003/03 -

Associate editor (2006/07 -

Movement disorders (2006/02-2009)

The cerebellum (2007-

Frontiers in integrative physiology

2011~

Frontiers in human neuroscience

2012~

and others

シンポジウム S-03 : Movement disorders update

5月18日 (水) 13:15~15:15 第11会場(神戸国際会議場3・4F 国際会議室)

E

S-03-4

Huntington's disease-update



Department of Neurology, National Hospital
Organization, Sagami National Hospital

○Kazuko Hasegawa

Huntington's disease (HD) was known as Huntington's chorea for a long time, because it was published as "on Chorea" by George Huntington in 1872. Because chorea is just one of the manifested symptoms of this disease, it is more appropriate to be called as HD since 1998. HD is one of the rare intractable neurodegenerative disorders, of which clinical hallmark is both of abnormal movements and psychiatric manifestations. A peak age of onset is around 4th decade, and prevalence rate is similar between female and male.

Estimated prevalence rate of HD is 0.7/100,000 and estimated less than 1000 in Japan, which is only 1/10 that of Caucasian people. Cause of this difference is reported as different frequency of haplotypes. Moreover, recent advances for modifier genes for clinical onset of HD is reported. However, the modifier genes for the variety of age of onset and disease severity among Japanese patients, most of the patient show the similar number of CAG repeats as around 45, however, have not detected yet.

Gene product is huntingtin. The function of huntingtin is not clear now, although huntingtin is widely expressed in whole body.

Symptomatic therapy is available for HD: tetrabenazine and neuroleptics for chorea, neuroleptics (typical and atypical) for psychiatric symptoms, selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRI) and tricyclic antidepressant for depression, SSRI for impulsive compulsive disorders, rehabilitations, helmet, nutritional care and so on). No causal therapy is developed now unfortunately.

Mean duration of illness is estimated 15~20years same as Caucasians. Most of HD cases are under home care or long term hospitalization. Only a few patients are at work. Disturbed factors to work are both of psychiatric and movement disorders, especially impairment of discrete movement. Most patients are isolated from social network even from their family and friends because of their psychiatric symptoms and their heredity.

《Curriculum Vitae》

1977 : graduated Kitasato University school of Medicine

1986 : lecturer in Neurology at the Kitasato University

2001 : head of Neurology, NHO, Sagami National Hospital

2015 : chief of laboratory for intractable neurological disease, NHO, Sagami National Hospital

シンポジウム S-04 : Biomarkers and progression of motor neuron disease

5月18日 (水) 13:15~15:15 第13会場(神戸国際会議場4F Room 401+402)



Chairs :

Hirofumi Maruyama (Department of Clinical Neuroscience and Therapeutics, Hiroshima University Graduate School of Biomedical and Health Sciences)

Masahisa Katsuno (Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine)

S-04-1

Biomarkers of Disease Progression in ALS



Eleanor and Lou Gehrig MDA/ALS Center, Department of Neurology, Columbia University Medical Center, USA

○Hiroshi Mitsumoto

〈Objective〉

Motor neuron disease (MND), especially amyotrophic lateral sclerosis (ALS), is intractable and there is no fundamental therapy, prevention or reliable biomarkers. Many promising therapeutic research were investigated using animal models of MND. However, they have yielded disappointing results in clinical trials. This is likely attributable to the facts that molecular and pathological changes already exist before the onset of symptoms and that there are no established biomarkers that detect the efficacy of drugs and quantify disease progression. Therefore, appropriate objective biomarkers have eagerly been awaited for MND.

Here, we focus on biomarkers of ALS and spinal and bulbar muscular atrophy, particularly their relation to disease progression. The biomarkers to be discussed include MRI, PET, nerve root sonography, oxidative stress marker, and so on. In this symposium, the leading authorities will introduce their up-to-date research on biomarkers of MND. We hope the audience will enrich understanding and get a hint of their future research.

A biomarker is a measurable indicator of the severity or presence of a certain disease state. In ALS, objective and reliable biomarkers are not available. In the clinical trial setting, survival, muscle strength, ALSFRS-R, and vital capacity have been used as key outcomes. However, clinimetric measures have inherent limitations. The first step in validating biomarkers would be focusing on those that can predict natural history of disease progression. Extensive efforts have been made in the past, including neurophysiological measures (MUNE, TMS, and EIM). Some techniques have already been used in a multisite study. Neuroimaging methods such as MR spectroscopy, PET scan detecting neuroinflammation, and cortical volumetrics show promise, yet improving sensitivity to change over time and feasibility and reliability of multisite utility requires further refinement. For biochemical markers, creatinine, from among the oldest laboratory tests, has turned out to be one of the most interesting biomarkers in ALS. It can predict survival and also demonstrates change over time (Bozik et al. 2014). Others such as uric acid, oxidative stress indicators, neurofilament subunits, and acute reactive substances require further extensive studies before they can be determined useful. A biomarker in ALS is the 'holy grail' of our field. Every clinical trial should incorporate a biomarker study as a major component, and all investigators undertaking clinical trials and observational natural history studies, must work together to find reliable biomarkers in ALS, such as the PRO-ACT database.

《Curriculum Vitae》

Dr. Hiroshi Mitsumoto is a Wesley J. Howe Professor of Neurology at Columbia University Medical Center and has been the Director of the MDA/ALS Clinical Research Center since 1999. He was educated in Japan and trained in Internal Medicine. He graduated from Toho University School of Medicine in 1968. In 1972, he pursued further medical and neurology training at Johns Hopkins University, Case Western Reserve University, Cleveland Clinic, and Tufts University. In 1983, he began working at the Cleveland Clinic as the Director of their Neuromuscular Section and ALS Center. He has been involved with improving patient care and end of life issues in ALS for many years. He also participated extensively in clinical trials in ALS and organized several large national and international ALS Conferences. He received a number of awards, including the Forbes H. Norris Award for Compassion and Love for Humanity in Research and Treatment in Patients with ALS from the International ALS Symposium and International ALS Alliance in 1998. Dr. Mitsumoto received a number of US Federal and Foundation research grants and published many papers and books in ALS. He has been a Best Doctor in America since 1996.

シンポジウム S-04 : Biomarkers and progression of motor neuron disease

5月18日 (水) 13:15~15:15 第13会場(神戸国際会議場4F Room 401+402)



S-04-2

Recent advances in neuromuscular ultrasound in ALS



Department of Neurology, Tokushima University Hospital

○Naoko Takamatsu, Hiroyuki Nodera, Yuishin Izumi, Ryuji Kaji

Insidious neuromuscular degeneration and atrophy in ALS may limit early diagnosis of ALS. Neuromuscular sonography has been utilized for the purpose because of its availability at bedside non-invasively. To reflect neuromuscular pathology, there are a number of sonographic abnormalities that will be discussed in this session. (1) In consistent with earlier pathological studies, spinal nerve roots become atrophied. We showed that the diameters and cross-sectional areas of cervical spinal roots and peripheral nerves were mildly atrophied, although we did not see obvious correlation between the ultrasonographic evidence of nerve atrophy and clinical characteristics. (2) Ultrasound can detect fasciculations, possibly more sensitively than by needle EMG. In our series of 56 ALS patients up averaging 11.4 skeletal muscles, 48.8% of the muscles showed evidence of fasciculations. Biceps brachii and extensor digitorum communis had greater detection rate, whereas gastrocnemius and rectus abdominis showed lower detection rate than the average. (3) ALS is now recognized as a systemic disease beyond the neurological system. Lipid dysmetabolism has been reported and the severity may be a prognostic factor. We assessed characteristics of the liver by abdominal ultrasound and showed evidence of steatosis in 76% in 54 ALS patients, in clear contrast with the patients with Parkinson disease (19%) and dyslipidemic control (38%). This confirms that concept of ALS as a metabolic disease.

《Curriculum Vitae》

1978 Graduation from Tenri School of Medical Technology
1978 Tenri-Yorozu hospital
2001 Department of Neurology, Tokushima University Hospital
Membership
Japanese society of Neurology; Japanese Society of Clinical Neurophysiology (delegate); Japan Academy of Neurosonology (delegate); Japan Society of Embolus Detection and Treatment; Japanese Society of Laboratory Medicine

S-04-3

Neural network disruption in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal lobar degeneration



¹Nagoya University, Brain and Mind Research Center, ²Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine, ³Nagoya University Graduate School of Medicine

○Hirohisa Watanabe^{1,2}, Michihito Masuda², Norihito Imai², Yuichi Riku², Masahisa Katsuno², Gen Sobue^{1,3}

ALS has traditionally been considered a progressive neurodegenerative disorder in which the motor system is selectively targeted. In contrast, FTLT is a pathological entity of sporadic and familial neurodegenerative disease, clinically characterized by bvFTD and language disorders. However, approximately 10-15% of ALS patients also present with the characteristic clinical findings of FTD (ALS-FTD) and 35-40% exhibit mild cognitive impairment and/or behavioral features. Besides, some FTLT patients can show upper and lower motor symptoms. More recently, TDP-43, a major component of ubiquitinated inclusions, is a critically important pathogenic protein found in both sporadic ALS and FTLT. Since almost all sporadic ALS cases and more than half of sporadic FTLT cases have cytoplasmic inclusions consisting of the cleaved form of hyperphosphorylated TDP-43, several investigators proposed a concept of TDP-43 proteinopathy, which implicates FTLT-TDP and ALS as a continuous disease spectrum. Although the pathophysiology and continuity of ALS/FTD spectrum remains to determine, modern anatomical and functional neuroimaging techniques have showed structural and functional disruptions of neural cortico-subcortical-networks and provided a critical perception into a better understanding of pathophysiology, early involvement network and structure, and potential compensatory mechanisms. We also have confirmed that the caudate and its anatomical networks can be highly involved in ALS/FTD spectrum using neuroradiological and pathological studies. Interestingly, they can be one of the most vulnerable subcortical structures and be associated with cognitive decline. Currently, we investigate the relationship between neuroimaging results and cognitive function tests which specifically relate to disruption of caudate network to identify whether these batteries have potential for detection of earlier cognitive decline in ALS/FTD spectrum.

《Curriculum Vitae》

Research professor in Nagoya University, Aichi, JAPAN (2013-Present)
Lecturer in Nagoya University hospital, Aichi, JAPAN (2009-2013)
Assistant professor in Nagoya University hospital, Aichi, JAPAN (2006-09)
Graduate Research, Nagoya University Graduate School of Medicine, Aichi, JAPAN (1999-2003)
Medical staff in Neurology at Nagoya Daini Red Cross Hospital, Aichi, JAPAN (1995-99)

シンポジウム S-04 : Biomarkers and progression of motor neuron disease

5月18日 (水) 13:15~15:15 第13会場(神戸国際会議場4F Room 401+402)

E

S-04-4

Application of biomarkers for early-stage of spinal and bulbar muscular atrophy to clinical trials



Department of Neurology, Nagoya University
Graduate School of Medicine
○Masahisa Katsuno

It is widely known that biological changes such as abnormal protein aggregation precede the onset of clinical symptoms in various neurodegenerative diseases. Here I review a recent progress in the development of biomarkers for early stage of spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA), a hereditary neurodegenerative disease resulting from degeneration of motor neuron and skeletal muscle due to the polyglutamine expansion in the androgen receptor (AR).

Serum concentrations of creatinine (Cr) are substantially lowered in the patients with SBMA, and strongly correlate with the severity of the motor dysfunction. Intramuscular concentrations of creatine, the precursor of Cr, are decreased in SBMA, compared with in ALS or disease controls. The protein and mRNA expression levels of creatine transporter are suppressed in the autopsied muscle of SBMA patients and in cultured muscular cells (C2C12) expressing the polyglutamine-elongated AR, providing a molecular basis for impaired creatine-Cr metabolism in this disease. Furthermore, retrospective analysis of past medical records of SBMA patients indicates the progressive reduction of the serum Cr levels during a pre-onset phase of disease. These findings suggest that the decreased serum concentration of Cr reflects the toxicity of the pathogenic AR protein in muscle, and is a useful biomarker to monitor the disease progression both before and after the onset of motor symptoms.

Tongue pressure is a reliable quantitative measure of swallowing function. The levels of tongue pressure are decreased in SBMA patients, at an early stage of the disease, compared to healthy controls. The decrease of tongue pressure is detected even in the patients who report no subjective dysphagia. In a clinical trial of physical therapy, the of tongue pressures of SBMA patients increased after the 6-week head lift exercise, suggesting that the measure is a sensitive marker for evaluating the effect of interventions.

《Curriculum Vitae》

Dr. Masahisa Katsuno received his M.D. in 1995 and his Ph.D. in Neurology in 2003, both from Nagoya University in Nagoya, Japan. Following an postdoctoral fellowship at Japan Foundation for Aging and Health, he became an associate professor of Institute of Advanced research, Nagoya University, at 2006, and then an associate professor of Department of Neurology, Nagoya University, at 2012. From July 2015, he has been a professor of Department of Neurology, Nagoya University. He received Japan Society of the Promotion of Science Prize at 2009, and Japanese Society of Neurology Award at 2014, and serves as a delegate of Japanese Society of Neurology, a councilor of Japanese Society of Neurological Therapeutics, and an external evaluator of Ministry of Health, Labour, and Welfare, Japan.

S-04-5

一般演題から採用

Axonal dysfunction precedes motor neuronal death in amyotrophic lateral sclerosis



Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Chiba University
○Yuta Iwai, Kazumoto Shibuya, Sonoko Misawa, Yukari Sekiguchi, Keisuke Watanabe, Hiroshi Amino, Minako Beppu, Satoshi Kuwabara

Objective

Previous excitability studies have shown increased nodal persistent sodium and decreased potassium currents in motor axons of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) patients, both of the changes inducing hyperexcitability. Altered axonal excitability potentially contributes to motor neuron death in ALS, but the relationship of the extent of motor neuronal death and abnormal excitability has not been fully elucidated.

We aimed to reveal it.

Methods

Multiple nerve excitability measurements were performed in the median nerve at the wrist of 140 ALS patients. The association of compound muscle action potential (CMAP) amplitude (index of motor neuronal loss) with excitability indices, such as strength-duration time constant, threshold electrotonus, recovery cycle and current-threshold relationships, was analyzed.

Results

Compared to age-matched normal controls (n=44), ALS patients (n=140) had longer strength-duration time constant (SDTC; $p < 0.05$), greater threshold changes in depolarizing threshold electrotonus ($p < 0.05$) and depolarizing current threshold relationship ($p < 0.05$), greater superexcitability ($p < 0.05$) and reduced late subexcitability ($p < 0.05$), suggesting increased persistent sodium currents and decreased potassium currents. The reduced potassium currents were found even in the patient subgroups with normal CMAP ($> 5\text{mV}$). Regression analyses showed that low R-values of CMAP amplitude decline with SDTC ($R = -0.22$) and depolarizing threshold electrotonus ($R = -0.22$).

Conclusion

These findings suggest that motor nerve hyperexcitability occurs in the early stage of the disease, and precedes motor neuronal loss in ALS. Modulation of altered ion channel function could be a treatment option for ALS.

《Curriculum Vitae》

Education
Graduated from Chiba university school of medicine, 2006
Qualification
PhD (Chiba university), 2006
Professional Experience
Assistant professor, Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Chiba University, 2015.
Graduate Student, Graduate School of Medicine, Chiba University, 2012.

シンポジウム S-05 : Neuro-oncology update---Roles of neurologists---

5月18日 (水) 13:15~15:15 第14会場(神戸国際会議場5F Room 501)

公募 E

Chairs :

Hidehiro Mizusawa (National Center of Neurology and Psychiatry)

Masatoyo Nishizawa (Center for Integrated Human Brain Science, Niigata University)

《Objective》

Brain tumors contain numerous neoplasms including primary and metastatic as well as benign and malignant ones. In the Departments of Neurology in Japan, researches about brain tumor regarding not only treatment but also even diagnosis it is very rare while neurologists often make diagnosis of the tumor. Those curable by surgical procedures alone are only a part of benign tumors. Most malignant neoplasms need various "neurological" therapies such as chemotherapy, radiation and gene therapy, which may be major ways. Many neurologists abroad have already been involved in researches and clinical practices of brain tumors. We hope this symposium would provoke young neurologists in Japan to become much more interested in brain tumors.

Supported by : The Japan Neurosurgical Society

S-05-1

Neurooncology and Neurology

Department of Neurology, Kaiser Franz Josef Hospital, Vienna, Austria

○Wolfgang Grisold



Neurooncology is an important part of neurology and has wide interdisciplinary and multi-professional aspects. It is not limited to primary brain tumors, but increasingly needed care of cancer effects on the nervous system.

Effects of tumors on the CNS and PNS are not only by the neoplastic nature, but can also occur due to metabolic, endocrine, inflammatory, paraneoplastic, infectious and toxic/therapy related causes.

Primary BT in all age group and have a wide range of entities. In adults astrocytoma and glioblastoma are the most frequent brain tumors, and despite many efforts therapeutical advances are still dismal. However improved supportive care, management of side effects have increased the quality of life.

Cancer is one of the most frequent morbidities worldwide. Cancer can affect the nervous system in the nervous system at all stages of presentation, during the course and as late effects. Often nervous system symptoms and signs can be the first sign of cancer, or recurrence, but also treatment effects have to be considered.

Treatment by surgery, radiotherapy, chemotherapy and novel cancer therapies not only change the course and survival of cancer patients, but also a new spectrum CNS and PNS complications occurs. Late effects of therapy are increasingly noted in survivors.

Neurooncology has a strong link with translational research and introduced new therapies into clinical practice. Important activities of neurooncology are advocacy, supportive and palliative and end of life care.

《Curriculum Vitae》

Prof. W. Grisold is a specialist for neurology and psychiatry. Since 1989 he heads the department of neurology at the KFJ hospital, an affiliated teaching hospital of the university of Vienna (MUW), Austria.

His interests are neurooncology and neuromuscular disease, palliative care and education in neurology. He has participated in 4 EU projects on paraneoplastic syndromes and on video education.

He has been involved in education in neurology for training and CME and CPD (Austrian society of neurology - OEGN), EFNS, UEMS, WFN), board examinations (OEGN and UEMS/EBN), and European and international department visits (UEMS/WFN). He chaired the EFNS education committee from 2002 until 2007 and co-chairs the WFN education committee.

From 2000 to 2002, he was the founding president of the Austrian Society of Neurology. He is now the secretary general of the WFN. He was president of the UEMS/European Board of Neurology and of EANO (European Association of neurooncology). Within ECCO he chairs the ACOE (accreditation body for CME) and is a member of the UEMS CME governance board.

He currently published 600 publications among them 4 and has presently 208 Pubmed quoted publications, 330 Abstracts and presented over 1300 lectures.

シンポジウム S-05 : Neuro-oncology update---Roles of neurologists---

5月18日 (水) 13:15~15:15 第14会場(神戸国際会議場5F Room 501)

公募 E

S-05-2

Neuro-oncology in the 21st century:
Exciting advances in new and effective
therapies

Department of Neurology, Mayo Clinic, USA

○Joon H. Uhm

The last decade has been an exciting time for the field of neuro-oncology and for neurologists who care for brain tumor patients. Whereas previously, radiation remained the only effective therapy after surgery, recent advances have led to chemotherapies that have extended patient survival. A decade ago, a landmark study showed that temozolomide increased overall survival when added to radiation, marking the first time that chemotherapy was shown to benefit glioblastoma patients. Since then, the advances have been accumulating rapidly. The diagnosis and prognosis of gliomas has been taken to the molecular level, where genetic alterations such as IDH, MGMT, and 1p/19q status determine not only prognosis, but influence treatment decisions. Moreover, exciting data in the area of tumor immunology have led to the development of monovalent (EGFR) and multivalent (dendritic cell vaccine) vaccine therapies, and the evaluation checkpoint inhibitors to boost anti-tumor immunity. Very recently, another novel therapy approach utilizing electric fields (tumor treatment fields; TTF) was shown to improve overall survival in glioblastoma patients. These advances, which hold the promise of improved patient outcome, also highlight the importance and need for expert neurologists who specialize in neuro-oncology to deliver these new treatments to our patients. This is indeed an exciting time to be in the field of neuro-oncology. I look forward to sharing with you some of the key advances in our field.

《Curriculum Vitae》

Dr. Uhm is the Enterprise Subspecialty Director of Neuro-Oncology at Mayo Clinic. His experience includes NIH-funded research investigating mechanisms of brain tumor invasiveness as well clinical trials evaluating novel therapies in brain tumor patients. His main interests lie in patient care, education, and synthesis of clinical practice guidelines. He is currently the Enterprise Subspecialty Director of Neuro-Oncology for all three campuses of Mayo Clinic and previously served as Section Head of Neuro-Oncology of Mayo Clinic Rochester. In addition to leadership positions at Mayo Clinic, he has held leadership positions at the American Society of Clinical Oncology (ASCO; Education Committee of CNS Tumors) and the American Academy of Neurology (AAN: Course director in neuro-oncology and Vice-Chair of Neuro-Oncology Section).

S-05-3

A multidisciplinary approach to the
treatment of brain tumorsDepartment of Neurosurgery, The University
of Tokyo Hospital

○Akitake Mukasa, Nobuhito Saito

Brain tumors consist of various pathologic subtypes; the WHO classification subdivides brain tumors into more than 100 categories. To diagnose these various kinds of brain tumors, the contributions of neuroradiologists and neuropathologists are important. Many of these brain tumors cannot be cured solely by surgical resection; even benign tumors such as meningiomas and neurinomas often need alternative/additional treatments such as radiotherapy. The role of neurosurgery is smaller, especially for malignant brain tumors. Indeed, surgical resection is often performed only as the initial treatment, so that subsequent radiotherapy, chemotherapy, and other adjuvant therapies may then have more substantial treatment impacts. Therefore, a multidisciplinary approach is much needed, especially for the treatment of malignant brain tumors.

In Japan, most patient care, including preoperative evaluation, surgical resection, chemotherapy, and patient follow-up, is currently performed by neurosurgeons. Basic and clinical research for improving outcomes is also mostly conducted by neurosurgeons. As multimodal treatment strategies other than surgical resection rapidly evolve, it is becoming more difficult for neurosurgeons to handle all the patient care and research. Therefore, currently neurosurgeons in Japan are welcoming the involvement of specialists from other disciplines, such as neurology and medical oncology, in brain tumor research and treatment to cooperatively accelerate advancements in this field.

《Curriculum Vitae》

EDUCATION

1988 - 1994 M.D. Faculty of Medicine, The University of Tokyo
2000 - 2004 Ph.D. Dept. of Neurosurgery, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

PROFESSIONAL EXPERIENCE

1994 Medical License (Japan) (No. 361165)
1994 International Medical Center of Japan, Tokyo, Japan
1994 - 1995 Department of Neurosurgery, the University of Tokyo Hospital, Tokyo, Japan
1995 - 1998 Department of Neurosurgery, the Fuji Brain Institute, Shizuoka, Japan
1998 - 2000 Department of Neurosurgery, the Showa General Hospital, Tokyo, Japan
2000 Board Certified in Neurological Surgery, Japan (No. 5321)
2000 - 2002 Genome Science Division, Research Center for Advanced Science and Technology, University of Tokyo, Japan
2002 - 2007 Ludwig Institute for Cancer Research, San Diego, USA
2007 - 2008 Instructor, Department of Neurosurgery, The University of Tokyo Hospital
2008 - present Assistant Professor, Department of Neurosurgery, The University of Tokyo Hospital, Tokyo, Japan

シンポジウム S-05 : Neuro-oncology update---Roles of neurologists---

5月18日 (水) 13:15~15:15 第14会場(神戸国際会議場5F Room 501)

公募 E

S-05-4

Various neurological manifestations of lymphoma



¹Department of Neurology and Neurological Science, Tokyo Medical and Dental University, Graduate School of Medical and Dental Sciences, ²National Center of Neurology and Psychiatry

○Nobuo Sanjo¹, Hidehiro Mizusawa^{1,2}, Takanori Yokota¹

Lymphoma causes various neurological manifestations by affecting central system at any stage of the disease. A systematic approach may be effective for a diagnosis of suspected lymphoma. Primary central nervous system lymphoma (PCNSL) commonly affects the brain as a supratentorial mass lesion(s). Clinical symptoms of PCNSL comprise cognitive dysfunction, personality changes, and disorientation, and an increasing intracranial pressure, headache and focal symptoms are also manifested by the most. Diagnosis of CNS lymphoma routinely includes neuroimaging procedures such as brain magnetic resonance imaging (MRI), including DWI, ADC-maps, and contrast enhancement of parenchyma and/or meninges, bone marrow biopsy, and studies of cerebrospinal fluid, such as cytopathology, flow cytometry, proteochemical (beta2-microglobulin and soluble IL-2 receptor). The sensitivity of CSF cytology varies widely (2 - 32%) affected by the volume, handling, and interpretation of specimens. MicroRNA (miR)s, short, nontranslated fragments of RNA, has been reported to be associated with lymphoma. More than 95% specificity in the diagnosis of CNS lymphoma using the combination of miR19b, miR21, and miR92a in the PCNSL patients as compared to controls with inflammatory CNS disease or other neurologic disorders. Positron emission tomography (PET) may be helpful. It is necessary to note that the most important factor reducing the rate of conclusive diagnosis is corticosteroid application prior to imaging or biopsy, then corticosteroids should be withheld until the biopsy has been performed. Rare subtype of CNS lymphomas is intravascular large B-cell lymphoma, which show multifocal cerebral infarctions, and should be differentiated from vasculitis, multiple sclerosis, and encephalitis. The peripheral nervous and cauda equina are also the major involvement of lymphoma, and neurolymphomatosis, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, ganglionopathy, and vasculitic neuropathy are observed.

《Curriculum Vitae》

2011/Feb-present : Junior Associate Professor, Tokyo Medical and Dental University
 2006/Nov-2011/Feb : Assistant Professor, Tokyo Medical and Dental University
 2002/Apr-2006/Oct : Post-doctoral fellow, Centre for Research in Neurodegenerative Diseases, University of Toronto
 1998-2001/Oct : Chief of Internal Medicine and Neurology, Saitama Rehabilitation Center, Saitama, Japan
 1998/Mar : Ph.D., Dr. of Neuroscience, Tokyo Medical and Dental University
 1990/Apr - 1992/Mar : Resident in Internal Medicine, Asahi General Hospital, Chiba, Japan
 1990/Mar : M.D., Tokyo Medical and Dental University School of Medicine
MEMBERSHIPS
 Japanese Society of Internal Medicine
 Japanese Society of Neurology
 Japanese Society of Neurological Therapeutics
 Japanese Society for Dementia Research

シンポジウム S-06 : 3大変性認知症疾患 (AD, DLB, FTD) の病態解明に対する学際的アプローチ

5月19日 (木) 8:00~10:00 第3会場(神戸国際展示場1号館2F 展示室B)



座長:

下濱 俊(札幌医科大学医学部 神経内科学講座)

羽生春夫(東京医科大学病院 高齢診療科)

＜ねらい＞

本シンポジウムでは、認知症原因の約80%を占める3大変性認知症疾患(AD, DLB, FTD)の病態について4つの異なる学際的アプローチによる最新の研究成果を基に討論する。まず、臨床症候学の立場から各疾患の特徴について血液・脳脊髄液バイオマーカーの研究成果を含めて議論する。次に、急速に発展している形態画像・機能画像・バイオマーカーイメージング解析による各疾患の特徴について議論する。認知症の病因・病態機序の理解は、単一遺伝子疾患の病因遺伝子の解明により飛躍的に進歩した。さらに、次世代シーケンサーの実用化により疾患関連遺伝子の探索が急速に進められている。そこで、ゲノム・遺伝学の立場から3大変性認知症をどのように理解するか議論する。最後に、臨床病理の立場から各疾患の病理像がいかに臨床症候学、神経画像、および疾患原因・関連遺伝子と関連しているか、また、合併病理をどのように評価するかについて議論する。

共催: 日本認知症学会

S-06-1

臨床症候学の立場から: 血液・脳脊髄液
バイオマーカーの研究成果を含めて



京都府立医科大学病院 分子脳病態解析学(神経内科学併任)

○徳田隆彦

アルツハイマー病(AD)、レヴィ小体型認知症(DLB)、前頭側頭型認知症(FTD)などの脳疾患によって出現する臨床症候は、その病理学的な原因にかかわらず、脳病理の局在によって規定されている。したがって、典型的なADでは、その初期病変である内側側頭葉病変に対応して、近時記憶の障害(MMSEでの遅延再生の障害など)で発症することが多く、病変が側頭頭頂連合野や前頭連合野などの新皮質に進展するにしがたい、高次機能障害や実行機能障害が出現してくる。DLBでは、ADと比較して初期には記憶障害は軽度である場合が多いが、これは初期にはADよりも内側側頭葉病変が軽いことに対応している。DLBにみられる認知機能障害や精神症状は、大脳辺縁系のレヴィ小体の出現に関連していると考えられるが、DLBでは多くの場合、ADにみられるアミロイド沈着や神経原線維変化を伴っていることが多く、これらも認知機能障害を悪化させる原因となっている。ADと比較する上でのDLBの特徴は、初期から精神症状が見られる頻度が高いことであり、とくに幻視は診断基準においても中核的特徴となっている重要な徴候である。幻視の出現機序としては、DLBでは錯視の頻度も高く、また特徴的な後頭葉の脳血流低下が認められることから、大脳における視覚情報処理の障害が背景にあると考えられている。FTDは、当初は、古典的なピック病をそのプロトタイプとして、人格変化・病識の欠如・脱抑制などで発症し、病理学的には前頭葉および側頭葉前方部に病変の首座がある非AD型の変性性認知症として提唱されたが、現在では、進行性流暢性失語(PNFA)や意味性認知症(SD)を加えた臨床症候群である前頭側頭葉変性症(frontotemporal lobar degeneration, FTLTLD)の下位分類の一病型としてまとめられており、FTD, PNFA, SDは脳の変性・萎縮部位に対応した臨床症候群である。FTDでは、その病変の首座が前頭葉・側頭葉に存在することから、病識の欠如・常同行動・脱抑制・注意の転動性の亢進・被影響性の亢進・無関心、自発性の低下・食行動異常などの臨床症状で特徴づけられる。

本講演では、シンポジウム全体のイントロダクションもかねて、上記のようなそれぞれの症候学的な特徴を紹介し、また、最近の血液・脳脊髄液バイオマーカー研究の成果についても概説したい。

【略歴】

1978年 京都教育大学教育学部附属高校卒業
1984年 信州大学医学部卒業、信州大学医学部附属病院・研修医(第三内科: 柳澤信夫教授)
1992年 信州大学医学部附属病院・助手(第三内科)
1993年 東京都精神医学総合研究所・客員研究員(～1995)
1997年 NY大学病理学講座(B.Frangione教授)postdoctoral fellow(～1999)
2001年 信州大学医学部附属病院・専任講師(第三内科)
2002年 信州大学加齢適応研究センター・助教授
2005年 京都府立医科大学神経内科学・講師
2011年 京都府立医科大学分子脳病態解析学(神経内科学併任)・准教授
2014年 京都府立医科大学分子脳病態解析学・教授
所属学会
日本神経学会(認定専門医・代議員)、日本認知症学会(認定専門医・評議員・指導医)、日本内科学会(認定内科医・認定内科専門医)、日本正常圧水頭症学会(理事)、日本神経治療学会、MDS(Movement Disorder Society Japan)
趣味・特技
空手(日本空手協会公認初段)、スキー(京都府立医科大学病院スキー・スノーボード部代表)

シンポジウム S-06: 3大変性認知症疾患 (AD, DLB, FTD) の病態解明に対する学際的アプローチ

5月19日 (木) 8:00~10:00 第3会場(神戸国際展示場1号館2F 展示室B)



S-06-2

神経画像の立場から

東京都健康長寿医療センター 神経画像研究チーム

○石井賢二



潜行性に発症し緩徐に進行する変性疾患を正確に診断するためには、臨床症状だけでなく、客観的な病態指標の裏付けが必要となる。AD, DLB, FTDの最新の臨床診断基準では、何れも神経画像所見に重要な位置付けが与えられている。

一般診療や臨床研究で広く用いられてきた形態画像 (X線CT, MRI) や機能画像 (脳血流SPECT, FDG-PET) は、脳血管障害などの他の病態を鑑別するとともに、萎縮や血流代謝低下所見に基づいて神経障害の分布と程度を推定することが可能であり、診断とステージングの最も基本的な情報となる。統計画像法や形態解析法の進歩により、定量的な取り扱いや集団での評価が可能となり、進展リスク評価や介入効果判定に用いることも出来るようになった。

これに加え、いくつかの病態特異的な画像診断が近年実用化して、早期病態の理解や根本治療薬開発に向けた研究が加速している。アミロイドイメージングは、ADの潜行期・前臨床期に始まる線維型アミロイドβの脳内沈着を非侵襲的に可視化できる技術であり、実用的なPET用診断薬¹¹CPIBの登場以来、臨床研究に広く用いられ、ADの早期病態探索や病態修飾薬開発に欠かせない診断技術となった。¹⁸F標識の普及型診断薬も開発され、その臨床的意義も確立しつつある。また、ここ数年でタウ蛋白病変を可視化できる診断薬が複数登場し、その臨床知見も急速に蓄積されつつある。タウイメージングはADのみならずFTDの主要な原因であるタウオパチーの病態理解や治療薬開発への応用も期待される。また、primary age related tauopathy (PART)や異常蛋白の播種 (spreading) が話題となっているが、これらを組み込んだ病態仮説の構築と検証が、アミロイド/タウイメージングを基軸に行うことができるのではないかと期待される。Lewy小体病理と相関の高い¹²³I-MIBG心筋シンチや、黒質変性の指標となるドパミントランスポーター (DAT) SPECTが利用可能となり、DLBや黒質変性を伴うFTDの早期病態評価が可能になった。更に、機能的MRI (fMRI) を用いて検出される脳機能ネットワークは、早期の機能評価のみならず、変性病態の進展との関わりも指摘され、注目されている。

本講演では3大変性認知症疾患の病態理解におけるこれら神経画像の役割について、その現状と展望を概説する。

《略歴》

東京都健康長寿医療センター研究所 神経画像研究チーム チームリーダー・研究部長
1985年京都大学医学部卒業。京都大学神経内科、東京都老人医療センター神経内科勤務を経て、1990年より東京都老人総合研究所ボジトロン医学研究施設勤務。1997-1999年米国国立衛生研究所NINDS客員科学者。2004年より東京都老人総合研究所附属診療所長、研究副部長。2009年より現職。ボジトロンCTを用いて、脳の加齢研究や様々な神経疾患の病態研究、診断法の開発に携わってきた。J-ADNI/J-ADNI2/AMEDプレクリニカル研究/DIAN-JapanアミロイドPETコア、H19-25年度厚生労働省アミロイドイメージング研究班長。専門は、神経内科学、脳核医学。

S-06-3

ゲノム・遺伝子からみた認知症の病態解明

新潟大学脳研究所 生命科学リソース研究センター

○池内 健



変性性認知症は先天的因子と後天的因子が複合的に関与し発症に至る。遺伝的要因は先天的因子の代表であり、ほぼすべての変性性認知症の病態に関与する。遺伝子の変化が最も強く寄与するのはメンデル遺伝形式をとる遺伝性認知症であり、遺伝子変異の有無が認知症の発症を直接的に規定する。家族性アルツハイマー病 (AD)の原因遺伝子はAPP, PSEN1, PSEN2である。家族性前頭側頭型変性症 (FTLD)の原因遺伝子としてはMAPT, GRN, CHMP2B, VCP, C9orf72が同定されている。本邦ではMAPT変異による家族性FTLDが多い (Kasuga et al. 2015)。家族性レビー小体型認知症の原因遺伝子としてはSNCAが知られており、我々はp.G51D変異を報告した (Tokutake et al. 2014)。家族性認知症の原因遺伝子は、それ自身がコードするタンパクが脳内に病的に蓄積したり (タウやαシヌクレイン)、認知症の病態に直接的に関与することが多い。そのため変性性認知症は、比較的頻度が少ない遺伝性認知症をモデルとして、その病態の理解が進められてきたという経緯がある。

一方、大多数を占める孤発性認知症においても遺伝的要因が関与する。ADにおけるAPOE ε4は重要な遺伝的因子であり、本邦の孤発性ADの約半数はAPOE ε4陽性である (Miyashita et al. 2014)。AD発症におけるAPOEの役割を理解することは極めて本質的であると思われるが、その機序については未だ十分に解明されていない。APOE ε4アレル保有者は無症候の段階で脳内アミロイドβ蓄積の早発化が生じる。我々は、認知機能が正常な段階から脳脊髄液アミロイドβ42値にAPOE多型が強い影響を与えることを見出している。APOE以外の孤発性ADのリスク遺伝子としてSORL1/LR11を日本人を含む多人種において我々は報告した (Miyashita et al. 2013)。興味深いことに、SORL1/LR11はApoEと相互作用し、SORL1/LR11を介したアミロイドβの細胞内への取り込みがApoE多型により異なることを我々は見いだしている (Yajima et al. 2015)。

網羅的なゲノムDNA配列情報が得られる次世代シーケンサを用いた解析により低頻度バリエーションが孤発性認知症のリスクとなることが最近相次いで報告されている。低頻度バリエーションを呈する新たなリスク遺伝子は従来のパラダイムでは検出できなかったものであり、認知症の新たな病態機序を開拓できる可能性がある。本講演では分子遺伝学の新しい知見に基づいた変性性認知症の病態解明について議論する。

《略歴》

平成3年 新潟大学医学部卒業
平成5年 新潟大学医学部付属病院神経内科レジデント
平成10年 日本学術振興会特別研究員
平成12年 新潟大学大学院医学研究科博士過程修了 (医学博士)
平成12年 シカゴ大学 博士研究員 (日本学術振興会海外特別研究員)
平成15年 新潟大学医歯学総合病院 助手
平成16年 新潟大学脳研究所助手
平成17年 新潟大学脳研究所助教
平成20年 文部科学省研究振興局学術調査官 (併任)
平成22年 新潟大学研究推進機構准教授
平成25年 新潟大学脳研究所生命科学リソース研究センター教授
主な学会活動
日本神経学会 (専門医・代議員)、日本認知症学会 (専門医・評議員)、日本人類遺伝学会 (臨床遺伝専門医)

シンポジウム S-06 : 3大変性認知症疾患 (AD, DLB, FTD) の病態解明に対する学際的アプローチ

5月19日 (木) 8:00~10:00 第3会場(神戸国際展示場1号館2F 展示室B)



S-06-4

神経病理の立場から



弘前大学大学院医学研究科 脳神経病理学講座

○若林孝一

ADにおける「アミロイドカスケード仮説」は以下の知見を背景としている。APP遺伝子は第21番染色体にあるが、21トリソミーであるダウン症では老人斑は30歳から、神経原線維変化は40歳からコンスタントに出現する。つまり、 $A\beta$ の蓄積はタウの蓄積に先行する。また、APP遺伝子変異により $A\beta$ の過剰産生が起こり高度の神経細胞死を呈する。つまり、 $A\beta$ の蓄積はその後のすべての事象、すなわち、神経原線維変化、神経細胞脱落、認知症を引き起こす。しかし最近、Braakらは4~29歳の42剖検脳を検索し、リン酸化タウの蓄積は大脳皮質ではなく青斑核に始まることを明らかにした。さらに、Braakらは同様の検索を2332例(1~100歳)を対象に行った。リン酸化タウの陽性率は10歳台で90%を超え、30歳台では100%に達する。一方、 $A\beta$ の蓄積は通常30歳台から起こり始め、陽性率は加齢とともに上昇するが、90歳台でも約70%にとどまる。これらの知見をもとに、まず青斑核やマイネルト核といった大脳皮質に軸索を投射する神経細胞にリン酸化タウが蓄積し、それら神経細胞の軸索末端から $A\beta$ が放出されと考えられている。

BraakらはPDでは α シヌクレインの蓄積は迷走神経背側核と嗅球に最初に起こり、脳幹を上行し、大脳辺縁系から新皮質へと拡がってゆくことを提唱した。この仮説はPDだけを対象とした場合には80~90%の例で合致するが、DLBやアルツハイマー病を含めると約半数は合致しない。なぜなら、嗅球、扁桃核あるいは大脳皮質優位のレビー小体病変を呈する例が増えるからである。さらにレビー小体病では内臓器を含む末梢自律神経系にもレビー小体出現する。近年、 α シヌクレインがプリオン様に神経系を伝搬してゆくとの報告が認められる。この仮説を否定するものではないが、全身を俯瞰すると、レビー小体病理は「多中心性(multicentric)」である。それら多中心性の病変が融合して、ひとつのスペクトラムを構成しているのがレビー小体病であると思う。

前頭側頭葉変性症(FTLD)は蓄積蛋白の種類によって、FTLD-TDP, FTLD-tau, FTLD-FUS, FTLD-UPSなどに分類されている。現在、古典的ALSとFTLD-TDPを双極とする一連の疾患群はTDP-43 proteinopathyとしてまとめられるようになった。確かに、TDP-43封入体の分布は臨床的表現型や重症度(罹病期間)とも密接に関連している。しかし、TDP-43がプリオン様に拡大してゆくかと聞かれれば、Yesとはいえないのである。

《略歴》

1985年 富山医科薬科大学医学部医学科 卒業
 同年 新潟大学脳研究所実験神経病理学部門(生田房弘教授)大学院入学
 1989年 大学院修了(医学博士)
 1991年 新潟大学脳研究所 助手
 1993年 カリフォルニア大学サンディエゴ校ニューロサイエンス部門 留学
 1996年 新潟大学脳研究所 脳疾患解析センター 助教授
 2000年 弘前大学医学部附属脳神経血管病態研究施設分子病態部門(現:脳神経病理学講座) 教授
 2006年 同 施設長
 <所属学会など>
 日本神経病理学会 理事
 Neuropathology, Editorial board
 <主な研究領域>
 病理解剖を基盤とする神経病理学, 神経変性疾患, パーキンソン病

シンポジウム S-07 : Disruption of glia-neuron assemblies in intractable neurological disorders

5月19日 (木) 8:00~10:00 第7会場(ポートピアホテル本館B1F 階楽1)

公募 E

Chairs :

Jun-ichi Kira (Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University)

Kazuhiro Ikenaka (Division of Neurobiology and Bioinformatics, National Institute for Physiological Sciences)

《Objective》

Glia outnumber neurons in human brains. Glial cells assemble via gap junctions formed from connexins. Gap junctions form channels between apposing cells for direct intercellular communication by second messengers as well as energy transfer via glucose and lactate. Such glial assemblies interact with neurons, acting as a regulatory machinery for brain functions and disorders. For instance, failure of energy transfer from oligodendroglia to axons causes axonal degeneration, while dysregulation of synapse pruning by microglia induces autism. Recent advances in glia-neuron assembly research have enabled neurologists and neuroscientists to decipher the mechanisms underlying intractable neurological diseases as never before. This symposium aims to clarify the novel roles of glia-neuron assemblies in physiological states and neurological and psychiatric diseases, such as multiple sclerosis, motor neuron disease, Parkinson disease, neuropathic pain, and autism.

S-07-1

Oligodendrocyte-neuron interaction in physiological and pathological states



Division of Neurobiology and Bioinformatics,
National Institute for Physiological Sciences

○Kazuhiro Ikenaka

The white matter is a region through which axons project to their targets to make neural circuits. Long projection axons are usually covered with myelin, which is rich in lipids, thus making the white matter appear white. Myelin increases the conduction velocity by inducing saltatory conduction. During myelin formation it is well known that extensive neuro-glial (axon-myelin) interaction takes place; for example, induction of terminal differentiation of oligodendrocytes by axonal electric activity, and ion channel clustering on the axonal surface and axonal diameter increase caused by myelin membrane. Recently, this neuro-glial interaction has been demonstrated to be continuing even after completion of myelin formation: elevation of calcium levels in myelin/oligodendrocyte is evoked by axonal activity, and increase in the conduction velocity by hyper-polarization of oligodendrocyte (Yamazaki et al., 2007). These new findings suggested that strong excitation of one axon may increase the conduction velocity of other axons that are myelinated by the same oligodendrocyte. Thus it is possible that axons passing through the white matter are communicating with one another through an oligodendrocyte. We have shown that dysregulation of conduction velocity results in abnormal cognition in mouse (Tanaka et al., 2009) and studies in human indicates association of neuropsychiatric disorder with the white matter abnormality. In this symposium I will discuss the significance of the white matter in higher brain functions and the results of its disorder.

《Curriculum Vitae》

Experience:

1980-1990 Instructor at Institute for Protein Research, Osaka University
1983-1985 Post Doctoral Research Associate at State University of New York at Stony Brook
1991-1992 Associate Professor at Institute for Protein Research, Osaka University
1992-present Professor at National Institute for Physiological Sciences
2007-2011 Vice-director at National Institute for Physiological Sciences
2013-present Director of Institute for Integrative Bioscience
1993-present Member of Advisory Committee for Programming and Management, National Institute for Physiological Sciences
1995-2000 Director of Laboratory for Experimental Animals, National Institute for Physiological Sciences
2000-2007 Director of Center for Experimental Animals, National Institute for Physiological Sciences
1995-1998, 2001-2003 Director of Department of Information Physiology, National Institute for Physiological Sciences
2003-2004, 2011-2013 Director of Center for Brain Experiment, National Institute for Physiological Sciences
2005-2009, 2013 - present Director of Center for Genetic Analysis of Behavior, National Institute for Physiological Sciences
2007-2013 Director of Center for Multidisciplinary Brain Research, National Institute for Physiological Sciences
2013-present Director of Okazaki Institute for Integrative Bioscience, National Institute for Physiological Sciences

シンポジウム S-07 : Disruption of glia-neuron assemblies in intractable neurological disorders

5月19日 (木) 8:00~10:00 第7会場(ポートピアホテル本館B1F 階楽1)

公募 E

S-07-2

Disruption of glia-neuron assemblies in an intractable neurological disorder



Department of Neurology, Neurological Institute,
Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University
○Jun-ichi Kira

Baló's concentric sclerosis (BCS), a variant of multiple sclerosis (MS), is characterized by huge demyelinating lesions with alternating rings of demyelinated and myelin-preserved layers. We found that, despite the presence of numerous glial fibrillary acidic protein (GFAP)-positive astrocytes, there was a marked decrease in the levels of aquaporin-4 (AQP4) and connexin (Cx) 43, Cx32 and Cx47 in BCS lesions. At the leading edges, Cx43 and AQP4 were mostly absent despite positive GFAP, Cx32, Cx47, myelin oligodendrocyte glycoprotein, myelin-associated glycoprotein and oligodendrocyte-specific protein immunoreactivity. BCS is thus characterized by extensive loss of Cxs and AQP4, and a lack of autoantibodies to Cxs and AQP4. Similar loss of Cxs and AQP4 without immunoglobulin and complement deposition was also observed in acute lesions in MS cases and in a fraction of neuromyelitis optica (NMO) lesions, although in the latter anti-AQP4 antibody is assumed to destroy astrocytes by a complement-mediated mechanism. Therefore, we propose that autoantibody-independent astrocytopathy is a common denominator for BCS, MS and NMO. As we observed that Th1 cell supernatants containing interferon-gamma decreased expression of Cx43 on astrocytes and reduced Cx43 gap junction functions, T cell-mediated disruption of Cx gap junctions may be critical to disrupt glial assembly. We found in the active lesions in MS cases that monocarboxylate transporter 4 (MCT4) was diminished in the astrocytic perivascular foot processes, although endothelial monocarboxylate transporter 1 (MCT1) and glucose transporter 1 (GLUT1) were preserved despite massive lymphocytic cuffing. In the active lesions in NMO cases, perivascular MCT4 was also extensively lost, whereas MCT1 and GLUT1 were preserved. Loss of MCT4 in perivascular astrocytic foot processes may cause impaired transport of energy to astrocytes followed by oligodendrocytic and axonal damage in MS and NMO.

《Curriculum Vitae》

Jun-ichi Kira is Professor and Chairman of the Department of Neurology in Neurological Institute of the Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Japan. He graduated with MD in 1979 and completed his PhD in 1986 in Kyushu University. From 1982 to 1985, he went to the Section on Myelin Chemistry, NIH, Bethesda, USA, as a visiting fellow. After coming back from his research in the United States, he became an assistant professor until 1995 and became associate professor until 1997 and he becomes Professor and Chairman of the Department of Neurology. He has served executive committee member of Japanese Society of Neurology, Japanese Society for Neuroimmunology, Japanese Peripheral Nerve Society, and Japan Society of Neurovegetative Research, and Japanese Society of Internal Medicine. He also served chief investigator for the Research Committee of Neuroimmunological Diseases, the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, from 2002-2008. He is currently a corresponding member of the American Neurological Association, chief editor of Clinical and Experimental Neuroimmunology, and editorial board member of Multiple Sclerosis Journal, Journal of the Neurological Sciences, and Multiple Sclerosis and Related Disorders. Professor Kira's current research areas are immunological and genetic studies of multiple sclerosis, clinical and experimental studies of atopic myelitis, and immunobiological studies of neurodegenerative diseases. He has published more than 300 original scientific papers in English journals. He also acts as chief investigator for some clinical trials of disease-modifying drugs against multiple sclerosis in Japan.

S-07-3

Remodeling of Cortical Neuronal Circuits in vivo: Synapse-Microglia Interaction



National Institute for Physiological Science
○Junichi Nabekura, Akiko Miyamoto,
Ryohei Akiyoshi, Hiroaki Wake

[OBJECTIVE] Recent studies have revealed new aspects that microglia constantly and directly survey the synapses in undamaged brain. In the damaged brain, microglial surveillance with contact to neuronal elements, often eliminate the damaged synapses (Wake et al. 2009). Next critical questions to be solved is to elucidate the physiological relevance of microglial prolonged wrapping to neuronal viability.

[Methods] Two photon excitation microscopic observation was applied to the living mice and brain slice preparation to visualize the interaction between cortical neuronal circuits and microglia.

[Result] Epileptic action potentials evoked in pyramidal neurons induced substantial increases in axonal volume, resulting in a sustained and large pathological depolarization. Microglial processes migrated to these swollen axons in a mechanism involving ATP release via volume-activated anion channels. This microglial wrapping of the swollen axon induced a rapid neuronal membrane hyperpolarization, resulting in preventing neuronal death. Thus, we have directly observed that microglia can prevent depolarizing toxicity of axons and neurons by attachment and phagocytosis of damaged neuronal elements.

Besides its elimination of synapses, microglia express various molecules related to synaptogenesis, e.g. BDNF. Indeed, formation of dendritic protrusion was detected following microglia contact onto dendrites at S1 cortex at 8-10 day after birth. Actin was accumulated at the dendritic site at which microglia contacted, and synapse was formed. Injection of minocycline, and the ablation of microglia by selective expression of diphtheria toxin in microglia, both resulted in a decrease in cortical spine density.

[Conclusion] Microglia contacts to neurons contribute the rescue the neuronal damages in pathological brain. In addition, microglia contribute the remodeling of the neuronal circuits in development and damaged brain with formation and elimination synapses.

《Curriculum Vitae》

Professor
1981 School of Medicine, Kyushu University, Fukuoka, Japan (MD)
1981-1983 Internship at Kyushu University Hospital (Obstetrics and Gynecology),
1986 Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University (Ph.D)
1986-1989 Research Associate, Washington University, St. Louis USA
1990-1992 Assistant Professor (Neurophysiology), Tohoku University School of Medicine
1992-1994 Associate Professor (Physiology), Akita University School of Medicine
1994-2003 Associate Professor (Physiology), Kyushu University School of Medicine
2003- Professor, Department of Developmental Physiology, NIPS,
2013- Vice Director, NIPS
2013- Senior Program Officer, JSPS
2005-2010 CREST (PI) Japan Science of Technology (JST)
2011-2016 CREST (PI) Japan Science of Technology (JST)

シンポジウム S-07 : Disruption of glia-neuron assemblies in intractable neurological disorders

5月19日 (木) 8:00~10:00 第7会場(ポートピアホテル本館B1F 階楽1)

公募 E

S-07-4

Emerging roles of microglial cathepsins in intractable neurological disorders



Department of Aging Science and Pharmacology,
Faculty of Dental Science, Kyushu University
○Hiroshi Nakanishi

There is increasing evidence that cathepsins (Cat), a group of lysosomal proteases, exert "modulator actions" by which substrates are activated after limited cleavage. We have recently found that microglial CatB, CatS and CatE are linked to the pathogenesis of various intractable neurological disorders through their modulator actions. CatB is responsible for the proteolytic processing of caspase-1, which is known as the interleukin-1 β converting enzyme. Caspase-1/CatB system of spinal microglia is involved in inflammatory diseases, such as chronic inflammatory pain. On the other, CatS of cortical microglia implement distinct morphological and dynamic behaviors of microglial processes, which may in turn drive diurnal variations in dendritic spine density and synaptic strength of cortical neurons. CatS secreted from cortical microglia can proteolytically modulate extracellular matrix molecules (ECM) at synaptic sites. These observations suggest an involvement of microglial ECM/CatS system in mental disorders, such as autism. Finally, CatE can liberate TNF superfamily, number 10 (TNFSF10, previously known as TRAIL) from the surface of microglia, suggesting that TNFSF10/CatE system of microglia plays an important role in immune-mediated inflammatory diseases, such as multiple sclerosis and Alzheimer's disease. Although medical use of Cat inhibitors is limited, orally-active selective inhibitors of CatB, CatS and CatE may have therapeutic potential for treatment of intractable neurological disorders.

《Curriculum Vitae》

Dr. Hiroshi Nakanishi is currently a Professor of Department of Aging Science and Pharmacology, Faculty of Dental Science, Kyushu University. He completed his PhD in Pharmacology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University and his post-doctoral training at Department of Anatomy and Neurobiology, the University of Tennessee at Memphis. He became an Associate Professor at Department of Pharmacology in 1999, and a Professor of Laboratory of Oral Aging Science, Faculty of Dental Science, Kyushu University in 2000. He was the Dean of Faculty of Dental Science, Kyushu University from 2011 to 2013. He is now the vice Dean Faculty of Dental Science, Kyushu University from 2014. His research is focusing on the physiological and pathological functions of microglia in the central nervous system.

シンポジウム S-08：神経内科医におけるワークシェアリング

5月19日（木） 8：00～10：00 第13会場（神戸国際会議場4F Room 401+402）



座長：

村田美穂（国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科）

西川典子（愛媛大学医学部附属病院 薬物療法・神経内科）

S-08-1

今、なぜワークシェアリングか

国立精神・神経医療研究センター 神経内科

○村田美穂



《ねらい》

社会の変革の中で医師にも多様な働き方、生き方が求められるようになってきた。臨床と子育て、介護、基礎研究、ボランティア等々の多様な生き方を、神経学会がシステムとして支援することは、男女を問わず神経内科医をめざし、また神経内科医として長く活躍できる人材を確保するために必須と思われる。本シンポジウムでは多様な勤務体制の一つとしてワークシェアリングを取り上げる。患者、他職種を含めた職場の同僚に迷惑感をもたれずに、スムーズに神経内科医のワークシェアリングを推進するためには、まず自らが多様性の現実を認識することが必須である。その上で実際の運用のために①業務の効率化（観察、評価、決定の端的な記載と意志疎通）、②時間利用の効率化（在宅勤務を視野に入れたIT利用）、③リーダーの意識変革が必須といえ、これらについて理解を深めるとともに、フロアも含めた積極的な意見交換の場としたい。

高齢化社会のなかで、神経内科医の必要性はますます高まっている。一方で、少子高齢化社会においては、子育て・介護は男女を問わず神経内科医といえども避けては通れない重要な課題である。そのような中でスキルアップし、社会人としての責任も果たし、かつ神経内科医として十分に活躍するためには、ワークシェアリングなどの多様な勤務体制が不可欠と思われる。欧米にはかなり遅れているものの、わが国でも産業界では大企業を中心にすでに20年以上在宅勤務やワークシェアリングなどが制度として動いている。

しかし、24時間病院にいるからレジデントというのだといわれて、そうかなと思ひ、入院受け持ち患者（「私の」患者）は24時間「私が」診たい、という考えで医師として育ってきた我々には、神経内科診療の中でどのようにワークシェアリングをとりいれるのか、スムーズな運用には超えるべき山がいくつもあると言わざるをえない。しかし、北欧では大臣もワークシェアリングを実践しており、能力のある者がより能力を伸ばし、その能力を効率よく人々のために使うためには、超えるべき山であり、越えられる山である。

神経内科医が多様な勤務体制を取り入れるためにまず不可欠なことは、3つの信頼、つまり、①患者さんの信頼、②仕事をシェアする同僚医師の信頼、③医療職を含む職場全体の信頼である。この信頼を得るためには、自分の得た所見、評価、今後の方針を常に誰にでもわかるように記載することが最も重要で、考え方を常にシェアすることはすでにチーム医療の実践のなかで進めてきたことである。さらに、在宅で神経内科医としての判断、診断等を行うためには、遠隔地医療の診療システムが応用可能と思われる。

このようにシステムとしてはすでに実現可能である。これを実際に運用するために、最も重要なことは、上司の理解、チームリーダー、施設長の理解であり、これとともに、一人一人が固定観念から逃れて新しい働き方を受け入れることであろう。本シンポジウムを通して、日本神経学会会員一人一人が、それぞれの立場の神経内科医の能力を100%生かせるよう、神経内科診療におけるワークシェアリングについて理解を深め、一歩を踏み出していただければ幸甚である。

《略歴》

1984年3月 筑波大学医学専門学群卒業
 1984年6月 筑波大学附属病院内科研修医
 1986年4月 東京都老人医療センター神経内科医員
 1987年4月 筑波大学附属病院神経内科レジデント
 1992年3月 筑波大学大学院医学研究科博士課程修了
 1992年4月 東京大学医学部附属病院神経内科医員
 1993年1月 東京都老人医療センター神経内科医員
 1996年4月 東京大学医学部神経内科助手
 2004年1月 国立精神・神経センター武蔵病院神経内科医長
 2005年3月 国立精神・神経センター武蔵病院第2病棟部（神経内科）部長
 2010年4月 国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科診療部部長
 パーキンソン病・運動障害疾患センター センター長
 千葉大学大学院医学研究院客員教授
 山梨大学大学院医学研究院客員教授
 2012年4月 国立精神・神経医療研究センター病院 特命副院長併任
 2016年1月 国立精神・神経医療研究センター病院 副院長
 2016年4月 国立精神・神経医療研究センター病院 院長

シンポジウム S-08 : 神経内科医におけるワークシェアリング

5月19日 (木) 8:00~10:00 第13会場(神戸国際会議場4F Room 401+402)



S-08-2

ワークシェアリングの実際「育児支援制度について」



国立病院機構天竜病院神経内科

○西山治子

近年社会全体で「女性の活躍」が期待されており、特に出産・育児にかかわる女性に対する支援制度が拡充されている。女性医師においても同様で、多くの病院で色々な支援制度がつけられている。

私は3人の子供を育てつつ神経内科の勤務医として働いているが、末子が小学生になるまで、非常勤での勤務、育児短時間勤務(常勤)、育児時間取得による短縮勤務など様々な支援制度を利用させてもらった。こういった支援制度を利用できたことにより、細々とではあるが途切れることなく神経内科の臨床に携わることができ、私にとっては大変貴重で有益な制度だったと感じている。

その中でも育児短時間勤務は約5年半利用したが、この制度を利用しないで勤務をしていた時とは比較できないほど、精神的にも体力的にも負担が少なく育児との両立が可能であった。育児短時間勤務は当院では私が初めて利用させてもらったが、その後徐々に子育て中の女性医師が増え、現在は4名が利用している。また、当院の内科系女性医師7名中6名が子育て中であり、何らかの支援を受けていて、子育て中の女性医師にとっては大変恵まれた環境である。

今回のシンポジウムでは、国立病院機構の子育て中の女性職員に対する支援制度の紹介と当院以外の国立病院機構病院での支援制度の稼働状況や、さらに他の総合病院での独自の支援制度及び稼働状況を紹介したい。さらに、ごく最近では女性の活用を積極的に進めてきた企業などで新たな問題が生じていることも付け加える。それは、企業が競って育児中の社員に対する支援を行った結果、育児休業や短時間勤務制度を使う社員が増えて仕事が回らなくなる、他の社員にその分の負担がかかり、育児中の女性社員とそれ以外の社員との関係が悪くなる、ということである。当院でも子育て中の女性医師は働きやすくなっているが、その分他の医師の負担が増えているのは事実である。今後は出産・育児にかかわる女性医師だけでなく様々な医師が働きやすい制度を考える必要がある。

S-08-3

医系技官、育休をとる



厚生労働省保険局医療課

○井口 豪

演者は厚生労働省に医系技官として勤務する医師である。厚生労働省においては、男性職員の育児休業の取得を促進しており、演者も、長女誕生を機に、平成26年7月から半年にわたって育児休業を取得することができた。霞が関の庁舎で勤務する医系技官の仕事は臨床医や研究者のそれとは大きく異なるが、いずれの職場も、魅力を高め、有為な人材を惹きつけたいと考えていることは共通しているように思う。経緯を追いながら、演者の経験を中心に述べる。

《略歴》

平成16年 慶應義塾大学医学部卒

平成18年 厚生労働省入省

医政局国立病院課、内閣府出向、米国留学、環境省出向を経て、平成27年1月より厚生労働省保険局医療課課長補佐

《略歴》

1996年 浜松医科大学卒業、浜松医科大学第1内科入局

1997年 国立静岡病院 内科・神経内科

1999年 浜松医科大学第1内科医員

2000年 浜松市リハビリテーション病院 内科

2002年 横浜市立大学附属病院 神経内科

2003年 天竜病院 神経内科

2014年 天竜病院 神経内科医長

日本内科学会総合内科専門医

日本神経学会専門医・指導医

日本認知症学会専門医・指導医

シンポジウム S-08 : 神経内科医におけるワークシェアリング

5月19日 (木) 8:00~10:00 第13会場(神戸国際会議場4F Room 401+402)



S-08-4

効率的に仕事をする「決定・記録・意思疎通：これらの能力の磨き方」



愛媛大学病院 薬物療法・神経内科

○西川典子

近年、女性医師、若手医師のキャリアプランを作成し、その中で、性医師支援としてワークシェアリングを制度として準備している大学や病院が増えている。しかしこれらの制度を使って勤務継続できた医師がどの程度いるだろうか。有効に機能しているとはいえない現実があるのはなぜだろうか。

ワークシェアというのは、決して乳幼児を育てている若手女性医師の専売特許ではない。女性医師であれ男性医師であれ、自分自身や身近な家族が急病で倒れることもあるし、事故に遭遇することもある。また、自分自身のキャリアアップのために他病院への研修に出かけることもあれば、国内留学、海外留学を希望することもある。いずれにせよ、互いの事情を鑑みチームで仕事の調整を図ることになる。これもワークシェアリングの1つの形ではないだろうか。

病院の診療体制が主治医制ではなくチーム医療制であることは必須条件となる。個人で患者を診るのではなく、チーム全体で診ることは互いの診療を尊重して初めて成り立つ。チーム内の信頼関係が大切である。患者の情報を共有して問題解決に当たる姿勢は、若手医師の教育にも適している。診療録の記載についても、他の医師がそれを読んで理解できるように記載されるため、必然的に客観性と透明性が高まる。

また、チーム内の不公平感や迷惑感の格差をなくすためのルールがあるだろうが、その前提として全員が仕事は短時間に終わらせるという意識を持つことが大切である。医師は自分の就業時間に無頓着であるが、これは女性医師の就業を阻害する因子である。医局会などの会議や症例検討会、抄読会などの勉強会は時間外に行われることが多いが、できるだけ就業時間内に、時間を厳守して行うべきである。

個々の能力を生かして互いに補完しあうことで、各々のより快適なワークライフバランスを見いだせるのではないだろうか。

《略歴》

H12年 信州大学医学部 卒業
信州大学医学部 第三内科
H17年 愛媛大学大学院 臨床薬理学
H21年 愛媛大学大学院 卒業
愛媛大学医学部付属病院 創薬・育薬センター 講師
H24年 愛媛大学大学院医学系研究科 薬物療法・神経内科学 准教授
所属学会
日本内科学会(認定内科医, 指導医), 日本神経学会(専門医, 指導医)
日本臨床薬理学会(専門医), 日本神経治療学会(評議員)
日本てんかん学会, 日本人類遺伝学会, 日本臨床神経生理学会, MDSJ

S-08-5

効率的に時間を使う「神経内科医の在宅勤務」



信州大学病院 難病診療センター

○中村昭則

神経難病患者は身体機能低下の進行により病院への通院が徐々に困難になり、長期療養のための病床数も少ないために、日々不安を抱えながら在宅療養している。信州大学医学部附属病院では、神経内科医の少ない地域に居住する神経難病患者・家族の悩みや不安の解消を目的に、平成21年に難病診療センターを開設し、訪問診療による相談対応を行ってきた。しかしながら、不安の解消は一時的であるため、進行する症状に合わせて継続的な支援が必要であった。また、日常の状態やケアの記録情報は紙媒体で行われており、医師が状態を逐次把握することは困難であった。

このような課題に対しては情報技術(ICT)を利用することにより解決することが可能である。信州大学医学部附属病院総合遠隔診療室と共同で、携帯電子端末を用いて在宅療養患者・家族と主治医とのコミュニケーションや医療介護関係者の多職種連携を実現した電子チームケアシステムを開発した。患者のバイタルサインを携帯電子端末に配信する遠隔モニタリングも実現した。平成23年8月から本システムの導入を開始し、現在までに20名以上の患者が利用してきたが、電話と異なり相談し易く、指示をすぐに受けることができるために、入院よりも密に対応してもらえるとの意見が多数寄せられた。また、多職種間の情報共有が促進された結果、併発症の早期発見や治療が迅速に行えた事例があった。

空間的に離れている患者と医師がICTでつながることだけで患者・家族には安心を与えたが、特に意思伝達障害のある患者、意思伝達機器やビデオカメラ機能を用いた遠隔コミュニケーションにより患者に大きな安心をもたらすことも分かった。一方、神経難病では、治療薬の調整、生活指導、リハビリテーションに対する助言等により身体機能の維持が図られることが少なくない。患者・家族にかかる受診に対する負担や医師が診察に多くの時間を割けない現状を考えれば、時間に余裕のある時や医師が自宅に居ながらにしてICTによる助言や指導(遠隔診療)が実現すれば、上記の課題は解消しうると思われる。また、子育て等で医療現場から離れている女性医師が在宅で遠隔診療(在宅勤務)が可能となれば、活躍の場が広がるとともに、病院診療の負担の軽減、診療費の削減にも利する可能性がある。遠隔診療の普及と診療報酬のあり方についての検討は今後の課題である。

《略歴》

平成3年6月 信州大学医学部医学科卒業
平成7年6月 信州大学医学部附属病院医員(第三内科)
平成10年4月 信州大学医学部附属病院助手(第三内科)
平成11年4月 オックスフォード大学留学
平成17年5月 信州大学医学部附属病院遺伝子診療部助教
10月 国立精神・神経センター神経研究所遺伝子疾患治療研究部室長
平成21年10月 信州大学医学部附属病院難病診療センター准教授
平成25年4月 同上教授

シンポジウム S-08 : 神経内科医におけるワークシェアリング

5月19日 (木) 8:00~10:00 第13会場(神戸国際会議場4F Room 401+402)



S-08-6

ワークシェアリングを進めるために何が
必要か「リーダーの役割」

京都大学病院 神経内科

○高橋良輔

ワークシェアリングとは、勤労者同士で雇用を分け合うことで、一般的には失業対策の一環ととらえられる。しかしここで話題にする神経内科におけるワークシェアリングは、育児や介護などのライフイベントで休業や時短労働をせざるを得ない神経内科医(女性でも男性でも)の雇用を維持するために、仕事を分担することを指す。ワークシェアリングがスムーズに行われるよう、リーダーに求められることは、まず、ライフイベントのために時短労働をせざるをえない同僚の仕事を負担することに不満が生じないようにすることであろう。周囲の理解を求めることはすべきだが、当事者に肩身の狭い思いをさせないためにはシステム上の工夫が必要である。たとえば通常の雇用形態以外にライフイベントのための時短労働をするための雇用形態を創出するのも有効な方法である。京都大学病院では昨年からキャリア支援診療医という非常勤医師の枠をもうけている。これは週30時間以内で、自分が希望する時間だけ働ける医員相当の雇用形態であり、診療科に割り当てられる医員とは別枠である。またワークシェアリングを医師の間だけでなく、非医師に広げていくことも重要である。看護師や事務職員のスキルを高め、権限を拡大することも神経内科におけるワークシェアリングを推進するためにリーダーに実現が求められる課題である。そのほかにも、リーダーが何をすべきか、何ができるのかについて考え、議論したい。

《略歴》

昭和58年3月 京都大学医学部卒業。
 昭和58年4月—61年3月 京都大学病院、北野病院で臨床研修。
 昭和61年4月—平成元年3月 東京都立神経病院神経内科・医員。
 平成元年4月—平成11年6月 東京都神経科学総合研究所 神経学研究部門・主任研究員。
 平成7年11月—平成9年10月 研究休職により米国カリフォルニア州ラホヤのバーナム研究所、Dr. John Reedの研究室に博士研究員として留学。
 平成11年7月—平成16年12月 理化学研究所・脳科学総合研究センター・運動系神経変性研究チーム・チームリーダー。
 平成17年1月 京都大学大学院医学研究科臨床神経学(神経内科)・教授、滋賀医科大学・客員教授
 平成23年3月 最先端研究基盤事業「化合物ライブラリーを活用した創薬等最先端研究・教育基盤の整備」代表研究者
 平成23年7月 平成23年度文部科学省新学術領域研究「脳内環境：恒常性維持機構とその破綻」領域代表
 平成25年4月 文部科学省「再生医療の実現化ハイウェイ」プログラムディレクター
 平成26年5月 日本神経学会代表理事(理事長)

シンポジウム S-09：本邦の認知症大規模コホート研究：何をを目指す？

5月19日（木） 15：15～16：55 第3会場（神戸国際展示場1号館2F 展示室B）



座長：

松原悦朗（大分大学医学部 神経内科学講座）

三條伸夫（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科
脳神経病態学（神経内科））

＜ねらい＞

平成28年度より、認知症に対する国家戦略の一環として、日本の65歳以上高齢者1万人を対象とした大規模認知症コホート研究がAMEDプロジェクトとしてスタートすることが予定されている。認知症の実態を把握し、そのリスク・防御因子を明らかとするコホート研究で、これまで何を学び、今後この認知症の急増する高齢化社会に如何に対峙するか、コホート研究のこれからを紹介するとともに、これまで実績がある認知症地域コホート研究の担当者が集い、日本において全国多地域共同による大規模認知症コホートを精度の高い継続的な研究として成功させるために必要なノウハウ等について議論を深めたい。

共催：日本認知症学会

S-09-1

なかじまプロジェクト：石川県七尾市における認知症早期発見・予防プロジェクト



金沢大学大学院 医薬保健学総合研究科 脳老化・神経病態学（神経内科学）

○山田正仁、篠原もえ子、岩佐和夫

演者らは認知症の早期発見と予防を目標とする地域基盤型研究として、石川県七尾市中島町における認知症早期発見・予防プロジェクト（なかじまプロジェクト）を計画し、2006年度から脳健診事業を継続している。中島町は人口約6,700人/高齢化率約37%（2015年現在）で、わが国の約30年後の人口構成を示すモデル地域である。なかじまプロジェクトでは、認知症・軽度認知障害（MCI）に焦点を当てた脳健診事業のほか、認知症・MCIの危険因子・防御因子に関する研究、早期発見・診断のためのツール開発研究（スクリーニング用タッチパネル式認知機能検査、脳磁図、脳画像、血液マーカーなど）、予防法開発研究（食品関連因子、運動・認知リハなど）を行っている。60歳以上の地域住民を対象とする脳健診では、地区別集団健診方式と戸別訪問調査方式を併用した悉皆調査を行い（90%以上の調査率）、認知症・MCIの有病率を明らかにした（65歳以上における認知症有病率13.3%・MCI有病率15.5%）。調査の経過で、集団健診に参加せず戸別訪問調査を必要とした住民に認知症やMCIが多いこと、すなわち調査方法や調査率に関連してバイアスが生じることが明らかとなった。ライフスタイルに関連する認知症の危険因子・防御因子の研究では、認知機能健常者の緑茶摂取習慣が将来の認知症・MCIの発症リスクの減少と関連することを見出した。疫学的観察研究の成果に基づき緑茶や赤ワインなどの食品に含まれる天然フェノール化合物（ポリフェノール類）に注目し、アルツハイマー病（AD）の試験管内及び動物モデルで効果及び作用機序を確認した上で、健常者及びADを対象とした臨床試験、地域在住非認知症高齢者を対象とした予防介入試験へと進んでいる。さらに、平成28年度から開始される大規模認知症コホート研究（AMED）において、当地域を含む全国8地域における高齢者1万人コホートの前向き縦断研究を実施し、全国規模で認知症の危険因子・防御因子等を検討する。

《略歴》

1980年東京医科歯科大学医学部卒業。同大学附属病院、都立広尾病院、リハビリテーションセンター鹿教湯病院、東京医科歯科大学病理学教室等で研修、1984年 同 大学院修了（医学博士）、1985年沿風会病院内科、1988年カリフォルニア大学サンディエゴ校フェロー、1990年東京医科歯科大学附属病院神経内科助手、1998年 同 講師、1999年東京医科歯科大学大学院助教授（神経内科）、2000年金沢大学医学部神経内科教授、2001年-（大学院重点化に伴い）金沢大学大学院医学系研究科 脳医科学専攻 脳病態医学講座 脳老化・神経病態学（神経内科学）教授、2004-2009年脳医科学専攻長併任、2008年-現職（大学組織改編による）、2014年-金沢大学附属病院副病院長併任。厚生労働省・アミロイドーシス調査研究班（2005～2011年班長）、同 プリオン病及び遅発性ウイルス感染症調査研究班（2011年～班長）、AMED・プリオン病及び遅発性ウイルス感染症分子病態解明・治療法開発研究班（2014年～ 班長）ほか。

シンポジウム S-09: 本邦の認知症大規模コホート研究: 何をを目指す?

5月19日 (木) 15:15~16:55 第3会場(神戸国際展示場1号館2F 展示室B)



S-09-2

愛媛県中山町における認知症コホート研究

愛媛大学大学院医学系研究科精神神経科学

○森 崇明



愛媛県中山町(現伊予市中山町)は、松山市から南へ自家用車で1時間ほどの距離にある山間部に位置し、農業を主産業とする地域である。平成9年には総人口約5000人、高齢者人口約1500人(高齢化率:28.5%)であったが、平成24年には人口約3500人、高齢者人口約1500人(高齢化率:43.5%)と、急速に高齢化がすすんでいる。我々の講座では、平成9年に愛媛県中山町にて、認知症の有病率に関する第1回目の悉皆調査を行い、その後も平成11年に第2回、平成16年に第3回、平成24年に第4回と継続して調査を行ってきた。一次調査では65歳以上の全住民を対象にMini-Mental State Examination, Short-memory Questionnaire, Instrumental Activities of Daily Living, Physical Self-Maintenance Scale, などをを行い、認知症が疑われるものについては二次調査で専門医の問診と診察, Neuropsychiatric Inventory, Clinical Dementia Ratingなどでの評価、三次調査ではCTやMRIなどの画像検査とビタミンB12などの血液検査を施行する、という内容で調査した。認知症の診断基準にはDSM-III-Rを、アルツハイマー病の診断基準にはNINCDS-ADRDAを、血管性認知症の診断基準にはDSM-IVを、レビー小体型認知症の診断基準には国際ワークショップ診断基準を(平成16年第3回より)もちいた。参加率は70-85%で推移し、認知症の有病率は各回で、4.2%, 8.7%, 6.0%, 6.9%という結果であった。これらの調査で、他にもMCIから認知症へのコンバート率や、家族の介護負担などについて報告し、国内外から高い評価を得ている。調査を実際に行うにあたっては、評価尺度や収集すべき情報などの医学的問題はもちろんのこと、それ以外の様々な諸問題も解決しなければならなかった。当講座は、平成28年度から九州大学を中心とした大規模認知症コホート研究に研究協力する予定である。ついては、過去の調査・研究を紹介しながら、今後の課題について考察する。

尚、過去の調査については倫理委員会で承認を受け、個人情報の取り扱いについては十分に注意して行った。

《略歴》

平成12年 愛媛大学医学部卒業、愛媛大学附属病院精神科神経科 医員に採用
平成18年 愛媛大学大学院医学系研究科博士課程修了、医学博士の授与
平成18年 愛媛大学大学院医学系研究科脳とこころの医学分野 助手
平成19年 愛媛県立今治病院精神科副医長
平成20年 財団新居浜病院常勤医師
平成20年 愛媛大学医学部附属病院精神科神経科 助教に採用
平成23年 独立行政法人放射線医学総合研究所に客員共同研究者として赴任、研究に従事
平成24年 愛媛大学医学部附属病院精神科 講師
所属学会 日本老年精神医学会会員(専門医、指導医)、日本認知症学会会員(専門医、指導医)、日本神経心理学学会会員(評議員)、日本高次脳機能学会会員、日本精神神経医学会会員
その他 第24回愛媛医学会賞受賞

S-09-3

AD発症リスクの解明を目指した臼杵市研究



大分大学病院 神経内科学講座

○木村 成志

アルツハイマー病(Alzheimer's disease: AD)の疾患修飾薬開発は進められているものの未だ実用化には至っていない現在、予防法および根本的治療法の開発には、コホート研究による地域住民を対象とした認知症の実態把握や認知症の危険因子・防御因子の発掘からのアプローチが重要である。これまでの疫学研究からADの発症における高血圧・糖尿病・脂質異常症などの生活習慣病の関与が明らかとなってきたが、活動量、睡眠、発話量などの生活習慣の影響は確立されていない。このような背景から我々は、大分県、臼杵市、東芝ヘルスケア社と連携し、AD発症病態、特にAβの脳内沈着と身体情報・生活習慣との因果関係を解明するための産学官共同研究を開始した。モデル地域とした臼杵市は、人口40,834人、高齢化率36.16%(2015年3月現在)であり、認知症高齢者は、2020年には1500人を超えることが予想されている。このため、2010年より行政・市医師会・大分大学医学部が連携し、認知症の啓発、予防、早期診断・早期治療等の認知症対策を継続してきた地域であり、現在臼杵市内の医療機関を結ぶ情報ネットワークも構築されている。本研究では、1,000人の地域住民を対象としてリストバンド型生体センサによる活動量・睡眠時間・発話量・摂食状況などの「生活データ」、200名の軽度認知障害症例では神経心理検査、頭MRI検査・FDG-PET検査・PIB-PET検査等の先端画像検査、血液バイオマーカー等のビッグデータの蓄積および解析を経年的に行い、科学的根拠のあるAD発症リスクを探索する。近年、ADの診断における脳脊髄液Aβ・リン酸化タウ、アミロイドPET等の有用性が報告され、NIA-AAおよびIWGによりバイオマーカーを考慮したADの診断基準が提唱された。従って、バイオマーカーを組み入れることで精度の高い疫学研究を実現することが可能となり、ADの病態解明、科学的根拠のある予防法の確立、根本的治療薬開発に向けたレジストリ整備も推進する。本発表では、臼杵市における多職種連携、認知症対策、コホート研究に関して報告する。

《略歴》

職歴
1996年 大分医科大学卒業
1996年 大分医科大学医学部第三内科入局
2000年 鳥取大学医学部脳神経病理部門研究生
2006年 大分大学医学部第三内科助手
2007年 博士(医学)(大分医科大学)
2007年 大分大学医学部第三内科講師
2014年 大分大学医学部神経内科診療准教授
2015年 大分大学医学部神経内科准教授
現在に至る

【専門医】

2000年 日本内科学会認定内科医
2001年 日本神経学会専門医
2007年 日本内科学会指導医
2011年 日本神経学会指導医
2014年 日本認知症学会専門医・指導医
2015年 総合内科専門医

【受賞等】

2008年 日本神経病理学会賞
2008年 大分大学学長賞
2014年 日本認知症予防学会浦上賞

【研究テーマ】

神経機能画像を用いた認知症および神経変性疾患の病態基盤に関する研究

シンポジウム S-09：本邦の認知症大規模コホート研究：何を指す？

5月19日（木） 15：15～16：55 第3会場（神戸国際展示場1号館2F 展示室B）



S-09-4

地域住民における認知症の疫学研究：久山町研究



九州大学大学院医学研究院附属総合コホートセンター

○二宮利治

【目的】わが国は、超高齢社会を迎えて認知症患者の急増が大きな医療・社会問題となっている。認知症患者の増加に歯止めをかけることは、わが国の医療行政における焦眉の課題である。認知症の予防対策を確立するためには、疫学研究によって認知症の実態を把握し、その危険因子を明らかにすることが不可欠である。本講演では、福岡県久山町で長年にわたり継続中の疫学調査（久山町研究）の成績をもとに、わが国の地域住民における認知症の有病率の時代的推移を明らかにし、認知症発症の危険因子について検討する。

【方法】久山町では1985年、1992年、1998年、2005年、2012年に65歳以上の全住民を対象とした認知症の有病率調査を行った。各調査の受診率はそれぞれ95%（受診者887人）、97%（1189人）、99%（1437人）、92%（1566人）、94%（1904人）であった。さらに、1988年に久山町の循環器健診を受診した認知症のない高齢者約1000人を15-17年間前向きに追跡した調査の成績を用いて、危険因子と認知症発症の関係を検討した。

【成績】認知症有病率の時代的推移を検討した結果、65歳以上の地域高齢者における認知症の有病率は、1985年から2012年にかけて6.7%から17.9%と有意に増加した。これらの関係は性・年齢調整後も認められた。病型別にみると、アルツハイマー病の有病率の増加が顕著であった。これらのデータをもとにわが国における将来の認知症患者数を算出したところ、認知症患者数は2025年に約700万人、2050年に約1000万人に達すると推計され、今後も認知症患者数が増加することが示唆された。さらに、認知症発症の危険因子の探索をおこなった。その結果、中年期高血圧、糖尿病、喫煙は認知症発症の有意な危険因子であった。一方、豆腐、野菜、牛乳を中心とした食習慣や定期的な運動習慣を有する者は認知症発症のリスクが有意に低かった。

【結論】わが国の地域住民において、認知症の有病率は時代とともに急増していた。将来の認知症の発症を予防するためには、早期より高血圧や糖尿病、喫煙などの危険因子を管理するとともに、食生活や運動習慣を是正することが重要である。

《略歴》

平成5年(1993)3月 九州大学医学部卒業
 平成5年(1993)6月 九州大学医学部第二内科に入局(研修医)
 平成7年(1995)6月 第二内科・腎臓研究室に入研
 平成12年(2000)3月 九州大学医学博士取得(免疫学)
 平成15年(2003)4月 久山町研究に入研(学術研究員)
 平成18年(2006)10月 シドニー大学ジョージ国際保健研究所(海外学術研究員)
 平成23年(2011)4月 九州大学病院 腎・高血圧・脳血管内科(助教)
 平成25年(2013)8月 シドニー大学ジョージ国際保健研究所(上席研究員)
 平成26年(2014)5月 九州大学大学院医学研究院附属総合コホートセンター(教授)
 現在に至る

シンポジウム S-10: 神経内科の subspecialty として押さえておきたい睡眠関連疾患

5月19日 (木) 15:15~16:55 第8会場(ポートピアホテル本館B1F 偕楽2)



座長:

立花直子(関西電力医学研究所睡眠医学研究部)

小栗卓也(公立陶生病院 神経内科)

〈ねらい〉

睡眠は人生の3分の1を占め、脳機能、生体機能に対して大きな役割を担っているが、日本では長年精神医学の研究対象として扱われてきた。米国においては1990年代以降、睡眠医学 (Sleep Medicine) が臨床分野としての identity を形成し、neurologist の second specialty として選択される対象になりつつあるが、日本ではその重要性が認識されていない。睡眠関連疾患国際分類 (International Classification of Sleep Disorders, ICSD) に収載された睡眠関連疾患は100近くにも上り、これらすべてを神経内科の診察対象とするのは現実的ではないにせよ、脳からのアプローチが重要な疾患についての啓発活動が急務である。当シンポジウムでは、神経内科医として把握しておくべき3つの疾患や病態について述べ、まとめとしてそれらの疾患の診察の構造化に役立つ sleep-wake log の利用方法について紹介する

共催: 日本臨床睡眠医学会

S-10-1

脳卒中と睡眠関連呼吸障害



¹獨協医科大学病院 神経内科・看護学部看護医学、²獨協医科大学越谷病院 神経内科

○宮本雅之¹、宮本智之²

睡眠関連呼吸障害のなかで、いびきや昼間の眠気を主訴とする閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) は脳卒中発症の危険因子のひとつとして注目されている。これを示すものとして、海外での Sleep Heart Health Study や Wisconsin Sleep Cohort Study のような大規模疫学調査や Yaggi らや Munoz らの報告などがある。

OSAS では、睡眠中の舌根沈下に伴う繰り返す呼吸イベントにより、間歇的低酸素血症と頻回の覚醒反応に伴う睡眠の分断化が生じ、脳卒中の発症要因である動脈硬化を惹起する生体反応 (全身炎症反応、酸化ストレス)、インスリン抵抗、血小板活性や血液凝固系の亢進、交感神経活動の亢進による高血圧や心房細動などの不整脈の発症にも関わる。

我々は、神経所見に異常なく脳卒中の既往がない OSAS 患者を対象に頭部 MRI を施行し、無呼吸低呼吸指数 (AHI) が 15/h 以上の患者では、それ未満の患者に比べて、無症候性虚血性脳血管病変 (ラクナ梗塞、白質病変) の有病率が高いことを示した。OSAS の中等症から重症例では、有症候性脳血管障害を発症する準備状態にある症例が存在することを示したものであり、OSAS における脳卒中の一次予防の観点から重要な結果と考えられた。

また、脳卒中患者において OSAS の合併頻度は高く、脳卒中の二次予防の観点から CPAP 療法などによる治療介入は重要である。虚血性脳卒中の患者で 5 年間の前向き研究で、AHI 20/h 以上の患者で CPAP 治療例では、同程度の重症度の未治療例に比べて死亡リスクを低下させることを Martinez-Garcia らにより報告されたが、脳卒中患者で OSAS 併存例における OSAS に対する治療介入による再発予防効果を示すエビデンスレベルの高い報告は少ない。しかし、実際の臨床現場では、脳卒中で重症 OSAS の併存例で長期にわたる CPAP 療法の継続例において、脳卒中の再発が長期間なく、OSAS に対する治療介入により脳卒中の再発抑制効果を実感している例があり、今後、エビデンスの集積が必要と思われる。

OSAS における脳卒中発症の一次予防と脳卒中患者で OSAS 併存例における二次予防の観点から、神経内科領域においても積極的に OSAS 診療に関わる必要があると思われる。

《略歴》

1988年: 獨協医科大学医学部医学科卒業
1994年: 獨協医科大学大学院・内科学 (神経) 修了, 博士号 (医学) を取得
2006年: 獨協医科大学内科学 (神経)・助教授 (2007年4月~准教授)
2006年7~8月: 日本睡眠学会海外研修員として米国アイオワ大学神経学電気生理学部門睡眠障害センターへ派遣
2014年10月~ 獨協医科大学看護学部看護医科学領域・教授, 同 大学病院睡眠医療センター (兼務), 同 大学医学部内科学 (神経) (兼務)
2015年4月~ 獨協医科大学看護学部看護医科学 (病態治療) 領域・教授, 同 大学大学院看護学研究科・教授, 同 大学病院睡眠医療センター (兼務), 同 大学医学部内科学 (神経) (兼務)

【主な所属学会】

日本神経学会 (神経内科専門医, 指導医, 代議員)
日本内科学会 (総合内科専門医, 認定内科医)
日本睡眠学会 (睡眠医療認定医, 評議員)
日本脳卒中学会 (脳卒中専門医)
日本臨床神経生理学会 (脳波専門医)
日本頭痛学会 (頭痛専門医)
日本自律神経学会 (評議員)
日本時間生物学会 (評議員)
日本てんかん学会 (評議員)
American Academy of Sleep Medicine (AASM) (会員)
World Association of Sleep Medicine (WASM) (会員)

シンポジウム S-10: 神経内科の subspecialty として押さえておきたい睡眠関連疾患

5月19日 (木) 15:15~16:55 第8会場(ポートピアホテル本館B1F 偕楽2)



S-10-2

レム睡眠行動異常症 (REM sleep behavior disorder)

公立陶生病院 神経内科

○小栗卓也



レム睡眠行動異常症 (REM sleep behavior disorder, RBD) は、レム睡眠中の夢内容に一致した荒々しい行動を特徴とする睡眠関連疾患である。夢内容は情動変化をとともなう性質であることが多く、それに応じて行動内容も寝言や叫び声から、布団を手足で跳ねのけたり、立ち上がって徘徊する等まで様々である。診断には詳細な問診でこれらを確認するとともに、睡眠ポリグラフ検査 (PSG) で「筋活動低下を伴わないレム睡眠 (REM sleep without atonia, RWA)」を証明することが必須である。薬物治療はクロナゼパムが第一選択である。RBDはレム睡眠中にみられるパラソムニア (睡眠時随伴症) のひとつであるが、鑑別すべき病態としてノンレム睡眠からの覚醒時にみられるパラソムニア、てんかん発作、睡眠呼吸障害などがある。問診聴取やPSG実施時には、これらを念頭において進めていく。最近では、PSGの表面筋電図の配置や解析法を工夫して診断精度を高める試みがなされている。なお激しい異常行動を呈しうる患者のPSG実施時は、怪我をしないよう入念な準備が望まれる。RBDの治療では、単純に薬物で夜間異常行動をコントロールするのみに留まらない。症例によってはベッドパートナーが怪我を負っていたり、家族から「人格が変わってしまった」と思い込まれている場合もある。よって夜間異常行動のために患者・家族らが被る心理的不利益にも目を向けて対応していく必要がある。本講演では、神経内科医が抑えておきたいRBDの診療方法について最近の知見を交え概説する。さらに睡眠医学がいかにプライマリケアから脳生理を見通せる学問領域であるかを知っていただく機会としたい。

《略歴》

2000年 名古屋市立大学医学部卒
2000-05年 公立陶生病院研修医・神経内科医員
2005-06年 名古屋市立大学神経内科医員
2006-08年 京都大学脳機能総合研究センター研究員／関西電力病院睡眠関連疾患センターにて研修
2009-14年 名古屋市立大学神経内科臨床研究医・特任助教
2014年- 公立陶生病院神経内科部長
認定:
- 日本神経学会専門医・指導医
- WASM (World Association of Sleep Medicine) 睡眠専門医
- RPSGT (Registered Polysomnographic Technologist; 米国睡眠技士協会認定技士)
- RST (Registered Sleep Technologist; 米国睡眠医学認定委員会認定技士)

S-10-3

ナルコレプシーとその類縁疾患

大阪回生病院 睡眠医療センター

○大倉睦美



ナルコレプシーは、昼間の眠気を主症状とする過眠症の一つである。過眠症としては睡眠関連疾患国際分類より、ナルコレプシー (type1 type2) 以外に特発性過眠症 Kleine-Levin Syndrome 睡眠不足症候群などがあるが、その病態の差異や診断方法がどのように行われているかということを経験する神経内科医は少ない。

閉塞性睡眠時無呼吸が一般にも知られる病気となり、以前より「睡眠」を取り扱う施設が多くなったが、眠気=無呼吸という認識が広まったために眠気を主訴とすると、「無呼吸」を扱っている診療科に回されることが多く、とりえず無呼吸の検査を行い、正常範囲や軽症であればそのまま確定診断をされずに終わってしまう症例がまれに存在する。本来は眠気の鑑別を行い、総合的に眠気-睡眠を取り扱うことが望ましい。

ナルコレプシーはtype1においてはhypocretin-1の低下の関与が2000年に判明し、そ

の病態生理の解明も徐々になされてきている神経疾患である。しかし神経学的所見をとり、解剖学的に異常な局所を推定し、臨床経過も踏まえ病因を考え、診断にいたるための検査を考えていくという通常の方法では診断に結びつきにくい。さらには睡眠の検査をすぐに行えないということが、過眠症を神経内科で診断治療を行うことが少ない要因となっている。実際の過眠症の診療では詳細な問診が重要であり、典型的なnarcolepsy type1であればある程度診断は問診をもって可能である。主症状はあくまで眠気であり、意識障害ではないこと、もう一つの特徴的な症状である情動脱力発作 (cataplexy) は情動の変化を契機をした脱力で、意識減損は通常伴わないこと等問診する上で必ず押さえておくべきポイントがある。さらには睡眠不足の関与は病名にかかわらず多くの症例であり、睡眠習慣の聴取が必須であり、複合因子として眠気をとらえる視点を要する。

本講演では、実際の過眠症鑑別の診療方法、検査について紹介するとともに、現時点で判明している病態生理、今後何故神経内科医が扱うべき疾患であるのかその魅力も知っていただけたらと考えている。

《略歴》

平成3年神戸大学医学部医学科卒業
兵庫県立尼崎病院内科・神経内科にて研修 専攻医
兵庫県立高齢者脳機能研究センター附属病院神経内科にて認知症診療・神経心理学を学ぶ
神戸大学大学院医学研究科神経情報学講座にてセロトニントランスポーターの研究
米国スタンフォード大学医学部精神行動科学科 ナルコレプシーセンターにてポストドクトラルフェローとして主にナルコレプシー犬とともにナルコレプシーにおけるdopaminergic systemの役割について研究 Stanford大学のsleep centerとの合同カンファレンスで睡眠医療の存在を知る
神戸市立中央市民病院神経内科を経て
大阪府立健康科学センターにて睡眠医療のてほどきを受け
平成14年より大阪回生病院睡眠医療センターにて睡眠医療に従事

シンポジウム S-10: 神経内科の subspecialty として押さえておきたい睡眠関連疾患

5月19日 (木) 15:15~16:55 第8会場(ポートピアホテル本館B1F 偕楽2)



S-10-4

神経内科における睡眠問題への対応—睡眠医学のシステムアプローチ



¹関西電力医学研究所睡眠医学研究部, ²関西電力病院睡眠関連疾患センター

○立花直子^{1,2}

日本では睡眠は神経内科において市民権を得ておらず、睡眠時無呼吸症候群 (sleep apnea syndrome, SAS) の有病率が群を抜いて高いため、「睡眠」を前面に出して対応している施設の大多数は呼吸器科や耳鼻咽喉科を主体としたSASクリニックもしくはラボである。したがって、専門外来を開設していない限り、睡眠に関係する主訴(眠れない、朝起きられない、起きておくべき時間に眠くて困っている、睡眠中に変な行動がある、いびきや無呼吸がある)のみを理由として患者が一般神経内科外来を受診することは少ない。たとえそういった患者が神経内科を受診したとしても睡眠検査のゴールドスタンダードである常時監視睡眠ポリグラフ検査 (polysomnography, PSG) を実施できる施設はほとんどないため、近隣の睡眠ラボやセンターに紹介してしまうことで完結させているものと思われる。

さらに神経内科医にとって睡眠に取り組みにくい理由は、手軽に検査ができないことに加え、睡眠問題を扱う場合、症状や徴候から局在診断をするという古典的神経学の手法が役に立たないところにある。しかし、一方では睡眠は慢性もしくは緩徐進行性の種々の神経疾患のQOLを左右する大きな要素であり、神経内科の日常臨床の中で無視できない部分である。

睡眠問題について可能な限り原因に即した対応ができることが理想であるが、睡眠のメカニズムはまだ十分に解明されておらず、原因の鑑別診断をしていくという通常の医学的方法論は現場ではあまり役に立たない。一般的にも不眠や過度の眠気の原因は多因子であり、そのすべてに目を配りながら対応できることが理想であるが、その方法論は十分には確立していない。したがって、当講演では睡眠と覚醒とをシステムとして把握するやり方を紹介し、各々の患者についてこのシステムの中のどの要素が侵されているかを推測しながら介入可能なものに関与し、その経過を見ながら軌道修正するやり方を提案したい。

《略歴》

大阪生まれの大阪育ち。1983年大阪大学医学部卒業。当初、大阪大学医学部付属病院神経精神科医員(研修医)、大阪府立公衆衛生研究所精神衛生部、大阪府立成人病センター脳神経科レジデントなどに勤務する傍ら、夜は大阪大学精神医学教室の睡眠脳波研究室にて睡眠研究に従事していた。1989年に渡英、1990年ロンドン大学修士課程(神経科学専攻)修了。ロンドン大学付属神経学研究所客員研究員を経たあと帰国し、1992年に京都大学大学院医学研究科博士課程(脳統御学専攻)入学、1996年に同終了。1995年7-9月および1996年7-9月スタンフォード大学睡眠障害センターリサーチ・フェローとして睡眠医学の臨床トレーニングを受けたことから、睡眠医学に魅力を感じ、以来、日本における睡眠医学の確立に力を注いできた。2004年にNPO法人大阪スリープヘルスネットワークを設立。2006年より関西電力病院睡眠関連疾患センター長。2014年より一般社団法人日本臨床睡眠医学会理事。2015年より現職を兼務。現在、日本の神経内科領域で実現可能な睡眠診療システムを模索する一方、睡眠技士(sleep technologist)や睡眠医学を志す若手医師の教育・研修に取り組んでいる。

シンポジウム S-11 : 脳卒中におけるemerging concepts

5月20日 (金) 8:00~10:00 第2会場(神戸国際展示場1号館2F 展示室A)



座長:

西山和利(北里大学医学部 神経内科学)

辻野 彰(長崎大学病院 脳神経内科)

S-11-1

TIAに関するパラダイムシフト



国立循環器病研究センター

○峰松一夫

〈ねらい〉

画像診断技術や機材の発達によって、従来は描出が不可能であった微小病巣あるいは軽度の病変も捕捉されるようになってきた。血管自体の病的変化も非侵襲的、かつ高精度に検査することが可能となっている。このような診断技術の向上や疫学的知見に基づいて、脳卒中や一過性脳虚血発作の病態の理解が進歩し、新しい疾患概念が矢継ぎ早に提唱されてきている。神経障害の程度は脳循環障害の発生機序、重症度や持続時間によって規定されており、病態の迅速な把握によってより良い急性期治療や再発予防が可能となる。一方、脳血管内治療の発展によって脳梗塞の急性期治療には大きなパラダイムシフトが予測されている。本シンポジウムでは脳卒中の病態と治療を最適化するために、脳卒中の新しい概念について議論し望ましい治療体制の構築を目指す。

脳卒中の"前触れ発作"とされる一過性脳虚血発作(transient ischemic attack, TIA)は、従来は「脳虚血による局所神経症状が出現するが24時間以内に完全に消失するもの」と定義されてきた。最近、MRI拡散強調画像(DWI)の普及、TIA登録研究等により、TIAの診断基準の再検討が行われ、その診断精度や新たなリスク判定法の開発、発症早期の診断・治療体制の再構築等が強調されるようになった。特に、1)診断基準における症状持続時間と画像診断所見の取り扱い、2)ABCD²スコア、DWI所見、血管病変による脳梗塞(脳卒中、他の循環器疾患)発症リスク評価、3)TIAクリニックなどの迅速診療体制の構築などが話題となっている。

欧州、北米とわが国をはじめとするアジア諸国とは、疾病構造や医療システムが大きく異なるため、欧米の研究成果をそのままわが国やアジア諸国に適用することは問題である。一方で、TIAに関連する国内からのまとまった臨床研究は非常に少なかった。

こうした情勢を背景に、我々はTIA研究班を組織し、各種レベルでの診療実態アンケート調査、研究班所属施設での後ろ向き症例登録調査を行った。さらに、全国57施設の協力を得て、前向き登録追跡調査、PROMISE TIAを実施し、データ収集・固定・解析が終了したところである。解析対象1,365例、DWI実施率97%、血管病変評価実施率96%、1年間追跡率91.2%を誇る本研究では、発症メカニズムとして細動脈病変や頭蓋内脳動脈病変の関与が高く、1年間の脳梗塞発症率約8%(90日以内6%)であった。ABCD²スコアは脳梗塞発症リスクと有意に関連したが、DWI病変や頭蓋内動脈病変の有無は脳梗塞リスクに関連しなかった(論文投稿中)。

本シンポジウムでは、上記PROMISE TIAを核とするTIA研究班(峰松班)の研究成果を中心に、最近報告されたTIAregistry.orgやKorean TIA Registryの結果をも交えて、TIA診療のパラダイムシフトを論ずる。

〈略歴〉

国立研究開発法人国立循環器病研究センター／副院長

略歴: 1977年九州大学医学部卒業。'79年国立循環器病センター内科レジデント、'82年内科脳血管部門医師、'89年同センター研究所室長。'90~'92年米国Massachusetts大学留学。'95年脳血管内科部長。2010年副院長、現在に至る。所属学会: 世界脳卒中機構(理事)、アジア太平洋脳卒中機構(理事)、日本脳卒中学会(理事)、日本脳卒中協会(常務理事)、日本神経学会(理事)、日本脳神経超音波学会(理事長)、日本脳循環代謝学会(理事)、他

編集委員: 脳と循環(編集主幹)、Stroke, Int J Stroke, Cerebrovasc Dis, J Stroke Cerebrovasc Dis, Eur J Neurol
書籍: 新版脳梗塞rt-PA静注療法実践ガイド(診断と治療社 2013)、脳卒中レジデントマニュアル(中外医学社 2010, 2013)、TIA急性期医療の実践(診断と治療社 2013)、他
研究班: ①早期・探索的臨床試験拠点整備事業(H23-28、循環器医療機器分野)総括研究代表者、②AMED研究費「脳卒中を含む循環器病の診療情報収集のためのシステムの開発に関する研究(H27-28)」主任研究者、他

受賞歴: 2010年度公益信託美原脳血管障害研究振興基金「美原賞」

シンポジウム S-11 : 脳卒中におけるemerging concepts

5月20日 (金) 8:00~10:00 第2会場(神戸国際展示場1号館2F 展示室A)



S-11-2

ATISとACVS

北里大学医学部 神経内科学

○西山和利



このシンポジウムの目的は脳卒中中のemerging conceptに焦点をあてることである。私に与えられたテーマはATIS (atherothrombosis: アテローム血栓症) とACVS (acute cerebrovascular syndrome: 急性脳血管症候群) についての概説である。

虚血性脳卒中中の主要病態の一つに動脈硬化がある。動脈硬化やプラーク破綻で生じた血栓が、脳や心臓、下肢などの動脈を閉塞し虚血を生じる病態を総称してATISと呼ぶようになった。ATISが冠動脈に起これば心筋梗塞や狭心症、脳に起これば脳梗塞や一過性脳虚血発作 (TIA)、四肢で起これば末梢動脈閉塞症となる。これまでは閉塞部位ごとに各専門科で個別に治療される傾向にあったが、基礎となる病態は同一の動脈硬化性疾患である。虚血による障害が生じた臓器が異なるだけで、その病態の過程や原因、治療は共通しており、これらの病態をATISとして包括的にとらえ、専門科の垣根を越えて治療すべきであろう。

ACVSは昨今注目されているもう一つの疾患概念であり、急性期のTIAと虚血性脳卒中を包括する臨床概念である。TIAは局所の脳、脊髄、網膜の虚血により生じる一過性の神経学的機能障害で、脳梗塞を伴っていないもの、と定義されてきた。一方で、TIAの定義で症状の持続時間については、当初の「24時間以内」から徐々に短縮された歴史があり、ついには「時間を区切らない」という変遷をたどってきている。脳梗塞を伴わないという定義からTIAの適切な診断には、MRIなど画像検査の精度が大きな影響を与えるという臨床上の課題がある。昨今ではTIA発症直後の再発や脳梗塞への進展のリスクの高さが示されており、TIAを生じたら直ちに適切な評価と治療を開始できる医療体制の構築が重要である。救急疾患としてTIAと虚血性脳卒中は同一のスペクトラム上にあり、両者を症状の持続時間のみにて区別することは無意味である。循環器領域では不安定狭心症と急性心筋梗塞を区別せずに一つの救急疾患として捉える急性冠症候群 (ACS) の概念が広がっている。ACVSはACSと同様にTIAと虚血性脳卒中とを同一のスペクトラム上で捉えた概念である。

ATISもACVSも、病態の理解を重視し、治療を優先することに重きをおく姿勢から提唱されはじめた新しい概念であり、これらについて解説する。

《略歴》

昭和56年 兵庫県・灘高等学校 卒業
昭和62年 東京大学医学部医学科 卒業
平成1年 東京大学神経内科学教室 (萬年徹教授主宰) へ入局
平成1年 日赤医療センター神経内科 医員
平成2年 国立療養所東京病院神経内科 厚生技官
平成3年 日赤医療センター神経内科 医員
平成3年 東京大学神経内科 医員
平成4年~平成8年 東京大学大学院医学系研究科 (指導教官: 金澤一郎教授)
平成8年~平成14年 海外留学 (University of British Columbia (カナダ), Harvard Medical School (米国), Cleveland Clinic Foundation (米国))
平成15年 東京大学神経内科学教室 (辻省次教授主宰) へ帰国
平成15年 杏林大学神経内科学教室 (作田学教授主宰) 助手
平成17年 杏林大学神経内科学教室 (作田学教授主宰) 講師
平成18年 杏林大学医学部付属病院脳卒中センター 副病棟医長を兼務
平成20年 同センター 外来医長を兼務
平成22年 杏林大学神経内科学教室 (千葉厚郎教授主宰) 准教授
平成24年 北里大学医学部神経内科学講座 主任教授
平成25年 北里大学病院脳血管センター (平成26年より脳卒中センターと改称) センター長を兼務
平成27年 北里大学東病院 副院長を兼務

S-11-3

Cryptogenic strokeとESUS: 概念の変遷

川崎医科大学病院 脳卒中医学

○八木田佳樹



脳梗塞のうち原因が特定できないものは全体の20-30%程度あると考えられ、cryptogenic stroke (潜因性脳卒中) という名称が用いられてきた (Mohr JP, NEJM1988)。これらのうち多くは塞栓源不明の脳塞栓症であるという観点から、新たにEmbolic Stroke of Undetermined Sources (ESUS) という概念が提唱されている (Hurt RG et al. Lancet Neurol 2014)。この中には大動脈病変や通常は塞栓源と考えない中等度以下の狭窄性血管病変を塞栓源とするもの、卵円孔開存を介する奇異性脳塞栓症、塞栓源として低リスクの心病変を介して一過性心房細動などが混在しているものと考えられる。「塞栓源不明」の診断は施設や状況により異なると考えられるため、ESUS International Working GroupではESUSの診断基準として、脳梗塞のうち1) CT/MRI画像上ラクナ梗塞ではない、2) 梗塞領域に灌流する頭蓋内外の動脈に50%以上の狭窄がない、3) 主な塞栓源リスクとなる心疾患がない、4) 動脈炎や動脈解離、片頭痛、血管攣縮、薬物など特定の原因がないものと定めている。脳梗塞再発予防のための抗血栓療法は動脈原生と心原性で治療方針が異なるため、塞栓源が特定できない場合、どのようなマネージメントが最適であるかという臨床上の問題が生じる。これまでの臨床研究の結果から、現時点では塞栓源が同定されない場合、過度の出血性合併症リスクを避けるため抗血小板療法が選択されることが多いと思われる。しかしこれらの研究の多くは抗凝固療法としてワルファリンを用いたものであり、non-vitamin K antagonist oral anticoagulant (NOAC) ではリスクより有益性が勝るのではないかという期待もある。現在ESUSに対してNOACとアスピリンの有効性と安全性を検討する2つの国際共同臨床研究が進行中である。ESUSの中で一過性心房細動と深部静脈血栓を塞栓源とするものは少なからず存在していると考えられるが、NOACはこれらの疾患に対する有効性が示され、既に日常臨床で広く使用されていることから研究の結果が待たれるところである。もう一つの視点はESUS例で、抗血小板療法を用いても再発する症例にはどのような特徴があるか解析し、そのような症例で抗凝固療法を選択する、というものである。このような例を抽出することができれば抗血栓療法の方針決定に役立つものと考えられる。

《略歴》

平成4年3月 大阪大学医学部卒業
平成11年3月 大阪大学大学院医学系研究科 (内科学第一) 修了 医学博士
平成4年6月 大阪大学医学部附属病院 (第一内科) 研修医
平成5年5月 国立大阪南病院 研修医・レジデント
平成12年5月 米国マウントサイナイ医科大学 リサーチフェロー
平成15年4月 大阪大学医学部附属病院 (神経内科・脳卒中科) 医員
平成20年2月 大阪大学大学院医学系研究科 (神経内科学) 助教
平成20年4月 大阪大学大学院医学系研究科 (神経内科学) 医学部講師
平成26年9月 川崎医科大学脳卒中医学教室 教授 現在に至る
学会活動など
日本脳卒中学会 (専門医, 評議員), 日本神経学会 (専門医, 指導医, 代議員, 中国四国地方会世話人), 日本内科学会 (専門医, 指導医, 中国支部評議員), 日本脳循環代謝学会 (評議員), 日本神経治療学会 (評議員), 日本脳神経超音波学会, 日本心血管脳卒中学会, 日本高血圧学会, 日本神経科学会, 米国脳卒中学会, 国際脳循環代謝学会, 世界脳卒中学会, 社団法人日本脳卒中協会岡山県支部副支部長

シンポジウム S-11：脳卒中におけるemerging concepts

5月20日（金） 8：00～10：00 第2会場（神戸国際展示場1号館2F 展示室A）



S-11-4

Telestroke：より多くの脳卒中患者を救うための



伊勢赤十字病院 脳卒中センター脳血管内治療科

○柴田益成

未来の脳卒中患者が、現在のように、「居住する地域」あるいは「搬送される施設」によって予後が決定されてしまうようなことがあってはならない。近年の脳主幹動脈再開通療法の成熟等により、インターベンショニスト（＝病気に対して積極的に介入していく人間）には所属を超えた連携が求められている。TelemedicineはICTを駆使した医療情報共有システムのことであり、Telestrokeは脳卒中医療に特化したtelemedicineの総称である。Telestrokeは救急の現場で一分一秒を争う情報共有が求められる点が一般的なtelemedicineと異なり、Hub & Spoke方式の急性期病連携を発展させてきた欧米では、多数のtelestroke programが運用され「脳卒中診療の均てん化」に寄与している。一方、本邦では、近年、スマートフォンを利用した情報共有システムがコマーシャルベースで利用可能となったものの、行政や企業からの法的・経済的な支援が行き届かない現場ではまだまだ敷居が高く、telestrokeを活用した連携の試みは遅れていると言わざるを得ない。そのような中、高齢過疎を含む広域を担当する当施設では、2013年6月から近隣病院間で光ケーブル通信を用いたVPN回線を結び、共有フォルダを用いてDICOM画像を共有する独自の安価簡便なtelemedicineを構築し運用開始、順次県南3院との間に拡大していった。近隣病院ERと当院SCUを専用電話で結ぶ「ダイレクトコール」は、現在、県南4院、近隣開業医、地域救急隊に定着している。また、スマートデバイスのビデオコール機能を用い、当院SCU医が近隣病院ERの患者診察をICTを通じ間接的に行うことで、専門医不在病院からの「Drip,Ship」につなげている。我々がOISESAN NETと呼ぶこの独自のtelestroke systemは、現在開始2年半で、画像転送だけで約600件の運用実績があり、県内病院間の急性期連携強化、介入治療適応例の積極的救い上げに必須の存在となっている。本口演では、telestrokeの現状と課題、その可能性につき考察するとともに、我々のOISESAN NETを具体例にあげ、インターベンショニストが主導する連携の在り方につき提示する。

《略歴》

職業：インターベンショニスト

現職：伊勢赤十字病院 脳卒中センター副センター長 脳血管内治療科部長

職歴・学歴

1995年3月 京都大学医学部卒業
 1995年4月 京都大学医学部 神経内科入局
 1995年10月 京都桂病院 研修医
 1999年4月 長浜市民病院 神経内科
 2001年4月 京都大学医学部大学院 臨床神経学
 2005年4月 長浜市民病院 神経内科部長
 2007年4月 三重大学脳神経外科 臨床助手
 2008年4月 長浜市民病院 神経内科部長
 2010年4月 伊勢赤十字病院 神経内科部長
 2014年4月 伊勢赤十字病院 脳血管内治療科部長
 2014年5月 現職

シンポジウム S-12: 難病法制定後の極めて希少な神経難病の医療提供を考える

5月20日 (金) 8:00~10:00 第9会場(ポートピアホテル偕楽3本館B1F)



座長:

狭間敬憲(大阪府立急性期・総合医療センター 神経内科)

宮地隆史(国立病院機構柳井医療センター)

《ねらい》

○2015年1月1日に難病法が施行され難病医療の大きな変換点となった。指定難病が300疾病を超える中、多数の極めて希少な神経難病が対象となっている。

○「極めて希少な神経難病」は、一般の神経内科においては臨床経験を重ねるのが困難であるため、診断と治療を支援する「難病医療支援ネットワーク(ナショナル・センター)」が望まれること、また、病態の解明や治療法の開発には全国的な症例の集積体制(ナショナル・センター)が望まれる。

○「極めて希少な神経難病」患者の在宅療養を促進するためには、在宅医を中心とした医療・福祉関係者への支援体制の構築も望まれる。地域の在宅患者支援体制と専門病院神経内科との連携のあり方、これらをサポートする「難病医療支援ネットワーク(ナショナル・センター)」のあり方について、有効なシステムを構築するための議論が必要である。

共催: 日本難病医療ネットワーク学会

S-12-1

成人期にみつかる神経内科領域の先天性代謝異常症の診療



大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻

○酒井規夫

先天代謝異常症は非常に種類が多く、診断も疾患特異的なものが多い為、一般診療の中では診断に苦慮することが多い。また同じ疾患でも臨床症状も様々であり、小児期発症タイプは重症で異常に気づきやすいが、軽症な若年、成人期発症のものは更に診断が困難で時間がかかることも多い。

一方、先天性代謝異常症の治療法の進歩はめざましく、いくつもの疾患が早期に診断されれば有効な治療法により予後が大きく改善することが知られている。ただ、診断が遅れた場合にはその効果は限定的なものとなることが想定される為、可能な限り早期診断が重要となる。

成人期に診断される可能性の高い可能性として下記の3つのパターンが想定される。

1) 緩徐進行型: 実は軽度の臨床症状は幼児期、小児期、思春期からあったが、気づかれなかった。自覚症状、他覚症状とも軽症であり、進行も緩徐である場合。ムコ多糖症IS型、ニーマンピック病C型成人型、ポンペ病成人型、クラッペ病成人型など。

2) 非特異的な症状型: あるいは、症状はあったが、代謝疾患のようなはっきりした疾患が疑われない、一般的な症状であり、精査を受けることがなかった場合。ポンペ病の肝機能高値、ゴーシェ病I型の貧血、血小板減少、ファブリー病の四肢末端痛など。

3) 成人発症型: 本当の発症が成人期であり、それまではまったく症状がなかった場合。成人型シトルリン血症II型、副腎白質ジストロフィー成人型など。

このタイプごとに主な疾患について概観し、その診断の考え方、治療方針について概説することにより、神経内科領域における治療可能な先天性代謝異常症の診療意義について考えたい。

《略歴》

昭和57年3月 東京大学理学部天文学科卒業
昭和62年3月 大阪大学医学部医学科卒業
昭和62年7月 医員(研修医)(大阪大学医学部附属病院)(S62.12.20まで)
昭和62年12月 大阪警察病院(小児科)勤務
平成6年3月 大阪大学大学院医学系研究科博士課程修了
平成6年4月 大阪府立母子保健総合医療センター研究所勤務(流動研究員)
平成8年4月 ドイツGSF-哺乳類遺伝学研究所研究員
(Ciba-Geigy財団, Alexander von Humboldt財団奨学生)
平成11年2月 大阪大学医学部 助手(小児科学教室)
平成17年4月 大阪大学大学院医学系研究科 講師(小児科学講座)
平成21年10月 大阪大学大学院医学系研究科 准教授(小児科学講座)
平成22年4月 大阪大学医学部附属病院 病院教授
平成27年4月 大阪大学大学院医学系研究科 保健学専攻 教授
(生命育成看護科学講座成育小児科学教室)

シンポジウム S-12：難病法制定後の極めて希少な神経難病の医療提供を考える

5月20日（金） 8：00～10：00 第9会場（ポートピアホテル偕楽3本館B1F）



S-12-2

筋ジストロフィーの患者レジストリーと
臨床試験ネットワーク：Remudyと
MDCTN



¹国立精神・神経医療研究センター，²大阪大学
大学院医学系研究科 神経内科学，³国立病院機構 東埼玉病院
○木村 円¹，森まどか¹，高橋正紀²，三橋里美¹，
中村治雅¹，小牧宏文¹，西野一三¹，川井 充³，
武田伸一¹

国際協調に基づく遺伝性神経・筋疾患の臨床開発の推進を
目的に活動するTREAT-NMDと協調し，国立精神・神経医
療研究センターに神経・筋疾患患者情報登録Remudyが設置
され，現在，ジストロフィノパチー，GNEミオパチー，筋強
直性ジストロフィー（事務局：大阪大学神経内科）のレジス
トリーを運用している。また他の希少な遺伝性筋疾患レジ
ストリーも準備中である。臨床試験の計画及び実施の際に
必要となる対象者の地域分布等の疫学情報，自然歴情報の解
析，また効率的な試験参加者のリクルートに関する登録者へ
の正確な情報提供を実施している。実際のリクルートのた
めには筋ジストロフィー臨床試験ネットワーク MDCTNの
整備がきわめて重要であり，国内での治験・臨床試験の実施
に大きく貢献している。今後，新薬の申請の際に対照群とし
て活用することができる自然歴データや，承認後の安全性評
価のための市販後調査に資するデータベース構築が課題で
あり，国内でもクリニカルイノベーション・ネットワーク構
想の一環として検討がはじまった。我々の取り組みは，我が
国における希少難病の臨床研究基盤整備のモデルを提示し
ており，治験・臨床試験が検討されている難病に広く展開
することが期待されている。

《略歴》

1993年 熊本大学医学部 卒業，熊本大学第一内科 入局
1995年 水俣市立総合医療センター 内科・神経内科
2001年 熊本大学大学院医学研究科（神経内科）修了
2002年 ワシントン大学神経学 シニアフェロー
2005年 帰国，熊本大学医学部附属病院 神経内科 医員
2008年 同 助教
2011年 から現職。神経・筋疾患患者登録Remudy事務局，筋ジスト
ロフィー臨床研究登録班班長

S-12-3

希少神経難病患者が専門医療と地域医療
に望むこと



NPO法人 ALDの未来を考える会

○木村勝行

平成27年1月1日施行の「難病患者に対する医療等に関する法律」により，対象疾患が56から300疾患まで拡大し，希少難病患者数が増加したことに伴い，病状をサポートする専門医療や在宅療養をサポートする地域医療における課題を明らかに，改善を図る必要性が高まっています。

まず，専門医療においては，病状が進行し対処療法に頼らざるを得ない実情を改善するための根本的な治療法の開発・病態解明が望まれます。これらの実現に向けて，臨床研究の内容や進捗状況を知りたい患者も多く存在しており，臨床研究に積極的に協力する意欲は持つ患者も存在しています。また，希少難病ゆえに同じ疾患の患者と巡り合う機会が少ないことから，他の患者はどのような症状でどのような治療を受けているのか等の情報を必要とする患者も存在しています。特に，急性期の患者が治療法を選択する際には，必要不可欠な情報ではないかと思われます。

次に，地域医療においては，リハビリテーションや介護サービスの充実が望まれます。総じての傾向として，重度身体不自由者（児）の短期入所施設やリハビリ施設がない，施設があっても満床のため受け入れてもらえない，希望する回数を利用できない，医療的ケアが必要になるとヘルパーの受け入れが難しくなる等により，介護者である家族に負担がかかっているのが実情です。また，サービスを受ける頻度や回数が場所によって異なり，規模が大きい都市の方がサービスを受ける機会に恵まれる傾向にあり，地域間格差をなくすることも望まれます。

専門医療・地域医療に共通して望むこととしては，希少難病患者の医療情報を全国の医療機関で共有できる難病医療支援ネットワークの構築があげられます。専門医療機関は都市部に立地しており，地域に住む患者は長時間かけて都市部の専門医療機関まで通院し，緊急時でも遠く離れた専門医療機関まで救急搬送されることも少なくありません。難病医療支援ネットワークが構築されれば，将来的には地域の医療機関で専門医療を受けることも期待でき，全国の希少難病の症例が集積されるとともに，希少難病患者をサポートする地域の医療・福祉関係者へ医療情報を提供することも可能になります。希少難病患者のQOL向上のためにも，難病医療支援ネットワークが早期に実現されることが望まれます。

《略歴》

1989年大阪府立大卒業後，国内大手コンサルティングファームや国内大手監査法人に所属し，上場企業や医療機関を対象に，組織人事・財務会計・情報システム&ネットワークに関するアドバイザリー業務・法定監査業務に従事。

現在は，デロイトトーマツグループの監査法人に所属し，上場企業・医療機関・国公立大学法人を対象に，財務会計・情報システム&ネットワークに関する法定監査業務・アドバイザリー業務に従事。

2012年4月より，ALDに罹患する男子の親として，NPO法人ALDの未来を考える会の患者支援事業に関わっており，関西エリアを中心に活動している。

シンポジウム S-12：難病法制定後の極めて希少な神経難病の医療提供を考える

5月20日 (金) 8:00~10:00 第9会場(ポートピアホテル偕楽3本館B1F)



S-12-4

世界の希少難病対策の現状



¹国立保健医療科学院国際協力研究部客員研究員, ²磐田市立総合病院 神経内科, ³国立保健医療科学院研究情報支援研究センター

○川島 (児玉) 知子^{1,2}, 水島 洋³

希少性ゆえに治療や医薬品開発が進まない難病領域においては、近年国際連携による病態把握や医薬品開発への動きが一層高まっている。国内難病対策は1972年の「難病対策要綱」に基づき、調査研究、医療施設整備や医療費負担の軽減、福祉の充実やQOL向上を目指した総合的施策として世界に先駆けて推進されてきた。2014年5月に成立した難病法（「難病の患者に対する医療等に関する法律」2015年1月1日施行）では、難病の患者に対する医療費助成に關して公平かつ安定的な制度を確立するほか、基本方針の策定、調査及び研究の推進、療養生活環境整備事業の実施等の措置を講ずることが趣旨とされる。海外では希少医薬品関連法規の整備を背景に、1989年に米国NIHに希少疾患対策室が発足（現在National Center for Advancing Translational Sciences (NCATS)に属す）、欧州でも1999年にEU加盟国の優先課題として国家プラン策定、Orphanetによる疾患・治療ケア・研究開発情報の一元化が推進されてきた。2011年には国際希少疾患研究コンソーシアム (IRDiRC)が発足し、今後の希少（難病）疾患治療戦略として、世界各国との共同研究によって症例の数を集積し、国際規模で治療開発を進める体制が構築された。日本からは2015年4月に発足した国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）が7月30日付で加盟し、臨床試験における環境や枠組み、情報の共有ルールを取り決め等について議論に加わる予定となっている。一方で、世界の極希少難病疾患対策では、治療開発と併せて患者の遺伝情報を扱うカウンセリングや社会生活を支援する福祉的側面も重要視されており、国際的には日本の難病施策も北欧諸国の施策と並んで注視されている。極希少疾患においては各患者団体規模拡大に限界があるため、欧米ではNORD (National Organization for Rare Disorders) や European Organization for Rare Diseases (EURORDIS) が中心となって研究開発へのパートナーシップを確立している。

《略歴》

医師、医学博士、公衆衛生学修士

Tomoko Kodama, Kawashima, MD, PhD, MPH

平成7年 鹿児島大学医学部卒業、同医学研究科入学（第三内科）

平成9年 同大学 公衆衛生学教室へ学内留学

平成12年 同上大学院医学研究科において単位取得後退学（平成14年学位取得）

平成12年 国立療養所南九州病院勤務（内科・神経内科）

平成15年 英国熱帯医学公衆衛生大学院留学

厚生労働省 国立保健医療科学院 政策科学部 主任研究官、以降は同部計画科学室長（H18-19）、人材育成部国際保健人材室長（H20-21）、国際協力研究部上席主任研究官（H22-）を経て、現在同部にて客員研究員。平成22年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業・事業官を務め、希少難治性疾患研究および治療開発に関する米国NIHおよび欧州（EU）との国際連携を担当。（H26年～磐田市立総合病院神経内科（非常勤））

シンポジウム S-13：男女共同参画の意義と取り組みについて

5月20日（金） 8：00～10：00 第14会場（神戸国際会議場5F Room 501）

公募 日

座長：

辻 省次（東京大学大学院医学系研究科 神経内科学
教室）

荻野美恵子（北里大学医学部附属新世紀医療開発セン
ター 横断的医療領域開発部門包括ケア
全人医療学）

＜ねらい＞

女性医師数は増加の一途を辿っているが、医療界においては女性医師の活用は順調に進んでいるとは言いがたい。日本神経学会においても会員数の21%および専門医の21%は女性であるが、評議員は6%弱、女性理事は歴代1人のみ、委員会委員や学会での座長などを務める女性神経内科医は非常に少ないのが現状である。増えつつある女性神経内科医を活用し、男女共同参画を進めることは、今後の神経学会の会員増や活力など戦略的発展にも寄与する。

政府は203030をスローガンに女性の登用を進めようとしてきた。女性医師個人の問題にとどまらず、今後の少子高齢化の進む日本にとって、社会にとって、医療にとって、学会にとって、男女共同参画がなぜ重要なのかを議論する場を持つことにより、管理職医師や同僚、当事者の理解を深め、実現可能な方策を模索したい。

S-13-1

今なぜ「女性活躍」が重要なのか

前厚生労働事務次官

○村木厚子



少子高齢化が進展する中で、わが国にとって今最も重要な課題は、女性の活躍と、男女双方にとっての仕事と家庭の両立の実現である。女性活躍推進法の施行をまじかに控え、わが国の抱える課題と対応策を考える。

《略歴》

前厚生労働事務次官 村木 厚子（むらき あつこ）

1955年高知県生まれ。1978年高知大学卒業。同年労働省（現厚生労働省）入省。女性政策、障がい者政策などに携わり、2008年雇用均等・児童家庭局長、2012年社会・援護局長などを歴任。2013年7月から2015年10月まで厚生労働事務次官。

（著書）「あきらめない」（日経BP社）、「私は負けない」（中央公論新社）など

シンポジウム S-13: 男女共同参画の意義と取り組みについて

5月20日 (金) 8:00~10:00 第14会場(神戸国際会議場5F Room 501)

公募 日

S-13-2

なぜ医療界において男女共同参画は必要か？



並木病院

○山本 纈子

10数年前から勤務医の労働時間が非常に長く、医師の不足が非常に問題となり、2007年から2015年までに医学部定員を約1500増加させたが、卒業して実際に仕事をするまでには時間が掛かり、急場には間に合わず、注目を浴びたのが結婚・出産・育児で離職あるいは短時間非常勤勤務の女性医師で、何らかの支援をする事で復職あるいは長時間勤務を可能にできないかと探索を始めた。2014年には全医師数のうち女性医師の占める割合20.4%、その約20年後には30%を超えたとすれば猶更である。

医師の不足には地域差や専門科の差なども大きな要素ではあるが、何といっても母数を大きく保つことは必要である。神経内科でも年々女性医師が増えており、夫々の職場で女性医師の就労、就労継続あるいはキャリア形成に取り組んでおられることと思うが、支援する側も支援される側も画一ではなく、非常に個別的でなかなか一括することはできない。

そこで高齢者の自立に使われている自助、互助、共助、公助の考えを当てはめてみると誰がどのレベルでサポートをするのと良いか明快になる。自助はもちろん自分でできることは自分で努力することであるが、出来ないことは同僚や友人にお願いするのが互助で、この時には持ちつ持たれつの関係でないと継続は難しい。共助は病院や学会など組織としてサポートするもので、時短勤務、複数主治医制、日当直免除、あるいは専門医の期限の猶予などがこれに当たる。昨今は非常に配慮が行き届き、同僚が疲弊すると言う事態もある。公助は公的な施策とそれに配分される予算に尽きるが、最近では多くの予算が当てられており、特に院内保育所設置に対する補助により多くの保育所ができ、育児中の女性医師の福音となっている。

育児の期間は6~8年程であるが、学校に行ってもなかなか手が抜けずサポートされるばかりの様ではあるが、女性医師は、患者さんの観察など詳細で良い臨床医となり、現場での活躍も期待できると考える。いずれにしても女性医師自身の就労・就労継続の熱意が第一で、長い目で見て下さることを願っている。

男女共同参画は男女がそれぞれの特徴を生かして、協力してより社会を作ることであり、その最も基本はお互いの率直に話し合うことが最も重要と考える。

S-13-3

なぜクォータ制(女性への特別扱い(?))が必要なのか



西陣健康会堀川病院

○小崎 真規子

近年では医師に占める女性の割合はおよそ2割であるが、医学部および附属病院における女性教授の割合は2.6%と、米国(20%)に比べて極めて低い。学会においても、2011年の調査では日本医学会分科会の評議員と役員に占める女性の割合はそれぞれ6.8%、3.4%と低く、100学会中55学会で女性役員が一人もいなかった。この意思決定機会への女性の参画が目立って少ない問題に対し、各学会で様々な取り組みが行われてきたが、依然として内閣府の掲げる「202030」には程遠い状況である。このような状況を背景に、学会に対し男女共同参画に関する委員会等がクォータ制導入を要望する動きが見られており、実際に導入した学会では大きな成果を上げている。

ここでいう「クォータ制」とは性別を基準に一定の人数や比率を割り当てる手法のことで、数あるポジティブ・アクションの手法の中でも即効性かつ効果の高い手法であるが、その導入に際してはなぜそれが必要かという理解より男性への逆差別を懸念される向きがある。その場合、「能力主義だから性別は関係ない」といった意見が出されるが、「能力主義」は本当に性別とは関係ないのだろうか。残念ながら、近年の社会科学分野における研究は、評価や昇進における男女格差、指導的立場にある女性が少ないことなどに通底する原因として、女性に対する「無意識の偏見」を指摘している。例えば、被評価者が同じ能力を持っている場合でも、性別によって与えられる評価や好感度は大きく異なることが明らかになっている。客観的とされる能力主義であっても無意識の偏見の影響を受けることを知っておくことは重要である。

【略歴】

1943年10月29日生

昭和44年3月 名古屋大学医学部卒

昭和46年4月 名古屋大学第一内科入局

昭和55年4月 名古屋保健衛生大学(現藤田保健衛生大学) 水野内科助手

昭和59年7月 神経内科助教授昇任

昭和63年2月 神経内科講座教授昇任

平成17年4月 藤田保健衛生大学分院校長

平成21年4月 医療法人並木会並木病院院長

藤田保健衛生大学名誉教授

現在に至る

【所属学会】

日本神経学会名誉会員 日本神経眼科学会名誉会員 日本心身医学会名誉会員

日本顔面神経学会名誉会員

【関係諸団体の役職】

厚労省「女性医師のさらなる活躍を応援する懇談会」座長

厚労省「医療従事者のさらなる活躍に関する検討会—医師需要分科会」参考人

名古屋市長

教員委員会 元委員長

高齢者施策推進協議会委員

愛知県

「あいち健康長寿推進会議」 「生活習慣病対策協議会」前委員

「医師確保対策協議会」前委員長

愛知県病院協会の理事

愛知県医師会 治験審査会 委員長

国際女医会副会長 (2013~2016年)

日本女医会会長 (2014年5月~)

日本医師会理事 (2014年6月~)

【略歴】

1995年 群馬大学医学部卒業、国立東京第二病院(現国立病院機構東京医療センター)臨床研修医

1997年 国立病院東京医療センター(現 国立病院機構東京医療センター)総合内科

2000年 日本鋼管病院内科

2001年 筑波メディカルセンター病院総合診療科

2003年 新潟大学医歯学総合病院総合診療部

2008年 京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻医療疫学分野博士後期課程修了。財団法人田附興風会医学研究所北野病院健診部

2010年 西陣健康会堀川病院内科

2008~2012年 日本内科学会専門医会女性医師に関するワーキンググループ委員

2013年一 日本プライマリ・ケア連合学会男女共同参画委員会委員

シンポジウム S-13：男女共同参画の意義と取り組みについて

5月20日（金） 8：00～10：00 第14会場（神戸国際会議場5F Room 501）

公募 日

S-13-4

他分野に学ぶ どう現場に落とし込むのか～イクボスのすすめ～



株式会社マザーリーフ

○榊原陽子

他分野でブームとなっているイクボスを医療機関にも広げ、男女ともにいきいきと働きつづけられる組織づくりの方法を紹介します。

イクボスとは/イクボスが大流行している理由/イクボス組織は業績がいい理由/イクボスになるための秘訣（上司の心得）/イクボス組織になるためのホスピタリティマネジメントについて/

若い世代は、女性の勤務や男性の家事・育児に抵抗がありません。また、地域活動、社会貢献、勉強、趣味、親の介護、子の看護、自身の傷病などにより、働く時間や場所に制約のある制約社員が急増しています。しかし、経営者や上司の固定化した価値観・仕事のやり方・男女の役割意識が、ワークライフバランス・脱"長時間労働"・女性の社会活躍・男性の家庭や地域活躍の妨げとなり、制約社員の意欲減退、出産や介護離職者の増加、ひいては組織の競争力低下につながっています。だから、イクボスの存在が全ての組織に求められています。イクボスが多い組織では、社員の満足度・健康度・愛社精神・仕事能力などが高まり、加えて、異質人材がいる集団となり、新しいモノや考え方が組織内に生み出されます。いきいきと自立して働く組織になります。結果、組織の生産性向上と利益拡大に繋がり、私生活の充実と好業績、定着率向上という相乗効果を生むようになります。特に医療機関は、部下にプライベートや感情に配慮し、良好な人間関係を築く・ホスピタリティ・マネジメントを導入することにより、女性だけでなく、男性も働きやすくなり、チーム医療、患者中心の医療が実現できます。

《略歴》

愛知県立千種高等学校 卒業
同志社大学経済学部 卒業
全日本空輸株式会社（ANA）に客室乗務員として入社
国際線、国内線に乗務しつつ、最年少のコーディネーター（管理職）になる
チーフパーサーとして乗務し、後輩の育成、組織マネジメントなどの管理業務を行う
関西国際空港、名古屋空港にて、客室部門の立ち上げに関わる
平成14年 榊原陽子社会保険労務士事務所開業
平成19年 株式会社 マザーリーフ 設立
平成28年 東京医科歯科大学大学院 医療管理政策専攻 卒業見込
修士論文 テーマ 「医療機関の人間関係とホスピタリティ」
あいちウーマノミクス研究会 女性活躍産業会議 メンバー
愛知県女性の活躍促進コーディネーター
NPO法人 ファザーリングジャパン 会員

シンポジウム S-14: ジストニアの臨床像を理解する

5月20日 (金) 13:15~14:55 第5会場(神戸国際展示場2号館2F 2A会議室)



座長:

目崎高広(榊原白鳳病院 神経内科)

宇川義一(公立大学法人福島県立医科大学 医学部神経内科)

S-14-1

ジストニアの臨床診断 — 定義と特徴

榊原白鳳病院 神経内科

○目崎高広



《ねらい》

ジストニアは用語の提唱以来、定義がさまざまに変遷し、現在でも概念が定着していない。患者数が多いにもかかわらず診断は遅れる傾向にあり、適切な治療への誘導が十分に行われていないと思われる。そこで本シンポジウムでは、まずジストニアの概念を整理し、どのような症状をジストニアと考えるべきかについて論じ、次に新たに難病指定を受けた「遺伝性ジストニア」の診断の現状を報告する。職業性ジストニアは労災との関連でしばしば問題になるため、診断の現状や問題点について採り上げ、最後に磁気刺激法を用いたジストニアの病態生理に関する知見、および、同法を用いた治療について紹介する。

[定義] ジストニア (またはジストニー: dystonia) は、1911年に Oppenheim が現在の DYT1 変異による症例を記載した際に、dystonia musculorum deformans として提唱した用語である。筋緊張の亢進と低下とが併存する状態とされたが、1944年に Herz が出版したモノグラフ以降は筋緊張亢進の側面のみが特徴とされている。その後も定義は変遷し、現在でも、ジストニアの本質は異常姿勢であるとして運動要素を認めない (運動要素はアテトーゼであるとする) 立場と、運動要素をも「ジストニア運動」として含める立場とがあり、個々の研究者による隔たりは小さくない。本邦の定義 (長谷川一子、神経内科 2007; 67: 6-13) および 2013 年に提唱された分類 (Albanese A et al. Mov Disord 2013; 28: 863-73) における定義は後者の立場をとる。また演者はジストニアを運動制御異常または随意運動障害として解釈し、かつて陰性ジストニアの概念を提唱した (Mezaki T. Med Hypotheses 2007; 69: 1309-12)。陰性ジストニアを認める場合、筋の駆動不全による随意運動不能 (開眼失行など) をもジストニアの概念に包括することとなる。**[臨床特徴]** 伝統的な解釈によるジストニアの本質的な特徴は、拮抗関係にある骨格筋の共収縮である。重症度の変動はあっても基本姿勢のパターンが保たれること (定型性) はとくに心因性 (または機能性) ジストニアとの鑑別に重要であり、このほか臨床特徴として、特定の動作時に症状が出現または顕著になること (動作特異性)、特定の感覚刺激により重症度が変化すること (感覚トリック)、動作時に不要な筋にも不随意収縮が生じること (オーバーフロー現象)、起床からしばらくは症状が軽いこと (早朝効果)、症状が突然出現・消失する場合があること (フリップ・フロップ現象)、などがしばしば認められる。上肢ジストニアでは健側の動作により患側にジストニアが誘発されることがある (mirror dystonia)。**[考察]** かつてジストニアは一次性・二次性に大別されていたが、近年の研究成果を反映して最新の分類は若干複雑になっている。原因遺伝子の特定も進んでいるが、未だ原因遺伝子不明の家族例は多くあり、また、大多数を占める孤発例の病因は特定されていない。脳内機序を解明するためにも、今後ジストニアを明確に定義し、概念を整理する試みが重要である。

《略歴》

1985年3月 京都大学医学部医学科卒業
 1985年6月 京都大学神経内科入局 (亀山正邦教授)
 1990年4月 京都大学大学院入学 (木村淳教授)
 1996年4月 榊原白鳳病院 院長
 1999年10月 同 名誉院長
 2001年1月 京都大学神経内科 助手 (柴崎浩教授)
 2004年1月 榊原白鳳病院 診療顧問
 現在に至る

シンポジウム S-14: ジストニアの臨床像を理解する

5月20日 (金) 13:15~14:55 第5会場(神戸国際展示場2号館2F 2A会議室)



S-14-2

本邦における遺伝性ジストニア

徳島大学病院 神経内科

○宮本亮介, 瓦井俊孝, 梶 龍兒



1997年にTOR1A (DYT1) が家族性ジストニアの原因遺伝子として初めて発見されて以降, 現在までに15以上の原因遺伝子が家族性特発性ジストニアの原因として同定されている. そのうち比較的頻度が高いと考えられているものは, TOR1A, GCH1 (DYT5, 瀬川病), THAP1 (DYT6), PRRT2 (DYT10), SGCE (DYT11), GNAL (DYT25) であり, これらの遺伝子に変異を持つジストニア家系は本邦においても存在する.

ジストニアの臨床型から原因遺伝子を予測するのはしばしば困難であるが, DYT5では下肢発症でL-dopaに反応することが, DYT10では発作性運動起源性であることが, また DYT11ではミオクロヌスを伴うことが, それぞれ診断の手がかりになる場合が多い. また, DYT1では四肢のジストニアで発症する場合は, DYT6, DYT25については頸部のジストニアで発症するケースが多く, 発症部位に関する情報は原因遺伝子スクリーニングの優先順位決定に用いられる.

我々の日本人ジストニア患者における検討では, 約10%の患者で家族歴が陽性であった. また, 二つの異なったスクリーニング調査において, DYT1は3.4% (6/178), DYT6は1.4% (4/280) の割合で存在することを明らかにした. 本邦におけるDYT1の表現型は既報告と同様であった. 一方, 一人のDYT6患者は頸部発症の典型例であったが, 二人のDYT6患者では稀な書痙発症であり, もう一人はミオクロヌス様の不随意運動を呈したことが特徴的であった.

本口演では, ジストニアの原因遺伝子による分類を軸にしながら, 遺伝性ジストニアの臨床型の多様性および共通項について述べる. (症例ビデオ使用)

《略歴》

2005年 (H17) 3月 徳島大学医学部卒業
2005年 (H17) 4月 亀田総合病院 初期研修医
2007年 (H19) 4月 亀田総合病院 神経内科 医員
2009年 (H21) 10月 徳島大学 神経内科 医員
2010年 (H22) 10月 広島大学 原爆放射線医科学研究所 分子疫学特別研究員
2013年 (H25) 4月~ 徳島大学 神経内科 医員

S-14-3

課題特異性 (task-specific) ジストニア
~音大生における実態調査と最近の知見~

大阪大学大学院医学系研究科神経内科学

○小仲 邦, 望月秀樹

ジストニアは異常運動の持続的な筋緊張によりしばしば捻転性または反復性の運動や異常姿勢を来す病態と定義され, 特定の課題を施行した時に限定して生じる場合を課題特異性ジストニアという. 課題特異性ジストニアは約2世紀前に初めて報告され, 以来神経内科医にとって大変興味深い神経徴候として注目されることとなった. 職業上の特定の動作で出現する職業性ジストニアは器楽演奏家, 理容師, タイピストなどが知られている. 具体的には鍵盤やキーボードの打鍵の際に指が過度に屈曲, または伸展したり, 鉗を使用する時に指が硬直したりする動作が不随意に出現する. 課題特異性ジストニアの出現部位は手指以外にも顔面の上部や下部, 喉頭, 上下肢, 体幹といった局所における出現が知られる. 本邦における課題特異性ジストニアの実態調査の報告は少なく, 我々は特に音楽家に注目し, 二つの音楽大学生1480名を対象に器楽演奏や歌唱時のジストニアの経験について調査を行った. 得られた回答の中でジストニアを有すると考えられた学生10名は医療機関を受診しておらず, 本症候の社会的な周知や理解が不十分である背景が推測された. 課題特異性ジストニアのリスクとして年齢, 性別, 末梢の運動器異常や家族歴があり, アリルスルファターゼGの異常といった遺伝的な要因の関与も指摘されている. 現在病態の仮説として運動プログラムの選択及び抑制のメカニズム (surround inhibition) の異常, 小脳のジストニアの回路への関与などが挙げられ, 治療として感覚運動再訓練, 定位脳手術, ニューロモデュレーションなどが試みられている. 本症のレビューや最近の知見についても触れたいと考えている.

《略歴》

平成7年和歌山県立医科大学卒業 平成15年大阪大学医学系研究科生体統合医学専攻博士課程 平成16年国立循環器病センター内科脳血管部門 平成22年大阪大学医学部神経内科・脳卒中科特任助教

シンポジウム S-14: ジストニアの臨床像を理解する

5月20日 (金) 13:15~14:55 第5会場(神戸国際展示場2号館2F 2A会議室)



S-14-4

ジストニアの電気生理からみた病態生理
と治療～反復経頭蓋磁気刺激および定位
脳手術

京都医療センター 神経内科

○村瀬永子

【目的】ジストニアは臨床像からジストニアのみの症状のもの (isolated dystonia) と、ジストニア以外の運動異常症を伴うもの (combined dystonia) に分類することが提唱され (Albanese A et al, 2013), 頻度的にはisolated formが多い。Isolated formを研究することでジストニアの病態の本質を解明できる。その方法として神経画像・遺伝学的そして電気生理的なアプローチがあるが、本発表はisolated formの電気生理からのアプローチを紹介する。

【方法/結果】①ジストニアの特徴のひとつに、特に随意運動により亢進する筋緊張増加があり、一次運動野が健常人よりも興奮した状態である。一次運動野の興奮性は非一次運動野 (運動前野や補足運動野) により影響を受ける。弱くゆっくりした磁気刺激を運動前野に反復して与えることで、健常人なら何ら変化しない刺激にジストニアは反応し、症状が改善される患者がいる (Murase N et al, 2005)。また2連発刺激により、健常者でみられない抑制が運動前野から運動野へおよび (Richardson Set al, 2014), 運動前野の異常は代償システムと考えられる。これを治療に応用した結果を報告する。②他の重要な特徴に感覚トリックがある。これは触覚刺激で運動症状が軽くなる現象で、感覚運動連関の異常を意味する。この連関の研究に体性感覚誘発電位 (somatosensory evoked potential: SEP) がある。運動プログラムが立ち上がる前に前頭葉を中心にSEPの電位が下がるメカニズム (gating) が健常人にはあるが、ジストニアではgatingがみられない (Murase N, 2000)。さらに感覚入力に皮質だけでなく、運動系ループ (非一次運動野-線条体-淡蒼球/視床下核-視床-非一次運動野) において線条体あるいは視床にも入力がある。難治性ジストニアの治療で淡蒼球内節や視床に深部脳刺激や焼灼がおこなわれるが、これらの部位で術中に電気活動が調べられる。その活動は同部位の他疾患と比較して不規則な電気活動であることが知られている (Zhuang P et al, 2004)。おそらく異常な感覚入力に淡蒼球内節や視床での異常な電気活動 (異常な同期現象) と関係していると予想され、定位脳手術の効果も含め、得られた知見を提示する。

【結論】運動系ループの電気生理に基づく治療は、適切な時期とケースを選ぶことで有効である。

《略歴》

平成4年3月 京都大学医学部卒業
平成4年6月 国立京都病院 現・京都医療センター 内科研修医
平成6年6月 医仁会武田総合病院 (神経内科レジデント) 勤務
平成8年4月 京都大学大学院医学研究科博士課程入学
平成12年4月 京都大学医学部付属病院 神経内科医員
平成14年2月 National Institute of Health (NIH) / National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) にてclinical research fellowとして勤務
平成15年4月 徳島大学医学部感覚情報医学講座神経情報医学分 (神経内科) 助教
平成17年4月 国立病院機構 宇多野病院 神経内科 統括診療部医長、臨床研究部室長
平成20年4月 徳島大学医学部感覚情報医学講座神経情報医学分 (神経内科) 助教
平成21年6月 Institute of Neurology, University College Londonにてresearch associate
平成23年7月1日より現職 京都医療センター神経内科 医長、京都大学医学研究科附属脳機能総合研究センター非常勤講師

シンポジウム S-15：オシロロギーからみた神経疾患の病態と治療

5月20日（金） 13：15～14：55 第14会場（神戸国際会議場5F Room 501）

公募 日

座長：

美馬達哉（立命館大学先端総合学術研究科）

花島律子（北里大学東病院 神経内科）

〈ねらい〉

昨今、神経のオシレーション現象が、神経ネットワーク全体の活動を表すとして注目されており、単一ニューロン活動から機能画像までオシレーション活動の分析が進んでいる。神経疾患においても、オシレーション活動の異常が注目されている。これまで解明されていない神経疾患の病態機序を、オシレーション現象の異常という切り口から分析するというオシロロギーが我が国で提案された。これにより、新しい切り口で病態機序の解釈が可能となり、オシレーション異常を改善することにより治療法の開発にもつながると考えられる。実際に、パーキンソン病やてんかんでは、オシレーションの異常現象の解明がすみ治療にも関係した現象とわかってきている。

本シンポジウムでは、オシロロギーという切り口からのパーキンソン病およびてんかんの最新の病態生理の解明・治療への応用の知見を提示し、今後の治療法の開発に役立てるものとする。

S-15-1

パーキンソン病の病態とオシロロギー



¹福島県立医科大学神経内科学講座, ²京都大学こころの未来研究センター, ³東北大学大学院加齢医学研究所, ⁴福島県立医科大学先端臨床研究センター
○小林俊輔¹, 浅野孝平², 阿部十也³, 松田 希¹, 久保 均⁴, 宇川義一¹

【目的】パーキンソン病（PD）は黒質ドパミン細胞の変性により固縮、振戦、無動等の運動症状やアパシー、抑うつ、衝動制御障害などの非運動症状が出現する神経変性疾患である。多彩な臨床症状は基底核、視床、皮質を結ぶ神経回路がドパミン欠乏による情報処理の障害によると推察されるがその病態には不明な点が多い。我々は安静時機能的MRI（rs-fMRI）を用いてPD患者の脳活動の同期性からPDの病態基盤をネットワークレベルで評価した。【方法】臨床的に確定診断されたPD患者（n=27）および健常対照群（n=27）を対象としてシーメンス社製3T MRIを用いてrs-fMRIを撮像した。L-DOPA投与後45分（on）および非投与時（off）における開眼安静状態でのrs-fMRIを撮像した（GRE-EPI TR=3000ms, TE=30ms, Voxel size=3×3×3mm³, スライス数=50枚, 撮像時間=9分）。画像データはSPMで位置ずれ補正、標準化等の前処理を行った後にFSL MELODICで独立成分分析を行いノイズを除去した。98の関心領域（ROI）を設定し、onおよびoff時の脳活動の時系列データについて2つのROI間の相関係数を機能的結合の指標とした。また、BOLD信号遷移周期に注目し相対的に高周波と低周波の帯域別に機能的結合を評価した。【結果】健常群ではL-DOPA投与により機能的結合が増強するのに対してPD群ではネットワーク機能のL-DOPAに対する反応性が低下していた。健常群ではBOLD信号の遷移周期はL-DOPA投与により低周波帯（＜0.04Hz）にシフトしており、L-DOPAによる機能的結合の増強は低周波成分の寄与によるものであった。一方、PD群ではL-DOPA投与によりBOLDの時間周波数はほとんど変化せず、どの周波数帯においてもネットワークのL-DOPA反応性は低下していた。【結論】PDでは皮質・基底核を含む広範な領域で情報伝達効率が低下しており、このようなネットワーク機能不全が多彩な臨床症状の基盤となっている可能性がある。また本研究の結果はrs-fMRIが神経疾患の病態生理をネットワークレベルでとらえるのに有用であり、治療効果の評価に応用できる可能性を示唆する。

〈略歴〉

平成5年 東京大学医学部卒業
平成8年 東京大学医学部神経内科入局
平成14年～17年 玉川大学脳科学研究施設 研究員
平成17年～22年 ケンブリッジ大学 研究員
平成22年より 現職

シンポジウム S-15: オシロロジーからみた神経疾患の病態と治療

5月20日 (金) 13:15~14:55 第14会場(神戸国際会議場5F Room 501)

公募 日

S-15-2

ネットワーク異常としてパーキンソン病を考える



¹自然科学研究機構生理学研究所統合生理研究系生体システム研究部門, ²総合研究大学院大学生理学専攻
○南部 篤^{1,2}

神経・精神疾患は、何らかの物質的な原因、例えば遺伝的・環境的原因があり、その結果、引き起こされるが、原因と症状との間には、神経ネットワークの異常による神経活動の変化が想定される。異常神経活動が閾値を超えると、正常な機能を維持できなくなり症状として現れる。したがって、このようなネットワーク病態に介入し、神経活動を正常化あるいは変化させることにより、症状を軽減できる可能性がある。

例えばパーキンソン病を考えてみると、一部遺伝性であるが多くは原因不明の孤発性疾患で、黒質緻密部のドーパミン作動性ニューロンが変性・脱落し、脳内のドーパミンが減少することにより、無動、振戦、筋強剛などを来す。治療法としては、不足したドーパミンを補充する薬物療法以外に、定位脳手術による淡蒼球内節・視床の凝固術や、視床下核に高頻度連続刺激を加える脳深部刺激療法 (DBS) が有効である。すなわち、ドーパミン作動性ニューロンの変性を防ぐなどの原因療法ができなくても、ネットワーク病態に介入することにより、症状を軽減することが可能である。

このような治療法を可能にするには、正常な大脳基底核ネットワークの機能と、疾患時のネットワーク病態を理解する必要がある。私たちは、これまでパーキンソン病モデル霊長類、ジストニアモデルげっ歯類などの大脳基底核から神経活動を記録することにより、運動異常症の病態生理を調べてきた。その結果、大脳基底核の出力核である淡蒼球内節の平均発射頻度の増減ではなく、直接路・間接路・ハイパー直接路を介する大脳基底核の動的な活動変化が、より本質的な病態であること、また、DBSの作用メカニズムとして、単に局所のニューロンの興奮あるいは抑制ではなく、刺激部位を介する神経情報の伝達ブロックが考えられることなどがわかってきた。本シンポジウムでは、ネットワーク病態という視点から、大脳基底核疾患の病態や治療法について考察してみたい。

《略歴》

1982年京都大学医学部卒、医学博士。1985年京都大学医学部助手、1989年米国ニューヨーク大学医学部博士研究員、1991年生理学研究所助教授、1995年東京都神経科学総合研究所副参事研究員、2002年生理学研究所教授。

S-15-3

成人てんかんとオシロロジー



京都大学医学研究科 てんかん・運動異常生理学講座
○池田昭夫

新学術領域研究「非線形発振現象を基盤としたヒューマンネイチャーの理解」(オシロロジー)で、発振oscillationにologyをつけたoscillologyが導入された。本領域は、神経細胞の非線形な発振現象から、ヒトの人たる所以、神経・精神疾患の病態を理解し、治療法にもつなげようとする研究領域である。遺伝子の最小情報単位がヌクレオチドあるいはトリプレットであるように、神経細胞、神経細胞群、そのネットワークを形成した領域、脳葉、個体脳までの様々なレベルでの機能発現の基盤は、周波数で規定される発振現象からなる。

1) てんかん発作の定義: 大脳皮質の神経細胞が、異常に過剰および突発的に興奮して発現する病態である。焦点起始では、少数の神経細胞群の集団の突発過剰興奮にすぎなく、その興奮性が増強され、活動が隣接さらに遠隔領域に波及し、その結果、症状がダイナミックに進展増強変容する発作を引き起こし、ネットワーク病とも称される。

2) 小児では全般てんかんが主体である一方、成人てんかんでは、焦点が病態の主体となる。成人てんかんのoscillationは、病態と正常機能で重要な情報をもたらすが、その例として焦点解析を示す。1929年以降の臨床脳波は1-70Hz帯域の脳波分析から始まり、1990年からのデジタル脳波時代、2000年代からのwide-band EEG時代へと発展してきた。現在は、DC電位やinfraslow (1Hz未満)の超低周波帯域から、数百Hzの超高周波帯域まで、臨床レベルで記録可能となり、細胞レベルの活動電位も一部反映される。これにより、臨床と基礎のてんかん生理学で同時にパラダイムシフトが現在進んでいる。

2-1) てんかん活動の指標の変革: 従来の脳波の「棘波、鋭波」から、150Hz、300Hz帯域の高周波律動 (HFO) がより特異的に焦点を反映することが基礎と臨床で示唆された。またDC電位やinfraslowは発作開始時に神経細胞群の過剰興奮状態に先行することが示されてきた。

2-2) グリアの積極的関与: 神経細胞だけでなく、アストロサイトのKやCL緩衝機構、自発的能動的律動機構、神経細胞間のシナプス間隙とそれを取り巻くアストロサイトのtripartite synapses機構が示され、またDC電位やinfraslowがアストロサイトのfunctional syncytiumを反映する。

低周波数と高周波数の両極端の一見無関係なoscillationは病態レベルで密接に関連し、発作発現にはグリアと神経細胞の両者の相互作用が示唆される。

《略歴》

京都大学医学研究科 てんかん・運動異常生理学講座 教授

1985年3月 佐賀医科大学医学部卒業

1993年11月 医学博士 (京都大学)

1985年6月 佐賀医科大学医学部附属病院研修医 (内科)

1988年6月 佐賀医科大学附属病院医員 (内科/神経筋部門)

1989年7月 米国オハイオ州クリーブランドクリニック財団病院

(神経内科/てんかん・臨床神経生理学部門)

1991年9月 京都大学医学部 脳病態生理学講座 助手

2000年3月 京都大学医学研究科 臨床神経学 助手に転籍

2001年4月 同上 講師

2007年6月 同上 准教授

2013年8月 京都大学医学研究科 てんかん・運動異常生理学講座 教授、現在に至る

学会役職: 日本てんかん学会副理事長、評議員、国際担当委員会 (委員長) 他。日本臨床神経生理学評議員、脳波セミナーアドバンスコース委員会 (委員長) 他。日本神経学会評議員、診療向上委員会他。

編集: Epilepsia: associate editor, Neurology and Clinical Neuroscience: associate editor, 臨床神経生理学: 副編集長、編集委員: Epilepsy & Seizure, International Journal of Epilepsy, 臨床神経学他。

シンポジウム S-15：オシロロジーからみた神経疾患の病態と治療

5月20日（金） 13：15～14：55 第14会場（神戸国際会議場5F Room 501）

公募 日

S-15-4

小児てんかんとオシロロジー



岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 小児医科学分野 発達神経病態学領域

○小林勝弘

発達過程の小児において脳発振活動は、生理的な認知機能においても、てんかん性異常においても大きな意味がある。発振は電気活動である脳波として記録できるが、小児の脳波は成人に比較して多彩なパターンを示し、しかも年齢により大きく変化するという特徴がある。中でもてんかん性異常は年齢依存性が強く、激しい異常はてんかん性脳症として認知・行動の障害と関連している。

脳波のhigh-frequency oscillations (HFOs)は、てんかん原性を強く反映する。HFOsは頭蓋内電極記録のみならず、頭皮脳波においても γ およびripple帯域のfast oscillations (FOs)として記録することができ、特に小児では明瞭である。頭皮脳波のFOs/HFOsは皮質性HFOsと対応することが明らかになっているため、従来の視察脳波では得難い脳機能情報が、フィルタ処理や時間・周波数分析により得られる。

見慣れた小児の臨床脳波とくにてんかん性異常も、周波数分析をすることで新たな側面を知ることができる。その代表はてんかん性脳症であるWest症候群の発作間欠時脳波のhypsarrhythmiaやepileptic spasmsの発作時脳波であり、徐波睡眠時に持続性棘徐波(CSWS)を示すてんかんのCSWSや、小児良性てんかんである中心・側頭部脳波焦点をもつ良性小児てんかん(BECTS)のrolandic spikesである。

具体的にはhypsarrhythmiaにおいて頭皮脳波で検出されるFOsは治療による改善に伴い減少するため、てんかん原性を反映すると考えられる。FOsは発作時脳波と発作間欠時で共通点があり、前者は後者より増強している。小児期のてんかん性脳症では成人期のてんかんに比べ、桁外れに高密度のFOsが検出され「FOsの嵐」にたとえられる。

CSWSやBECTSのrolandic spikesに伴うFOsはripple帯域のHFOsであり、てんかん原性との関係は棘波との関係以上に強いことが示唆されるので、病態を探るための新たな切り口になると考えられる。

これらの小児脳波分析から得られる知見から小児てんかんにおけるoscillologyの意義と将来の展望につき論じる。

《略歴》

昭和58年3月 岡山大学医学部卒業
 昭和58年4月 岡山大学大学院医学研究科（内科系脳代謝医学専攻）入学
 昭和62年3月 同 修了
 昭和62年4月 岡山大学医学部附属病院 医員
 平成7年5月 岡山大学医学部附属病院（小児神経科）助手
 平成9年4月 岡山大学医学部附属病院（小児神経科）講師
 平成9年7月～平成10年6月 カナダ・マギル大学
 モントリオール神経学研究所 客員研究員
 平成27年12月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科
 （小児医科学分野 発達神経病態学領域）教授

シンポジウム S-16 : Pathomechanisms and therapeutic intervention of abnormal excitability in the upper and lower motor neuron systems

5月20日 (金) 13:15~14:55 第15会場(神戸国際会議場5F Room 502)

公募 E

Chairs :

Hiroyuki Nodera (Department of Neurology,
Tokushima University)

Hugh Bostock (University College London, UK)

S-16-1

Muscle Excitability

Institute of Neurology, University College
London, UK

○Hugh Bostock



《Objective》

Non-invasive neurophysiological testing is important in elucidating pathomechanisms and potential therapeutic intervention in individual patients. Nerve excitability studies have expanded their target diseases from the cortical motor neurons to the muscle fibers. In this symposium, two international experts in this field are invited to discuss the current understanding and potential research topics in the upper and lower motor neuron systems.

Nerve and muscle afterpotentials are sensitive to changes in resting membrane potential and ion channel dysfunction. Whereas nerve afterpotentials can be conveniently assessed *in vivo* by the changes in electrical excitability after an impulse (i.e. the recovery cycle, RC), muscle afterpotentials are more reliably assessed by the accompanying changes in the velocity of muscle action potentials, i.e. the muscle velocity recovery cycle (MVRC). A column of muscle fibres is excited via a monopolar needle electrode and the multi-unit action potential recorded about 2 cm away with a concentric needle electrode (Z'Graggen & Bostock, 2009). Similar recordings have been obtained from *brachioradialis*, *tibialis anterior* and *trapezius* muscles.

In MVRCs and RCs, refractoriness is followed by a period of supernormality (superexcitability) related to the depolarizing afterpotential, which is markedly dependent on resting membrane potential and reduced or abolished by ischaemia. However, the late subexcitability in nerve, related to slow potassium currents, has no counterpart in muscle. Instead there is a broad late phase of supernormality, which accumulates over short trains of impulses, related to potassium accumulation in the t-tubule system.

Clinical MVRC studies have already shed light on the pathophysiology of uraemic and critical illness myopathy, 'coat hanger pain', and muscle channelopathies such as myotonia congenita and Andersen-Tawil syndrome. MVRCs can be recommended as a painless and minimally invasive method to investigate abnormal muscle membrane properties in patients.

《Curriculum Vitae》

Hugh Bostock is Emeritus Professor of Neurophysiology at the Institute of Neurology, University College London. After graduating in chemistry at Oxford, he switched to physiology, and moved to UCL, where he obtained his Ph.D. in olfactory neurophysiology. He was then recruited by Tom Sears to the Sobell Department at the Institute of Neurology in Queen Square, to work on the biophysics of demyelination, and he has been there ever since. His studies on the roles of different ion channels in axonal physiology and pathophysiology led to the development of nerve excitability testing as a non-invasive clinical tool to study nerve membrane function in patients. He was awarded a personal chair by UCL in 1996, elected Fellow of the Royal Society in 2001, and awarded the Grey Walter Medal of the British Society of Clinical Neurophysiologists in 2009. Since his official retirement in 2009 he has maintained research interests in nerve excitability, in applying a similar approach to the study of muscle membrane properties in channelopathies and other muscle disorders, and in using microneurography to study human C fibres.

シンポジウム S-16 : Pathomechanisms and therapeutic intervention of abnormal excitability in the upper and lower motor neuron systems

5月20日 (金) 13:15~14:55 第15会場(神戸国際会議場5F Room 502)

公募 E

S-16-2

Hyperexcitability and ALS: Past, present and future



The University of New South Wales, Australia
○Cindy Shin-yi Lin

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a rapidly progressive neurodegenerative disorder of the motor neurons. A combination of upper/lower motor neuron dysfunction comprises the clinical ALS phenotype that was first observed by Charcot. However, the site of ALS onset and the pathophysiological mechanisms underlying the development of degeneration remain to be elucidated. Measurements of nerve excitability by threshold tracking have been developed over 30yrs to provide complementary information to conventional nerve conduction studies, these techniques have been introduced to investigate ALS. Wide-spread fasciculations are prominent clinical features, they frequently arise from the motor nerve terminals, and the hyperexcitability of motor axons appears to constitute the pathophysiology of ALS. Neurophysiologic investigations of both upper/lower motor neurons have demonstrated increased excitability. Axonal excitability studies enable investigation of longitudinal changes in axonal dysfunction, and thereby the processes that potentially contribute to axonal degeneration in ALS. In addition, the assessment of cortical excitability via Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) has contributed to enhancing our understanding of ALS pathophysiology. TMS enables non-invasive assessment of the functional integrity of the motor cortex and its corticomotoneuronal projections. TMS excitability studies have established motor cortical/corticospinal dysfunction in ALS, with cortical hyperexcitability being an early feature in sporadic forms and preceding the clinical onset of familial ALS. Cortical excitability studies facilitate an earlier diagnosis of ALS. Findings from peripheral/cortical excitability studies have yielded novel insights into disease mechanisms, pathophysiology and treatment strategies of ALS. This presentation aims to provide an overview of how past, current excitability techniques are employed in ALS and the future of excitability parameters as useful biomarkers.

《Curriculum Vitae》

Cindy Shin-Yi Lin is the Associate Professor of Neurophysiology at the Department of Physiology, School of Medical Sciences, Faculty of Medicine, University of New South Wales, Sydney Australia. She has published a total of >100 manuscripts and 3 book chapters in the highest-impact international multidisciplinary journals incorporating the fields of Clinical Neurology, Oncology and Endocrinology yielding an H-index of 30. A/Prof Lin's main research interest is clinical translation using axonal excitability. A/Prof Lin has qualifications in Biomedical Engineering, Masters of Engineering Science (Biomedical Engineering) and PhD in Neurophysiology. She was awarded a prestigious NHMRC CJ Martin Fellowship, spending two years at the Sobell Department at the Institute of Neurology, Queen Square, University College London. She has established cross-discipline collaborations within Australia at Prince of Wales Hospital. Her international collaborations include Chiba University Hospital, Japan, the National Hospital for Neurology and Neurosurgery, University College London, UK, and National Taiwan University Hospital, Taipei Medical University (TMU) and Wang Fang Hospital, Taiwan and focus on clinical research in patients with various neurological disorders. She has a strong interest in neuroscience education, lecturing in Muscle and Motor Control, Fundamentals of Neuroscience and Neuromuscular rehabilitation courses and she is also the honorary A/Prof for TMU.

S-16-3

Sodium channelopathy in disuse neuromyopathy



Department of Neurology, Tokushima University
○Hiroyuki Nodera

Disuse neuromuscular atrophy is an important clinical issue because of its poor prognosis. To approach its pathomechanism, we characterized the excitability changes in peripheral motor axons caused by hindlimb unloading in mice, which is a model of disuse neuromuscular atrophy. The amplitudes of the motor responses of the unloading group were approximately half of the control amplitudes. Multiple axonal excitability analysis showed that the unloading group had a smaller strength-duration time constant (SDTC) and late subexcitability (recovery cycle) than the controls. Three weeks after releasing from HLU, the SDTC became comparable to the control range. Using a modeling study, the observed differences in the waveforms could be explained by reduced persistent sodium currents along with parameters related to current leakage. Axonal sodium current might be a novel therapeutic target for disuse neuromuscular atrophy.

《Curriculum Vitae》

2012 - present
Tokushima University: Senior Assistant professor, Director, EMG lab
2010 - 2012
Beth Israel Deaconess Medical Center/Harvard Medical School:
Staff physician, assistant professor
2009 - 2010
Weill Cornell Medical College: Peripheral Neuropathy Fellow
2002 - 2009
Tokushima University: Instructor, Director, Electromyography Lab
2000 - 2002
University of Rochester Medical Center: EMG/Neuromuscular fellow
1997 - 2000
Indiana University Medical Center: Neurology resident
1996 - 1997
Ball Memorial Hospital: Transitional resident
1993 - 1995
Kitano Hospital: Neurology resident
1993
Kyoto University Hospital: Neurology resident

シンポジウム S-16 : Pathomechanisms and therapeutic intervention of abnormal excitability in the upper and lower motor neuron systems

5月20日 (金) 13 : 15~14 : 55 第15会場(神戸国際会議場5F Room 502)

公募 E

S-16-4

**Peripheral nerve excitability
abnormality in spinocerebellar ataxia
type 6**



¹Department of Neurology, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School, ²Research Institute for Radiation Biology and Medicine, Hiroshima University

○Yusuke Osaki¹, Hiroyuki Nodera¹,
Yuishin Izumi¹, Ryosuke Oki¹,
Ryosuke Miyamoto¹, Toshitaka Kawai¹,
Hideshi Kawakami², Ryuji Kaji¹

[Objective] Spinocerebellar ataxia type 6 (SCA6) is hereditary spinocerebellar degeneration caused by expansion of triplet repeats in *CACNA1A* encoding α_{1A} subunit of P/Q type voltage-gated Ca^{2+} channel $\text{Ca}_v2.1$. $\text{Ca}_v2.1$ was present not only at cerebellar Purkinje cells but also at peripheral nerve terminals. This study was made to evaluate pathophysiological dysfunction of peripheral nerves in SCA6. [Methods] Fifteen patients with genetically confirmed SCA6 underwent nerve excitability testing with QtracS software (Digitimer, UK). Excitability properties of median motor axons were compared with those in 22 age-matched healthy control subjects. Then, sensory axonal properties in 13 patients were compared with 15 controls. In addition, two male normal mice underwent motor nerve excitability testing before and after intraperitoneal injection of ω -agatoxin-IVA which is a selective P type Ca^{2+} channel blocker. [Results] All SCA6 patients had similar motor nerve excitability changing, including decreased electrical threshold with long subthreshold depolarizing currents (TEd90-100ms, $p < 0.006$) and increased S2 accommodation ($p < 0.003$) in threshold electrotonus, which indicated increased slow activating voltage gated K^+ currents. In the recovery cycle, relative refractory period was prolonged ($p < 0.03$) and subexcitability was increased ($p < 0.02$). Strength-duration time constant and resting I/V slope in current-response curve showed no significant differences. Sensory nerve excitability abnormality was similar to motor nerve, however, S2 accommodation increment was not significant. Two mice injected with ω -agatoxin-IVA also showed decreased TEd90-100 and increased S2 accommodation. [Conclusions] Peripheral nerves in SCA6 patients reveal increased slow K^+ currents. It might be due to dysfunction associated with voltage-gated Ca^{2+} channel.

《Curriculum Vitae》

Bachelor of science in medicine
Tokushima university, Tokushima, Japan March, 2007
Currently attending the master's course in neurology at Tokushima
graduate school

シンポジウム S-17：行政のキーパーソンに聞く神経疾患研究への期待

5月21日（土） 8：00～10：00 第2会場（神戸国際展示場1号館2F 展示室A）

公募 日

座長：

望月秀樹（大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学）

高橋良輔（京都大学医学部附属病院 神経内科）

S-17-1

神経内科の将来構想

大阪大学病院 神経内科学

○望月秀樹



＜ねらい＞

神経研究の重要性はいうまでもないが、神経難病を含め神経疾患の一部は大きな社会問題にもなっている。将来構想委員会では、神経学会の重要性を内外に広く提示し、学会が各省庁との連携を模索している。今回は、各省庁の各省庁から、神経内科学に関連するキーパーソンの方にお出でいただき、各省庁の神経科学研究に期待することや、それに関わる政策、研究費などの将来的なご意見などについて伺う。最後には、将来構想委員会委員と討論会を行う。

神経・筋疾患のスペクトラムは極めて広く、国内の患者数約460万人の認知症や同約300万人に上る脳血管障害をはじめ、超高齢化社会を迎えた今、加齢とともに頻度の増加する神経疾患の患者数は軒並み急激に上昇しており、治療法や予防法開発の必要性がより一層高まっている。また、本邦では行政的に稀少疾患という意味を含めて原因不明で治療法のない疾患を「難病」と呼ぶことが多いが、神経疾患にはこの定義に該当するものが数多く含まれる。

日本神経学会では、「国際社会の先駆けとなる健康長寿社会の実現」という国家目標が提示された今、日本神経学会理事や将来構想委員会が中心となりこれらの神経疾患・筋疾患を俯瞰して、その克服への道筋を検討し、「神経疾患克服に向けた研究推進の提言」としてまとめた。本講演では、この提言を中心に紹介・解説し、将来構想委員会の活動についても紹介する。

《略歴》

1985年 順天堂大学医学部 卒業
 1990年 順天堂大学医学部 脳神経内科 助手
 1996年 米国, NIH, NINDS留学 (visiting associate)
 2000年 順天堂老人性疾患病態・治療研究センター 講師
 2005年 順天堂大学越谷病院 脳神経内科 助教授
 2009年 北里大学医学部神経内科学 教授
 2010年 北里大学医学部寄附講座神経再生医療学 講座責任者
 2011年 大阪大学大学院医学系研究科神経内科学 教授
 2012年 大阪大学医学部附属病院 遺伝子診療部 部長 兼任
 ＜学会活動＞
 日本神経学会(理事), 日本神経治療学会(理事), 日本遺伝子治療学会(評議員)
 日本パーキンソン病・運動障害疾患学会(Executive committee)
 ＜専門医＞
 日本神経学会認定専門医, 日本内科学会認定医, 日本人類遺伝学会臨床遺伝専門医, 日本認知症学会専門医
 ＜賞罰＞
 2004年 順天堂大学同窓会学術奨励賞
 2007年 1st Asia & Oceania PD-MDS Congress, Best Research Award
 2008年 日本神経学会 植林賞
 2009年 順天堂医師会賞

シンポジウム S-17: 行政のキーパーソンに聞く神経疾患研究への期待

5月21日 (土) 8:00~10:00 第2会場(神戸国際展示場1号館2F 展示室A)

公募 日

S-17-2

難病・小児慢性特定疾病対策の見直しと今後の取り組みについて



厚生労働省健康局難病対策課 主査

○川田裕美

難病/小児慢性特定疾病に対する対策については、平成26年に難病の患者に対する医療等に関する法律(難病法)の新設および児童福祉法の改正を行い、医療費助成は義務的経費(必要な額を法に基づき必ず支出する)とするとともに、医療費助成の対象となる疾病も56疾病から306疾病(難病)、514疾病から704疾病に拡充し、より公平かつ安定的な制度となった。

さらに昨年9月、11月に難病、小児慢性特定疾病それぞれに対する基本方針を策定し、医療費助成のみならず、医療提供体制の整備や相談支援体制、就学就労支援等の充実に向けた方向性について定め、現在具体的な施策の検討、実施を行っている。

難病に関する研究については、健康・医療戦略の中の重点プロジェクトに位置付けられる等、従前から重要分野として位置付けられてきたが、難病法の中でも国の責務の1つとして位置付け、引き続き医薬品開発をはじめとする実用化研究や、医療の均てん化に向けての政策研究等を推進していく予定である。

本シンポジウムでは難病/小児慢性特定疾病対策の見直しや今後に向けての取り組みの概要について示すとともに、難病プロジェクト等の公的研究事業の中での神経難病に対する期待等について説明する。

《略歴》

平成24年 神戸大学医学部医学科卒業
平成24年 一般財団法人住友病院
平成26年 厚生労働省健康局疾病対策課 主査
平成27年 厚生労働省健康局難病対策課 主査 現在に至る

S-17-3

AMEDの難病研究に対する取り組み



日本医療研究開発機構

○古澤嘉彦

2015年1月1日から「難病の患者に対する医療等に関する法律」が施行され、難病医療費助成制度の対象が56疾病から110疾病へ増えた。現在は306疾病が指定難病となっており、国も難病対策に力を注いでいるところである。一方、難病の治療法の開発においては、その市場の特殊性により企業が参画に慎重になる傾向があり、そのためアカデミアに期待されるところが多い。

2015年4月に発足した日本医療研究開発機構(AMED)では、「難病克服プロジェクト」を主要プロジェクトの一つと位置付け、研究事業として難治性疾患実用化研究事業を行っている。本事業では、「発病の機構が明らかでない」、「治療方法が確立していない」、「希少な疾病である」、「長期の療養を必要とする」の4要素を満たす「難病」患者に対する医学的研究の実用化支援を行っている。本事業では「希少・難治性疾患の克服を目指す」ことを目標として、病態解明を行う研究課題、候補物質の探索を行う研究課題、薬事承認を目指した非臨床試験・医師主導治験等を行う研究課題、治療法の検証や診断法の開発を行いガイドラインへの反映を目指す研究課題、希少・難治性疾患患者の生体試料の収集や遺伝子情報の解析を行う研究課題、未診断疾患の診断体制を構築する研究課題等が設定されている。いずれの研究課題でも実用化に向けた出口戦略を設定し、より効果的な研究推進のための進捗管理を目指している。

本発表では上記話題に加えて、AMEDが目指す難病研究の方向性などについて紹介する。

《略歴》

2005年 獨協医科大学卒業
2005年~2008年 手稲溪仁会病院総合内科初期研修医
2008年~2011年 国立精神・神経医療研究センター病院神経内科レジデント
2011年~2012年 同病院神経内科専門修練医
2011年~2014年 山梨大学大学院 学位取得
2012年~2015年 同病院神経内科医師
2015年~ 日本医療研究開発機構 難病研究課 主幹 現在に至る

シンポジウム S-17：行政のキーパーソンに聞く神経疾患研究への期待

5月21日（土） 8：00～10：00 第2会場（神戸国際展示場1号館2F 展示室A）

公募 日

S-17-4

文部科学省のライフサイエンス分野の取組について（脳科学分野を中心に）



文部科学省研究振興局ライフサイエンス課
○村松哲行

文部科学省においては、科学技術・学術審議会の下の研究計画・評価分科会の下に「ライフサイエンス委員会」を設置し、ライフサイエンス分野の研究開発の推進方策等について調査審議を行っている。

脳科学は一般的にはライフサイエンス分野に包含されるものであるが、脳科学研究を戦略的に推進するための体制整備の在り方のほか、人文・社会科学との融合、さらには大学等における研究体制等を含めた長期的展望に立つ脳科学研究の基本的構想及び推進方策の調査検討を行うことから、研究計画・評価分科会と学術分科会との合同設置として、「ライフサイエンス委員会」とは別に「脳科学委員会」を設置している。

平成26年9月に、今後の脳科学研究の推進方策について審議するため、脳科学委員会の下に「戦略的に推進すべき脳科学研究に関する作業部会」を設置して調査審議を進め、平成27年10月に「社会への貢献を見据えた今後の脳科学研究の推進方策について－中間取りまとめ－」を取りまとめたところである。

本講演では、文部科学省のライフサイエンス分野（脳科学を含む）の政策審議体系について概観した上で、中間取りまとめに基づいて今後の脳科学研究の推進方策について概説する。また、文部科学省が国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）を通じて実施している医療分野の研究開発についても脳科学研究の取組を中心に概説する。

《略歴》

東京大学大学院総合文化研究科博士課程修了
平成16年10月 文部科学省入省
平成19年10月 文部科学省高等教育局私学行政課企画係長
平成20年7月 文部科学省官房総務課行政改革推進室専門職
平成22年7月 文部科学省科学技術・学術政策局政策課総括係長
平成23年4月 文部科学省研究振興局情報課計算科学技術推進室長補佐
平成25年7月 九州大学総務課長（兼）法令審議室長
平成27年7月 文部科学省研究振興局ライフサイエンス課長補佐

シンポジウム S-18 : PSP/CBDの臨床と病理

5月21日 (土) 8:00~10:00 第7会場(ポートピアホテル本館B1F 偕楽1)



座長:

齊藤祐子(国立精神・神経医療研究センター 臨床検査部)

柿田明美(新潟大学脳研究所統合脳機能研究センター)

《ねらい》

神経変性斑(中島班長)を基盤とし、進行性核上性麻痺(PSP)・皮質基底核変性症(CBD)克服に向けた、オールジャンのバイオリソース構築プロジェクト(JALPAC)が進行中である。PSP/CBDは、現在死後脳の形態病理、生化学・遺伝子解析が、確定診断に必須とされている。JALPACについて、神経病理が底支えの一環としてどのように貢献しうるかを明らかにする。故中野今治先生の立案により、神経病理学的にPSP/CBDと確定診断された症例について全国アンケートを行い、候補症例は抽出済みである。これより形態病理学的中央診断、生化学解析、遺伝子解析により、中央確定診断を今後行う予定である。確定診断例の臨床情報、画像を明らかにすることで、本邦でのPSP/CBDの全貌を明らかにし、学会員の日常診療へのフィードバックを行うのが、本シンポジウムのねらいである。

共催: 日本神経病理学会

S-18-1

病理診断されたPSP/CBDの臨床像



¹国立病院機構東名古屋病院 神経内科, ²愛知医科大学加齢医学研究所

○饗場郁子¹, 吉田眞理²

進行性核上性麻痺(progressive supranuclear palsy:PSP)および大脳皮質基底核変性症(Corticobasal degeneration: CBD)は、ともに4R優位の異常リン酸化タウタンパクが蓄積する疾患で、タウオパチーに分類される。PSP・CBDいずれも臨床病理学的研究の集積により、従来考えられていたよりも広範な臨床像を呈することが明らかになっている。

PSPの典型的な臨床像は、NINDS-SPSPの臨床診断基準で示されたように、初期からの姿勢保持障害と垂直性核上性注視麻痺を中核とし、体軸性固縮、前頭葉徴候などを呈し、リチャードソン症候群と呼ばれる。RS以外の臨床病型としては、左右差のある無動・振戦を特徴とし、L-dopaが中等度有効で緩徐に経過するパーキンソン病型(PSP-Parkinsonism: PSP-P)、歩行や発語のすくみ現象が長く先行する純粋無動症型(PSP with pure akinesia with gait freezing: PSP-PAGF)、左右差の明らかな失行や錐体外路徴候を示す大脳皮質基底核症候群型(PSP-corticobasal syndrome: PSP-CBS)、初期に小脳性運動失調を呈する小脳型(PSP with cerebellar ataxia: PSP-C)などの臨床病型が知られている。既報によればRSが最も多いが、PSP全体に占める割合は24%~54%と幅がみられる。RS以外の臨床病型の頻度はRSに比べ少ないが、報告により頻度は異なる。

一方、CBDの典型的臨床像は原著で示された一側優位の失行と錐体外路徴候を呈し、大脳皮質基底核症候群(Corticobasal syndrome: CBS)と呼ばれる。2013年に発表されたCBD臨床診断基準の基となった病理診断CBDのレビューによればCBSはわずか37%にすぎなかったとされている。CBS以外の臨床像としてはPSP、前頭側頭型認知症、進行性非流暢性失語、アルツハイマー型認知症などが報告されている。

本シンポジウムでは、既報に自験例を加え、病理で確定診断されたPSP・CBDの臨床像を振り返りたい。

《略歴》

昭和62年3月	名古屋大学医学部医学科卒業
昭和62年6月	春日井市民病院研修医
昭和63年4月	春日井市民病院内科
平成元年4月	春日井市民病院神経内科
平成5年4月	名古屋大学医学部神経内科
平成6年7月	国立療養所東名古屋病院神経内科
平成9年11月	国立療養所東名古屋病院神経内科医長
平成25年4月	国立病院機構東名古屋病院リハビリテーション部長・第一神経内科医長併任

シンポジウム S-18 : PSP/CBDの臨床と病理

5月21日 (土) 8:00~10:00 第7会場(ポートピアホテル本館B1F 偕楽1)



S-18-2

確定診断 進行性核上性麻痺PSP/皮質基底核変性症CBDの画像診断



¹東京都健康長寿医療センター 放射線診断科, ²国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター臨床検査部, ³東京都健康長寿医療センター 神経内科・バイオリソースセンター・高齢者ブレインバンク (神経病理), ⁴東京都健康長寿医療センター研究所高齢者ブレインバンク, ⁵名古屋市立大学医学部放射線科

○徳丸阿耶¹, 齊藤祐子², 村山繁雄³, 藤ヶ崎純子⁴, 下地啓五¹, 伊藤公輝¹, 櫻井圭太⁵

PSPとCBDの臨床診断は難しい。病理学的に確定された症例の蓄積と、臨床像の見直しによって、原著に示されたPSP/CBDの疾患概念再構築を要し、PSP/CBDともに多彩な臨床像の存在が明らかになった故である。PSPではパーキンソン病 (PD) と鑑別が難しいPSP-P, すくみ歩行の先行するPSP-pure akinesia with gait freezing (PSP-PAGF), 非流暢性失語を呈するPSP-primary non-fluent aphasia (PSP-PNFA)などが知られる。また、臨床的にCBDと診断された背景病理には、アルツハイマー病、FTLD-TDP, PSP, PD, クロイツフェルト・ヤコブ病までもが存在し、CBDと生前診断される率は低い。このため、進行性の脳皮質変性候と錐体外路徴候を示す臨床疾患名としてcorticobasal syndrome (CBS)が用いられる。

PSP/CBDの多彩な臨床スペクトラムを規定するものは、病変の質に依存するのみではなく、病変の局在による可能性がある。背景病理に基づく画像検討は、PSP/CBDの診断機軸、多彩な臨床スペクトラムを示す要因となる病理学的病変の局在と萎縮部位、臨床症状との関連を明確にし、背景病理に近づく臨床診断バイオマーカーとしての役割に期待がもたれる。

PSP-RSでは中脳被蓋萎縮を認めるが、CBDや他の変性疾患、水頭症でも萎縮がある。PSPのsubtypeや病初期には中脳被蓋萎縮は必ずしも明瞭でない。上小脳脚萎縮も小脳歯状核変性に追隨する遠心路の二次変化を反映し、重要な所見であるが、CBDでも同部の萎縮はとらえられる。PSPでは、前帯状回萎縮、橋被蓋、第3脳室、第4脳室拡大もとらえられる。視床下核や淡蒼球の信号変化がMRIでとらえられる場合がある。

CBDでは、前頭頂葉優位、中心溝近傍の萎縮、左右差が明瞭にとらえられる場合、診断の一助となる。この萎縮に対応して、大脳脚にも左右差が生じる。病期、萎縮の程度によっては、視診のみでは評価が難しく、脳血流SPECTや糖代謝PET所見、VBMは診断に有用な情報を与える。大脳萎縮に対応し、脳梁非薄が目立つ。CBDは、萎縮の強い部位の皮質下、T2強調画像、あるいはFLAIRで高信号があり、病理学的にも白質の一義的変性が強く対応する所見と考えられる。しかし、PSP-PNFAなどでは、白質の差異のみでCBDとの鑑別が難しい場合もある。

CBSの観点、またPSP-subtypeの観点からの画像解析の報告はまだ少ないが、VBMを用いての検索、拡散テンソル画像を用いた、定量的方法論が採用され、有用性が明らかになりつつある。

《略歴》

現職：東京都健康長寿医療センター 放射線診断科 部長
 1985年：三重大学医学部卒業
 都立広尾病院研修医
 1987年：松阪中央病院研修医
 1989年：都立広尾病院放射線科
 1990年：慶応大学医学部放射線科 助手
 1991年：亀田総合病院放射線科
 1994年：UCSF Neuroradiology fellow
 1995年：亀田総合病院放射線科
 1996年：駿河台御茶ノ水クリニック
 都立神経病院非常勤
 1998年：防衛医大放射線科助手、講師
 2005年より 東京都老人医療センター 放射線科医長を経て、現職
 東邦大学佐倉医療センター放射線科 客員教授
 日本神経放射線学会評議員
 第35回日本神経放射線学会 最優秀、優秀論文賞
 第35回日本医学放射線学会秋季大会 最優秀論文賞
 第37回日本神経放射線学会優秀論文賞
 2007年度日独医報最優秀論文賞
 2011年欧州神経放射線学会 Best Educational Paper Award
 第42回日本神経放射線学会 優秀論文賞

S-18-3

PSP/CBDの神経病理中央診断



都立神経病院 検査科

○小森隆司

進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy, PSP) は1964年にSteeleらによって、大脳基底核変性症 (corticobasal degeneration, CBD) は1968年にRebeizらによって非遺伝性の神経変性疾患として報告された。今日では共に神経細胞とグリア細胞に異常リン酸化タウ蛋白が蓄積する疾患の1つ (4リピータウオパチー) として分類されているが、臨床像と病理像には乖離がみられることが明らかとなり、PSPとCBDは病理診断名として使われる。病理学的にはPSPでは淡蒼球内節、視床下核、中脳黒質、橋被蓋、小脳歯状核に変性の主座があり、大脳皮質の変性は中心前回を含む前頭葉にみられるものの一般に軽い。CBDでは大脳皮質の高度な全般性萎縮は稀で中心溝周囲の前頭・頭頂領域、前頭葉吻側、シルビウス裂周囲などの比較的限局性の萎縮がみられる。左右差はCBDに特徴的とされるが、左右差の明らかな例も多く、PSPでも時に皮質の左右差は存在する。淡蒼球変性は外節優位で黒質の変性が強い。細胞病理学的には、PSPでは深部諸核神経細胞のglobose tangle, アストロサイトのtufted astrocyte, オリゴデンドロサイトのcoiled bodyとargyrophilic threadsが、CBDでは腫大神経細胞, astrocytic plaque, coiled bodyとargyrophilic threadsが特徴的である。黒質ではglobose tangleをみる。タウ蛋白の蓄積量は、PSPでは神経とグリアにほぼ同等、CBDではオリゴデンドロサイトに著しい。PSPとCBDの変性分布と神経細胞異常は時に重なる。グリア病変の乏しい淡蒼球黒質リ体に限局したglobose tangleを伴うPSP関連疾患とも考えられる症例も存在する。一方、異常タウ陽性グリアの病理は一部の例外を除き重複しない。タウ陽性アストロサイトのみならず、CBDのcoiled bodyやthreadsの形状はPSPのものとは異なる。異常タウ線維の超微形態は、PSPでは直細管が、CBDではリボン状線維が特徴的である。一連のグリア病理の相違は生化学的な相違を反映し、臨床像の相違は肉眼変性分布を反映している可能性が考えられる。病理中央診断においては相互排除的な所見と共存し得る所見とを明確に記載することが重要であると考えられる。

《略歴》

1984年 山形大学医学部卒業、東京女子医科大学神経内科研修医
 1988年 東京女子医科大学神経内科助手
 1990-92年 メイヨークリニック病理部門 (神経病理) 留学
 岡崎春雄, Bernd W. Scheithauer教授に師事
 1993年 東京女子医科大学第一病理学教室助手
 1996年 東京都神経科学総合研究所臨床神経病理研究分野主任研究員
 2001年 同 副参事研究員
 2011年 東京都医学総合研究所脳腫瘍病理研究室室長 (改組)
 2012年 東京都立神経病院検査科部長、現在に至る
 埼玉医科大学病理学教室客員教授
 東京女子医大第一病理学教室・病理診断科非常勤講師
 東京女子医大先端研先端工学外科分野非常勤講師
 東京都医学総合研究所客員研究員
 日本脳腫瘍病理学会常任理事
 日本神経病理学会理事
 日本外科病理学会理事
 日本病理学会評議員
 アメリカ神経病理学会 active member
 WHO Classification of CNS Tumors 分類作成委員
 国立がん研究センターがん対策情報センター コンサルタント
 日本病理学会 コンサルタント 神経筋チームリーダー
 Brain Tumor Pathology, Editor-in-Chief
 Neuropathology, Editorial Board
 Pathology International, Editorial Board

シンポジウム S-18: PSP/CBDの臨床と病理

5月21日 (土) 8:00~10:00 第7会場(ポートピアホテル本館B1F 偕楽1)



S-18-4

PSP/CBD脳に蓄積するタウの生化学解析

東京都医学総合研究所

○長谷川成人



タウの異常病変は様々な神経疾患に認められ、その特徴的病変から神経病理学的な疾患分類に用いられている。ヒトの大人の脳では6種類のアイソフォームが発現するが、繰り返し配列が3つの3Rタウと4つの4Rタウに大別される。興味深いことにアルツハイマー病では6種類すべてのタウアイソフォーム(すなわち3Rタウと4Rタウの両方)が蓄積するのに対し、ピック病では3Rタウが、進行性核上性麻痺(PSP)や皮質基底核変性症(CBD)では、4Rタウアイソフォームが蓄積する。また、PSPとCBDは同じ4Rタウアイソフォームが蓄積するが、それぞれ特徴的なタウ病変(astrocytic plaque, tuft-shaped astrocyte)が認められ、生化学的にも蓄積タウのC末端断片のバンドパターンが異なることが新井らにより報告されている。我々は、神経病理学的に診断された9例のPSP、8例のCBDの症例について脳に蓄積するタウの生化学解析を行った。その結果、PSPとCBDに蓄積するタウは、新井の報告通り、確かにそのC末端断片が異なるバンドパターンを示すことを確認した。さらに、不溶性タウのトリプシン耐性バンドを解析した結果、PSPでは弱い14, 16kDaのバンドが、またCBDでは10, 13, 15kDaの3本バンドの異なる耐性バンドパターンをとることが示された。それぞれのトリプシン耐性バンドについて質量分析などの蛋白化学解析を行った結果、異なる領域のタウが検出され、それらが線維の中心構造を作っていることが示唆された。さらに電子顕微鏡で不溶性タウの超微細形態を観察した結果、PSPには、直径7~15nmの細い線維が、CBDには直径10-25 nm よじれたリボン状の線維が観察された。この結果はタウの重合構造とトリプシン耐性バンドが関係していることを示唆する。以上の結果から、PSPとCBDは神経病理学的にも生化学的にも区別可能な異なる疾患、病型であるといえる。

《略歴》

1986年 筑波大学 大学院 修士課程 修了
1992年 博士(医学)取得(東京大学 医学部 論文博士)
1993年 東京大学 医学部、脳研究施設 助手(井原 康夫 研究室)
1995年 英国 ケンブリッジ、MRC 分子生物学研究所 研究員(Michel Goedert 研究室)
1999年 東京大学 大学院 薬学系研究科 講師(岩坪 威 研究室)
2001年 東京都精神医学総合研究所 部門長
2011年 東京都医学総合研究所 認知症・高次脳機能研究分野 分野長
認知症に関する業績・活動内容等
タウ、 α シヌクレイン、TDP-43の生化学、蛋白化学解析、及び認知症の発症、進行と関係する異常蛋白質の伝播に関する研究。

S-18-5

PSP/CBDの関連遺伝子研究の進歩

新潟大学脳研究所 遺伝子機能解析学分野

○春日健作



いまだ治療法の確立していない進行性核上性麻痺(Progressive supranuclear palsy, PSP)および大脳皮質基底核変性症(Corticobasal degeneration, CBD)において、病態を解明し根本的な治療法を開発する上で、原因遺伝子あるいはリスク遺伝子を把握することは言うまでもなく重要である。

神経内科の臨床において、家族性のPSP様症候群(PSP-like syndrome, PSPS)および大脳皮質基底核症候群(Corticobasal syndrome, CBS)を経験する機会は多くない。しかし、PSPSおよびCBS症例においてパーキンソン病や認知症の家族歴を有する頻度は、一般人口より高いことが報告されており、PSPSおよびCBSに何らかの遺伝的要因が関与している可能性が示唆される。

遺伝子解析においても、PSPSおよびCBSの背景病理がPSPあるいはCBDと一対一対応していないことが、解析対象の選択を難しくさせている。対症療法ではなく根本的な治療を目的とすれば、PSPSやCBSといった認知症やパーキンソン病の表現型に影響をおよぼす遺伝子に着目するのではなく、特徴的な病理所見に定義されるタウオパチーとしてのPSPおよびCBDの原因となる遺伝子に焦点を絞る必要がある。すなわち、家族性PSPSあるいは家族性CBSにおいてグラニュリン遺伝子(*GRN*)に変異が同定されたが、これらの症例では病理学的にタウ蛋白の蓄積は認めない。このことは*GRN*の変異はPSPSないしCBSといった表現型に影響をおよぼすと考えられるが、PSPやCBDの原因遺伝子ではないといえる。一方、病理診断されたPSPあるいはCBD症例において微小管関連蛋白タウ遺伝子(*MAPT*)に変異が同定されている。

われわれの施設では、PSPS、CBSの日本人多施設コホートにおける遺伝子解析を行っており、少数ながら*MAPT*に変異を有する症例を確認している。また、頻度の高い塩基型を複数確認している。*MAPT*変異は、PSP、CBDだけでなく、ピック病や嗜銀顆粒性認知症などの多彩な病理を呈するが、これは、タウ蛋白の機能自体に影響を与える変異と選択的スプライシングに影響を与える変異が存在することが関係しており、タウオパチーの治療法を開発する上で重要な知見である。

さらに近年、多数の病理診断例をゲノムワイド関連解析により、PSPとCBDのリスク遺伝子がそれぞれ同定された。これらの遺伝子の機能および相互関係を明らかにすることで、よりPSPおよびCBDの理解が深まり、治療法の開発へとつながることに期待したい。

《略歴》

2000年 新潟大学 医学部卒業
2002年 新潟大学 脳研究所 神経内科入局
2009年 新潟大学 大学院医学研究科 博士課程修了
2009年 新潟大学 医歯学総合病院 神経内科 特任助教
2010年 米国カリフォルニア大学サンディエゴ校 神経科学分野 博士研究員
2012年 新潟大学 医歯学総合病院 神経内科 特任助教
2014年 新潟大学 超域学術院(脳研究所 遺伝子機能解析学分野) 助教

シンポジウム S-19: 世界に発信する日本の創薬: 神経難病の克服に向けて

5月21日 (土) 14:05~15:35 第2会場(神戸国際展示場1号館2F 展示室A)

公募 日

座長:

梶 龍児(徳島大学医学部 臨床神経科学分野)

祖父江元(名古屋大学大学院医学系研究科 神経変性・
認知症制御研究部)

S-19-1

新しいALS治験のあり方: 国際Airlie
House会議を踏まえて



コロンビア大学病院ALSセンター

○三本 博

《ねらい》

神経難病の治療薬開発が困難なのはよく知られている。本セッションにおいて現場の立場、省庁の立場から問題を提起し画期的治療薬開発には何が必要かを討論する。

2014年我々はALS治験をレビューしたが、過去50年、50以上の治験が行われ、リルゾール以外全てが不成功に終わったその原因はどこにあるのか、報告を行った研究者が指摘した問題点を考察し、ALSの治験にはまだ改善の余地があることを強調した(Mitsumoto et al. Lancet Neurology)。現在ALS治験方法は1999に報告されたガイドラインに基づいているが(Miller et al.)、最近の治験の進歩に見合った新しいガイドラインが必要である。そのため多くのALS関係者の協力の下に、国際的なレベルでのWorkshopが今年3月米国バージニアのAirlie Houseで開催されることになった。この会合には日本を含めた世界のALS治験の関係者150人以上が集まり、新しいガイドラインの作成を行う。ALS治験方法に関する報告にはまだEvidenceが少なく、evidence-informedのレベルで公平なコンセンサスを促すDelphi方法が使用される。このWorkshopでは、動物実験を含めた治験前の問題点、すなわち治験薬剤をどのように選択するかという基本的課題、治験を設計・デザインする上で、ALSの生物学的・臨床型の違いをどのように治験に取り入れるかの疑問、次に治験をデザインする上でどのoutcomesを選ぶかの問題、薬剤以外(医療器具その他)の治験をデザインする上での問題点、さらに、治験デザイン上被験者(患者)の募集・動員、さらに保留・保持の問題、治験を行う上でのバイオマーカーの選択、またそれらのALSの原因・病態との関連の有無、治験での異なったPhaseのあり方、さらに様々の新しい治験法などの問題など、出席者を8つのグループに配分した。多数の研究課題が各グループに与えられ、各研究課題の対して、背景・道理・ガイドラインの作成をWorkshopまでに完了する予定である。会議では、その報告と議論、変更・推敲を行い、最終草案が作られる。Workshop後、一般からのコメントも入れ、Delphi方法を適用して、最終ガイドラインを決定する。我々のこうした努力の第一の目標はALS治験を少しでも改善することによって、新薬の開発をさらに促進することである。

《略歴》

Dr. Hiroshi Mitsumoto is a Wesley J. Howe Professor of Neurology at Columbia University Medical Center and has been the Director of the MDA/ALS Clinical Research Center since 1999. He was educated in Japan and trained in Internal Medicine. He graduated from Toho University School of Medicine in 1968. In 1972, he pursued further medical and neurology training at Johns Hopkins University, Case Western Reserve University, Cleveland Clinic, and Tufts University. In 1983, he began working at the Cleveland Clinic as the Director of their Neuromuscular Section and ALS Center. He has been involved with improving patient care and end of life issues in ALS for many years. He also participated extensively in clinical trials in ALS and organized several large national and international ALS Conferences. He received a number of awards, including the Forbes H. Norris Award for Compassion and Love for Humanity in Research and Treatment in Patients with ALS from the International ALS Symposium and International ALS Alliance in 1998. Dr. Mitsumoto received a number of US Federal and Foundation research grants and published many papers and books in ALS. He has been a Best Doctor in America since 1996.

シンポジウム S-19: 世界に発信する日本の創薬: 神経難病の克服に向けて

5月21日 (土) 14:05~15:35 第2会場(神戸国際展示場1号館2F 展示室A)

公募 日

S-19-2

球脊髄性筋萎縮症のdisease-modifying therapyの開発について



名古屋大学大学院医学系研究科神経変性・認知症制御研究部

○祖父江元

これまで神経変性疾患（パーキンソン病、ALS、ポリグルタミン病など）に関する数多くの原因遺伝子が同定され、動物モデルの開発と解析が進められてきている。しかし、disease-modifying therapyとして臨床応用された例は殆どなく、多くは補充療法であって、病態を確実に抑える治療法ではない。この状況を打開するためには、基礎・臨床が共同して治療に向けた研究パラダイムの変革を進めていく必要がある。

我々の球脊髄性筋萎縮症（SBMA）の治療法開発を例にとって述べたい。SBMAは男性成人発症の下位運動ニューロン疾患であり、四肢筋力低下・筋萎縮と球麻痺を生じる。原因はアンドロゲン受容体（AR）遺伝子のCAGリピートの異常延長であり、ポリグルタミン病に分類される。SBMAの病因は、変異ARタンパク質が運動ニューロンや筋の核内に集積し、神経細胞や筋の機能障害を惹起すると考えられる。ARは男性ホルモンの存在下では核内へ移行する。我々はSBMAのトランスジェニックマウスを作製し、症状の顕著なオスに去勢を行ったところ、運動ニューロンに集積する変異ARの量は著しく減少し、症状も劇的に改善した。テストステロン抑制剤であるリュープロレリンを投与したところ、去勢と同等の著明な改善効果が得られた。我々はさらにSBMA患者に対しリュープロレリンの臨床試験を施行し、臨床症状の改善、変異ARの集積の抑制、血清CKの減少などが明らかになった。以上の結果から、本薬剤はSBMAの病態を抑止するものと期待される。

このリュープロレリン療法以外に、ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤、熱ショックタンパク質（Hsp）、Hsp90阻害剤、マイクロRNA、CGRP1など多くの候補分子が明らかになった。しかしこれらをどう臨床に結びつけるかが、重要な問題である。神経変性疾患のdisease-modifying therapyを今後どう成功に結びつけるのか、その考え方をこのSBMAの例を通して議論したい。

《略歴》

昭和50年 名古屋大学医学部 卒業
昭和56年 名古屋大学大学院 医学研究科 修了（医学博士）
昭和56年 愛知医科大学第四内科講師
昭和57年 米国ペンシルベニア大学客員研究員
平成2年 愛知医科大学第四内科助教授
平成7年 名古屋大学医学部神経内科教授
平成13年 名古屋大学総長補佐
平成14年 名古屋大学大学院医学系研究科神経内科教授
平成19年 名古屋大学大学院医学系副研究科長
平成21年 名古屋大学大学院医学系研究科長・医学部長
平成27年 名古屋大学大学院医学系研究科特任教授、名古屋大学脳とこころの研究センターディレクター
主な研究分野は神経変性疾患、運動ニューロン疾患。特に運動ニューロン病に対する新規治療は、医師主導型臨床試験のレベルまで展開している。

S-19-3

神経疾患における最近の審査と開発促進に向けた取り組み



独立行政法人 医薬品医療機器総合機構新薬審査第三部

○一丸勝彦

神経疾患のうち、疾患のメカニズムが十分に解明されておらず、根本的な治療法がない神経難病については、希少な疾患も多く、これまでは治療薬の開発があまり進んでいなかった。しかしながら、最近の研究の進歩により、疾患によっては有効性が期待できる治療戦略も見出されており、例えば、デュシェンヌ型筋ジストロフィーでは分子病態に基づいた医薬品が開発が世界的に進んできている。

このような状況の下、日本発の革新的医薬品をいち早く患者に届けるため、レギュラトリーサイエンスの推進や産学官の連携強化の重要性が唱えられている。特に最新の科学的知見を応用し、医薬品という形で実用化するためには、様々な立場の専門家の協力が不可欠であり、効率的な開発戦略を構築することが重要である。また、希少疾患が多い神経疾患領域において、産学官の連携により医薬品開発の効率化を進めるための課題についても今後議論していく必要がある。

本講演では、神経疾患領域における最近の審査事例及び開発促進に向けた薬事戦略相談や先駆け審査指定制度等の取り組みを紹介し、神経難病の克服に向け、日本が提供する価値及び今後の課題について私見を述べる。

《略歴》

現職：独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 新薬審査第三部 審査役

略歴：

2000年 徳島大学大学院 薬学研究科 修了
2002年 国立医薬品食品衛生研究所 医薬品医療機器審査センター
2004年 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

シンポジウム S-20: ニューロリハビリテーションの新たな治療アプローチ

5月21日 (土) 15:00~16:50 第11会場(神戸国際会議場3・4F 国際会議室)

公募 日

座長:

加世田ゆみ子(広島市立リハビリテーション病院 脳神経内科)

生駒一憲(北海道大学病院 リハビリテーション科)

S-20-1

痙縮に対するボツリヌス療法

徳島大学病院 神経内科

○塚本 愛



《ねらい》

シンポジウムでは、ニューロリハビリテーション場面で遭遇するさまざまな症候に対する新たな治療アプローチを概説する。症候面では運動障害、摂食・嚥下機能障害、半側空間無視、認知症と多岐にわたる側面を取り上げ、神経内科医が日常診療の技術として習得できるためのイントロダクションの役割も担いつつ、エキスパートにも知識が深められるような内容も盛り込む。

共催: 日本ニューロリハビリテーション学会

痙縮とは上位運動ニューロンの障害により運動速度依存性の伸張反射の亢進を呈し、深部腱反射の亢進を伴う運動障害とLanceにより定義されている。原因は中枢神経系内の機械的損傷、血流障害、変性などの障害である。痙縮の弊害として筋緊張の亢進により関節の変形、可動域制限をもたらし、更衣や衛生の妨げになることがある。また、随意運動の妨げや筋肉のスパズムにより疼痛の原因となることがある。そのため、痙縮を軽減するような治療が望まれることが多い。ただし、下肢痙縮はそれを利用して立位や歩行の安定性をもたらしている可能性があるため、治療の際には注意が必要である。痙縮の治療法としてボツリヌス療法以外にも内服、リハビリテーション、バクロフェンの髄注療法などがあるが、ボツリヌス療法の利点は手技的にはそれほど難しくなく、有効性と安全性が確立されていることである。ボツリヌス毒素の作用点はいくつか知られているが、痙縮の治療に最も関連した作用点は神経筋接合部でアセチルコリンの放出を抑制することで、強力な筋弛緩効果を発揮する。ただし、痙縮の治療では、ボツリヌス療法だけでは効果は限定的であるため、リハビリテーションの併用は必須である。ボツリヌス療法の開始時には施注筋とそれぞれの投与量を考え、診察する。施注筋を決定するために、筋の収縮や筋量を視診や触診にて確認する。体表から観察できない深部筋が痙縮に影響を及ぼしていることもある。痙縮は上肢では屈筋群、下肢では伸筋群に分布することが多く、特定の肢位をとる傾向がある。投与量に関しては、ボトックス®を成人の痙縮に使用する場合、上肢の遠位筋では50単位まで、近位筋では100-200単位、下肢の遠位筋では100-200単位、近位筋では300単位までを目安に考えているが、実際は患者により体重や筋の容量、痙縮の程度が異なるため、投与量の調整が必要である。過量投与により、脱力を来し、日常生活レベルを下げないように留意が必要である。注射の際には、判別が困難な前腕の筋や深部の筋などに対しては超音波や針筋電図をガイドとして使用する。ほとんどの例で反復治療を必要とし、治療3-4か月後に再治療が必要か検討する。本講演では実際の症例を提示しながら、痙縮に対するボツリヌス療法について解説する。

《略歴》

平成16年 山口大学医学部医学科卒業
徳島大学病院初期研修医
平成18年 倉敷中央病院神経内科医員
平成20年 関西電力病院神経内科医員
平成21年 徳島大学病院神経内科医員
平成25年 徳島大学大学院修了
徳島大学病院神経内科特任助教

シンポジウム S-20: ニューロリハビリテーションの新たな治療アプローチ

5月21日 (土) 15:00~16:50 第11会場(神戸国際会議場3・4F 国際会議室)

公募 日

S-20-2

摂食嚥下障害に対する多職種介入

¹川崎医科大学 リハビリテーション医学教室,²川崎医療福祉大学 医療技術学部 リハビリテーション学科○平岡 崇^{1,2}

リハビリテーション医学・医療の主要分野のひとつに摂食嚥下障害分野が挙げられる。脳血管障害の合併症としての摂食嚥下障害は、軽度なものまで含めると約70%にのぼるとの報告もある。その他、明らかな脳血管障害の既往を有さない高齢リハビリテーション患者においても、かなりの割合で摂食嚥下障害が存在することも知られている。摂食嚥下障害の放置は、誤嚥性肺炎発症に直結するが、摂食嚥下リハビリテーション(摂食嚥下リハ)を含む適切な対応で誤嚥性肺炎の発症を有意に減じられることが知られている。つまり誤嚥性肺炎の予防の観点からも摂食嚥下リハの果たす役割は大きい。なかでも脳血管障害による摂食嚥下障害やそれに伴う誤嚥性肺炎は患者数も多く、摂食嚥下リハの中核を占める。脳血管障害医学の進歩に伴い、脳血管障害そのもので命を落とす患者は減少したが、その後遺症としての摂食嚥下障害患者が急増した。この点については、平成23年以降の日本人死亡原因の第3位に肺炎が挙げられている点からも伺い知ることが出来る。このように脳血管障害診療の観点からも、摂食嚥下障害に対する適切なマネジメントは欠かすことが出来ない重要な課題の一つであると言える。当院においては、脳卒中科・脳神経外科・リハビリテーション科3科合同/多職種での脳血管障害診療体制が整備されており、多面的な診療を展開している。その一環として、摂食嚥下障害診療にも積極的に取り組んでいるが、そのアプローチ方法としては、多職種によるTransdisciplinary team approachが重要である。

また摂食嚥下リハを語る上で経皮内視鏡的胃瘻造設術(PEG)は欠かせない。PEGは持続的経鼻胃管(CNG)のデメリットを補う非常に重要な代償的栄養摂取手段であるが、その選択には賛否両論ある。その背景には、医学的・福祉的・倫理的・哲学的・経済的問題が複雑に絡み合っており、一概にその選択の正誤を論じられるものではない。しかし臨床現場において、摂食嚥下リハを成功に導くために必要なPEGならば、特別な事情がない限り必要に応じて原則ためらわずに選択すべきであると考える。

本セッションでは、摂食・嚥下障害に対する多職種介入について、当院での取り組みや若干の研究結果も交え、その重要ポイントについて総括したい。

《略歴》

平成8年 川崎医科大学リハビリテーション医学教室 入局(研修医)
平成14年 川崎医科大学大学院 生理系病態運動生理学 修了(博士(医学))
平成17年 川崎医科大学リハビリテーション医学教室 講師
川崎医科大学附属病院リハビリテーション科 医長
平成22年~平成24年 米国 ジョーンズ・ホプキンス大学留学
平成25年 川崎医科大学リハビリテーション医学教室 准教授(現職)
川崎医科大学附属病院リハビリテーション科 副部長(現職)
川崎医療福祉大学リハビリテーション学科 教授(現職/兼務)

S-20-3

半側空間無視に対する新しいリハビリテーションアプローチ



慶應義塾大学医学部リハビリテーション医学教室

○水野勝広

半側空間無視(以下、無視)は、「大脳半球損傷の反対側に提示された刺激を報告したり、刺激に反応したり、与えられた刺激を定位することの障害」と定義される(Heilman et al, 1985)。無視は右半球損傷患者に多いといわれており、右半球損傷患者の13-100%に出現すると報告されている(Bowen et al, 1999)。

無視の評価のための代表的な机上検査として、線分2等分検査、末梢検査、模写・描画などがよく用いられるが、このような検査の異常はすべての無視患者で同様ではなく、検査のうちいくつかは正常である場合もある。一方、日常生活でも様々な場面で無視症状が観察される。無視の症状は多彩であり、個々の患者によって異なるため、臨床的には多彩な病態の入り混じった症候群としてとらえるべきである。このような多様性が、無視の診断・治療アプローチをより複雑にしている。また、注意の転動性や視覚性ワーキングメモリーなど、空間的な左右差のない障害も無視の発現に影響を与える(Husain and Rorden, 2003年)。

半側空間無視の責任病巣は頭頂葉後部(posterior parietal cortex: PPC)(Heilman and Watson, 1972)や上側頭回(superior temporal gyrus: STG)(Karnath et al, 2000)など様々な部位が挙げられ議論されてきたが、近年、ニューロイメージング技術の発展などにより、頭頂葉と前頭葉を結ぶ連絡線維の重要性(Thiebaut de Schotten et al, 2005)、損傷部位による無視のタイプの違い(Verdon et al, 2010)などについての知見も得られている。これらの知見から、現在では後頭葉、頭頂葉、前頭葉にまたがる広範な視覚性注意ネットワークの障害と捉える説が主流となりつつある(Corbetta et al, 2005)。

半側空間無視はリハビリテーション(以下、リハ)を行う上で大きな障害要因であり、最終的な機能予後に大きく影響するため、これまで数々の治療法が試みられてきた。近年のシステムティックレビュー(Yang et al, 2013)では、半側空間無視に対するリハは有効であり、中でもプリズム適応療法(Prism adaptation therapy: PA療法)は現在もっとも有効性が確立されている方法であるとされている。本邦の脳卒中ガイドライン2015においても、PA療法は視覚探索訓練、無視側への手がかりの提示とともに、推奨される治療法とされている(Grade B)。

本講演では、半側空間無視の診断、治療アプローチについて新しい考え方を紹介する。

《略歴》

1998年 慶應義塾大学医学部卒、同リハビリテーション医学教室入局
2年間初期研修後、市川市リハビリテーション病院、慶應義塾大学月が瀬リハビリテーションセンター、東京都リハビリテーション病院などに勤務、主に脳卒中、脊髄損傷、頭部外傷などの回復期リハビリテーションに従事
2011年4月~2013年3月 フランス国立衛生医学研究所(リヨン)に留学
2014年4月より現職

シンポジウム S-20: ニューロリハビリテーションの新たな治療アプローチ

5月21日 (土) 15:00~16:50 第11会場(神戸国際会議場3・4F 国際会議室)

公募 日

S-20-4

認知症に対する音楽療法のエビデンス



三重大学大学院医学系研究科 認知症医療学講座

○佐藤正之

1. はじめに

認知症患者は現在、全国で 462万人おり、2025年には全国の認知症患者の総数は少なくとも 700万人と予想されている。現在、大部分の認知症疾患について根本治療はなく、非薬物療法を含めた総合的な取り組みが求められる。

2. コクラン・ライブラリーでみる音楽療法のエビデンス

2015年 10月末の時点でコクラン・ライブラリーには、音楽療法関連のレビューが 28件報告されている。評価の対象となる疾患・症候は多岐に渡り、対象疾患・症候に関わらず不安 (anxiety) に対して音楽療法が有効とする意見もある (Bradt J. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2013)。ただし、全体の 4割余りにあたる 12件が「評価不能のため現時点で効果の有無は不明」としている。理由は、良質な研究の不足が第一で、報告数の少なさがそれに続く。特に前者については、有効が示唆されるとされたほとんどの報告でも今後の課題として挙げられている。

3. 認知症に対する音楽療法のエビデンス

認知症の behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) に対する音楽療法の有効性は、エビデンスとして確立しつつある (Ueda T. Ageing Res Rev, 2013; McDermott O. Int J Geriatr Psychiatry, 2013)。また、中核症状に対する有効性を示したメタアナリシスの結果も報告されている (Vasionytė I. J Clin nursing, 2013)。イタリア老年心理学会は、2000年から 2011年に発表された認知症に対する音楽療法のレビューのなかで 5つの推薦事項をあげている (Raglio A. Maturitas, 2012): ①音楽療法は個人セッションが成功しやすい、②BPSDに対しては、標準的ケアに音楽療法を加えたものももっとも有効、③中等度から重度の認知症患者には、患者の好みに合った音楽療法をテイルメイドとして行う、④バックグラウンドミュージックとして好みの音楽を聞くことに有効性は認められていない、⑤エビデンスに根差した実践を行う。

本講演では、認知症に対する音楽療法の現状と課題をまとめた後に、われわれが行った高齢者の認知機能維持を目的とした地域介入試験について、画像解析の結果を交えて紹介する (御浜-紀宝スキャンプロジェクト)。

《略歴》

昭和57年 大阪府立三国丘高等学校卒業、相愛大学音楽学部器楽科入学。
昭和61年 相愛大学卒業、府立高校音楽教諭を経て、
昭和63年 三重大学医学部入学
平成6年 同 卒業、同大学神経内科に入局。市立伊勢総合病院、東京都神経科学総合研究所を経て、
平成15年7月 三重大学医学部神経内科助手
平成21年1月 東北大学大学院医学系研究科 高齢者高次脳医学講座 准教授。
平成22年4月 三重大学大学院医学系研究科 認知症医療学講座 准教授に就任。現在に至る。
平成24年4月から 三重大学医学部附属病院音楽療法室長
平成25年9月から 三重大学医学部附属病院認知症センター 副センター長を併任
専門医・学会 医学博士。
神経内科専門医、内科認定医、認知症専門医。
日本神経心理学会評議員、日本高次脳機能障害学会代議員、日本認知症学会評議員、認知神経科学会評議員、日本音楽知覚認知学会理事、日本音楽医療研究会編集委員長。
活動 専門は神経内科学、神経心理学、認知症医療学。認知症や、失語をはじめとする高次脳機能障害の診療を通して、ヒトの脳機能なかでも音楽の脳内認知機構を中心に研究するとともに、音楽療法のエビデンスの確立を目指している。

WFN Session : Priorities in Neurology: Global Perspective

5月20日 (金) 8:00~10:00 第5会場(神戸国際展示場2号館2F 2A会議室)



Chairs :

Terrence Lawrence Cascino (American Academy of
Neurology, USA)

Raad Shakir (Brain Sciences, Imperial College
London, UK)

WFN-1

Priorities in Neurology: a global perspective



Brain Sciences, Imperial College London, UK

○Raad Shakir

Neurologists across the world deal with various disorders of the brain and the peripheral nervous system with vast numbers of individuals affected. The human and financial cost of neurodegenerative disorders is immense. The scientific and clinical care cost will be beyond the abilities of all of us by the year 2050.

It is most encouraging that at this moment in time neuroscientists are working hard to understand the basic pathology of Neurodegenerative diseases. This is absolutely fine but the natural progression would be clinical application and therapeutic trials would be the next step, if we were to find a disease modifying therapy or even a cure. In the recent ministerial meeting on Dementia at the WHO (April 2015) it was made clear that such trials are difficult to conduct and require time and commitment. It is also clear that researchers and clinicians cannot pursue one or two disorders without getting into the pathophysiology of several interconnected neurodegenerative processes. The pathological processes involving alpha synuclein, Tau and amyloid go beyond specific clinical diagnoses and have to be looked at in such a manner. Open research is what is being called for now and joining efforts not only in finding positive outcomes but also to avoid going down the same route previously looked at by others. We need to supplement and not duplicate research. This will move us in a more targeted and faster manner.

Neurological NCDs including dementia will bankrupt health budgets across the world. This crucial message should be hammered home at all levels for those working in Neurology and those responsible for health budgets, so that the necessary resources can be allocated now to avoid this inevitable situation. The WFN is engaged in the combat of noncommunicable neurological diseases and is ready to provide the global platform for this task.

No action is not an option.

《Curriculum Vitae》

Present Appointment:
Professor of Neurology
Division of Brain Sciences
Imperial college, London
President
World Federation of Neurology
Contact Details:
World Federation of Neurology
Qualifications:
MBChB - 1971 (BAGHDAD)
MSc 1978 GLASGOW
MRCP (UK) 1979
FRCP (Edinburgh) 1987, (Glasgow) 1987, (London) 1989

International :
• President, World Federation of Neurology, 2014-
• Chair, Topic Advisory Group, Nervous System Disorders, ICD11 WHO 2009-
• Secretary-Treasurer General - World Federation of Neurology January 2007-2014.
• Fellow of the European Academy of Neurology
• Chair Local Organising Committee - World Congress of Neurology London 2001.

Journal Editor:
• Co-Editor, Neurological Infections & Epidemiology 1995 - 1998.
• Associate Editor, Journal of Tropical and Geographical Neurology 1990 - 1992.
• Editor (Clinical), Medical Principles and Practice 1988 - 1990.

Publications:
Sixty eight published papers in refereed Journals (List can be made available if required)

Latest publications:
*Shakir R. Neurologists are key to the WHO global dementia Strategy. Lancet Neurol 2015; 14: 686.

*Shakir R. Neurodegenerative Noncommunicable Diseases (Neurology NCDs). Where are we now? J Neurol Sci, 2015; 356:1-2.

* Shakir R. Brain health: Widening the Scope of NCDs. Lancet 2016; 387:518-9.

WFN Session : Priorities in Neurology: Global Perspective

5月20日 (金) 8:00~10:00 第5会場(神戸国際展示場2号館2F 2A会議室)



WFN-2

Neurological education and care in Asian and Oceanian region



Director, Professor & HOD, Department of Neurology, Janakpuri Superspecialty Hospital, India
OMan Mohan Mehndiratta

The Asian subcontinent and Oceania are together home to more than 60% of the world's population. Burden of neurological disease and sickness is thereby higher and medical care is much in demand. There exist many developing countries with diverse cultural, economical, political, religious and historical backgrounds within the Asian and Oceanian region. In recent times enhanced medical care in these developing countries has led to improvement in longevity that has increased the burden on those providing health care. The prevalence of neurological illness has also increased and has emerged as priority health problem.

Government and private investment in the health sector and training of medical graduates remains an important aspect of health care, as it greatly assists in provision of services to the ever growing population. One of the indicators of health financing which summarizes national (government and private) expenditure on health in a given year is total expenditure on health as percentage of GDP (Gross Domestic Product). Poor economic growth has led to less budget allocation to the health care sector in the Asian and Oceanian region and developing countries have a long way to go in order to be at par with the western developed world in provision of Neurologic care. The gap is widened by the lack of Emergency medical teams, 911 providers, and ability to treat patients with clot busters such as intravenous recombinant tissue plasminogen activator (IV rtPA) to name few.

Conclusion: Cooperation amongst governmental, international and national neurology organizations can facilitate establishment of a structured format of neurology training within the Asian and Oceanian region thereby standardizing the quality of neurology trainees worldwide and improve quality of patient care. Simultaneously the quality of the healthcare infrastructure requires up gradation.

《Curriculum Vitae》

Dr. (Professor) Man Mohan Mehndiratta is M.D, DNB, D.M (Neurology), FAAN, FANA, FAMS, FRCP, MNAMS, Director, Professor & HOD Neurology at Janakpuri Superspecialty Hospital (An Autonomous Postgraduate teaching institute), New Delhi-India.
He has Professional experience of 37 years and teaching experience of 34 years. Awards: Indian Stroke Association-Presidential oration 2012, A.B.Baker Teacher recognition award AAN, AAN Donald M. Palatucci Advocacy Advisor (2009) & Advocate (2008). Prestigious Delhi State Award
Published more than 200 scientific papers. President-Elect APSO 2015-2017, President-Indian Stroke Association-2011-2012, Director-Board of Directors WSO 2008-2012, President -Indian Academy of Neurology 2012-2013, President -AOAN & Regional Director WFN 2012-2016.
"Consulting Editor" World Stroke Academy 2012-2016, Member of the Stroke Support Organization Committee of World Stroke Organization 2012-2016, Associate Editor Journal of Cerebrovascular Diseases

WFN-3

Current Status of Acute Ischemic Stroke Care in Korea:



¹Department of Neurology, Hallym University Sacred Heart Hospital Hallym University College of Medicine, Korea, ²Senior Vice President of Hallym Medical Center, Korea, ³Director, Korean Society of Cardiovascular Disease Prevention, Korea, ⁴President, Korean Neurological Association, Korea

OByung Chul Lee^{1,2,3,4}

Stroke is one of most common causes of death and disability. According to OECD Health Care Report for ischemic stroke, Korea had the lowest in-hospital 30-day case fatality rate (crude rate, 2.5%; age/sex standardized rate, 1.8%) in 2009 and the lowest 30-day in and out-hospital case-fatality rate of 5.4% in 2013. In fact, stroke mortality rate substantially decreased by 28.3% during the last decade. This might be attributed to the improvement of acute stroke care in Korea. According to a nationwide annual assessment of acute stroke care by KHIRA for about 200 centers between 2005 and 2013, the median interval from stroke onset to ER arrival was about 3.6 hours. Patients who arrived within 3 hours from onset was about 40% for ischemic stroke. For patients who arrived within therapeutic window for IV thrombolysis, the rate of Brain CT within 1 hour from arrival was more than 95% in 2010 and 2011. IV t-PA rate increased from 4.7% in 2005 to 8.9% in 2011. Particularly, IV t-PA use in eligible patients greatly increased from 21.7% in 2005 to 87.3% in 2011. The median onset to needle and door to needle time were 121.5 min and 49.0 min in 2011, which were expedited by 9.5 min and 11.0 min respectively, compared to 2008 data. Among patients treated with IV t-PA, 81.9% were treated within 1 hour after arrival, substantially increased from 50.9% in 2008. Performances measured by quality indicators has steadily improved since 2005, and the performance rates for most indicators were greater than 90% in 2010. For patients with AIS who admitted to secondary or tertiary hospital via ER, 30 day case-fatality rates were 6.9% in 2012, which have steadily decreased from 8.4% in 2005. For functional outcomes, 63-80% of AIS patient showed good outcome (mRS 0-2). In 1 year event rate, recurrent stroke rate was 5.1% and the major vascular event rate 7.4%.

《Curriculum Vitae》

Department of Neurology, Hallym University Sacred Heart Hospital Hallym University College of Medicine, Anyang City, 14068, Korea TEL : +82-31-380-3741
EDUCATION
1975 - 1981 M.D. - Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea.
1983 - 1986 Medical officer (Captain) in Korean Army
1986 - 1980 Residency in Neurology and Fellow, Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine
APPOINTMENTS AND PROFESSIONAL ACTIVITIES:
1989 - 1990 Instructor in clinical neurology, Yonsei University College of Medicine
1990 - 1999 Assistant/Associate Professor, Department of Neurology, Hallym University College of Medicine,
2000 ~ ~ Professor, Department of Neurology, Hallym University College of Medicine and, Director of Hallym Neurological Institute
2006 - 2011 President, Hallym University Sacred Heart Hospital
2012 ~ ~ Senior Vice President of Hallym Medical Center.
ACADEMIC SOCIETY
2009 - 2012 Chair, Board of Korean Society of Geriatric Neurology
2012 - 2015 President, Korean Stroke Society
2014 ~ ~ Director, Korean Society of Cardiovascular Disease Prevention
2016 ~ ~ President, Korean Neurological Association

WFN Session : Priorities in Neurology: Global Perspective

5月20日 (金) 8:00~10:00 第5会場(神戸国際展示場2号館2F 2A会議室)



WFN-4

South East Asia

ASEAN Neurological Association, Indonesia

○Dede Gunawan



South East Asia (SEA) consists of 11 countries with an estimated 500 millions population. South East Asia is a unique region. It has diverse cultures, different prosperity levels and the availability of health services. Since South East Asia consists of the developing country like Indonesia, Vietnam, Thailand, Laos, Myanmar and developed country like Singapore and Brunei, each country has its own challenging problems. Most of health problems owned by developing country. Limited health services, human resources and health budgets still become the concerning problems. Neurology services is not listed as a high priority for those countries. Developed countries has better neurological health services. Several neurological issues still becoming serious problems like stroke, central nervous system infection in South East Asia. Geographical characteristic also become a challenging issues.

ASEAN Neurological Association (ASNA) try to reduce the burden on South East Asia. ASNA provides several services like promote education scholarship, held routine neurology seminar, make certification examination in EEG and neurosonology. ASNA try to reduce the discrepancies gap between developed and developing country. We also guide Laos' neurologist periodically in order to encourage them to establish a good neurological services in their country. We also make a good cooperation with Japan Neurological Association and World Federation Neurology to overcome the issue in this region.

Key words: limited health services, human resources, ASNA

《Curriculum Vitae》

Born : January 30 1940

Education

MD : Medical Faculty Padjadjaran University 1967

Neurologist: Padjadjaran /Indonesian University 1977

Lecturer in Neurology in Padjadjaran University 1977-2005

Chair : Dept of Neurology. Padjadjaran University / Hasan Sadikin hospital 1995 - 2001

Chair : Working group on CNS infection / Indonesian Neurological Association 1998-2008

Chair : Indonesian ILAE Chapter 2001 - 2011

Executive member : Asian Epilepsy Academy 2011-2015

Chair Asean neurological Association 2011-2015

WFN-5

Examples of the Management of Epilepsy and Stroke in Sub-Saharan Africa: Reality and Challenges



University of Dakar, Sénégal

○Amadou GALLO Diop

Ten per cent of the estimated 70 million people with epilepsy worldwide are living in Africa. Stroke is the first killer or handicap-producer in the Neurology Departments in Sub-Saharan Africa. Most of the patients are not properly treated for various reasons: 1/ misdiagnosis; 2/ traditional misconceptions qualifying epilepsy and hemiplegia as subnatural afflictions; 3/ economic inaccessibility of major drugs. Africa lacks of Neurologists and Epileptologists, diagnostic tools like EEG and neuro-imaging. Great challenges and opportunities are offered to the new generation of African Neurologists: i/ to make the difference and bring modern treatment to patients and improve their quality of life; ii/ Increase awareness and fight the stigma and discrimination that sick people are still facing; iii/ impact positively on the epidemiology of epilepsy and stroke by preventing several infectious and many secondary etiologies; iv/ Empower competence and increase the number of qualified health personnel managing epilepsy and stroke within local and international cooperation, under the auspices of World Federation of Neurology and Regional Academies. This report will update the reality of epilepsy and stroke as public health matters and burden in sub-Saharan Africa and describe potential opportunities for care and prevention and for strengthening professionals' capacity and research skills.

《Curriculum Vitae》

Dr Amadou Gallo Diop is Professor of Neurology at the University of Dakar, Senegal, with expertise in epileptology, neurobiology, and Public Health. He is crucial in the performances of the Dakar Neurology and Epileptology University Diplomas, which, since 1997, has graduated 103 Specialists for 14 African countries. He conceived the original Initiative of "Neuro-Caravans" which consists in bringing Neuroscientists to rural population and train healthcare providers. Dr Diop is a Trustee of the World Federation of Neurology, Chairman of its Africa Initiative, and President of the African Commission of the International League Against Epilepsy. He chaired the Society of Neuroscientists of Africa in 1997. He played a key role in the WHO Global Campaign Against Epilepsy, and was the primary author of the WHO Report "Epilepsy in the WHO African Region: Bridging the Gap." Dr Amadou Gallo Diop has been awarded "Ambassador for Epilepsy" in 2001. He has also served as consultant for WHO Polio Eradication Project in several African countries. He is the author of over 300 communications and publications, including as co-author of major WFN Handbooks on Public Health and WFN Education Seminars and greatest Epilepsy Textbooks.

WFN Session : Priorities in Neurology: Global Perspective

5月20日 (金) 8:00~10:00 第5会場(神戸国際展示場2号館2F 2A会議室)



WFN-6

The Pan-American Federation of Neurological Societies (PAFNS): A New Regional Organization



WFN Latin American Regional Director and Dean of the Faculty of Medical Sciences, National Autonomous University of Honduras, Honduras

○Marco Medina

The Pan-American Federation of Neurological Societies (PAFNS) is the preeminent neurological association of the Americas working toward maximize the neurological health of the people the Americas' countries, through education and awareness of the importance of early care of the brain diseases and dissemination of advances in neuroscience and to optimize neurological patient care. The PAFNS' vision is to reach the highest level of neurological health in all the countries of the American continent.

For more than 50 years the Americas' Neurological societies have organized the Pan-American Congresses of Neurology since October 1963 with the first Congress in Lima, Peru, every four year a Congress was hold, without an official regional organization The PFNS was created during the 20th World Congress of Neurology in Marrakech by virtue of the "Declaration of Morocco" signed on 15 November 2011 by Latin American delegates and ratified on 5 March 2012 by delegates attending the 13th Pan-American Congress of Neurology in La Paz, Bolivia. The Constitution of the PFNS was approved on 20 March 2013 by delegates attending the 65th Annual Meeting of the American Academy of Neurology in San Diego, California. USA. At this time the 19 WFN Latin American chapters have approved the Constitution. During the 2015 World Congress of Neurology in Santiago, Chile a legal status of Non-profit organization, under the Chilean law, was signed

The creation of the PAFNS represents a major step for the improvement of regional neurological care, education and research.

《Curriculum Vitae》

Professor Marco T. Medina is professor in Neurology and Dean of the School of Medical Sciences at the National Autonomous University of Honduras. He is the founder of the Honduras Neurology Training Program and the ILAE Chairman of the Commission on Latin American Affairs and co-coordinator of the PAHO/WHO Strategy and Plan of Action for Epilepsy in the Americas. His main research activities are: epilepsy genes research, cerebral small vessel disease, neuro-epidemiology and neuro-infections. He performed his neurology training at the National Institute of Neurology in Mexico, and the epileptology/neurophysiology training at the University of Aix-Marseille and the Saint Paul Center, France, and later at the University of California, Los Angeles. He got his MPhil in Neuroscience at the University College London. He was elected the World Federation of Neurology Latin America Regional Director in March 2012, and during the last four years has coordinated the foundation of the Pan-American Federation of Neurological Societies (PAFNS).

WFN-7

Priorities in Neurology: Latin America



Service of Neurology, Faculty of Medicine, Clinica Alemana-Universidad del Desarrollo, Chile

○Renato J. Verdugo

While many countries in Latin America still face the infectious and nutritional diseases of underdevelopment, the region is experiencing a significant increase of elderly population. This is leading to an increase in neurological degenerative diseases. Dementia is a particular problem because, in addition to the expected increase in the incidence due to aging, the incidence may be further increased in social groups with low educational level. Many countries in Latin America are implementing plans to address the risk factors for dementia and to improve its management. Additionally diabetes, hypercholesterolemia and hypertension are also increasing in Latin America implying not only a greater risk of dementia but also of stroke and for diabetes, peripheral neuropathy. At the same time infectious neurological diseases, such as cysticercosis or leprosy are still prevalent in some countries, and many patients with HIV infection do not obtain adequate treatment to prevent neurological complications.

There is a growing need for trained neurologist and the development of investigation in this large and heterogeneous region. Academic Neurology has a long tradition in Latin America and prestigious Neurological Institutions have been present in different countries since late XIX century. Nevertheless many countries still face a shortage of neurologists and extensive geographical areas are do not have adequate neurological care. A joint effort between academic institutions, governments and the WHO is needed and expected.

《Curriculum Vitae》

Professor of Neurology, Faculty of Medicine, Clinica Alemana-Universidad del Desarrollo, and Associate Professor of Neurology, Faculty of Medicine, Universidad de Chile. Chief of the Service of Neurology, Clinica Alemana. Past President of the Chilean Society of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery, Past President of the Chilean Society of Clinical Neurophysiology, Past President of the Latin American Chapter of the International Federation of Clinical Neurophysiology, Member at Large of the International Federation of Clinical Neurophysiology.

Neuro CPC

5月19日（木） 8：20～10：00 第5会場（神戸国際展示場2号館2F 2A会議室）

公募 日

座長：

村山繁雄（東京都健康長寿医療センター 高齢者ブレインバンク）

和泉唯信（徳島大学医学部臨床神経科学分野）

共催：日本神経病理学会

CPC-1

生前同意の実践

¹ビハーラ花の里病院 神経内科，²徳島大学医学部臨床神経科学分野○織田雅也¹，和泉唯信^{1,2}

病理解剖は、正確な死因の追求、診療内容の検証のほか、病理学的研究、病態解明など、医療の質を高めるために重要な医療行為である。アルツハイマー型認知症や、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症をはじめとする脳の変性疾患は、死後脳を評価しないと確定診断は得られない。老化に伴う運動・認知機能の障害の病態解明のために、正確な臨床評価・経過追跡と、死後脳で確認される病理変化とを照合することが非常に重要である。

病理解剖の実施には遺族の承諾が必須であるが、患者の死後の事象であるため本人の意思が反映される訳ではない。しかし、療養中に患者本人が熟慮し判断できる時点で、医学研究に貢献するという意思表示、即ち生前同意が得られれば、医療倫理の原則の一つである個人の自律尊重の原則を満たすことができる。ただし、同意を得るための説明を行う時期や状況については慎重な検討が必要である。

当院は神経内科を標榜する療養型病床で、様々な疾患を有する高齢者の長期療養を支える中で、看取りを担う機会が多い。病理専門医はおらず、院内で病理解剖が実施できる体制は有していないが、他の医療機関と連携し、特に神経難病や認知症疾患の症例に関して積極的な病理解剖実践を目指している。2013年から2015年の3年間で、神経難病患者の死亡退院が37例あり、そのうち12例（臨床診断：筋萎縮性側索硬化症・運動ニューロン疾患11例、多系統萎縮症1例）で病理解剖を実施した。うち2例において、療養中に病理解剖への協力同意の意思表示がなされていた。入院期間が長期に及ぶなかで、判断能力が保たれている時期に、新たな治療法の開発など医学の発展に貢献したいと自ら表明する患者も少なくない。個々の病状、精神状態、思想、社会的背景など、様々な内容に配慮する必要があるが、病状が安定している時期に病理解剖の生前同意を得るアプローチも重要である。

本シンポジウムにおいては生前同意を得られた剖検例を紹介する。

《略歴》

[学歴]

1997年3月 広島大学医学部医学専門課程 卒業

2002年3月 広島大学大学院医学研究科内科系専攻 卒業（医学博士）

[職歴]

1998年6月～2000年6月、2003年4月～2008年6月

一般財団法人住友病院神経内科

2002年4月～2003年3月、2008年7月～現在

医療法人微風会ビハーラ花の里病院神経内科（2009年4月～ 神経内科部長）

[主な所属学会]

日本神経学会（神経内科専門医、指導医）

日本内科学会（認定内科医、総合内科専門医）

日本認知症学会（専門医、指導医、代議員）

日本老年医学会（老年病専門医）

Neuro CPC

5月19日（木） 8:20~10:00 第5会場（神戸国際展示場2号館2F 2A会議室）

公募 日

CPC-2

FUS/TLS遺伝子変異を認めた家族性筋萎縮性側索硬化症の一例



¹香川大学医学部神経難病講座, ²香川大学医学部消化器神経内科, ³香川大学医学部健康科学, ⁴香川大学医学部炎症病理, ⁵東京都健康長寿医療センター神経病理学研究

○鎌田正紀¹, 内野彰子⁵, 國土曜平², 高田忠幸¹, 久米広大², 出口一志², 峠 哲男³, 松本晃一⁴, 千葉陽一⁴, 上野正樹⁴, 村山繁雄⁵

【目的】FUS/TLS遺伝子変異を認めた家族性ALSの1例においてその臨床像及び病理所見を検討する。【方法】FUS/TLS遺伝子変異を認めた家族性ALSにおいて症例提示を行い、病理所見を報告する。【結果】(症例)死亡時 34歳 女性(現病歴)X年8月頃、息切れ、声が出にくい、むせ、喉の違和感といった症状が出現。11月末から左上肢の筋力低下が出現。その後右上肢の筋力低下も自覚。X+1年2月に当院神経内科受診し、ALSと診断。X+2年秋頃から歩行不可能となった。12月末に呼吸不全にて自宅で永眠された。(既往歴)誤嚥性肺炎(家族歴)父:36歳時にALS。上肢から発症。呼吸器は装着せず44歳で他界。父方祖父:57歳、肝硬変で他界。(初診時神経学的所見)意識:清明、構音障害:あり、嚥下障害:あり、舌:挺舌可能、萎縮あり、筋線維束性攣縮あり、徒手筋力テスト:僧帽筋4/4、三角筋4/4、上腕二頭筋4/4、その他粗大筋筋力正常、両上肢に筋線維束性攣縮あり、深部腱反射:膝蓋腱反射軽度亢進、歩行:正常(検査(X+1年2月))末梢神経伝導検査:正中神経F波誘発頻度低下、針筋電図:頸髄・胸髄・腰髄レベルに神経原生変化を認める。呼吸機能検査:%VC 32.0%, FEV1.0%98.14(遺伝子検査)FUS/TLS遺伝子のexon 15にR521S変異あり。【結論】神経病理学的には下位優位の運動ニューロン領域の変性に加え、黒質・淡蒼球・視床下核の変性も伴っていた。大脳・脳幹・脊髄に広範囲に好塩基性封入体を認め、それらがFUS陽性であり臨床診断と一致した。

CPC-3

病理所見の解説



東京都健康長寿医療センター 高齢者ブレインバンク

○村山繁雄

《略歴》

地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター神経内科・バイオリソースセンター・ブレインバンク(神経病理)部長。昭和54年東大医学卒、同神経内科。昭和60年同神経病理助教。昭和63年東大医学博士(Pick病の超微形態的・免疫組織科学的研究)。平成3年米国ノースカロライナ大学神経病理研修終了、米国医師免許。平成4年東大神経内科助教。平成11年現施設神経病理室長。平成25年より現職。神経内科・脳卒中専門医、リハビリテーション・内科学会認定医、病理解剖資格。首都大学東京・同志社大学・東京医大客員教授。東大、東京農工大、北里大、福島県立医大、徳島大学、帝京大学非常勤講師。国立国際医療研究センター、虎ノ門病院、横浜労災病院、亀田総合病院、国立東京病院・静岡てんかん神経医療センター・下志津病院、香川大学、近森病院、広島西医療センター神経病理指導。神経学会代議員、神経病理学会理事、認知症学会理事、病理学会学術評議員、内科学会認定医、老年医学会代議員、自律神経学会評議員。平成19年都知事表彰(高齢者ブレインバンクプロジェクト)。平成20年米国神経病理学会Moore賞(仙石鎌平筆頭)。

《略歴》

平成14年 徳島大学医学部医学科卒業
徳島大学医学部付属病院神経内科勤務
平成15年 亀田総合病院神経内科勤務
平成18年 国立精神神経センター国府台病院神経内科勤務
平成19年 徳島大学病院神経内科勤務・徳島大学大学院入学
平成20年 広島大学原爆放射線医科学研究所分子疫学分野(国内留学)・ビハークラ花の里病院勤務
平成22年 徳島大学病院特任助教
平成24年 徳島大学大学院卒業
平成24年 香川大学医学部神経難病講座准教授

Neuro CPC

5月19日 (木) 8:20~10:00 第5会場(神戸国際展示場2号館2F 2A会議室)

公募 日

CPC-4

病理所見とiPS細胞から分化した運動
ニューロンの対比

京都大学iPS細胞研究所 増殖分化機構研究部門

○井上治久

2006年に誕生したiPS細胞は胚性幹細胞 (embryonic stem cells: ES細胞) に匹敵する多能性を獲得した幹細胞であり、ほぼ無限に増殖し、低侵襲で採取可能な皮膚線維芽細胞や末梢血由来単核球から樹立が可能である。患者の体細胞からiPS細胞を樹立し、患者の遺伝情報を有した神経細胞を分化誘導し、シャーレの中で疾患モデルを再現することが可能となった。神経疾患特異的iPS細胞を用いた研究は、疾患の病態・創薬研究に利用されつつある。

これまで、高齢発症の神経変性疾患の病理所見である細胞内の異常タンパク質凝集体や神経細胞死といった病理所見を、iPS細胞モデルにおいて再現させるために、各種ストレス・興奮毒性賦与などが試みられてきた。それらの古典的方法に対して、2013年、遺伝性早老症の原因遺伝子をiPS細胞由来神経細胞に過剰発現することで人工的に老化を促進させるモデルが登場している。

現在、我々は、ALS患者の病理所見と同一人物のiPS細胞から分化誘導した運動神経細胞の比較検討を行っている。我々の研究経過についてご報告させていただく。

《略歴》

1992年京都大学医学部卒業、1992-1993年京都大学医学部附属病院研修医、1993-1997年住友病院神経内科勤務、1997年国立精神・神経研究センター研究生、1997年ハンガリー国ペーチ医科大学神経病理研究員、1998-1999年国立精神・神経研究センター流動研究員、1999-2004年理化学研究所脳科学総合研究センター研究員、2004-2005年米ハーバード大学医学部マククリーン病院博士研究員、2005年京都大学大学院医学研究科助手、2009年京都大学物質・細胞統合システム拠点iPS細胞研究センター特定拠点准教授、2010-2014年京都大学iPS細胞研究所独立准教授、2014年-同研究所教授

特別企画シンポジウム：新・神経内科専門医制度について

5月21日（土） 15：50～16：50 第10会場（神戸国際会議場B1F・1F メインホール）



座長：

高橋良輔（京都大学医学部附属病院 神経内科）

水澤英洋（国立精神・神経医療研究センター）

〈ねらい〉

2014年に発足した日本専門医機構主導で、新専門医制度の整備が進められている。神経内科専門医も基本領域である新・内科専門医の2階のサブスペシャリティ専門医として、専門医制度を全面的に見直し、改変することになった。日本神経学会では専門医制度検討委員会を中心に新たな神経内科専門医制度の素案作りを進め、専門研修プログラム整備基準、カリキュラム、到達目標、施設認定基準を整備してきた。昨年9月20日には東京で「新専門医制度に関わる検討状況の中間報告会」を開催し、地方会支部からの代表の方々に進捗状況を周知する機会を設けた。本シンポジウムではその後の進展を加えて新しい制度案の概要を示し、専門医機構のヒアリングに臨むにあたって、より良い制度になるよう、会員からの意見を伺う機会としたい。

パネリスト：

佐々木秀直（北海道大学大学院医学研究科）

楠 進（近畿大学医学部 神経内科）

安藤 哲朗（安城更生病院）

SP-1

新専門医制度にどう対応していくのか



名古屋大学病院医学系研究科神経変性・認知症制御研究部

○祖父江元

今我々の医療体制は専門医制度の導入に向けて大きく動いています。これまでも我国の専門医制度は5～10年毎に変革が行われてきており、時代とともに変化してきていますが、今回の新専門医制度は、中でもおそらく最も大きな変革になると考えられます。

その骨子は、今まで各学会主導で専門医を作ってきたものを国民に分かりやすいという視点で学会から独立した日本専門医機構が中立第三者的にレギュレートするという点、プログラムオリエンテッドにして専門医の現場の臨床能力と教育システムを担保する点、基本領域に、地域医療を担う総合診療専門医を加えた点、サブスペシャリティ領域を基本領域の研修後に研修するものとして、ジェネラルな部分をより重視している点、地域医療に配慮する努力をしようとしている点など、今までにない新機軸が打ち出されています。基本領域の研修プログラムは3月末までに提案され、6月末くらいをめどに機構での承認を経て秋からは新しい専攻医がプログラムの選択に入る手順となっています。

一方の神経内科を含めたサブスペシャリティ領域（29領域）は、各々の研修プログラム策定に向けて、機構からのヒアリングを受け始めたところで、神経内科でも本格的なプログラム作りを始めているところです。ただ、この専門医制度が具体化する中で、多くの問題点も出てきています。医学研究の研究者育成はどうするのか、神経内科などサブスペシャリティの専門医取得がさらに遅れることになるが、よいのか、本当の領域の専門医を育てることにつながるのか、他の領域との関係をどうするのか、都市集中型になって、地方がより置き去りにされるのではないかなどです。

このような流れの中で、神経内科専門医制度検討委員会では、内科の神経部分のカリキュラム・研修手帳の整備、神経内科カリキュラム及び到達目標の整備、プログラム整備指針の考え方、基幹施設・連携施設の考え方、研修プログラムの考え方などを検討してきています。

本ワークショップでは、現時点の流れや今後の研修システムの構築に向けた考え方などを紹介して、より良い研修システムに向けた意見交換の場ができればと考えています。

《略歴》

昭和50年 名古屋大学医学部 卒業
昭和56年 名古屋大学大学院 医学研究科 修了（医学博士）
昭和56年 愛知医科大学第四内科講師
昭和57年 米国ペンシルベニア大学客員研究員
平成2年 愛知医科大学第四内科助教授
平成7年 名古屋大学医学部神経内科教授
平成13年 名古屋大学総長補佐
平成14年 名古屋大学大学院医学系研究科神経内科教授
平成19年 名古屋大学大学院医学系副研究科長
平成21年 名古屋大学大学院医学系研究科長・医学部長
平成27年 名古屋大学大学院医学系研究科特任教授、名古屋大学脳とこころの研究センターディレクター
主な研究分野は神経変性疾患、運動ニューロン疾患。特に運動ニューロン病に対する新規治療は、医師主導型臨床試験のレベルまで展開している。

特別企画シンポジウム：新・神経内科専門医制度について

5月21日（土） 15：50～16：50 第10会場（神戸国際会議場B1F・1F メインホール）



SP-2

新・神経内科専門医制度への期待



国立精神・神経医療研究センター 神経内科

○村田美穂

今回の専門医制度の改訂で多くの施設は大変な混乱に陥っていると思われるが、当院も例外ではない。しかし、望まれる神経内科専門医を育成するために、現在のシステムを見直し、よりよいシステムを創成するものと考えている。神経疾患は難しいという印象も多く、「神経疾患」にはかわりたくない医師も少なくはないと思う。その中で頼りになる、望まれる神経内科専門医とは、1) 神経疾患を正確に診断できる。我々の分野では現時点では正確な診断に至らないものもあり得るので、少なくとも病歴聴取と神経学的診察を適切に行い、障害部位、病態を推定し、考察とともに正確に記載できる。2) 生理検査、神経・筋生検など神経疾患の診断に必要な基本的な検査を実施できるとともに、血液、画像検査など基本的な検査結果の評価ができる。3) 適切な治療ができる。変性疾患のように長い経過の疾患では全体の経過を見通して、今すべきことを判断して治療することも重要である。4) 疾患や治療等について、患者・家族に適切に説明し、寄り添うことができる。5) さらに神経内科診療においては、他のメディカルスタッフとの連携が非常に重要であり、患者・家族を中心に進めるチーム医療のリーダーとして行動できる。ことが重要と思われる。これらをこの専門研修のなかで、豊富な症例を通して経験してほしいと思う。さらに、今回の内科専門医制度は地域性を重視しているが、神経内科専門研修はむしろ全国区で行うべきと考える。同じ医局の中では当然と考えていることが医局が異なると少し違うということはしばしばあり、それぞれの地域で活躍するためにも若い頃に多様性に触れることは大きな財産になると思う。

どのような施設にも長所と短所はある。その施設の長所を十分に享受するとともに、短所については自らの努力でカバーできることはし、さらに別な長所と短所を持つ施設での研修を組み合わせることで、オールラウンドな神経内科専門医に成長してほしいと考える。そのためには、それぞれの施設が自らの長所を示し、適切な組み合わせでの研修を可能とし、かつ、よるべとなる基幹施設を明示する仕組みが必要であろう。

神経内科医を志す者は、難病を少しでも良くしたい、患者・家族に寄り添いたい、脳の仕組みを解明したいといった高い志を持つ者が多い。彼らの能力をより伸ばせるような研修システムが完成することを期待する。

《略歴》

1984年3月 筑波大学医学専門学群卒業
 1984年6月 筑波大学附属病院内科研修医
 1986年4月 東京都老人医療センター神経内科医員
 1987年4月 筑波大学附属病院神経内科レジデント
 1992年3月 筑波大学大学院医学研究科博士課程修了
 1992年4月 東京大学医学部附属病院神経内科医員
 1993年1月 東京都老人医療センター神経内科医員
 1996年4月 東京大学医学部神経内科助手
 2004年1月 国立精神・神経センター武蔵病院神経内科医長
 2005年3月 国立精神・神経センター武蔵病院第2病棟部（神経内科）部長
 2010年4月 国立精神・神経医療研究センター病院 神経内科診療部部長
 パーキンソン病・運動障害疾患センター センター長
 千葉大学大学院医学研究院客員教授
 山梨大学大学院医学研究院客員教授
 2012年4月 国立精神・神経医療研究センター病院 特命副院長併任
 2016年1月 国立精神・神経医療研究センター病院 副院長
 2016年4月 国立精神・神経医療研究センター病院 院長

レクチャーマラソン LM-01

座長：池田 昭夫（京都大学大学院医学研究科 てんかん・運動異常生理学講座）

5月18日（水） 13：15～13：55 第4会場（神戸国際展示場2号館3F 3A会議室）



LM-01-1

知っておきたいてんかん発作—診断から治療まで—

辻 貞俊

国際医療福祉大学 福岡保健医療学部医学検査学科

てんかんは100万人以上の患者数である、診療機会の多いcommon diseaseであり、代表的な神経疾患である。子供だけの病気でもなく、高齢者てんかんは人口の1%と高い有病率であるが見逃されている。てんかん発作の定義は、脳の神経細胞が過剰に興奮し、脳症状が反復性に起こるものであるが、ILAEによる新たなてんかん定義の提案(2014)もある。抗てんかん薬は神経細胞の発作性過剰興奮を抑えるものであり、興奮性を抑制する薬と抑制機能を高める薬がある。部分発作は脳皮質の一定部位のみが過剰興奮し、このてんかん焦点の脳機能に対応する発作症状がみられるのに対し、全般発作は皮質全体が過剰興奮し、全身痙攣や意識障害を呈する。

てんかんの診断手順は、発作症状および生育歴・既往歴・家族歴の聴取、神経学的診察及び脳波・画像検査から確定診断する。てんかんの診断にはてんかん発作型(1981)およびてんかん、てんかん症候群(1989)のILAEによる国際分類を用いる。てんかん発作型は年齢層で異なり、成人てんかんでの発作は稀である。脳波検査でのてんかん性放電（棘波、鋭波等）の検出は、確定診断に重要である。てんかん発作には痙攣、意識減損、ミオクロニー、脱力など様々な症状があり、ビデオ脳波同時記録は部分てんかと全般てんかんの鑑別や心因性非てんかん発作の診断に有用である（ビデオ供覧）。高齢者てんかんは脳血管障害や認知症等が病因となる症候性部分てんかんが大部分である。高齢者てんかんに多い複雑部分発作は認知症と誤診され易い。

治療の原則はてんかん発作型にあった第一選択薬の投与である。難治性内側側頭葉てんかんは外科治療の最適であり、寛解率は高い。左迷走神経刺激療法も補充療法として発作の改善がみられる。てんかんの消失の定義がILAEから初めて提唱(2014)されている。

てんかん患者さんの自動車運転免許取得には、発作状況による制限がある。自己申告せずに運転免許の取得・更新を行い、運転中のてんかん発作による交通死亡事故が発生している重大問題があるので、機能していないとの批判がある任意の届け出制度を医療関係者は認識する必要がある。添付文書との乖離に関しては、薬物服用による発作抑制は運転適性が生じるという司法判断がある。大部分の陸上スポーツへの参加には問題はなく、むしろ運動はてんかん抑制効果があるともいわれている。

略 歴

昭和48年 3月	九州大学医学部卒業	平成25年 3月	産業医科大学名誉教授
昭和51年 3月	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS) Research Center, Guam, U.S.A. Research Fellow	平成25年 4月	国際医療福祉大学 福岡保健医療学部長 教授
昭和53年 6月	九州大学医学部神経内科助手		
昭和56年 7月	Department of Neurology, Cleveland Clinic Foundation, U.S.A. Clinical Research Fellow		
昭和58年 8月	産業医科大学神経内科講師		
平成 9年 4月	産業医科大学神経内科学教授		
平成20年 4月	産業医科大学医学部長		
平成21年11月	日本臨床神経生理学会理事長		

レクチャーマラソン LM-02

座長：村山 繁雄（東京都健康長寿医療センター 高齢者ブレインバンク）

5月18日（水） 13：55～14：35 第4会場（神戸国際展示場2号館3F 3A会議室）



LM-02-1

脊椎高位別の知っておくべき神経症候学－脳・脊髄・末梢神経の連関の中で－

福武 敏夫

亀田メディカルセンター 神経内科

近年、脊椎・脊髄疾患の領域では、画像診断、ことにMRIの進歩が著しい半面、それらに頼りすぎて、神経症候を的確にとらえて部位診断・病態診断を行う能力が減退してきているように思われる。脊椎・脊髄は縦に長い割には細く（脳の体積のたった2%）、細い割には多様な病理機序が生じる部位であり、闇雲に画像を撮っても正診に至るとは限らない。MRIで焦点を当てるべきは脊髄（中枢神経系）なのか馬尾（末梢神経）なのか、初回から造影するのかどうか、ミエログラフィーなど他の検査手段をどこまで射程に入れるのかなどを意識して、病歴聴取や神経診察に当たる必要性がますます大きくなっている。脊椎・脊髄だけでなく、その上（脳）もその下（末梢神経・筋）も診ることができる・診なければならぬところに神経内科医の大きな利点と役割があるのだ。そこで、本プログラムでは、脊椎高位別に以下のようなトピックとそのポイントを取り上げて、実地診療の参考に供したい。

- ① 大後頭孔付近：「大後頭孔症候群」という用語をモはや死語にすべく、特に手に現れる症候について検討する。
- ② C3/4高位：この高位は上肢運動機能への直接的関わりが少なく、三叉神経脊髄路・核が反転し、横隔神経の起始が存在する部位であることなどから、多様な症候が現れうる。
- ③ 下位頸髄：この部位では上肢運動機能の体部位再現があり、末梢神経疾患（単ニューロパチー）や脳梗塞（precentral knob病変）との鑑別が枢要である。
- ④ 上位胸椎：この部位近傍では自律神経（交感神経）障害（harlequin症候群±Horner症候群）に注意が必要である。
- ⑤ 中位胸椎：脊髄ヘルニアとして知られる病態はこの部位に多くみられ、しばしばくも膜下のう胞と誤診されている。
- ⑥ 脊髄円錐と馬尾神経：この「狭い」範囲の中で、しばしば即断による誤診がなされている。排尿障害に着眼することが大切であり、疾患としては胸椎下部に多い黄色靱帯骨化症と硬膜動静脈瘻を取り上げる。

略 歴

東京大学理学部数学科中退、医学系予備校講師を経て、
1981年3月、千葉大学医学部卒業
同年5月、千葉大学神経内科（平山恵造教授）に入局
2000年6月、千葉大学神経内科助教授（服部孝道教授）
2003年4月、亀田メディカルセンター神経内科部長、現在に至る
学会活動：日本神経学会（用語委員会、教育小委員会、臨床部会設立準備委員会）、日本頭痛学会（理事、用語委員会委員長、編集委員）、日本脊髄障害医学会（理事）、日本神経治療学会（功労会員）、日本神経心理学（代議員）、日本高次脳機能障害学会（代議員、あり方委員会）、日本脳卒中学会（元代議員）、American Academy of Neurology

(Corresponding Active; Royal Member)

著書：「神経症状の診かた・考えかた－General Neurologyのすすめ－」（医学書院、2014）、「脊髄臨床神経学ノート－脊髄から脳へ－」（三輪書店、2014）、「カラーイラストで学ぶ神経症候学」（分担執筆；文光堂、2015）

レクチャーマラソン LM-03

座長：砂田 芳秀（川崎医科大学 神経内科学教室）

5月18日（水） 14：35～15：15 第4会場（神戸国際展示場2号館3F 3A会議室）



LM-03-1

筋疾患診断の基本

川井 充

国立病院機構東埼玉病院

遺伝性筋疾患の多くは原因遺伝子が明らかになり、疾患の頻度を考慮すると多くの患者にとって自分の病気の原因は既に解明済みのはずだが、実際には診断未確定の患者が多数いるのが現実である。いまだ遺伝子検査には制約が多く、ピンポイントでの検査依頼が必要だが、依頼までどのように診断を進めるかが問われる。

非遺伝性の疾患では炎症性筋疾患の占める割合が高く、近年は疾患特異的な自己抗体が発見され、筋炎は自己抗体によって再分類されようとしている。しかし、神経内科医が診る炎症性筋疾患の多くは原因不明の筋力低下で遺伝性筋疾患にまざれていることが多く、まさに専門医としての技量が試される領域である。

筋疾患の殆どは筋力低下が主症状であるが、慢性に進行性する筋力低下は自覚しにくく、臥位からの起き上がり方、立ち上がり方、洗髪の仕方、ペットボトルのキャップの開け方など具体的な動作を尋ねてはじめてどの部分の筋がいつごろから障害されているかわかることがあるので、注意深い問診が必要である。

筋力評価は徒手筋力検査が一般であるが、その意味を考えながら実施すべきである。0から5までの6段階の評価は順序尺度にすぎず、筋力を筋力計で測定して数直線上にプロットすれば4の範囲が大部分になるはずである。また足関節の底屈が3で股関節の伸展が4だった場合に遠位筋優位の筋力低下といってよいかよく考える必要がある。もともと検者より筋力強い被験者の筋力低下の評価は特別な工夫が必要である。

筋力低下が運動神経の障害によるものか、筋肉の疾患によるものかはある程度診察によって見当をつけて検査に進むべきである。筋萎縮と筋力の対比、腱反射と筋固有収縮の対比、振戦、感覚障害の有無などがポイントになる。

筋画像検査、CKを始めとする生化学検査は臨床症状との対比においてはじめて意味を持つ。これらの間に所見の乖離があれば、なぜそうなるのかを考え直すべきである。針筋電図は神経原性か筋原性かの判断に決定的な結論をもたらす。

これらを全て統一的に判断した上で、筋生検が必要か、必要ならどの筋で行うかを定めるべきである。正しく筋の採取ができ、適切な標本処理ができて、基本的所見が読めるところまではすべての神経内科医に求められる。一方、筋生検を経ずに遺伝子検査を実施することも多くなったが、遺伝子検査をピンポイントで依頼するには相当の経験と知識を要する。

略 歴

1978年 東京大学医学部卒業 東大病院、山梨県立中央病院で内科研修
 1980年 東京大学神経内科入局 豊倉康夫教授
 東大病院神経内科、日赤医療センター、国立療養所下志津病院勤務
 1985年 医学博士 「筋ジストロフィーの骨格筋CT所見とこれにもとづく病期分類」
 1988年 米国ケースウェスタンリザーブ大学神経研究所 フルブライト研究員
 1992年 国立療養所下志津病院神経内科医長
 1997年 国立精神・神経センター武蔵病院臨床検査部長

1998年 同第2病棟部長
 2004年 国立病院機構東埼玉病院副院長
 2010年 同院長
 2002-2010年度 筋ジストロフィー臨床研究班主任研究者

レクチャーマラソン LM-04

座長：佐々木秀直（北海道大学大学院医学研究科 神経病態学講座神経内科学分野）

5月19日（木） 8：00～8：40 第4会場（神戸国際展示場2号館3F 3A会議室）



LM-04-1

セレンディピティーを掴む論文の書き方，講演，ポスター発表の奥義

安東由喜雄

熊本大学病院 生命科学研究部神経内科学分野

論文，講演，ポスター発表は言うまでもなくプロモーションする絶好のチャンスである。予期しないセレンディピティーが待っているのも最大限の努力を払い魅力的なプロダクトを残すべきである。

論文作り：まず題を十分に練る必要がある。「あれ？そんなことがあるのか」と興味をそそるような簡潔で魅力的な題作りが必要である。Introductionではその研究のこれまでの歴史を簡略に書き，今回の研究がなぜ必要かを書く。Materials (patients) and Methodsでは，既存の解析方法を用いた場合，これまでの論文と表現が似てくるので，重複投稿と疑われないために可能な限りオリジナルな記載を追求する。Resultsではin vitroからin vivo，疫学から臨床研究まで自分が行った研究を順を追って簡潔に書く。考察など余分なことはここには書かない。Discussionではまず何を明らかにしたかについて全体像を明らかにし，結果で出したデータを順を追って考察していく。英語論文では文学作品と異なり，使う単語は限られており，その使い分けをしっかりと覚える。特にshow, indicate, reveal and suggestなどの動詞の使い分けを十分理解しておく。日本人はどんなに努力してもnative speakerのようにには書けないので，せめてtypographicなエラーや，英語のルールにのっとった記載をする努力が必要である。校正業者などによる英文チェックはできる限り受けるべきである。論文作りに王道はないが，とにかく症例報告から研究に至るまでテーマを見つけて書き続けることである。初心者状態では大きな負荷がかかるが，回を追ってスムーズに書けるようになる。シンプルに書くことを心がける。

口演（講演）：前もって聴衆の値踏みをしっかり行う。神経学会関連なのか内科全般の学会なのかで発表の仕方は大きく異なる。スライドは極力簡潔に記載し，題をしっかりとわかりやすく書く。できれば文章よりフレーズ化した書き方の方が瞬時に内容を把握しやすい。聴衆を眠らせないためにはバックは白がよい場合がある。

ポスター発表：重要なポイントは何といっても立ち並ぶポスターの中から自分の発表を診てもらおう努力を最大限に図ることである。言葉を少なくし，極力体現止めの文章にする。題をしっかりと大きく書き，できる限り図にする（表も図にできるものは図にする）。

本講演では，これら論文記載，発表の具体的な例を挙げながら，プロダクトに導くコツについて解りやすく話してみたい。

略 歴

昭和58年 熊本大学医学部卒業
昭和61年—平成2年 熊本大学医学部大学院
平成4年 熊本大学医学部第一内科（神経グループ），助手
平成8年—平成10年 スウェーデン，ウメオ大学内科学教室，客員教授
平成10年 熊本大学医学部附属病院，中央検査部，助手（神経生理検査室室長），
平成11年 熊本大学医学部，臨床検査医学講座，講
平成18年 熊本大学大学院医学薬学研究部，病態情報解析学教授，
中央検査部，輸血部長兼任
平成19年—25年 先進医療担当副病院長
平成23年— 高度医療開発センターセンター長
平成24年 神経内科学分野教授

平成25年 熊本大学医学部医学科長，医学教育センター長，副学
部長
学会等活動：学会活動
厚生労働省アミロイドーシス調査・研究班，班長，日本臨床化学会理事長（27年
度まで），日本臨床検査医学会副理事長（24年度まで），世界アミロイドーシス学
会理事，日本自律神経学会理事，第59回日本自律神経学会会長，日本神経学会評
議委員，神経学会教育委員会委員，神経学会卒前研修小委員会委員長，日本神経
治療学会評議委員など；Amyloid: Associate editor

レクチャーマラソン LM-05

座長：高嶋 博（鹿児島大学神経内科・老年病学講座）

5月19日（木） 8：40～9：20 第4会場（神戸国際展示場2号館3F 3A会議室）



LM-05-1

免疫性末梢神経障害

楠 進

近畿大学医学部 神経内科

免疫性末梢神経障害とは、病態機序に免疫学的メカニズムのはたらく末梢神経障害であり、急性単相性の経過をとるギラン・バレー症候群（Guillain-Barré syndrome, GBS）やその重型のミラー・フィッシャー症候群（Miller Fisher syndrome, MFS）、慢性の経過を示す慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー（Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, CIDP）、多巣性運動ニューロパチー（multifocal motor neuropathy, MMN）やIgMパラプロテイン血症を伴うニューロパチー（IgM-N）などがある。病態にはさまざまな因子が関与するが、とくにGBS、MFS、MMN、IgM-Nでは糖鎖に対する抗体がしばしば血中に上昇することが明らかになっている。糖脂質や糖タンパクは神経組織内で独特の局在を示しており、糖鎖に対する抗体は抗原の局在部位を選択的に障害して特有の臨床病型をきたすと考えられる。一方CIDPでは糖鎖に対する抗体の陽性率は低い。近年ランヴェエ絞輪部周囲に局在する分子に対する抗体陽性例が報告されている。診断には病歴と神経学的診察が重要であるが、検査としては電気生理検査、脳脊髄液検査、血清自己抗体、および適応を十分に検討した上での神経生検などが用いられる。治療としては、GBSには経静脈的免疫グロブリン療法（IVIg）と血漿浄化療法が有効であり、CIDPはそれらに加えて副腎皮質ステロイド薬も有効である。一方MMNで有効性が確立しているのはIVIgのみである。MFSはGBSと同様の病態であるが、経過良好な疾患であり積極的治療の必要性については議論がある。IgM-Nは一般に難治性である。GBSの難治例や重症例には2回目のIVIg施行などが考慮される。CIDPやMMNの難治例や、IgMパラプロテイン血症を伴うニューロパチーには、免疫抑制薬を用いる場合があり、分子標的薬の使用例も報告されている。

略 歴

1978年3月 東京大学医学部医学科卒
 1980年6月 東京大学医学部神経内科入局
 1985年7月～1987年7月 米国エール大学留学
 1999年4月 東京大学医学部神経内科講師
 2003年4月 近畿大学医学部神経内科主任教授 現在に至る
 （2012年10月～2014年9月 近畿大学医学部長）
 学会
 日本神経学会（理事）、日本内科学会（理事）、日本神経免疫学会（理事）、
 日本末梢神経学会（理事）、日本神経治療学会（理事）、
 American Neurological Association（Corresponding fellow）、
 International Inflammatory Neuropathy Consortium（Organising

Committee member）など
 Editorial board
 Journal of Neuroimmunology
 Neurology and Clinical Neuroscience（Deputy Editor）
 末梢神経（編集委員長）
 その他
 厚生労働省免疫性神経疾患調査研究班班長（平成20年4月～平成26年3月）
 ギラン・バレー症候群診療ガイドライン作成委員長
 Steering committee member of International GBS Outcome Study
 (IGOS)

レクチャーマラソン LM-06

座長：宮嶋 裕明（浜松医科大学 内科学第一講座）

5月19日（木） 9：20～10：00 第4会場（神戸国際展示場2号館3F 3A会議室）



LM-06-1

遺伝性脳変性疾患の中樞神経障害治療に関する最近の進歩

衛藤 義勝^{1,2}¹財団法人脳神経疾患研究所先端医療研究センター & 遺伝病治療研究所, ²東京慈恵会医科大学

遺伝性脳変性疾患の病因は多数知られている。脳白質を主に障害する疾患としては異染性脳白質変性症（MLD）、副腎脳白質変性症（ALD）、クラベ病（GLD）など知られている。又灰白質を障害する疾患としては種々のアミノ酸、有機酸代謝障害、ガングリオシドーシス、セロイドリポフスチノーシス（NCL）、ニーマピック病、ゴーシェ病、その他多数の疾患が知られている。これら遺伝性脳変性疾患の治療法が開発されてきた。最近神経系への遺伝子治療法の開発も実用化され始めた。本講演では多数の神経疾患の内特に進歩の著しいライソゾーム病の中樞神経系の治療の進歩に関して述べる。従来ライソゾーム病の治療としてゴーシェ病、ファブリ病等は酵素補充療法が主流であるが、酵素は脳血液関門を（BBB）通過できない。そこで現在大きく4つの方法が考えられている。1) 脳室内或は脳実質内に酵素或はAAVベクターなど遺伝子治療の為に注射する 2) 従来の酵素にBBBを通過するための標識或はBBBを通過するウイルスベクター（AAV-10）を静脈投与する 3) Ex Vivoの遺伝子治療法を用いて、レンチウイルスベクターを用いて患者骨髄幹細胞に修復遺伝子を挿入患者骨髄細胞を遺伝子治療し、患者に再度戻す治療 4) 再生医療技術を用いて、神経幹細胞（NSC）、間質幹細胞（MHC）などの細胞治療などが研究され、中でもレンチウイルスベクターを用いて骨髄幹細胞へのEx Vivoの遺伝子治療法がMLD、ALDなどの患者で遺伝子治療が施行され、大きな成果が挙げられている。又脳室内への酵素補充療法はMLD、NCL、ムコ多糖症II型などで試みられ、治療効果を挙げつつある。AAVベクターを用いて脳実質内への治療も最近試みられている。また今後の治療法として低分子薬、特にシャペロン治療薬はBBBを通過することから、治療効果を期待されている。以上遺伝性脳変性疾患の治療法を解説する。

略 歴

現職：
財団法人 脳神経疾患研究所先端医療センター長 & 遺伝病治療研究所所長
米国マウントサイナイ医科大学兼任教授（兼務）
東京慈恵会医科大学 名誉教授
学歴 職歴：
昭和42年 東京慈恵会医科大学卒業
昭和44年 米国ペンシルバニア大学 神経内科研究員
昭和47年 スイスベルン大学 小児科 Assistant Professor
平成5年～11年 米国ジョージタウン大学 小児科臨床遺伝部門兼任教授
平成11年4月 東京慈恵会医科大学 小児科 主任教授
平成15年4月 東京慈恵会医科大学 DNA医学研究所 所長（兼務）
平成20年4月 小児科主任教授退任後 遺伝病研究講座 教授
平成20年4月 財団法人 脳神経疾患研究所 先端医療センター長
同 遺伝病治療研究所 所長（兼務）

平成25年3月 東京慈恵会医科大学 名誉教授

主な役職：

【日本国内】

日本小児科学会 理事長、日本先天代謝異常学会 理事長、理事、日本遺伝子治療学会 副理事長、理事、日本小児神経学会 理事、日本遺伝子診断学会 理事、日本人類遺伝学会 監事 等歴任

【国外】

国際小児科学会理事（アジア代表理事）国際先天代謝異常学会会長など歴任、米国小児科学会

名誉会員

賞：

日本医師会 医学賞、日本先天代謝学会 学会賞等

レクチャーマラソン LM-07

座長：荒木 信夫（埼玉医科大学病院 神経内科）

5月19日（木） 15：15～16：15 第4会場（神戸国際展示場2号館3F 3A会議室）



LM-07-1

頭痛診療入門

鈴木 則宏

慶應義塾大学病院 神経内科

一次性頭痛は、臨床検査や画像などによって異常が検出できず、患者本人からの頭痛に関する情報聴取のみが確定診断の拠り所となる。したがって、一次性頭痛の診断と治療においては患者とのコミュニケーションが極めて重要である。いずれの頭痛も国際頭痛分類（第3版β版）の診断基準に基づいて診断する。

片頭痛は、痛みが拍動性で片側性のことが多く、数時間から3日程度持続し女性に多い。体動で増強するため日常生活に支障をきたす。悪心・嘔吐を伴い、光過敏・音過敏ときに臭過敏を認める。週末やストレスから解放されたときに出現しやすく、月経に関連して出現する場合は重度であることが多い。前兆のある型においては閃輝暗点を認める。急性期には、頭痛出現早期のトリプタン投与が著効する。また発作頻度が高い場合はカルシウム拮抗薬、β遮断薬、抗てんかん薬などの予防治療が必要である。

緊張型頭痛は、非拍動性・持続性の頭痛である。日常生活へ支障は少なく、体動による悪化や悪心・嘔吐がみられることも少なく、光・音過敏はあってもどちらか一方のみである。緊張型頭痛には性差はなく中高年にも多くみられ、精神的・身体的ストレスにより誘発される。また、緊張型頭痛には、肩こり、首筋のこり、目の疲れ、全身倦怠感、非回転性めまいなどが随伴症状としてみられる。治療には、ストレスのコントロール、姿勢の是正、頭痛体操の指導そして筋弛緩薬や抗不安薬などの薬物療法がある。精神的ストレスは原因が複雑で深淵なものも多く精神神経科の協力が必要になることもある。

群発頭痛は、ある一定の期間、連日しかも明け方の睡眠中に起こる眼窩部奥の激痛である。群発期は、年に1～2回のこともあり、また数年に一度のこともある。頭痛は15分から3時間程度続き軽快する。群発頭痛は20～30歳の男性に圧倒的に多い。症状は、片側の目の奥に出現する激しい痛みで、同側の縮瞳、眼瞼下垂、流涙、結膜充血、鼻閉・鼻漏、眼瞼浮腫、顔面紅潮、発汗などの自律神経症状を合併することが特徴である。発作急性期にはスマトリプタン皮下注が著効し、予防としてカルシウム拮抗薬、ステロイドなどが使用される。

市販の鎮痛薬を毎日のように常用している場合は、薬剤の使用過多による頭痛（薬物乱用頭痛）である可能性があるため、治療開始時には服薬状況をよく調べることが重要である。

略 歴

学歴

昭和52年 3月 慶應義塾大学医学部 卒業
昭和56年 3月 慶應義塾大学大学院医学研究科内科学専攻博士課程同課程 修了（医学博士）
昭和61年 9月 スウェーデン ルンド大学医学部大学院入学（神経科学）
平成元年11月 同 卒業（医学博士 Ph.D）
職歴
昭和56年 4月 慶應義塾大学医学部内科学 助手
平成 3年 4月 水戸赤十字病院 第一内科部長 兼 神経内科部長
平成 9年 4月 水戸赤十字病院 副院長
平成10年 6月 北里大学医学部内科学 専任講師
平成11年 7月 北里大学医学部内科学 助教授
平成16年 4月 慶應義塾大学医学部内科学（神経内科） 教授

役職

日本神経学会理事（2004～）
日本脳卒中学会代表理事（2015.3～）
日本頭痛学会代表理事（2014.11～）
日本内科学会評議員・理事（2010.4～2012.3）（2014.4～）
日本脳循環代謝学会理事・理事長（2008～2012）
日本微小循環学会理事（2013.11～）
日本自律神経学会理事
賞罰
平成12年度 第33回 財団法人三井厚生事業団医学研究助成受賞
平成22年度 日本医師会医学研究奨励賞受賞
平成22年度 Award of Neuroscience Research Top Cited Article 2008-2010
平成26年度 美原賞受賞

レクチャーマラソン LM-08

座長：犬塚 貴 (岐阜大学大学院医学系研究科 神経統御学講座神経内科・老年学分野)

5月19日 (木) 16:15~17:15 第4会場(神戸国際展示場2号館3F 3A会議室)



LM-08-1

最新の分子標的療法の理解に役立つ神経免疫学の基礎

吉良 潤一

九州大学病院 医学研究院神経内科学分野

多発性硬化症をはじめとして神経免疫疾患における疾患修飾薬の進展が著しい。その多くは免疫系分子を標的とした分子標的薬に位置づけられる。これらの新規分子標的薬の効果から、対象となる神経免疫疾患の発症プロセスにとって重要な分子がヒトで明らかにされてきた。分子標的薬は切れ味がいい反面、進行性多巣性白質脳症など思いがけない副作用をきたすことがある。したがって、神経内科医がこれらの免疫系をターゲットとした分子標的薬を使いこなすには、免疫の神経系への関わり の理解が不可欠である。

細胞性免疫が重要な役割を演じる神経免疫疾患では、末梢リンパ節で自己抗原に感作されたヘルパーT細胞(Th)は、特定のサイトカインの作用により、IFN γ を産生するTh1、IL17を産生するTh17、IL4を産生するTh2細胞などのエフェクター細胞に分化し、スフィンゴシン1リン酸(S1P)の濃度勾配に従いS1P1受容体を介してリンパ節を移出する。活性化されたエフェクターT細胞は、血液脳関門において血管内皮をtranscellular またはparacellularに通過してperivascular spaceに入る。そこで末梢血由来のマクロファージから抗原提示を受けて再活性化されてグリア境界膜をmatrix metalloproteinase等で破壊し、脳の実質内へ侵入し炎症を惹起する。この過程のいずれかの段階が新規分子標的薬のターゲットとなる。他方、B細胞は自己抗体産生のみならず、T細胞への抗原提示や炎症性サイトカインの産生を通じて細胞性免疫に影響を及ぼしている。B細胞に対する分子標的薬も向炎症性T細胞の機能を抑制することで、細胞性免疫が主役の神経免疫疾患にも有用であることが明らかとなった。また従来、脳にはリンパ系がないといわれていたが、ごく最近、中枢神経系のリンパ管が発見され、脳の構成分子が免疫系に抗原提示される際に果たすその役割が注目されている。

液性免疫が主体となる神経免疫疾患では、自己抗体の除去やそれを産生する形質細胞やplasmablastを標的とする免疫療法が有用である。また自己抗体のIgGサブクラスにより作用機序や病理像が異なることが明らかにされてきている。神経免疫疾患も発症機序に関わる自己抗体やT細胞により再分類され、治療法がきめ細かく選択される時代を迎えようとしている。

略 歴

現職は九州大学大学院医学研究院神経内科学教授。1979年九州大学医学部卒。米国NIH留学等を経て、1997年に同大神経内科学教授に就任。専門は神経内科学、神経免疫学、特に多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症などの神経難病。1998年に福岡県難病医療連絡協議会会長に就任し、福岡県重症神経難病ネットワークと福岡県難病相談支援センターを運営。日本神経免疫学会理事長、日本難病医療ネットワーク学会理事長、日本神経学会理事、日本内科学会理事、日本末梢神経学会理事、日本自律神経学会理事、日本脳卒中学会理事等を歴任。American Neurological Association corresponding member, Pan-Asian Committee for Treatment and

Research in Multiple Sclerosis Science Program Committee Chairman, Clinical and Experimental Neuroimmunology Chief Editorをはじめ多数の英文学術誌のeditorial board を務める。

レクチャーマラソン LM-09：神経内科に必要な精神疾患の基礎知識

5月20日（金） 8：00～10：00 第4会場（神戸国際展示場2号館3F 3A会議室）



座長：

水澤英洋(国立精神・神経医療研究センター)

《ねらい》

同じ脳の障害で生じる精神疾患については、いわゆる生理的な脳機能（精神機能）の研究と相俟って、様々な研究が進んでいる。器質的・物質的な基盤が乏しいためその診療も大きな制約を受けてはいるものの、神経内科としてはその現状や神経内科との境界領域について、関心を持って学んでいく必要がある。

今回は、うつ病、発達障害、パーソナリティ障害などについて精神科のエキスパートから学ぶとともに、神経内医の立場から身体表現障害について、その診療のポイントを中心に話してもらう予定である。

LM-09-1

自閉スペクトラム症-診断上の留意点と
発症メカニズムについて



名古屋大学大学院医学系研究科精神医学分野・
親と子どもの心療学分野

○尾崎紀夫

2013年にアメリカ精神医学会が発表した診断基準DSM-5において、神経発達症(Neurodevelopmental Disorders)の一つとして自閉スペクトラム症(Autism Spectrum Disorder: ASD)が位置づけられた。また、結節性硬化症、脆弱X症候群、レット症候群等に伴うASD関連の症候群が報告されてきたが、こうしたシンドローム型ASDの一部はゲノム解析から発症に寄与するゲノム変異が特定されている。このようなシンドローム型ASDや、メジャーな(segmental duplicationを背景とした)ゲノムコピー数変異(CNV)を持つ症例が、ASD全体の1-2割を占める点を考慮して、DSM-5の改訂においては、遺伝的バックグラウンドの特定を求めるなど、精神医学の診断体系に新たな側面が見られている。

また、ASDの診断に関わる日常臨床上の問題として、基本障害である対人相互関係の障害を背景に、ASD患者が思春期以降一過性に統合失調症類似の精神病あるいは緊張病症状を呈する頻度は高いが、その結果、統合失調症と診断が下されるという事が挙げられる。このような症例に抗精神病薬が投与されても、対人関係の障害には変化が見られないため、「治療抵抗性の統合失調症」とみなされ、不必要に大量の抗精神病薬が継続投与されることも稀ではない。一方、ASDと統合失調症はともに神経発達の障害が発症メカニズムとして想定されてきたが、認知機能障害の共通性、疫学的知見から発症に関する遺伝因子を共有すること、さらに同一のCNVが発症に関与していることも明らかになっており、両者の関係性は改めて着目されている。

このようなことを背景に、我々はASDや統合失調症を対象に、頻度は稀であるが、発症に大きく関与するゲノム変異を全ゲノムにわたり探索し、発症に強く関わると思われるゲノム変異を同定している。これらゲノム変異を起点として発症メカニズムを明確化すべく、iPS細胞を用いた細胞生物学的検討、遺伝子改変モデル動物を用いた検討を行っている。

本講演では、ASDを巡る診断的な課題を再確認した上で、発症メカニズム解明によるASDを含む精神医学診断体系の再構築、さらには診断法、治療法の開発を目指した研究の方向性について検討する。

・De Rubeis S, (他 94 名 49 番 目) Ozaki N (2014) Synaptic, transcriptional and chromatin genes disrupted in autism.

《略歴》

1957年京都生まれ、1982年名大医学部卒。1990年米国立精神保健研究所visiting fellow。藤田保衛大医学部講師・教授を務めた後、2003年より現職。日本うつ病学会理事長、日本神経精神薬理学会理事、日本臨床精神神経薬理学会理事、日本統合失調症学会理事など。公職：厚生労働省保険医療専門審査員、第22期日本学術会議連携会員、人事院・メンタルヘルス対策推進のための指導委員など。雑誌編集：World Journal of Biological Psychiatry, PloS ONE, Psychiatry and Clinical Neurosciences, The International Journal of Neuropsychopharmacology など

レクチャーマラソン LM-09：神経内科に必要な精神疾患の基礎知識

5月20日（金） 8：00～10：00 第4会場（神戸国際展示場2号館3F 3A会議室）



LM-09-2

うつ病とその周辺

慶應義塾大学医学部精神・神経科学教室

○三村 将



神経内科の臨床場面で目にするうつ病については、二方向性の問題が考えられる。ひとつの方向性は、さまざまな神経内科疾患で加療中の患者が経過中にうつ病を発症する場合である。パーキンソン病・レビー小体型認知症や脳血管障害をはじめ、多くの神経内科疾患で高率にうつ病を併存することが知られている。最近ではこれらの神経内科疾患とうつ病とに生物学的共通要因があることがクローズアップされているが、一方で慢性的な神経内科疾患を有することは健康の喪失体験として十分な心理的要因になりうるし、学業や就労への影響など社会的要因も考慮する必要がある。もうひとつの方向性は、うつ病の患者が頭痛、めまい、易疲労感など、さまざまな身体症状のために神経内科医を受診する場合である。身体症状に潜むうつ病に対しては、身体面と精神面の両方向から総合的なアプローチをこころがけ、神経内科医と精神科医とが双方向性に連携を図っていくことが望まれる。

うつ病は抑うつ気分と意欲の低下、生気感情の喪失を中核とする疾患であるが、神経内科医が日常臨床で診るうつ病は厳密な診断基準を満たす典型的な中核群よりも、適応障害、あるいは周辺群ともいえるうつ・不安状態の場合が多い。また、うつ病と躁うつ病（双極性障害）のうつ状態を的確に見分けることも日常臨床で重要である。両者の鑑別には光トポグラフィ（近赤外線スペクトロスコピー）もある程度有用である。うつ病と双極性障害のうつ状態とは薬物療法が大きく異なるため、両者の鑑別は治療においても重要である。

うつ病の薬物療法に関しては、当然ながら抗うつ薬が中心である。新世代の抗うつ薬が登場して、神経内科医が抗うつ薬を使用する場面も増えてきている。軽症段階でいきなり抗うつ薬を使わないこと、「単剤・十分量・十分期間」という原則、代表的な薬剤の副作用プロフィールや内科薬との相互作用、抗不安薬や睡眠薬の限定的使用といった点は忘れてはならない。2つ以上の抗うつ薬に反応しない治療抵抗例では、気分安定薬などの増強療法や修正型電気けいれん療法を試みる。うつ病の精神療法に関しては、一般臨床で精神科医が実際にどのような面接を行っているのか（支持的療法・認知行動療法のあり方）を知るとともに、認知行動療法や対人関係療法といった特殊精神療法についても、そのアウトラインを知っておくことは有用であろう。

《略歴》

1984年3月 慶應義塾大学医学部卒業
1984年4月 慶應義塾大学医学部精神神経科 研修医
1986年3月 ベルギー国リマ市国立精神保健センター 派遣専門家
1990年5月 慶應義塾大学医学部精神神経科 助手
1992年7月 ボストン大学医学部行動神経学部門、失語症研究センター、記憶障害研究センター 研究員
1994年6月 東京歯科大学市川総合病院精神神経科 講師
2000年3月 昭和大学医学部精神医学教室 助教授（呼称変更に伴い、准教授）
2008年4月 スタンフォード大学精神科 訪問教授
2011年4月 慶應義塾大学医学部精神神経科学教室 教授
2013年10月 慶應義塾大学病院副院長、漢方医学センター センター長
2014年10月 慶應義塾大学百寿総合研究センター 副センター長
2015年4月 慶應義塾大学ストレス研究センター センター長
専門は老年精神医学、神経心理学、認知症、もの忘れ、頭部外傷、老年期うつ病などの患者さんの診療、研究に従事している。

LM-09-3

統合失調症の理解と診療の基本

徳島大学精神科神経科

○大森哲郎



かつて統合失調症は素因規定的に発病して、多くは再発しつつ進行する予後不良の疾患と考えられていた。現在は、発達の過程で素因と環境が呼応しながら病態が形成され、前駆期を経て顕在発症に至り、しばしば再発性でときには進行性ではあるものの、その経過は治療介入と生活環境の影響を受けて相当に可変的であり、諸条件によっては未病に終始する可能性もあると考えられるようになった。

症状の構成は、陽性症状（幻覚・妄想など）、陰性症状（無気力、無関心など）、気分症状（抑うつ、不安など）に加え、4番目の症状として認知機能障害が注目されている。認知機能障害は、しばしば発症に先だつて幼少期から認められ、発症後は陽性症状や陰性症状とも関連しながら消長し、QOLや社会機能へ少なからぬ影響を及ぼす。全例に認めるわけではなく、診断に必須の症状でもないが、診療のうえで軽視できない症状である。

疾患内部の亜型として、伝統的に妄想型、緊張型および破瓜型（解体型）を分けていたが、米国精神医学会の分類Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) 第5版では亜型相互の重なりや移行を考慮してこれらの亜型分類を取りやめ、妄想症状、解体症状、緊張病症状を一次的に評価する方式が採用された。また、他疾患との関連では、家族歴の重複や分子遺伝学的研究の結果から、双極性障害との連続性が改めて注目されている。また発達障害との近縁性にも注意が促されている。

治療学的には、クロルプロマジンやハロペリドールに代表される定型抗精神病薬の高用量使用や多剤併用が反省され、最近では非定型抗精神病薬の適量単剤使用が主流となりつつある。そのプロトタイプであるクロザピンは、無顆粒球症というリスクを伴う特殊な薬剤であるが、治療抵抗性統合失調症に有効であり、2009年に国内導入されて徐々に処方例が増加している。

しかし抗精神病薬は無条件で安全な薬物ではない。非定型抗精神病薬は錐体外路症状が少ないことを特徴とするが、一方でメタボリックシンドロームを出現させやすい。また定型非定型を問わず、高齢者に使用された場合には死亡率の増加が指摘され、また統合失調症において長期に高用量で使用されると脳萎縮につながる可能性も示唆されている。必要最小限の使用が基本原則である。

《略歴》

昭和56年に北海道大学医学部卒業。同大学精神科、市立札幌病院および市立室蘭病院において臨床研修し、昭和60年より米国ケースウェスタンリザーブ大学へ留学して精神薬理学の研究に従事。昭和62年に帰国後は、北海道大学精神科の医員、助手、講師、助教授を経て、平成11年より徳島大学教授（精神神経医学講座）。組織名称変更のため平成15年からは徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部、平成27年度からは医歯薬学研究部教授（精神医学分野）。研究領域は、気分障害と統合失調症の薬物療法と生物学的立場からの病態研究。

レクチャーマラソン LM-10

座長：松本 昌泰（地域医療機能推進機構（JCHO）星ヶ丘医療センター）

5月20日（金） 13：15～14：05 第4会場（神戸国際展示場2号館3F 3A会議室）



LM-10-1

脳卒中予防と急性期治療の進歩

山口 修平

島根大学医学部 内科学講座内科学第三

脳卒中死亡は年間12万人で死因の4位を占め、寝たきりや要介護の最大の要因であり、さらに脳卒中医療費も1兆8千億円となっている。進行する高齢社会において、認知症と並んで神経内科医が今後も対応すべき重要かつ頻度の高い疾患である。言うまでもなく脳卒中は血管病であり、発症予防に関しては生活習慣病をはじめとする危険因子のコントロールが最も重要である。さらに脳ドックの普及と共に無症候性脳血管障害の重要性が指摘されている。これまで無症候性脳梗塞、白質病変、微小脳出血、頸部および頭蓋内動脈狭窄などの無症候性脳血管障害に関して十分なエビデンスがなく、その対策も不十分であった。しかしこの10年余りで多くの前向き研究や介入試験の成績が発表され、1.5次予防の観点から「脳卒中治療ガイドライン2015」ではこれらに基づく新たなエビデンスとそれに対する対策が盛り込まれている。

脳卒中の2次予防に関しては、血栓性脳梗塞に対する抗血小板薬治療および心原性脳塞栓に対する抗凝固薬治療による再発予防の高いエビデンスが構築されてきた。本邦独自の大規模研究による成果も報告され、脳出血の合併症が多い本邦での成績がガイドラインにも反映されている。治療薬の選択肢が増えた現在、病態や病因に応じたこれら抗血栓薬の使い分けがポイントとなるであろう。

さらに近年の脳卒中診療のトピックスとして、IV-tPAによる血栓溶解療法がある。本邦では10年前に認可されたが、実臨床ではtPA治療を受ける患者の数は5%程度にとどまっている。そこで新たな知見の集積と共に、tPA治療の適応基準が徐々に見直されている。投与開始時間が発症後3時間から4.5時間に延長されたことをはじめとして、年齢、重症度、起床時発症への対応、血管内治療との併用等で知見が集積されつつある。そして脳卒中地域連携や病院前診断の重要性も指摘されている。本レクチャーではこれらを解説する事で、脳卒中予防および急性期脳卒中治療に関する最先端の情報を紹介する。

略 歴

学歴、職歴：

昭和54年 京都大学医学部 卒業

昭和55年 島根医科大学第三内科 助手

昭和63年～平成3年 カリフォルニア大学デービス校 神経内科研究員

平成5年 島根医科大学第三内科 講師

平成6年 島根医科大学第三内科 助教授

平成13年～平成14年 カリフォルニア大学バークレー校 心理学研究員

平成18年～ 島根大学医学部内科学講座内科学第三 教授

平成24年4月～平成27年3月 島根大学医学部附属病院 副病院長 併任

平成27年10月～ 島根大学医学部長 併任

所属学会（役員）：

日本神経学会（代議員）、日本内科学会（評議員）、認知神経学会（理事、評議員）、

日本老年医学会（理事、代議員）、日本脳卒中学会（代議員）、日本脳ドック学会（監事、代議員）、

日本神経眼科学会（理事、評議員）日本臨床神経生理学会（代議員）、

日本脳高次機能障害学会（代議員）、日本神経心理学会（評議員）

専門医：

神経内科専門医、総合内科専門医、老年病専門医、脳卒中専門医、認知症専門医、臨床神経生理専門医（脳波・筋電図）

専門領域

神経内科学（脳卒中、認知症）、認知神経科学

レクチャーマラソン LM-11：神経変性疾患とバイオマーカー

座長：祖父江元（名古屋大学大学院医学系研究科 神経変性・認知症制御研究部）

5月20日（金） 14：05～15：15 第4会場（神戸国際展示場2号館3F 3A会議室）



LM-11-1

パーキンソン病及び他の神経変性疾患におけるバイオマーカーの位置づけ



順天堂大学医学部附属順天堂医院 脳神経内科

○服部信孝，齊木臣二，波田野琢

パーキンソン病は運動障害を来す神経変性疾患としては最も頻度の高い疾患である。危険因子の代表は加齢であり，超高齢社会を迎えた我が国において今後益々増えることが予想され，進行阻止可能なdisease modifying therapyの開発は喫緊の課題と言える。進行過程をみると，運動症状では無く非運動症状の代表格である認知症が生活の質を左右することが分かっている。また，早期治療介入は，結果的には予後改善に繋がる可能性が高く如何に早期に正確に診断することが必要と考えられている。診断のバイオマーカーとしては，MIBG心筋シンチグラフィやDaT scanがあるが，感度，特異度など十分なマーカーとは言えない。また被爆という問題もあり，高額な医療機器を必要としており簡便な診断ツールの開発が望まれている。パーキンソン病のprodromal stateとしてレム睡眠行動異常症（RBD）が注目されており，我が国でもJapan-Parkinson's progression marker initiative-Japan (Japan-PPMI)として現在，リスク群であるRBDをフォローしつつバイオマーカーを探索している。バイオマーカーの必要性は当然のことであるが，サロゲートマーカーや早期診断可能なマーカーは今のところ存在しない。我々は，メタボロームに注目し，メタボローム解析からカフェイン代謝がパーキンソン病において低下していることを見出した。カフェイン代謝にマーカーとしての可能性が期待される。従来，パーキンソン病患者では，coffee摂取が少ないことが指摘されている。その結果ともとらえる事も出来るかもしれない。パーキンソン病以外では，進行性核上性麻痺，多系統萎縮症との鑑別に必要なマーカーが不可欠である。病態が異なってもパーキンソニズムを呈するので，早期は臨床的に鑑別が難しいことが少なくない。本マラソンレクチャーでは，イメージングからRNA，遺伝子多型，そしてメタボロームマーカーを中心に神経変性疾患のバイオマーカーについて解説し，今後の展望を提示したい。

《略歴》

昭和60年03月 順天堂大学医学部 卒業
平成02年04月 順天堂大学医学部大学院医学研究科 入学
平成02年08月 名古屋大学医学部生化学第二 国内留学 ～ 平成5年8月
平成06年03月 順天堂大学医学部大学院医学研究科 卒業 医学博士の学位授与
平成18年07月 順天堂大学医学部脳神経内科 教授
平成18年07月 老人性疾患治療病態研究センター副センター長
平成27年06月 Movement Disorder Society-Asian Oceanian Section, Chair
現在に至る。
受賞歴：
平成13年度 財団法人長寿科学振興財団理事長奨励賞
平成14年度 第39回ベルツ賞1等賞（テーマ：神経変性疾患の分子機構）
平成15年度 日本神経学会賞
平成16年度 トムソンサイエンティフィック社Research Fronts Award受賞（13部門16人）
平成17年度 ESIの高被引用回数（1996年～2006年）で，パーキンソン病部門第7位にランク
平成24年度 文部科学大臣賞（科学技術賞 研究部門）
平成26年度 Yoshikuni Mizuno Lectureship Awards (AOPMC)

LM-11-2

国際的な現状と今後の展望



京都府立医科大学病院 分子脳病態解析学（神経内科学併任）

○徳田隆彦

神経変性疾患の診断は，個々の疾患に特徴的な臨床症状の組合せおよび画像診断により行われているが，発症早期の診断・鑑別診断はしばしば困難である。したがって，その病理変化を反映する診断バイオマーカー（BM）の開発が求められている。また，パーキンソン病（PD）やアルツハイマー病（AD）などの神経変性疾患では，臨床症状出現以前にすでに特異的な脳病理および特定の領域の神経細胞脱落がかなり進行してしまっていることが明らかになっている。このような，神経変性疾患のpreclinical stageでの診断および治療的介入には，疾患特異的な初期の病理変化を反映する診断BMおよび症状改善効果とは独立した病態自体の重症度を反映するようなサロゲートBMの開発が求められており，アルツハイマー病に対するADNI研究，パーキンソン病に対するPPMI研究などの国際的な多施設共同研究も進行中である。このように，BMはその目的により診断BMおよびサロゲートBM（重症度BM，予後判定BM）などに分けられるが，またその方法により生理学的BM（脳波など），画像診断BM（Dopamine transporter imaging, MIBG心筋シンチなど），生化学的BMなどに分類できる。今回のレクチャーでは，時間の制約もあるので，頻度の高い神経変性疾患であるADおよびPDに関連する生化学的BM開発の国際的な現状と今後の展望をレビューして，聴講して頂いた先生方の現在と近未来の臨床に役立つ情報を提供したい。

《略歴》

1978年 京都教育大学教育学部附属高校卒業
1984年 信州大学医学部卒業，信州大学医学部附属病院・研修医（第三内科：柳澤信夫教授）
1992年 信州大学医学部附属病院・助手（第三内科）
1993年 東京都精神医学総合研究所・客員研究員（～1995）
1997年 NY大学病理学講座（B.Frangione教授）postdoctoral fellow（～1999）
2001年 信州大学医学部附属病院・専任講師（第三内科）
2002年 信州大学加齢適応研究センター・助教授
2005年 京都府立医科大学神経内科学・講師
2011年 京都府立医科大学分子脳病態解析学（神経内科学併任）・准教授
2014年 京都府立医科大学分子脳病態解析学・教授
所属学会
日本神経学会（認定専門医・代議員），日本認知症学会（認定専門医・評議員・指導医），日本内科学会（認定内科医・認定内科専門医），日本正常圧水頭症学会（理事），日本神経治療学会，MDS（Movement Disorder Society Japan）
趣味・特技
空手（日本空手協会公認初段），スキー（京都府立医科大学病院スキー・スノーボード部代表）

レクチャーマラソン LM-12/LM-13 : 亀山正邦記念講演会

5月21日 (土) 8:00~10:00 第4会場(神戸国際展示場2号館3F 3A会議室)



亀山正邦記念講演会開催にあたり

梶 龍児

徳島大学大学院医歯薬学研究部医科学部門内科学系臨床神経科学分野

恩師亀山正邦先生は、1924年に福島県平市（現いわき市）でお生まれになりました。旧制磐城中学、旧制第一高等学校で学ばれた後、1950年に東京大学医学部を卒業されました。インターンを経て冲中内科に入局の後、社会福祉法人浴風会病院、東京都養育院附属病院（現東京都健康長寿医療センター）勤務を経て1975年に京都大学老年医学講座第2代教授、1980年に講座としてわが国で初めて開設された京都大学神経内科学教室の初代教授に就任されました。京都大学を1987年に退官されてからは財団法人住友病院において院長、名誉院長、名誉顧問を歴任されました。先生はご自身の研究とともに、教育を特に重視され数多くの弟子達が現在全国の第一線で活躍中です。



亀山正邦先生

今回の第57回学術大会では教育企画を大会校だけでなく教育委員会との共同作業で立案いたしました。そのうちの1つ、レクチャーマラソンはそれぞれの分野の大家の先生にリレー形式でご講演いただきます。最終日のレクチャーマラソンは亀山正邦記念講演会として、老年神経学と認知症を取り上げました。高齢化問題と認知症は現在でこそ国民の大きな関心事になっておりますが、亀山先生は既に昭和40年代からこれらの重要性を強調され、生涯の研究テーマにされています。先生の弟子である一般財団法人住友病院副院長宇高不可思先生、日本認知症学会理事長秋山治彦先生にこの二つの領域のレクチャーの講演をお願いいたしました。その中で、亀山先生の足跡についても振り返っていただきます。多数のご参加をお待ちしています。

受賞

1973年 第10回ベルツ賞
1976年 第13回ベルツ賞
1984年 第3回美原賞
1988年 第25回日本翻訳文化賞
1990年 第7回大島賞
1991年 紫綬褒章
1997年 勲三等旭日中綬章

学会会長

第4回 日本脳卒中学会総会 会長（1978年）
第21回 日本神経学会総会 会長（1979年）
第24回 日本老年医学会 会長（1981年）
第18回 日本動脈硬化学会総会 会頭（1986年）
第14回 日本痴呆学会（現日本認知症学会）総会 会長（1995年）
第21回 日本老年学会総会 会長（1999年）

レクチャーマラソン LM-12 : 亀山正邦記念講演会

座長 : 秋口 一郎 (康生会武田病院 神経脳血管センター)

5月21日 (土) 8:00~9:00 第4会場 (神戸国際展示場2号館3F 3A会議室)



LM-12-1

老年神経学の考え方

宇高不可思

住友病院 神経内科

人口の高齢化により神経内科医は高齢者の3大脳疾患である、認知症・脳血管障害・パーキンソン病関連疾患の診療に多くの労力を費やさざるを得なくなっている。また、患者の多くはこれら以外にも多くの疾患や症状、自覚されない諸病態を合併しており、神経内科学の視点のみならず、老年医学・老年神経学・老年精神医学の視点が重要である。その代表例がレビー小体型認知症や晩期パーキンソン病である。

高齢者の診療に際しては、①臓器のみならず全身を診る (多くの疾患をかかえるため総合診療が大切)、②疾患のみならず社会的背景もみる (診断、治療、介護、生活支援、終末期医療の考え方なども含めて総合的に対応)、③現在のみならず将来も考えて対処する (余命は限られておりQOLを重視) の3点に留意すべきである。

高齢者の神経疾患のエッセンスを纏めると、①情報の減少 (難聴・認知症などにより情報を得にくい、clinical thresholdが高いため症状を呈しにくく患者も医師も病態を把握しにくいので臨床観察力が重要)、②症候が多様で精神状態や全身状態による影響が大きい (精神・身体ともに脆弱、自律神経系や内分泌・代謝の異常、心肺機能低下などが背景にある)、③高齢者特有の病態・発症年齢による病態と経過の違いがある (サルコペニア・フレイル・老年症候群、アミロイド血管症やTrousseau症候群、高齢発症パーキンソン病では中年発症例とは異なり数年で認知症を合併しやすい等)、④複合病態が多い ("病気は一つとは限らない"; 複数の変性疾患の合併、変性疾患と血管障害の合併など、例えば混合型認知症)、⑤神経症候学があまり役立たないことが多く、非侵襲的画像診断の積極的活用が重要 (加齢変化や病変が多発・広範に存在するため; 例えば末梢神経障害のために錐体路障害があっても腱反射が亢進しない等)、⑥次々と病気が起こってくる ("一難去ればまた一難"; 多病、救急疾患が多い、入院期間延長をきたしやすい、リハビリテーションが重要)、⑦臓器間の矛盾・病態の矛盾が顕在化、therapeutic windowの狭小化による治療ジレンマが生じやすい ("あちらを立てればこちらが立たず"; 心臓と脳に対する至適血圧、脳出血と脳梗塞併存例の予防薬物、パーキンソン病における運動機能と精神症状への治療薬など)、に要約される。

本講演では、これらの要点を踏まえ、症例を提示しつつ、老年神経学の考え方について私見を述べる。

略 歴

1977年 京都大学医学部卒業
 1977年 大阪赤十字病院
 1978年 京都大学医学部附属病院 老年科
 1979年 近森病院 内科
 1981年 東京都養育院附属病院 (現 東京都健康長寿医療センター) 神経内科
 1983年 京都大学医学部大学院
 1987年 財団法人住友病院 神経内科
 1988年 同 主任部長
 2002年 同 内科系診療局長

2008年 同 内科系副院長
 学会役員等: 日本認知症学会理事, 日本自律神経学会理事, 日本脳卒中学会幹事, 日本神経学会代議員, 日本老年医学会代議員, 日本内科学会近畿地方会評議員, 日本老年精神医学会評議員, 日本神経治療学会評議員, 日本脳ドック学会評議員, 日本末梢神経学会評議員, 日本脳神経CI学会世話人

レクチャーマラソン LM-13 : 亀山正邦記念講演会

座長 : 中村 重信 (洛和会音羽病院 神経内科)

5月21日 (土) 9 : 00~10 : 00 第4会場 (神戸国際展示場2号館3F 3A会議室)



LM-13-1 認知症

秋山 治彦

横浜市立脳卒中・神経脊椎センター臨床研究部

認知症患者数は既に500万人を超え、2050年には現在の約2倍になると推定されている。本邦では認知症が軽度の段階で受診する例が比較的多く、神経内科医が担うべき役割は大きい。認知機能には記憶、見当識、実行機能など様々なドメインがあるが、認知症では複数のドメインの障害が認められる。代謝障害や中枢の感染症・腫瘍、正常圧水頭症等、治療法が異なる疾患を鑑別したら、血管性要因と変性疾患とが各々どの程度関与しているか、また変性疾患がある場合はその種類を検討する。血管性要因と変性疾患との併存は高頻度かつ様々な割合で認められ、さらに変性疾患同士の重複や連続性も存在するため、いわゆる"認知症の原因疾患の割合"はどのような判断基準にもとづくかによって変わり得る。個々の症例においても、主たる病因以外の要因がどの程度関与しているかで経過が異なることに留意する必要がある。

Alzheimer病(AD)は病理学的にはA β とタウの異常蓄積が特徴である。Lewy小体病(LBD) - Lewy小体型認知症・認知症を伴うParkinson病 - は α シヌクレイン異常蓄積が主病変である。前頭側頭葉変性症(FTLD)は前頭側頭型認知症(FTD)、意味性認知症(SD)、進行性非流暢性失語(PA)の3臨床病型に分類されるが、FTDでは行動障害が顕著であることからそれをbehavioral variant of (bv) FTDと呼び、bvFTD, SD, PAを合わせてFTDと総称することもある。FTLDのかなりの割合はTDP-43異常蓄積が主病変であり、残りはタウ異常蓄積疾患である。血管性認知症は大血管の粥状硬化によるものと小血管病変によるものとに大別される。小血管病変は高血圧との関わりが深く、深部白質病変や大脳基底核等の多発ラクナを引き起こす。認知症全体ではADが過半数を占めるが、初老期発症の場合(～64歳)、血管性認知症やFTLDの割合が高くなる。

AD, LBDでは抗認知症薬がしばしば一定の効果を示す。やがて認知症が進行すると行動心理症状(BPSD)への対処が医療・介護の中で大きな割合を占めるようになる。BPSDの出現には本人の精神的・身体的状態、介護環境等が影響するため、BPSDが出現していない早期から適切な対応をとることにより、可能な限りBPSDを減らすことが重要である。非薬物療法のみで対処しきれないBPSDに対しては投薬も必要である。認知症の介護支援にあたっては様々な社会資源が利用可能であり、適切なタイミングでそれらを導入するように配慮する。

略 歴

- 1974-80 京都大学医学部 (卒業)
- 1983-87 京都大学大学院 (修了)
- 1987-90 University of British Columbia, Canada (visiting scientist)
- 1991-05 東京都精神医学総合研究所 (副参事研究員)
- 2005-11 東京都精神医学総合研究所 (参事研究員)
- 2011-16 東京都医学総合研究所 (参事研究員)

International Educational Session IE-01 : Multiple Sclerosis

5月18日 (水) 13 : 15~15 : 15 第22会場(神戸国際会議場5F Room 505)

E

Chairs :

William M. Carroll (Department of Neurology, Sir Charles Gairdner Hospital, Australia)

Dede Gunawan (Department of Neurology, Padjadjaran University, Hasan Sadikin Hospital, Indonesia)

《Objective》

The number of patients with MS has been rising. Invited experts will discuss epidemiology and therapies in their countries.

IE-01-1

Recent advances in the treatment of multiple sclerosis



Department of Neurology, Sir Charles Gairdner Hospital, Australia

○William M. Carroll

Objective. To review the recent advances in the treatment of MS. There are three areas of recent significant advance in the treatment of multiple sclerosis (MS).

Topics to be reviewed. First, treatment goals and their effectiveness. The acceptable tolerance level of measurable disease activity continues to fall for both clinicians and people with MS. The concept of no evidence of disease activity (NEDA) and now NEDA-4 is accepted as a measure of treatment efficacy in trials and reckoned to be essential to the prevention of secondary progressive MS. The five-year follow-up data for Alemtuzumab suggests this is an achievable outcome. Second, new treatment targets, how they inform on the pathogenesis of MS and complement existing treatments. The addition of two new biologics which, when regulatory approval is obtained, will lift the number of available treatments to twelve are also likely to further define the pathogenesis of MS. Both have actions relatively unique to those currently available; daclizumab increasing the proportion of Treg cells and ocrelizumab by selectively targeting B-cells. Third, the approach to developing effective treatment for progressive MS (PMS). Until recently the contrast between the momentum of treatment development for relapsing MS and that for PMS has been stark. The efficacy of ocrelizumab in early PMS confirmed that seen with rituximab earlier, is heartening and as with the treatment of relapsing MS (RMS) will likely provide new information about this form of MS generating new treatment directions and adding to our slowly growing understanding of PMS.

The widespread inequality of accessibility to all presently available treatments is a well recognised impediment to the optimal treatment of MS and will be addressed in this review as appropriate.

Conclusions. Advances in the treatment of early RMS suggest that disablement from this form of MS is now preventable while late stage RMS and PMS lag behind but are now being tackled.

《Curriculum Vitae》

Professor William Carroll is a consultant neurologist in the Department of Neurology and Neurophysiology at the Sir Charles Gairdner Hospital in Perth, Western Australia. He is also Chair of the Multiple Sclerosis Research Australia International Research Review Board, a previous chair of the Multiple Sclerosis Research Australia Management Council, a previous President of the Australian and New Zealand Association of Neurologists and President of the XV111 World Congress of Neurology 2005. He is currently the Asia Pacific editor of Multiple Sclerosis Journal, the First Vice President of the World Federation of Neurology and foundation Vice President of the Pan Asian Committee for Research and Treatment of MS (PACTRIMS) and a member of the steering committee of the International Progressive MS Alliance (IPMSA). His principal research activity has been in demyelinating disease, both multiple sclerosis and of the biology of demyelination and remyelination in experimental optic neuropathy.

International Educational Session IE-01 : Multiple Sclerosis

5月18日 (水) 13:15~15:15 第22会場(神戸国際会議場5F Room 505)



IE-01-2

Epidemiology of Multiple Sclerosis in the Arab Region



King Faisal Specialist Hospital & Research Centre, Saudi Arabia

○Saeed Abdulla. Bohlega

Multiple sclerosis (MS) is reported globally and is the most common cause of neurological disability in young adults. Comparisons of the incidence and prevalence of disease among different populations and ethnic groups confirm that both genetic and environmental factors contribute to MS etiology.

Scarce reports published in the Middle East and North Africa but recent data indicate that the prevalence of MS is strikingly increasing in these regions.

The findings of many meta-analyses suggest that the incidence of MS has increased over time and provide some evidence that this is due primarily to an increase in rates of MS among women.

When reviewing such epidemiological studies, study duration and diagnostic criteria applied are the two most important factors to take into account before forming conclusions. Another factor is that, in the past, comparisons between studies have lacked the appropriate standardization. However, the most recently reported analyses generally had high-quality scores. Such studies have suggested the following additional factors that might be linked to the increase in MS prevalence: the reporting of cases in the early stages of disease, access to neurological care centers, the availability of magnetic resonance imaging, and the use of disease-modifying therapies. Available MS treatments have increased the life expectancy of individual patients and changed the natural history of the disease worldwide.

The noted increase in the prevalence and incidence of MS in different ethnic groups is likely to be a multifactorial phenomenon. Several of these factors have been described, including genetic background and environment, infections, status of self-immunity, travel across continents, and alteration of vitamin D and calcium levels in the different communities and among patients; other reasons are yet to be elucidated.

《Curriculum Vitae》

SAEED A BOHLEGA, MD, FAAN, FRCP, FRCPC

Dr Bohlega obtained his medical training at King Saud University and graduated in 1980. In 1982, he underwent his training in Neurology at the University of British Columbia, Vancouver BC, Canada. He developed specialist interest in Multiple Sclerosis, Movement Disorders and did subspecialty training in Neurophysiology. In 1989, he joined the Neurosciences Department at King Faisal Specialist Hospital and Research Centre as Consultant Neurologist, was promoted as Senior Consultant and later was appointed Professor of Neurology at Al Faisal University. He is a member of many prestigious neurological societies i.e. American Neurological Association (ANA) and the British Royal College of Physicians and Surgeons. He worked as Chairman of Department of Neurosciences. He is also the founder and Chairman of the Saudi Board of Neurology and is the Chairman of Saudi Multiple Sclerosis Advisory Group. Currently, he is the President of the Saudi Neurology Society (SNS) and President of the Pan Arab Union of Neurological Societies (PAUNS).

He received numerous national and international awards for his clinical and academic contributions, published more than 140 papers in peer reviewed journal, wrote a few book chapters and presented more than 200 presentations in various conferences.

IE-01-3

Factors associated with susceptibility to and clinical features of multiple sclerosis in Japanese



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

○Jun-ichi Kira

Recent epidemiological surveys of multiple sclerosis (MS) in Japan have revealed a rapid increase in the estimated number of MS patients, including a shift to a younger age at onset and an increase in the number of younger MS patients with brain lesions that fulfilled Barkhof criteria (Barkhof brain lesions). We found that *HLA-DRB1*04:05*, which is present in >40% of all Japanese MS patients, is the most common susceptibility allele for MS in Japan. *DRB1*04:05*-positive MS patients have a younger age at onset and have fewer brain lesions, a lower frequency of cerebrospinal fluid (CSF) IgG abnormalities, and a slower progression. The recent increase in the number of MS patients in this subgroup may explain the decreased age at onset. Living at a more northerly latitude correlated with increased susceptibility to MS in the Japanese population. Multivariate analysis revealed that latitude and *DRB1*04:05* had an independent negative association with MS severity scores (MSSS), and that latitude was positively associated with Barkhof brain lesions and CSF IgG abnormalities. A genome-wide copy number variation (CNV) study showed that T cell receptor (*TCR*) gamma and alpha chain genes were associated with MS. Deletion-type CNV carriers showed higher MSSS and a markedly lower frequency of effector memory T cells compared with non-carriers, suggesting involvement of an aberrant immune response to infections in MS. *DRB1*04:05*-negative MS patients have higher frequencies of Epstein-Barr virus infection, while both *DRB1*04:05*-positive and -negative MS patients have a lower frequency of *Helicobacter pylori* infection, which reflects improved sanitation in childhood. We also found that serum 25 (OH) vitamin D and 1,25 (OH) 2 vitamin D levels were lower in Japanese patients with MS compared with healthy controls. These findings suggest that changes in environmental factors have differentially influenced susceptibility to MS in individuals with distinct genetic backgrounds in Japan.

《Curriculum Vitae》

Biographical sketch

Jun-ichi Kira is Professor and Chairman of the Department of Neurology in Neurological Institute of the Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Japan. He graduated with MD in 1979 and completed his PhD in 1986 in Kyushu University. From 1982 to 1985, he went to the Section on Myelin Chemistry, NIH, Bethesda, USA, as a visiting fellow. After coming back from his research in the United States, he became an assistant professor until 1995 and became associate professor until 1997 and he becomes Professor and Chairman of the Department of Neurology. He has served executive committee member of Japanese Society of Neurology, Japanese Society for Neuroimmunology, Japanese Peripheral Nerve Society, and Japan Society of Neurovegetative Research, and Japanese Society of Internal Medicine. He also served chief investigator for the Research Committee of Neuroimmunological Diseases, the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, from 2002-2008. He is currently a corresponding member of the American Neurological Association, chief editor of Clinical and Experimental Neuroimmunology, and editorial board member of Multiple Sclerosis Journal, Journal of the Neurological Sciences, and Multiple Sclerosis and Related Disorders. Professor Kira's current research areas are immunological and genetic studies of multiple sclerosis, clinical and experimental studies of atopic myelitis, and immunobiological studies of neurodegenerative diseases. He has published more than 300 original scientific papers in English journals. He also acts as chief investigator for some clinical trials of disease-modifying drugs against multiple sclerosis in Japan.

International Educational Session IE-01 : Multiple Sclerosis

5月18日 (水) 13:15~15:15 第22会場(神戸国際会議場5F Room 505)



IE-01-4

Multiple Sclerosis in Taiwan, increased prevalence and changing clinical characteristics



Neurological Institute, Taipei Veterans General Hospital and National Yang Ming University, Taiwan
○Ching-Piao Tsai

Multiple Sclerosis (MS) in Taiwan is distinct with that in western people not only in lower incidence but also in more selectively affected optic nerves and spinal cords, so called Opticospinal Multiple Sclerosis (OSMS) or Neuromyelitis Optica (NMO).

NMO can be differentiated from multiple sclerosis (MS) by revised diagnostic criteria that include the serum autoantibody marker NMO-IgG/AQP4 AB and whether this is a special marker for Asian MS and the significance of NMO-IgG/AQP4 AB in Asian MS remained to be cleared.

MS presenting exclusively with spinal cord syndrome has been reported in western population, and it is quite different to transverse myelitis in asymmetric symptoms and lateralized spinal cord lesions. As well as OSMS, whether spinal MS is a subtype of MS or a distinct entity is not well understood. The clinical characteristics also showed significant changes recently in Taiwan, in 1976 most of the reported MS cases were belong to the OSMS/NMO form but now In Taiwan, only 20-40% were of this form. Whether environmental factors (infectious agents, industrial poisons, etc.) are associated with the increase of the conventional form of MS or whether the difference is due to the use of improved diagnostic tools like MRI and CT remains to be investigated.

In summary, the diagnosis of MS has to exclude other diseases that can mimic multiple sclerosis, including vascular disease, spinal cord compression, vitamin B12 deficiency, central nervous system infection. In Taiwanese MS patients, as they may have a high affinity to be with autoimmune diseases, whether the high coexistence of autoantibody like ANA, SSA, SSB as well as hyperthyroidism and myasthenia gravis in Taiwanese MS patients is the special disease entity of Taiwanese MS or just coexistence remained further investigation.

《Curriculum Vitae》

Professor Ching-Piao Tsai is currently the Superintendent, Taipei Beitou health promoting hospital and was Section Chief of the Neurological Institute at Taipei Veterans General Hospital, National Yang-Ming University, Taipei, Taiwan. He is also Clinical Professor at the National Defense Medical School, Taiwan.

Prof. Tsai graduated with his MD degree from China Medical University, Taichung, Taiwan. After successfully completing his internship and residency, Prof. Tsai went on to pursue his academic research interests as a Research Fellow in leading institutions overseas including: the University of Sydney, Australia, where he obtained his Master of Medicine degree; Virginia University, USA; and at Utano National Hospital, Kyoto, Japan. His current research interests lie in the areas of demyelinating disorders and other neuroimmunological diseases. Prof. Tsai has won numerous awards and accolades for his scholarly achievements and clinical endeavors, including garnering the Outstanding Researcher Award of the National Science Council of Taiwan four times.

He is Editor-in-Chief of *Acta Neurologica Taiwanica* and serves on the editorial and review committees for the *Journal of Pediatric Neurology*, *Journal of Pediatric Infectious Disease*, *Multiple Sclerosis* and related disorders and the *Journal of Neurology*, *Neurosurgery & Psychiatry*.

IE-01-5

Multiple Sclerosis in Africa



Neurology Department, Razi Hospital, Research Unit UR 12 SP 21, Tunis, Tunisia

○Gouider Riadh

Background : Epidemiological and clinical studies of Multiple sclerosis (MS) in the African continent have been rarely studied. Few epidemiological data are available amongst African blacks compared with white immigrants and North African population.

Methods : Publications on MS in Africa were identified by searching keywords "Multiple Sclerosis", "demyelination", and "demyelinating diseases" combined with "Africa", "African countries", and "Specific Country Names" in Medline. Seventy eight reports were identified. Nineteen studies were included, published from January 1967 to December 2015.

Results : Prevalence varied from 0.22 to 49 per 100,000. Incidence varied from 0.1 to 1.6 per 100,000. Females were more often affected than males in almost all studies with a sex ratio varying from 1.08 to 2.88. Mean age of onset was in the early thirties. It ranged from 23.6 to 39.9 years old. Initial MS course was relapsing remitting in 52 to 91% of cases. Primary progressive course affected 0 to 48% of patients. Motor weakness was reported in 28 to 68.6% of cases, sensory features in 16 to 47%, visual problems in 14 to 14%, cerebellar signs in 2 to 15.8%, and urinary problems in 2.6 to 42%.

Discussion : The reported prevalence and incidence of MS in African countries showed an extremely disparate distribution. It varied from case reports especially in central regions of Africa to a medium prevalence in North and South African population. This supports the fact that cases of MS are very rare near the equator and prevalence increases toward the poles in both hemispheres. Studies of immigrants from North Africa showed a more aggressive course of MS in North African than in European patients. Factors contributing to this variation could include in part different methodology, differences in standards and accessibility of medical care, environmental and genetic factors.

《Curriculum Vitae》

Pr. Riadh GOUIDER trained in neurology from 1989 to 1992 in Tunis and in Salpetriere Paris from 1993 to 1995. He was Professor of Neurology since 2005.

He is head of Department of Neurology at Razi Hospital since 2002 and the Alzheimer center since 2010. He is the President of the Tunisian Society of Neurology and a Founding member of the Maghrebian Federation of Neurology (North Africa) since 2001. Pr. Riadh Gouider is Trustee of the WFN since 2014 and Regional Director for the Pan African Region since 2012 and the running President of the Pan African Association of Neurological Societies (PAANS) since 2014.

He is a member of the education committee in the WFN and co-chair of the Task Force e-health since 2009. He is member of the "Technical Advisory Group of the World Health Organization since 2013.

Pr. Riadh Gouider is vice President of the Scientific Committee of the Multiple sclerosis and vice President of Middle East and North Africa Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis since 2013 and member of Scientific Council of the International Federation of Multiple Sclerosis since 2013.

He authored and co-authored more than 100 original papers or book chapters.

International Educational Session IE-02 : How to diagnose and treat MMN: an ALS mimic

5月19日 (木) 8:00~10:00 第16会場(神戸国際会議場4F Room 403)



Chairs :

Austin Sumner (LSU Health Sciences Center, USA)

Jean-Marc Léger (University Hospital Pitié-
Salpêtrière and University Pierre
et Marie Curie (Paris 6), France)

IE-02-1

Multifocal Motor Neuropathy

LSU Health Sciences Center, USA

○Austin J. Sumner



《Objective》

Multifocal motor neuropathy (MMN) is a distinct neuroimmunological disorder in the peripheral nervous system, but its presentation sometimes mimics ALS. This may end up with incorrect therapy and prediction of prognosis. Here, experts in this condition will report up-to-date information of MMN and its potential therapies.

Multifocal Motor Neuropathy (MMN) is now established as a distinct entity within the spectrum of immune mediated demyelinating neuropathies. It is rare affecting less than one person per 100,000 people. It causes weakness without significant loss of sensation. MMN can be mistaken for ALS but it does not shorten life nor cause problems with breathing or swallowing.

The initial symptoms typically begin in one arm or one hand, in the distribution of one or two nerves and fasciculation's are sometimes prominent, although restricted to the distributions of the affected nerves. Muscle weakness is disproportionate to the degree of muscle atrophy. It is critical to recognize that these symptoms are not due to ALS but instead are due to a treatable lower motor neuron disorder.

A hallmark of the disorder is finding "conduction block" on nerve conduction studies. MMN is thought to be due to abnormalities in the patient's immune system, because of the frequent finding of elevated antiGM1 auto-antibodies.

Most new patients respond to treatment with intravenous immunoglobulin (IVIg) with improved strength, partial reversal of conduction block and slowing or arrest of progression of the disorder. In this presentation the pathophysiology of the disorder will be reviewed in detail and the history of its recognition and uniqueness will be reviewed.

《Curriculum Vitae》

Austin J. Sumner, M.D.
Professor & Chair Emeritus
Louisiana State University Health Sciences Center
School of Medicine
Department of Neurology

ORIGINAL PAPERS

England J.D., Gronseth G.S., Franklin G., Carter G.T., Kinsella L.J., et al., Sumner A.J. Evaluation of distal symmetric polyneuropathy: The role of autonomic testing, nerve biopsy, and skin biopsy (an evidence-based review). *Muscle and Nerve*, 2009 Jan;39(1):106-15.

England J.D., Gronseth G.S., Franklin G., Carter G.T., Kinsella L.J., et al., Sumner A.J. Evaluation of distal symmetric polyneuropathy: The role of laboratory and genetic testing (an evidence-based review). *Muscle and Nerve* 2009 Jan; (39) (1): 116-25.

England J.D., Gronseth G.S., Franklin G., Carter G.T., Kinsella L.J., et al., Sumner A.J. Evaluation of distal symmetric polyneuropathy: The role of autonomic testing, nerve biopsy, and skin biopsy (an evidence-based review). *PM&R*, January 2009 (Vol.1, Issue 1:14-22).

England J.D., Gronseth G.S., Franklin G., Carter G.T., Kinsella L.J., et al., Sumner A.J. Evaluation of distal symmetric polyneuropathy: The role of laboratory and genetic testing (an evidence-based review). *PM&R*, January 2009 (Vol.1, Issue 1:5-13).

Sumner, A.J. "Idiopathic Brachial Neuritis." *Neurosurgery*. 2009 Oct; 65 (4 Suppl):A150-2.

International Educational Session IE-02 : How to diagnose and treat MMN: an ALS mimic

5月19日 (木) 8:00~10:00 第16会場(神戸国際会議場4F Room 403)



IE-02-2

Electrophysiology and imaging techniques for diagnosis of MMN



Department of Neurology, Tokushima University
○Hiroyuki Nodera

Diagnosis of multifocal motor neuropathy (MMN) relies heavily on electrophysiology to detect evidence of its hallmark, conduction block (CB). However, because CB may not be easily detectable by routine nerve conduction study, various techniques have been reported to increase the diagnostic yield including the following: (1) demonstration of "activity-dependent" CB, which becomes evident after sustained muscle contraction. Influx of sodium ions by long contraction activates sodium-potassium pump that hyperpolarizes the membrane potential, resulting in hypoexcitability and transient CB, and (2) magnetic root stimulation to detect proximal conduction block.

In addition to electrophysiology, detection of nerve thickening by imaging is also useful. This is particularly true in differentiating between MMN and its mimics, such as amyotrophic lateral sclerosis. Recent reports by ultrasound and MRI will be discussed.

《Curriculum Vitae》

2012 - present
Tokushima University: Senior Assistant professor, Director, EMG lab
2010 - 2012
Beth Israel Deaconess Medical Center/Harvard Medical School:
Staff physician, assistant professor
2009 - 2010
Weill Cornell Medical College: Peripheral Neuropathy Fellow
2002 - 2009
Tokushima University: Instructor, Director, Electromyography Lab
2000 - 2002
University of Rochester Medical Center: EMG/Neuromuscular fellow
1997 - 2000
Indiana University Medical Center: Neurology resident
1996 - 1997
Ball Memorial Hospital: Transitional resident
1993 - 1995
Kitano Hospital: Neurology resident
1993
Kyoto University Hospital: Neurology resident

IE-02-3

Nerve excitability studies and the pathophysiology of MMN: a reappraisal



Institute of Neurology, University College
London, UK
○Hugh Bostock

Multifocal motor neuropathy (MMN) is a rare disease, causing asymmetric weakness and wasting with fasciculations and cramps, that mimics amyotrophic lateral sclerosis (ALS) in many respects. The most important difference, from the point of view of the patient, is that MMN is an autoimmune disorder, and can usually be treated successfully with high-dose IVIg. MMN was originally considered a demyelinating disorder, akin to CIDP, but significant differences have led to alternative explanations for the conduction block, such as a sodium channelopathy. An early nerve excitability study found strong similarities to post-ischaemic hyperpolarization, and led to the hypothesis of a depolarization/hyperpolarization block (Brain. 125:664-75, 2002). Since then, interpretation of nerve excitability abnormalities has been improved by the development of modelling software, and this has led to a reappraisal of the early study. The modelling results are incompatible with the channelopathy hypothesis and favour minimal paranodal demyelination over hyperpolarization. The pathophysiology of MMN will be reviewed in the light of this reassessment.

《Curriculum Vitae》

Hugh Bostock is Emeritus Professor of Neurophysiology at the Institute of Neurology, University College London. After graduating in chemistry at Oxford, he switched to physiology, and moved to UCL, where he obtained his Ph.D. in olfactory neurophysiology. He was then recruited by Tom Sears to the Sobell Department at the Institute of Neurology in Queen Square, to work on the biophysics of demyelination, and he has been there ever since. His studies on the roles of different ion channels in axonal physiology and pathophysiology led to the development of nerve excitability testing as a non-invasive clinical tool to study nerve membrane function in patients. He was awarded a personal chair by UCL in 1996, elected Fellow of the Royal Society in 2001, and awarded the Grey Walter Medal of the British Society of Clinical Neurophysiologists in 2009. Since his official retirement in 2009 he has maintained research interests in nerve excitability, in applying a similar approach to the study of muscle membrane properties in channelopathies and other muscle disorders, and in using microneurography to study human C fibres.

International Educational Session IE-02 : How to diagnose and treat MMN: an ALS mimic

5月19日 (木) 8:00~10:00 第16会場(神戸国際会議場4F Room 403)



IE-02-4

Update in short and long-term therapy of multifocal motor neuropathy



University Hospital Pitié-Salpêtrière and
University Pierre et Marie Curie (Paris 6), France

○Jean-Marc Léger

The aim of the treatment in multifocal motor neuropathy (MMN) is to reverse the motor CB and limit axonal injury that leads to irreversible functional impairment. However, therapeutic options for MMN are limited, as patients do not respond to corticosteroids or plasma exchange, and may worsen under these treatments. Intravenous immunoglobulin (IVIG) has been proven to be an efficacious first-line therapy based on a meta-analysis of 4 randomized double-blind, placebo-controlled trials, involving a total of 34 patients: 78% of study subjects showed a significant short term improvement in strength following IVIG compared to 4% following placebo. However, this meta-analysis disclosed no significant improvement in disability. Consequently, a controlled trial was conducted in 44 MMN patients who were randomized 1:1 to either double-blind treatment with IVIG followed by placebo for 12 weeks each or the reverse. In 37.5% of participants, Guy's Neurological Disability scores for upper limbs worsened during placebo and not during IVIG, whereas the converse was observed in 11.9% ($p=0.021$). Thus, IVIG may be recommended as first-line treatment for MMN and obtained approval from most regulatory agencies, including EMA and FDA. More recently, subcutaneous immunoglobulin (SCIG) has been reported as being a good alternative in terms of similar efficacy and patients' quality of life, as SCIG may be given in self-infusions at home.

Concerning the long-term treatment for MMN, retrospective studies mostly showed that effectiveness of IVIG often declines after several years on clinical outcome measures, correlated with electrophysiological changes on nerve conduction studies, both resulting from the development of axonal loss. Therefore, other therapies are needed to improve the conduction nerve properties in long-term design. The reduction of complement activation and more generally the gain in paranodal stabilization could be directions for future treatment strategies

《Curriculum Vitae》

Dr Léger started his career at the University Hospital Pitié-Salpêtrière, Paris, France in 1980, where he trained in neurology and clinical neurophysiology. He was nominated as full-time senior neurologist in the Institut Hospitalo-Universitaire de Neurosciences, University Hospital Pitié-Salpêtrière, and received his post-graduate degree from University Paris VI in 1991. He is currently co-coordinator of the National Referral Center for rare Neuromuscular Diseases.

Dr Léger's clinical and research interests concern the field of peripheral neuropathy and in particular chronic immune-mediated neuropathy. He has authored and co-authored more than 150 articles in peer-reviewed journals, and contributed more than 30 chapters to books on neurology. He served as Editor-in-Chief of *Revue Neurologique* for 8 years, and is currently member of the Board of *European Journal of Neurology* and Associate Editor of *Journal of the Peripheral Nervous System*.

Dr Léger is past President of the *Société Française de Neurologie*, past officer of the *European Federation of Neurological Societies*, member of the Board of the *Peripheral Nerve Society*, Fellow of the *American Academy of Neurology (FAAN)*, and Corresponding Fellow of the *American Neurological Association*.

He was elected as Corresponding Member of the *Académie Nationale de Médecine*, France, in 2009.

International Educational Session IE-03 : How to Manage Seizures

5月19日 (木) 15:15~17:15 第16会場(神戸国際会議場4F Room 403)



Chairs :

Byung-In Lee (Department of Neurology, Inje
University School of Medicine, Korea)

Kiyohito Terada (Department of Epileptology,
Shizuoka Institute of Epilepsy and
Neurological Disorders)

《Objective》

The aim of this symposium is to discuss on recent update in pathogenesis, diagnostic tests and therapies in seizure disorders. In diagnosis, uncommon causes of epilepsy will be discussed.

IE-03-1

When and What is Epilepsy?



Department of Neurology, Inje University
School of Medicine, Korea

○Byung-In Lee

Seizure is defined as "a transient occurrence of signs and/or symptoms due to abnormal excessive or synchronous neuronal activity in the brain". Epilepsy was defined as a chronic neurologic condition characterized by recurrent seizures, which was diagnosed when the patient had two or more spontaneous seizures occurring at least 24 hours apart. However, the report of ILAE and IBE (Epilepsia, 2005) redefined epilepsy as "a disorder characterized by an enduring predisposition to generate epileptic seizures". This new definition has generated significant debates about the term of "enduring predisposition", however, on the basis of new definition, clinicians have become able to diagnose epilepsy and use antiepileptic drugs more freely in patients presented with a single seizure, if they were considered to have higher risks of future seizure recurrences.

In a recent paper by Fisher et al. (Epilepsia, 2014) provided an operational definition of epilepsy, in which epilepsy was defined by any of the following conditions.

1. At least two unprovoked (or reflex) seizures occurring > 24hr apart
2. One unprovoked (or reflex) seizures and a probability of further seizures similar to the general recurrence risk (at least 60%) after two unprovoked seizures, occurring over the next 10 years
3. Diagnosis of an epilepsy syndrome

In addition, Epilepsy is considered "Resolved" for individuals who had an age-dependent epilepsy syndrome but are now past the applicable age or those who have remained seizure-free for the last 10 years, with no seizure medicines for the last 5 years.

This new operational definition of ILAE seems rational and well accepted, however, we need to aware that we don't have any good, reliable data about the future risks of seizure recurrences in patients presented with a single seizure precipitated by diverse clinical conditions. Future well organized investigations are in urgent need to provide more clear guidelines to practicing physicians.

《Curriculum Vitae》

D.O.B : 1950. 0 3. 31. (male)

Rank : Emeritus Professor of Neurology, Yonsei University College of Medicine
Professor of Neurology, Inje University School of Medicine

1. Education

1970.03~ 1974.02 Yonsei University College of Medicine
1980.07 ~ 1983.06 Neurology Residency, Univ of Minnesota Hospitals, MN, USA

1983.07 ~ 1984.06 Fellow of Epilepsy and Clinical Neurophysiology
Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, OH, USA

2. Employment

1984.07 ~ 1988.06 Assistant Professor, Indiana University Medical Center, IN, USA

1988.09 ~ 2015.08 Professor of Neurology, Yonsei Univ. College of Medicine, Korea

2015.10~ present Professor of Neurology, Inje University School of Medicine
1999.03 ~ 2007.02 Chairman, Department of Neurology Yonsei Univ. College of Medicine, Korea

2015.10~ present Director, Epilepsy Center, Haeundae Paik Hospital

3. Professional Appointment

1993 ~ 1996 Secretary General, 9th Asian-Oceanian, Neurology Congress

1995 ~ 1996 Chariman of Organizing Committee, first AOEO

1998 ~ 2002 President, Korean Epilepsy Society

2006 ~ 2008 CEO, Korean Neurological Association

2007.10 ~ 2013.6 President, Korean Neurocritical Society

2009.06 ~ present Chair, Commission of AsianOceanian Affairs, ILAE

2013.07 ~ present Member, Executive Board of ILAE

4. Publications

A. Chapters : 3 of English textbooks and 5 of Korean textbooks

B. SCI-Journals: 111 articles

International Educational Session IE-03 : How to Manage Seizures

5月19日 (木) 15 : 15~17 : 15 第16会場(神戸国際会議場4F Room 403)



IE-03-2

Electroencephalography in Epilepsy

Department of Epileptology, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders

○Kiyohito Terada



Electroencephalogram is essential in epilepsy care. After the first article of electroencephalogram (EEG) by Dr. Hans Berger on 1929, many epileptic abnormal findings had been reported; interictal epileptiform discharges (IED) and ictal EEG patterns (IEP).

Although International Federation of Societies for Clinical Neurophysiology explained these terms on their glossary on 1974, there is no widely accepted definitions. Furthermore, there is no standardized terminology in this field. Therefore, the decision criteria, terms, and interpretations are so variable among countries, institutions, and examiners. Then, this situation caused big confusion in the aspects of education, science, and clinical activities. Recently, International League Against Epilepsy proposed a standardized system of EEG report (Standardized computer-based organized reporting of EEG: SCORE), and it is used in this EEG session.

Although the main feature of IED is sharp, some normal variants are also sharp. Therefore, they should be differentiated from IED. In contrast to normal variants, IED are characterized by not only 1) sharp at the peak, but also 2) outstanding from the background, 3) having a field in the distribution, 4) followed by a slow wave, 5) asymmetry of sharp component; steeper upstroke and deeper downstroke, 6) basically negative, and 7) short in the duration (<200ms).

There are two types of IEP: Isomorphic and Metamorphic patterns. In isomorphic IEP, ictal EEG ends with the same waveform with that seen in the initial phase, and, in metamorphic IEP, ictal EEG ends differently (usually getting higher in amplitude and slower in frequency). Isomorphic IEP are mainly seen in generalized seizures, and metamorphic IEP could be seen in both generalized and partial seizures. Seizures started with fast spike activity or spike-and-slow-wave complexes in isomorphic IEP, and with electrodecremental, periodic epileptiform discharges, or rhythmic activity in metamorphic IEP.

IE-03-3

Imaging in Epilepsy

Division of Neurology, Faculty of Medicine, University of Malaya, Malaysia

○Kheng-Seang Lim



Imaging is complementary to neurophysiology in epilepsy presurgical evaluation. Structural imaging e.g. MRI, supplemented by functional imaging e.g. functional MRI, SPECT and PET, allows more precise estimation of the epileptogenic zone. Advanced imaging modality, including EEG source imaging, DTI and tractography, and network connectivity using resting state fMRI and EEG-fMRI, will be discussed. Latest literatures on specific neuroimaging pathology, for example hippocampal malrotation, familial MRI study of mesial temporal sclerosis, and bottom-of-sulcus dysplasia, will be reviewed.

《Curriculum Vitae》

Dr. Lim Kheng Seang, a University of Malaya graduate, is an Associate Professor in Faculty of Medicine, University of Malaya and Consultant Neurologist specialized in epilepsy in University of Malaya Medical Centre. He has been trained in University of Malaya for his neurology subspecialty training, followed by a fellowship training in Melbourne for epilepsy. He is currently the president of Malaysian Society of Neurosciences, the treasurer of ASEAN Neurological Association, the commission member of Commission of Asian-Oceanian Affairs, International League Against Epilepsy, the member of Malaysian Epilepsy Council and the president of the Malaysian Epilepsy Society. He has published numerous original papers in epilepsy, especially on the psychosocial aspects of epilepsy, pharmacogenomics and pharmacokinetics of antiepileptic drugs, and currently involved in various research in neurology and epilepsy.

《Curriculum Vitae》

Education and Employment
 1985-1991 School of medicine, Tohoku university
 1991-1992 Resident in Neurology, Kyoto university
 1992-1996 Graduate school of medicine, Kyoto university
 1996-1998 Research fellow in Clinical Epilepsy, Cleveland Clinic Foundation
 1998-2002 Staff doctor in Neurology, Takeda General Hospital
 2002-2003 Staff doctor in Neurology, Kyoto university
 2003-2004 Staff doctor in Neurology, Shimada city hospital
 2004-Current Staff doctor in Epileptology, National Epilepsy Center

International Educational Session IE-03 : How to Manage Seizures

5月19日 (木) 15:15~17:15 第16会場(神戸国際会議場4F Room 403)

E

IE-03-4

Treatment of seizures



¹International University of Health and Welfare
School of Health Sciences at Fukuoka,

²Fukuoka Sannou Hospital, Neuroscience Center

○Naoki Akamatsu^{1,2}

The mainstay of treatment of seizures is antiepileptic drugs. Nearly 80% of patients with epilepsy can achieve seizure freedom by medication. Currently, about 15 antiepileptic drugs are available in Japan. Treating physicians should be familiar with these medications. Newer antiepileptic drugs have lesser untoward effects and broader spectrum of action compared to older drugs. In this lecture, characteristics of each drug are discussed and tips for prescription are presented. Another treatment option is epilepsy surgery. Here our experiences are presented. We reviewed our experiences of surgical treatment of epilepsy at our institution. Of the 112 patients who underwent respective surgery for their medically intractable epilepsy, 75.9% were seizure free at the time of 2 years follow-up. Factors associated with seizure free outcome was mesial temporal lobe epilepsy and presence of MRL lesion. Of the 77 patients with mesial temporal lobe epilepsy 87% attained seizure freedom. QOL improvement were related to the seizure free outcome after the epilepsy surgery. Significant delay for referral to the epilepsy surgery is noted. This is one of the nationwide problem in the patient care. For the better outcome of QOL of epilepsy patients, epilepsy surgery should be recognized as a effective treatment not only medical community but also the general public of the country.

《Curriculum Vitae》

1987 Graduate University of Occupational and Environmental Health School of Medicine (UOEH)
1987-1989 Intern, UOEH hospital, Kokura Memorial hospital
1989-1992 Graduate School of Medicine, UOEH
1992-1995 Resident, Clinical Fellow, Cleveland Clinic Epilepsy Center
Mentor; Professor Has Otto Luders
1995- Fellow doctor, Department of Neurology, UOEH
2007- Associate Professor, Department of Neurology, UOEH
Section Head, EEG/Epilepsy, UOEH Hospital
2011- Assistant Professor, Department of Neurology, UOEH
Research interest; epilepsy in the elderly, epilepsy surgery, epidemiology of epilepsy, social cognitive function in epilepsy
Social Appointments
Japan Epilepsy Society; Board of directors, Guideline committee chair, Education committee member
Japanese Neurological Society; Councilor, Epilepsy guideline committee vice chair

IE-03-5

Uncommon, but important causes of epilepsy and seizure



Department of Epilepsy, Movement Disorders

and Physiology, Kyoto University Graduate School of Medicine

○Akio Ikeda

Epilepsy is one of the most popular chronic neurological disorders with the prevalence rate close to 1% in general population. Furthermore, seizure is also one of the most frequent neurological acute symptoms.

When febrile seizures were not well controlled or prevented in the past, hippocampal sclerosis and atrophy used to cause mesial temporal lobe epilepsy (TLE) as one of the most common epileptic syndrome. Currently it has become less popular (Bien et al, 2013). Alternatively, new types of TLE and related conditions have been pointed out as follows.

1) Amygdala enlargement (AE) was initially regarded as MRI-negative TLE, and it shows AE of epileptic focus (Bower et al, 2003). It occupies 4% of TLE and seizures are rather well controlled by the drugs. Since AE gradually disappears in many patients, it remains unsolved whether self-limited inflammatory process is responsible or not (Mitsueda-Ono et al, 2006).

2) Autosomal dominant lateral temporal lobe epilepsy (ADLTE) is caused by abnormal *LGII* that codes *LGII* protein. *LGII* protein is produced by the neurons and is secreted into the synaptic cleft and regulates synaptic excitability. Clinically, the patients were frequently misdiagnosed as panic attack disorders. In 80% of patients with ADLTE, abnormal *LGII* protein is not secreted, and causes hypoplasia and epileptic focus in the superior temporal gyrus whereas in 20% of them abnormal *LGII* protein is secreted and produces mainly mesial temporal seizure focus. The mechanism on how ADLTE produces lateral and mesial seizure foci remains unsolved (Kawamata et al, 2009; Fumoto et al, 2014).

3) Autoimmune epilepsy with *LGII* antibody usually occurs in old patients and manifests "faciobrachial dystonic seizures" (Irani et al, 2011). It is associated with other features of limbic encephalitis, i.e., memory & emotional impairment (Kanazawa et al, 2014). In patients with milder symptoms or initial stage, MRI & FDG-PET are not positive and thus diagnosis is often difficult.

《Curriculum Vitae》

Professor, Department of Epilepsy, Movement Disorders and Physiology, Kyoto University School of Medicine (Kyoto, Japan)

MEMBERSHIPS OF ORGANISATIONS:

Executive committee member:

Japan Epilepsy Society (vice president)
Japanese Society of Clinical Neurophysiology
ASEPA (Asian epilepsy Society)

Council members:

Japan Neurology Society
Japanese Society of Human Brain Mapping
Japanese Society of Neurotherapeutics

EDITORIAL BOARD (currently):

International

Epilepsia (associate editor), Neurology & Clinical Neuroscience,

Epilepsy & Seizure, International J of Epilepsy

Domestic

Clinical Neurology, Japanese J of Clinical Neurophysiology (section editor), Epilepsy

AWARDS:

1. 20th Juhn and Mary Wada Prize (Subdural recording of ictal DC shifts in neocortical seizures in humans), Japan Epilepsy Society, 1997.
2. 2002 Epilepsy Research Award, Japan Epilepsy Research Foundation (Clinical application of slow EEG shifts in epilepsy and functional mapping)
3. 2005 Award of Japanese Society of Neurology (function of supplementary motor area in humans)
4. Masakazu Seino Memorial lecture in 11th Asian Oceanian Congress of Epilepsy, May 2016

International Educational Session IE-04 : Movement Disorders Video Session

5月20日 (金) 8:00~10:00 第11会場(神戸国際会議場3・4F 国際会議室)



Chairs :

Mitsutoshi Yamamoto (Takamatsu Neurology Clinic
/Takamatsu Institute for
Parkinson Disease)

Beomseok Jeon (Department of Neurology and
Movement Disorder Center,
Parkinson Study Group, Seoul
National University Hospital,
Korea)

《Objective》

This session will cover the clinical and genetic aspects of a broad range of movement disorders with special emphasis on Parkinson's disease and dystonia. At the conclusion of this session, participants should be better able to: (1) identify procedures to effectively diagnose and manage Parkinson's disease; (2) understand the role of genetics in movement disorders; (3) recognize epidemiology of the various types of movement disorders; (4) describe how to characterize the dominating motor disturbance when diagnosing hyperkinetic movement disorders.

IE-04-1

Video vignettes in the diagnosis of Parkinson Disease



Department of Neurology and Movement
Disorder Center, Parkinson Study Group, Seoul National
University Hospital, Korea

○Beomseok Jeon

Diagnosis of Parkinson disease (PD) is usually straightforward. However, there are cases where presence of parkinsonism itself is not easy to discern or differential diagnosis from other parkinsonism is tricky especially early in the course. In 2015, MDS published a MDS clinical diagnostic criteria for PD. Even though this MDS-PD Criteria is designed for use in research, it can be used as a general guide to clinical diagnosis of PD.

Illustrative cases will be presented to illustrate the diagnostic points.

《Curriculum Vitae》

Professor Beomseok Jeon is Medical Director of the Movement Disorder Center at Seoul National University Hospital. He is the past President of the Korean Movement Disorder Society, and served as the International Delegate of the Korean Neurological Association. Currently, he is Vice-President of the Korean Neurological Association and Asia-Oceanian Association of Neurology, International Executive Committee and Finance Committee member of Movement Disorder Society, and Chair-elect of MDS-AOS. Prof. Jeon graduated from Seoul National University College of Medicine, and completed his neurology residency both at Seoul National University Hospital (1983-1987) and at the University of Minnesota (1987-1991), and then had movement disorder fellowship under Prof. Stanley Fahn at Columbia University (1991-1993). He also studied basic neurosciences under Prof. Robert Burke as H. Houston Merritt Fellow (1997-1998) at Columbia University. Prof. Jeon has extensively studied genetics in Korean patients with parkinsonism, and is currently interested in medical and surgical treatment of advanced parkinsonism. He has published over 250 peer reviewed articles, and wrote eight book chapters and three books for patients and families with Parkinson's disease and ataxia.

International Educational Session IE-04 : Movement Disorders Video Session

5月20日 (金) 8:00~10:00 第11会場(神戸国際会議場3・4F 国際会議室)



IE-04-2

Non-PD Parkinsonisms

Medical University of Innsbruck, Austria

○Werner Poewe



Although Parkinson's disease is by far the most common cause for a parkinsonian syndrome - and with full expression of classical symptoms and signs - a clinical diagnosis of PD is a straightforward exercise. However, diagnostic errors are common in routine neurological practice. Between 10 % and 25 % of patients diagnosed with Parkinson's disease turn out to have alternative conditions including MSA, PSP, CBD or symptomatic parkinsonism. Conversely a recent post-mortem series of 130 cases with MSA found alternative pathological diagnoses in almost 40 % (Kung et al, Neurology 2015). A parkinsonian variant of multiple system atrophy (MSA-P) can closely mimic Parkinson's disease at initial presentation including positive response to levodopa in a significant proportion of cases. Likewise the parkinsonian variant of progressive supranuclear palsy (PSP-P) may lack the diagnostic pointers of vertical gaze palsy or falls backward for a number of years, again leading to differential diagnostic errors. "Classical" presentations of parkinsonism including unilateral classical rest tremor may occur in the setting of structural brain lesions like frontal meningioma or toxoplasmic abscesses or other lesions of the basal ganglia highlighting the need for neuroimaging investigations during the initial work-up of cases presenting with parkinsonism. In order to improve diagnostic accuracy for conditions like MSA, PSP or symptomatic parkinsonism a variety of differential diagnostic tests have been assessed and validated in the past. These range from simple measures like olfactory testing to complex imaging protocols using advanced MRA techniques. This presentation will review the state of the art diagnostic process for common degenerative types of parkinsonism like MSA, PSP and secondary forms of parkinsonism.

《Curriculum Vitae》

Professor Werner Poewe is Professor of Neurology and Director of the Department of Neurology at Innsbruck Medical University in Innsbruck, Austria. He held a Residency in Clinical Neurology and Psychiatry at the University of Innsbruck, Austria, from 1977 to 1984. Then, Professor Poewe was a British Council Research Fellow at University College and Middlesex Hospital Medical School, London. For three years (1986-1989), he was a Senior Lecturer in the Department of Neurology at the University of Innsbruck, Austria. From 1990 through 1994 he served as Professor of Neurology and Acting Director of the Department of Neurology at the Virchow Hospital of the Free University of Berlin. Professor Poewe's main research interests are in the field of Parkinson's Disease and Movement Disorders with particular emphasis on the clinical pharmacology of Parkinson's disease and dystonia. He has authored and co-authored more than 550 original articles and reviews in the field of movement disorders. He served as President of the International Movement Disorder Society from 2000 through 2002 and as chair of the MDS European Section from 2011-2013 and as President of the Austrian Society of Neurology from 2002 to 2004 as well as President of the Austrian Parkinson's Disease Society from 1996-2009.

IE-04-3

Is this Spasticity, Dystonia, Both or Neither?

University of Santo Tomas Hospital, Manila, Philippines

○Raymond Lotilla, Rosales



This person suffered from a stroke 6 months ago. The movement disorder impede activities of daily living, apart from the accompanying aesthetic effects. How would you process the phenomenology of the movement disorder? Is this spasticity, dystonia, both or neither?

《Curriculum Vitae》

RLR is Professor and Faculty (Dept. of Neurology and Psychiatry) of the University of Santo Tomas (UST, Manila), finishing his BS and MD from the same institution. He obtained his PhD from Kagoshima University Graduate School of Medicine, through Monbusho and JSPS scholarships. Had Neuromuscular fellowship from the now Dept. of Neurology and Geriatrics of Kagoshima University (Japan); Joined Clinician Programs at Mayo Clinic EMG laboratory (Minnesota) and at Dystonia Clinic, Columbia University (New York). He was former President of: Philippine Neurological Association; Movement Disorders Society of the Philippines; and Philippine Society of Neuro-Rehabilitation. Currently, he is Vice President of the Asian and Oceanian Myology Center, and the AOS Secretary, International Parkinson and Movement Disorder Society. He convened Master classes in Spasticity, Neuropathic Pain and Botulinum toxin therapy. He is an Academic Editor (Medicine Open Access, USA), and Editorial board member of the Nature Parkinson's Disease Journal and the Journal of Movement Disorders. He edited 3 books, authored chapters, and published > 100 articles in peer-reviewed journals. He received various Rector's research and international publication awards from UST. He is Chief of Neurology of Metropolitan Medical Center, and staff of Clinical Neurophysiology and Movement Disorders of St. Luke's Medical Center (INS).

International Educational Session IE-04 : Movement Disorders Video Session

5月20日 (金) 8:00~10:00 第11会場(神戸国際会議場3・4F 国際会議室)



IE-04-4

Hyperkinetic disorders

¹Takamatsu Neurology Clinic, ²Takamatsu Institute for Parkinson Disease
○Mitsutoshi Yamamoto^{1,2}



Movement disorders could be divided to 2 groups, hyperkinetic and hypokinetic from the point of phenomenology. This is the important and principal approach for diagnosis and managements of these conditions. I will explain the hyperkinetic disorder with videos.

The videos include chorea, myoclonus, tremor, various kind of dyskinesia etc.

《Curriculum Vitae》

Dr. Yamamoto graduated from Okayama University Medical School. He had a training of Neurology and Psychiatry at Okayama University hospital and national Okayama Hospital. His major interests are non-motor symptoms, especially psychiatric and cognitive aspects. He obtained PhD with neurochemical study of CSF from Okayama University. He promoted assistant professor. He once stayed at National Hospital at Queen Square in 1981. He moved on to Kagawa Prefectural Central hospital and served as a head of Neurology department. He is a current President of International Parkinson Disease Symposium in Takamatsu. He was a treasurer of MDS-AOS and board trustee member of Japanese Society of Neurology and a member of award committee of MDS. He was also past- secretary of MDSJ and congress president.

He established Takamatsu Institute for Parkinson Disease (TIPD) in 2015 and the director of TIPD and Takamatsu Neurology Clinic.

IE-04-5

Clinical Classification of Myoclonus

Kyoto University Graduate School of Medicine
○Hiroshi Shibasaki



As myoclonus is defined as shock-like involuntary movements of face and extremities, it is usually possible to make its diagnosis and to speculate the source of origin by visual inspection. Myoclonus is usually caused by abrupt, instantaneous contraction of muscles (positive myoclonus), but it can also be caused by transient interruption of the on-going muscle contraction (negative myoclonus or asterixis). In fact, the two kinds of myoclonus often occur in combination. Pathological myoclonus can be classified into four types depending on its estimated sites of origin; cortical, brainstem, spinal and peripheral, but some myoclonia remain unclassified. Cortical myoclonus in most cases is considered to be based on the abnormal increased excitability of the primary motor cortex, and thus called epileptic myoclonus. It is commonly seen in the face, fingers and feet, and often stimulus-sensitive. Cortical myoclonus is seen in a variety of conditions, and there is no disease-specificity. Myoclonus of brainstem origin includes opsoclonus, startle disease, reticular reflex myoclonus and intractable hiccup. There are two kinds of spinal myoclonus; spinal segmental myoclonus and propriospinal myoclonus. Spinal myoclonus can be also stimulus-sensitive. Propriospinal myoclonus manifests irregular shock-like movements of trunk, mainly causing abrupt flexion of the trunk, and it often requires differentiation from a psychogenic disorder which now seems the most frequent etiology. Myoclonus may be of peripheral nerve origin as seen in hemifacial spasm and fasciculation. Source of periodic myoclonus seen in Creutzfeldt-Jakob disease and subacute sclerosing panencephalitis, myoclonus seen in hereditary myoclonus-dystonia syndrome, and drug-induced myoclonus has not been fully determined. Application of electrophysiological tools helps confirming the clinical diagnosis, and the correct classification of myoclonus is important for choosing the most appropriate treatment.

《Curriculum Vitae》

MD, PhD from Kyushu University Graduate School of Medicine (1969). Resident of Neurology at University of Minnesota Hospital (1969-71). Staff of Neurology at Kyushu University (1972-77). Visiting Scientist at Institute of Neurology, Queen Square, London, UK (1978-79). Associate Professor at Saga Medical University (1980-87). Section Head at National Center of Neurology and Psychiatry (1988-89). Director of Human Brain Research Center (1990-2003) and Chairman of Neurology (1999-2003) at Kyoto University Graduate School of Medicine. Fogarty Scholar at NINDS, NIH, USA (2003 to 05). President of International Federation of Clinical Neurophysiology (2007-10). Visiting Professor at l'Institut Cerveau, Salpêtrière Hospital, Paris (2013). Currently Emeritus Professor of Kyoto University, Honorary Member of Movement Disorder Society, German Society of Clinical Neurophysiology, French Society of Neurology, Japanese Society of Neurology and Japanese Society of Clinical Neurophysiology.

International Educational Session IE-04 : Movement Disorders Video Session

5月20日 (金) 8:00~10:00 第11会場(神戸国際会議場3・4F 国際会議室)

E

IE-04-6

Paroxysmal Dyskinesias



National Neuroscience Institute, Singapore

○Louis Tan

Paroxysmal dyskinesias are rare heterogeneous groups of movement disorders manifesting as abnormal involuntary movements that recur episodically and usually last from minutes to hours. Several genes have been found to be associated with these disorders. Three forms of these disorders are recognized, namely, paroxysmal kinesigenic dyskinesia (PKD), paroxysmal nonkinesigenic dyskinesia (PNKD), and paroxysmal exercise-induced dyskinesia (PED).

PKD is triggered by sudden movements and the attacks are usually brief, lasting seconds. The attacks are easily controlled with low doses of anti-convulsants. The proline-rich transmembrane protein 2 (PRRT2) is a common causative gene for this disorder. Mutations in this gene have been found in families with familial infantile convulsions, PNKD and PED suggesting that mutations in PRRT2 may have a marked variability in clinical expression.

PNKD have a longer duration of attacks and may be induced by alcohol, coffee or strong emotions. Clonazepam is a drug of choice for this condition. The myofibrillogenesis regulator (MR-1) gene has been found to be a causative gene.

PED attacks are triggered by physical exhaustion after continuous exertion. PED may be accompanied by migraine, epilepsy, ataxia, and writer's cramp. It may also be a presenting feature of young-onset Parkinson's disease. There is no specific treatment of this condition, but a ketogenic diet has been found to be beneficial. Mutations in the glucose transporter type 1 (GLUT1) gene have been found in both familial and sporadic cases of PED.

《Curriculum Vitae》

MBBS, MRCP (UK), FAMS (Neurology), FRCP (Edin)
 Senior Consultant, Department of Neurology;
 Director, Clinical Research (NNI-TTSH Campus), Neuroscience Academic Clinical Program;
 National Neuroscience Institute
 Co-Director
 Parkinson's Disease and Movement Disorders Centre
 USA National Parkinson Foundation
 International Centre of Excellence
 Dr Louis Tan is a Senior Consultant Neurologist with the National Neuroscience Institute, Singapore (TTSH campus) and also the Co-Director of the Parkinson's Disease and Movement Disorders Centre there. He is The Director for Clinical research at NNI's Tan Tock Seng Campus and an Adjunct Associate Professor of Duke-NUS Graduate Medical School, Singapore.
 He is a member of the International Executive Committee of the International Parkinson and Movement Disorder Society and Past-Chair of its Asian and Oceanian Section.
 Upon graduating from the National University of Singapore and completing his neurology training at Tan Tock Seng Hospital, he underwent a movement disorders fellowship at the Parkinson's Institute in Sunnyvale, California.
 His areas of specialty and research interests are Parkinson's disease and movement disorders. He is also interested in the interested in the epidemiology, clinical studies and clinical trials in Parkinson's disease and other movement disorders.

International Educational Session IE-05 : Spasticity: A Common But Under-Recognized Condition

5月20日 (金) 8:00~10:00 第16会場(神戸国際会議場4F Room 403)

E

Chairs :

John Rothwell (Human Neurophysiology, UCL
Institute of Neurology, UK)

Kimiyoshi Arimura (Okatsu Neurology and
Rehabilitation
Hospital/Department of
Neurology and Geriatrics,
Kagoshima University Faculty of
Medicine)

《Objective》

To discuss pathomechanisms and management of post-stroke spasticity. Update of botulinum toxin therapy and robot-assisted neurorehabilitation will be presented.

IE-05-1

Physiology of post-stroke spasticity

Human Neurophysiology, UCL Institute of
Neurology, UK

○John Rothwell



Objectives: Spasticity is classically defined as a velocity dependent increase in the tonic stretch reflex (muscle tone). It is a frequent sign after stroke, yet surprisingly there is still some debate about its origin. I will summarise current knowledge and briefly present results of a clinical trial designed to test whether intramuscular injection of botulinum toxin into forearm flexor muscles in order to reduce flexor spasticity improves active function in the upper limb.

Methods: 28 patients (more than 1 month post stroke) participated in the trial and were given real or sham botulinum injections. This was followed by 10 sessions of standardised, effective upper-limb physiotherapy over four weeks. Functional measures of grasp release time and range of wrist extension were measured up to 4 months.

Results: Neurophysiological studies of spinal reflex pathways suggest that in stroke patients there is no evidence that hyperexcitability of gamma motoneurons, reduced presynaptic inhibition of Ia afferents, or decreased recurrent inhibition are significant contributors to enhanced stretch reflexes. The most likely candidate is increased transmission of activity in gpII fibres (including secondary spindle afferents), which could be caused by overactivity in reticulospinal projections from the brainstem, consistent with the increased amplitude of audiospinal facilitation of the H reflex.

Reducing spasticity of the forearm flexor muscles did not enhance the effectiveness of therapy to reduce grasp release time or increase the range of wrist extension

Conclusions: Neurophysiologically, spasticity appears likely to be due mainly to increased transmission in gpII spindle afferent pathways. Functionally, reducing wrist flexor spasticity did not improve active control of wrist and finger extension.

《Curriculum Vitae》

After receiving a PhD from the University of London, UK, in 1980, John Rothwell worked in London as a Royal Society University Research Fellow in the Neurology Department of Professor CD Marsden at the Institute of Psychiatry until 1988, before moving as a Senior Scientist to the Medical Research Council Human Movement and Balance Unit at the Institute of Neurology. His interests are in the pathophysiology of human movement disorders, with particular attention to Parkinson's disease, dystonia, myoclonus and stroke. The 1980s were times of great expansion in the new technique of transcranial magnetic stimulation, which he and others developed for the study of the human cortical motor system. He became Acting Director of the MRC Unit in 1998 before being appointed to be Head of the Sobell Department of Motor Neuroscience and Movement Disorders at the UCL Institute of Neurology in London and was elected a Fellow of the Academy of Medical Sciences in 1994.

He is currently Professor of Human Neurophysiology at UCL Institute of Neurology. Current research projects include using neurophysiological techniques to study the mechanisms of neural plasticity that underpin motor learning, and using this knowledge to devise new therapeutic interventions for rehabilitation after stroke.

International Educational Session IE-05 : Spasticity: A Common But Under-Recognized Condition

5月20日 (金) 8:00~10:00 第16会場(神戸国際会議場4F Room 403)

E

IE-05-2

Management of Post-Stroke Spasticity



The Univeristy of Hong Kong, Tung Wah Hospital, Hong Kong

○Leonard S.W. Li

Post-stroke spasticity is common. However, not all spasticity requires medical intervention because spasticity may be beneficial in some cases such as providing splinting effect to support standing in a weakened lower limb. Only when there are indications such as spastic contracture, pain and interference of function will medical interventions be needed. Noxious factors such as urinary infection, fecal impaction, arthritis and tendonitis could enhance spasticity and removal of such factors would reduce spasticity. Traditional oral medications are less prescribed nowadays not just because of their side effects such as drowsiness, weakening of all muscles and liver toxicity, but also the potential negative neuroplasticity of some medications such as GABAergic drugs. Instead, a better control of post-stroke spasticity with Botulinum toxin injection alone or with a combination of phenol motor point block could be achieved by sparing the non-spastic but weakened muscles whilst targeting specifically to those spastic muscles. With advancement of technology, the injection could be guided by EMG, nerve stimulation, ultrasound or combination of them to provide an optimal outcome. Even muscles such as subscapularis that were technically difficult to inject are less challenging after appropriate training in injection technique. Specific attention is needed if the objective for spasticity management is for functional improvement. It is paramount important to have a detailed rehabilitation program planned and carried out after injection in order to achieve expected functional outcomes.

《Curriculum Vitae》

Prof. Leonard S.W. Li is head of Division of Neurology and Rehabilitation, Department of Medicine of Tung Wah Hospital. He is also appointed as Honorary Clinical Professor of Department of Medicine of the University of Hong Kong, Adjunct Professor of Department of Rehabilitation Sciences of Hong Kong Polytechnic University and Visiting Professor of Department of Rehabilitation Medicine of Sun Yat-sen University in China. He was trained and accredited in both Neurology and Rehabilitation Medicine. He was the President of Hong Kong Neurological Society in 2011-12 and Hong Kong Association of Rehabilitation Medicine in 1997-2000. Currently, he is President-elect of World Federation for Neurorehabilitation and will take up the Presidency in May 2016. His research interest is in the field of functional recovery after stroke and post-stroke spasticity. He is sitting in the Editorial Board of several International and Chinese medical journals including Neurorehabilitation and Nerve Repair, International Journal of Rehabilitation Research and Journal of Rehabilitation Medicine.

IE-05-3

Practice of Botulinum Toxin Injection



¹Okatsu Neurology and Rehabilitation Hospital,

²Department of Neurology and Geriatrics, Kagoshima University Faculty of Medicine

○Kimiyoshi Arimura^{1,2}

Botulinum toxin (BoNT) has been used as an augmented pharmacotherapy for reducing spasticity. BoNT is a potent poison that disrupts neurotransmission by its proteolytic activity directed specifically at SNARE proteins and induces the chemical denervation of muscles. BoNT also acts on the muscle spindle and changes the control of the spinal stretch reflex via Ia afferents. This dual peripheral action is thought to be the mechanism of reducing spasticity. However, recent report suggests that the catalytically active BoNT/A is axonally transported via peripheral motor and sensory nerves to the spinal cord, where it spreads via a transcytosis (cell-to-cell trafficking) mechanism. This mechanism can be a direct central effect of BoNT. Furthermore, recent neuroimaging and neurophysiological studies suggest that BoNT changes the function of the brain network and may improve spasticity indirectly.

BoNT therapy should be performed in a patient-oriented manner in clinical practice. The careful selection of muscles and appropriate doses are key points for increasing efficacy and reducing adverse effects. Therefore, EMG-guided or ultrasound-guided injection is recommended. Furthermore, the intense rehabilitation after BoNT therapy is greatly important. In the context of spasticity management, it is important to demonstrate change not only at the level of impairment, but also at a functional level. Two categories of function have been described: passive and active function. BoNT's effect on passive function is clearly demonstrated by reducing muscle tone and increasing range of motion. However, the effect on active function will depend upon strengthening exercises, and movement training (e.g. constraint-induced movement therapy, repetitive facilitation exercise). Theoretically, BoNT therapy should be performed in the early phases of rehabilitation to prevent soft tissue shortening, potentially help avoid learned disuse and facilitate neurological recovery.

《Curriculum Vitae》

Current and Past Positions

- 1976 Graduate Kagoshima University, Faculty of Medicine
- 1980 - 1983 Assistant professor, Department of Neurology, University of Occupational and Environmental Health, Japan
- 1983 - 1991 Assistant professor, 3rd Department of Internal Medicine, Kagoshima University
- 1991 - 1994 Lecturer and Consultant, 3rd Department of Internal Medicine, Kagoshima University
- 1994 - 2003 Associate professor, 3rd Department of Internal Medicine, Kagoshima University
- 2003 - 2011 Associate professor, Department of Neurology and Geriatrics, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences
- 2011 - Director of Okatsu Neurology and Rehabilitation Hospital, Clinical professor, Department of Neurology and Geriatrics, Kagoshima University Faculty of Medicine

Membership in Organizations

- Japanese Society of Neurology
- Japanese Clinical Neurophysiology Society
- Japanese Botulinum toxin Therapy Society
- American Association of Neuromuscular & Electrodagnostic Medicine

International Educational Session IE-05 : Spasticity: A Common But Under-Recognized Condition

5月20日 (金) 8 : 00~10 : 00 第16会場(神戸国際会議場4F Room 403)



IE-05-4

Dawn of Cybernic Neuro-rehabilitation: Combined Treatment with HAL and Botulinum Toxin Injection



¹Impulsing Paradigm Change through Disruptive Technologies (ImPACT) Program, JST,

²Graduate School of Systems and Information Engineering, University of Tsukuba Center for Cybernics Research, University of Tsukuba, ³Center for Cybernics Research, University of Tsukuba, ⁴CYBERDYNE Inc.

○Yoshiyuki Sankai^{1,2,3,4}

Hybrid-Assisted Limb (HAL) has been approved in Japan as a medical device for neurorehabilitation of intractable neuromuscular diseases. The use of HAL's voluntary control mode (CVC mode: Cybernic Voluntary Control mode), which utilizes bio-electrical signal derived from the brain through the spinal cord to the muscles of each joint, for spastic conditions such as post-stroke spasticity is difficult because of the co-contraction of agonist and antagonist muscles. Combined use of HAL and botulinum toxin injection could solve this by making agonist's contraction predominate over the antagonist. In fact, our preliminary studies demonstrated that combined but not the isolated use of HAL with botulinum toxin injection made bed-ridden patient ambulatory. It seems to be a promising tool to treat rapidly exploding number of post-stroke spasticity patients not only in Japan but also in other countries of rapidly aging population.

《Curriculum Vitae》

Yoshiyuki Sankai acquired a Ph.D. in Engineering from the University of Tsukuba, Japan, in 1987. He is a Professor and the Director at the Center for Cybernics Research, University of Tsukuba, the President and CEO of CYBERDYNE Inc., and a Program Manager of the Impulsing Paradigm Change through Disruptive Technologies (ImPACT) Program, initiated by the Council for Science, Technology and Innovation (CSTI) of the Cabinet Office, Japan.

He is a fellow of the Robotics Society of Japan (RSJ) (2012) and the Society of Instrument and Control Engineers (SICE) (2014). He also served as a Chairman (2005) and an Executive Board member (2004-2005) of Advanced Robotics, as well as an Executive Board member (2000-2012), congress head (2003), and President (2003) of the Japan Society of Embolus Detection and Treatment. He was a council member on the Global Agenda Councils of the World Economic Forum (2012-2014).

He has pioneered innovative cyborg-type robot technology in a new academic field, "Cybernics: the fusion and combination of humans, machines and information systems".

International Educational Session IE-06 : Emerging Therapies in ALS

5月20日 (金) 13:15~15:15 第16会場(神戸国際会議場4F Room 403)

E

Chairs :

Hiroshi Mitsumoto (Eleanor and Lou Gehrig
MDA/ALS Center, Department of
Neurology, Columbia University
Medical Center, USA)

Koji Abe (Department of Neurology, Okayama
University)

IE-06-1

Randomized Clinical Trials (RCT) in
ALS: A Turning Point

Eleanor and Lou Gehrig MDA/ALS Center,
Department of Neurology, Columbia University Medical
Center, USA

○Hiroshi Mitsumoto

《Objective》

The following will be discussed on potentially effective therapies for ALS: (1) update of clinical trials and their strategies, (2) wobler mouse as a model animal of ALS, (3) edaravone and ultrahigh-dose methylcobalamin therapies, and (4) a clinical trial using autologous bone-marrow-derived stromal cell.

A little more than a year ago, we stated in our critical review that more than 50 RCTs in ALS conducted in the past half-century have failed except for riluzole (Mitsumoto et al. 2014). However, the situation appears to have dramatically changed. Edaravone has been approved in Japan, prompting the pursuit of additional approval outside of the country. An earlier phase III study was negative, whereas its post-hoc analysis suggested possible benefits in patients with early ALS. Based on this analysis, another phase III trial was immediately carried out, confirming that Edaravone did indeed slow ALSFRS-R progression. Other exciting news also originated in Japan. Intramuscular ultra-dose methylcobalamin treatment showed significant survival benefits in a prolonged survival study when patients with early diagnosis were selectively analyzed based on pre-specific (a priori) analyses. When post-hoc analyses were conducted for Dexamipexole, patients who had an early definite diagnosis with Riluzole were found to have significantly slower disease progression (Bozik et al. 2014). Experience with these studies emphasizes the high value of post-hoc analyses. Authors/investigators who reported failed RCTs have indicated many potential reasons: poor drug selection process, poor access to CNS, expectations set too high, premature conclusions from phase II studies, etc. We need to improve these shortcomings. This year, investigator-initiated ALS RCT Guidelines and a new FDA New Drug Development Guidance will be developed. ALS RCTs have clearly come to a turning point.

《Curriculum Vitae》

Dr. Hiroshi Mitsumoto is a Wesley J. Howe Professor of Neurology at Columbia University Medical Center and has been the Director of the MDA/ALS Clinical Research Center since 1999. He was educated in Japan and trained in Internal Medicine. He graduated from Toho University School of Medicine in 1968. In 1972, he pursued further medical and neurology training at Johns Hopkins University, Case Western Reserve University, Cleveland Clinic, and Tufts University. In 1983, he began working at the Cleveland Clinic as the Director of their Neuromuscular Section and ALS Center. He has been involved with improving patient care and end of life issues in ALS for many years. He also participated extensively in clinical trials in ALS and organized several large national and international ALS Conferences. He received a number of awards, including the Forbes H. Norris Award for Compassion and Love for Humanity in Research and Treatment in Patients with ALS from the International ALS Symposium and International ALS Alliance in 1998. Dr. Mitsumoto received a number of US Federal and Foundation research grants and published many papers and books in ALS. He has been a Best Doctor in America since 1996.

International Educational Session IE-06 : Emerging Therapies in ALS

5月20日 (金) 13:15~15:15 第16会場(神戸国際会議場4F Room 403)

E

IE-06-2

Therapeutic Development using Wobbler Mouse, an Animal Model of ALS



Department of Neurology, Toho University
Omori Medical Center
○Ken Ikeda

Background: Wobbler mice exhibit autosomal recessive traits of motor neuron disease. Trembling body occurs initially from the age of 4 weeks. Muscle weakness and deformity in the forelimbs progress rapidly until 8 weeks of age. The pathological hallmarks are spinal motor neuron loss and proximal axonopathy predominantly in the cervical cord, leading to denervation muscle atrophy in the forelimb. The genetic and molecular profiles of *Vps54* and TDP-43 are mimicking familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis (ALS) patients.

Objective: Here I show two previous therapeutic studies of ultra-high dose methylcobalamin and edaravone on wobbler mice.

Methods: After symptomatic diagnosis at the age of 3-4 weeks, wobbler mice received methylcobalamin (3 mg/kg or 30 mg/kg) or vehicle, daily for 4 weeks by intraperitoneal administration. Vitamin B12 concentrations were measured in the serum, the skeletal muscle and the spinal cord. Edaravone (1 mg/kg or 10 mg/kg) or vehicle was administered intraperitoneally, daily for 4 weeks. Forelimb motor deficits were evaluated weekly. After the final treatment, neuropathological findings were analyzed in each study.

Results: Ultra-high dose of methylcobalamin significantly inhibited muscle weakness and contracture in the forelimb, and increased the biceps muscle weight and the number of musculocutaneous nerves. Methylcobalamin-treated mice significantly elevated vitamin B12 concentrations of the serum, the biceps muscle and the spinal cord compared to vehicle.

Higher dose of edaravone administration significantly attenuated muscle weakness and contracture compared to vehicle. Pathological studies showed significant inhibition of muscle denervation atrophy, astrocyte proliferation and motor neuron degeneration compared to vehicle.

Conclusions: The wobbler mouse is a useful model to examine possible therapeutic agents for ALS, and the previous data could support clinical trials of methylcobalamin and edaravone for ALS patients in Japan.

《Curriculum Vitae》

2010-Present
Associate Professor, Dept. of Neurology, Toho University Omori Medical Center, Tokyo, Japan
2008-2010
Assistant Professor, Dept. of Neurology, Toho University Omori Medical Center, Tokyo, Japan
2001-2007
Professor and Chairman, Dept. of Neurology, PL Tokyo Health Care Center, Tokyo, Japan
1994-2000
Assistant Professor, Dept. of Neurology, Toho University Ohashi Hospital, Tokyo, Japan
1992-1993
Research Fellowship, Neuromuscular Division, Dept. of Neurology, Cleveland Clinic Foundation, OH, USA
1989-1991
Instructor, Dept. of Neurology, Toho University Ohashi Hospital, Tokyo, Japan
EDUCATION
1985-1989
Toho University Postgraduate School of Medicine, Tokyo, Japan
MEMBERSHIPS AND ASSOCIATIONS
Councilor and Active Member, Japanese Society of Neurology, The Japan Stroke Society, Japanese Headache Society, Japanese Society of Neurological Therapeutics, The Japan Brain Dock Society
Active Member, Japanese Society of Internal Medicine
Corresponding Active Member, American Academy of Neurology

IE-06-3

Mechanism of ALS and the clinical neuroprotection in Japan



Department of Neurology, Okayama University
○Koji Abe

ALS is a progressive and fatal disease caused by selective death of motor neurons. Among our own 390 ALS patients, 4.1% show familial ALS, in which 50% is associated with missense mutations of SOD1, 25% were TDP43 and FUS mutations, and 6.3% is an optineurin mutation. Although the underlying mechanism of ALS has not yet been fully clarified, the involvement of oxidative stress under selective death of motor neurons in both ALS patients and animal models.

In vivo optical imaging is a recent technology to detect ischemic and neurodegenerative disorders without killing subjects, which makes able time-dependent monitoring of the disease conditions such as MMP9 activation and macroautophagy. Transient increases of such in vivo optical images were detected from living mice brain after ischemic stroke and the spinal cord in ALS model mice. Macroautophagy image was also obtained in mice model of motor neuron disease ALS from the back of the animal.

Neuroprotection is essential for potential therapy not only in acute stage of stroke but also in chronic neurodegenerative diseases such as ALS, Parkinson's disease, and Alzheimer's disease. Free radical scavenger edaravone may be such a neuroprotective candidate, which is the first clinical drug for neuroprotection in the world and has been used from 2001 in most ischemic stroke patients in Japan. Edaravone scavenges hydroxyl radicals both in hydrophilic and hydrophobic conditions, and is especially useful in thrombolytic therapy.

A recent multicenter prospective double-blind placebo-control clinical trial with edaravone for ALS patients conducted in Japan showed a positive effect for delaying the clinical score (ALSFERS-R) during the course of examination (24 weeks). Of particular was that this clinical benefit of edaravone was shown as an add-on therapy after anti-glutamatergic riluzole. These data strongly suggest a potential underlying mechanism of oxidative stress in ALS and a clinical delay by a free radical scavenger.

《Curriculum Vitae》

Dr. Koji Abe is 59 years old man, and is currently Professor and Chairman of Neurology at Okayama University Medical School in Japan. Professor Koji Abe has been publishing more than 500 papers on neurology and neuroscience fields especially in stroke, dementia, gene and stem cell therapy and neuroprotection. He is the past president of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism (CBFM), and organized World CBFM meeting in Osaka in 2007 and Japan-Asia CBFM meeting Okayama city in 2014. He is currently serving Presidents of both Vas-Cog Japan and Vas-Cog Asia societies. He recently discovered a new SCA/ALS crossroad mutation disease "Asidan", which with abnormal hexanucleotide GGCCUG repeat expansion raised an important discussion on the similarity and the difference with C9orf72 ALS/FTD disease. He also newly created a new simple score for evaluating dementia BPSD (Abe's BPSD score = ABS), which became popular in Alzheimer's fields. His leading works on a free radical scavenger Edaravone allowed both governmental permissions of the drug for acute ischemic stroke after 2001 and for ALS after 2015.

International Educational Session IE-06 : Emerging Therapies in ALS

5月20日 (金) 13:15~15:15 第16会場(神戸国際会議場4F Room 403)

E

IE-06-4

Clinical trials of ultra-high dose methylcobalamin in ALS



Department of Clinical Neuroscience, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School

○Yuishin Izumi, Ryuji Kaji

A vitamin B12 analog, methylcobalamin, has a protective effect on cultured cortical neurons against glutamate-induced cytotoxicity. We have shown the ultra-high-dose methylcobalamin (25mg/day i.m.) slows down the progressive reduction of the compound muscle action potential (CMAP) amplitudes in ALS in the short term (4 weeks).

In the long term effect study of methylcobalamin, patients (373) who were diagnosed with definite, probable, or probable-laboratory-supported ALS by revised El Escorial criteria were enrolled. Those with %FVC less than 60% and the disease duration more than 3 years were excluded. Patients were randomly assigned to receive placebo, 25mg, or 50mg methylcobalamin i.m. twice weekly for 182weeks. Primary endpoints were event-free survival (time until death, TIPPV or all-day NIPPV) and ALS Functional Rating Scale-Revised (ALSFRRS-R) changes. Of 373 patients, 370 (placebo 123, 25mg 124, 50mg 123) constituted the full analysis set. In both endpoints, there was no statistical significance in the comparison for the two dose response contrasts (linear and saturate hypothesis). For the patients who were given diagnosis of ALS within 12 months after the onset (placebo 48, 25mg 54, 50mg 42), the event-free survival was prolonged in a dose-dependent manner ($P=0.010$, hazard ratio [95%CI] vs 25mg, 50mg were 0.640 [0.377, 1.085], 0.498 [0.267, 0.929], respectively) and ALSFRS-R changes were smaller in active groups ($P=0.003$) than in placebo. No adverse events of particular concern were noted. The long term study demonstrated that ultra-high dose methylcobalamin can significantly prolong survival and retard progression in ALS if administered early.

《Curriculum Vitae》

2011-Present
Tokushima University: Clinical Professor
2004-2008
Tokushima University: Lecturer
2001-2004
Tokushima University: Assistant Professor
1998-2001
Hiroshima University Graduate School: Ph.D. Student
1996-1998
Sumitomo Hospital: Neurology Resident
1995
Hiroshima University Hospital: Neurology Resident
Research interests
1. ALS
2. Dementia

IE-06-5

Phase I/II Trials of Autologous BM Derived Stem Cell Therapy in ALS



Hanyang University Hospital, Seoul, Korea

○Seung Hyun Kim

Background: There is no effective treatment and many previous efforts using various neuroprotective agents did not prove successful in ALS. Recently, stem cell-based therapy is an emerging alternative therapeutic or disease modifying strategy in ALS.

Objectives: On the basis of our previous preclinical and clinical trial, we conducted clinical trials to evaluate the safety and feasibility of repeated intrathecal administrations of autologous bone marrow-derived MSCs in patients with ALS.

Methods: This study was designed as a single center, randomized, parallel-group, phase 2 trial (HYUH IRB 2010-C-70, KFDA-2413, clinicaltrials.gov: ID NCT01363401). 64 patients (treatment group: 33, control group: 31) were enrolled. 59 patients (treatment group: 32, control group: 27) were analysed. After a lead in period for 3 months, autologous MSCs were isolated from bone marrow, expanded in vitro and suspended in autologous CSF, 32 patients received an intrathecal MSCs (1×10^6 /kg) injection twice at an interval of 1 month via standard lumbar puncture. After the first MSC injection, clinical and laboratory measurements were recorded to evaluate its safety. Primary outcome measures the decline rate of ALSFRS-R score from baseline to 4 months. Occurrences of AE and SAE, all clinical and laboratory findings were collected for safety analysis. The changes of Appel score, forced vital capacity (FVC) were the secondary outcome.

Results: No significant major adverse events (AE) were reported. MSCs injection was well tolerated except for occurrences of transient headache, myalgia, and back pain.

Conclusions: Repeated intrathecal injections of autologous bone marrow-derived MSCs was safe and feasible in patients with ALS.

《Curriculum Vitae》

Present Academic and Hospital Appointment
• Professor, Department of Neurology, Hanyang University Hospital, Hanyang Univ., College of Medicine, Seoul, Korea
• Director, Lou Gehrig clinic, Hanyang Univ. Hospital, Seoul, Korea
• Director, Korean NIH sponsored Stem Cell Therapy center, Hanyang University hospital
• Director, Seongdong regional dementia center, Seoul Metropolitan City.
• President, Korean Society for Neurodegenerative diseases And co-Chair ICMN 2016
Education
1980 - 1986 ; M.D. degree from Hanyang University, College of Medicine, Seoul, Korea.
1989 - 1991 ; Master degree from Hanyang University, Graduate School, Seoul, Korea.
1992 - 1995 ; Ph.D. degree from Hanyang University, Graduate School, Seoul, Korea.
Career:
1986. 3 - 1990. 2 Internship and residency, Hanyang University Hospital
1990. 3 - 1991. 2 Fellowship of Neuromuscular disease, Seoul National Univ. Hospital
1993. 3 - present Prof. Dept of Neurology, Hanyang University, College of Medicine
1999.12 - 2001.12 Postdoc, Department of Neurology and Neuroscience, Baylor College of Medicine, HOUSTON, TX, USA
2013. 3 - present, vice president, Society for Korean Clinical Neurophysiology
2015. 3 - present President, Korean Society for Neurodegenerative diseases