プレナリー

大会長講演

Plenary Lecture

Semi-Plenary Lecture

特別講演 01,02,03

日本神経学会2018年度学会賞受賞者講演

大会長講演 Jp

5月23日（木）13：15～14：00　　第1会場(大阪国際会議場5F 大ホール)

座長：辻　　省次　東京大学病院 分子神経学／国際医療福祉大学ゲノム医学研究所

Pr-1

免疫性ニューロパチーと抗糖脂質抗体；これまでとこれから

楠　　進
近畿大学医学部神経内科

免疫性ニューロパチーと呼ばれる自己免疫機序による末梢神経障害には、急性単相性の経過をとるGuillain-Barré症候群（GBS）とその亜型であるFisher症候群、慢性の経過をとる慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー（CIDP）とその亜型の多巣性運動ニューロパチー（MMN），IgMパラプロテイン血症を伴うニューロパチー（IgM-N）などが含まれる。免疫性ニューロパチーでは、近年液性免疫の解析が大きく進歩し、血中の自己抗体がしばしば糖脂質の糖鎖を認識することが明らかとなった。

糖鎖に対する抗体はIgM-Nにおいて最初に報告され、約半数の患者のIgM M蛋白が糖タンパクのmyelin-associated glycoproteinおよび糖脂質のsulfated glucuronyl paragloboside（HNK-1エピトープを標的として結合し、脱髄性ニューロパチーを引き起こすことが示された。またMMNにおいて抗GM1 IgM抗体の上昇が報告された。さらに、GBSでも抗糖脂質抗体が急性期血中に高率に検出されることが明らかになった。中でも眼球運動麻痺および運動失調をきたすGBSの亜型であるFisher症候群におけるGQ1b抗体の特異性および陽性率は際立って高い。またGM1と交差反応しないGD1b抗体は深部感覚障害による運動失調をきたすIgM-NやGBSにみられる。これらの抗体は抗原の局在部位に特異的に結合して障害をきたすと考えられる。このことは深部感覚を伝える一次感覚ニューロンに局在するGD1bで感作したウサギが運動失調性ニューロパチーをきたすことで証明された。一方GM1, GalNAc-GD1a, GD1aなどに対するIgG抗体は、*Campylobacter jejuni*による消化器感染後の、軸索をプライマリーに障害するタイプのGBSにみられることが多い。また、ミエリンの中性糖脂質であるgalactocerebroside（Gal-C）に対する抗体は、*Mycoplasma pneumoniae*の感染後の脱髄型GBSにみられることが多い。*C. jejuni*や*M. pneumoniae*は、GM1やGal-C様糖鎖を菌体表面にもつことから、それらの糖鎖に対する免疫反応により抗糖脂質抗体が産生されると考えられる。また単独のガングリオシドではなく、二種類のガングリオシドが形成する新たなエピトープ（ガングリオシド複合体）に特異的に反応する抗体が一部のGBS血中に上昇する。CIDPでは抗糖脂質抗体の陽性頻度は低いが、ヒト末梢神経ミエリンに局在するLM1およびLM1関連複合体に対する抗体が上昇する例がある。また抗GQ1b抗体や抗Gal-C抗体は免疫性中枢神経障害とも関連することが知られる。

本講演では、これまでの主な研究成果についてエピソードを交えて振り返り、また最近のグライコアレイ法を用いた結果も紹介する。糖鎖に対する抗体のさらなる解析が、より有用なバイオマーカーの開発、および新たな治療戦略の構築につながることが期待される。

【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（代議員、前理事）、日本神経免疫学会（理事長）、日本末梢神経学会(理事長)、日本神経治療学会(理事)、日本内科学会(評議員、元理事)、American Neurological Association (Corresponding fellow)、International Inflammatory Neuropathy Consortium (Organising Committee member) など

受賞
2017年　Alan J. Gebhart Prize for Excellence (Peripheral Nerve Society award)
2017年　日本神経学会賞(診療部門)

Editorial board
Neurology and Clinical Neuroscience (Editor-in-Chief)
Journal of Neuroimmunology
JMA journal

その他
厚生労働省免疫性神経疾患調査研究班班長(2008年～2014年)
ギラン・バレー症候群診療ガイドライン作成委員長(2011年～2018年)
Steering committee member of International GBS Outcome Study (IGOS)

大会長講演 Jp

5月23日（木）13：15 ～ 14：00　　第1会場(大阪国際会議場5F 大ホール)

Chair：Shoji Tsuji
Department of Molecular Neurology, The University of Tokyo／Institute of Medical Genomics, International University of Health and Welfare

Pr-1

Antiglycolipid antibodies in autoimmune neuropathies; past, present and future

Susumu Kusunoki
Department of Neurology, Kindai University Faculty of Medicine

Peripheral neuropathies caused by autoimmune mechanisms, such as Guillain-Barré syndrome (GBS), chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP), and IgM paraproteinemic neuropathy (IgM-N), are called as autoimmune neuropathies. Anti-glycolipid antibodies are frequently detected in IgM-N and in GBS.

Antiglycolipid antibodies are first reported in IgM-N. In about half of the patients with IgM-N, IgM M-protein recognizes the HNK-1 epitope of myelin-associated glycoprotein and that of a glycolipid named sulfated glucuronyl paragloboside to cause demyelinating polyneuropathy. Subsequently, anti-GM1 IgM antibodies were reported to be raised in the sera from patients with multifocal motor neuropathy (MMN), a subtype of CIDP. Then the frequent elevation of antiglycolipid antibodies were also reported in the sera from GBS patients in the acute-phase. In particular, the frequency and the specificity of the anti-GQ1b antibodies in Fisher syndrome, a subtype of GBS, are remarkably high. The antibodies specific to GD1b were present in IgM-N or GBS with sensory ataxia. Those antibodies may cause neurological disturbance by binding to the areas where the target antigens are localized. This theory was confirmed by the induction of sensory ataxic neuropathy by sensitization of the rabbits with GD1b, which is localized in the primary sensory neurons mediating deep sensation. IgG antibodies to GM1, GalNAc-GD1a and GD1a are associated with acute motor axonal neuropathy type of GBS preceded by *Campylobacter jejuni* infection. In contrast, the antibodies to galactocerebroside (Gal-C), localized in myelin, are associated with acute inflammatory demyelinating polyneuropathy type of GBS preceded by *Mycoplasma pneumoniae* infection. The production of those antibodies may be induced by the immune reaction to the glycoconjugates on the cell membranes of *C. jejuni* or those of *M pneumoniae*. Some GBS sera have antibodies to the novel epitope formed by two different gangliosides (ganglioside complexes). LM1 is a glycolipid localized in human peripheral nerve myelin. Some patients with CIDP have antibodies to LM1 or glycolipid complexes containing LM1. Anti-GQ1b antibodies and anti-Gal-C antibodies are present in some patients with the involvement of the central nervous system.

In this lecture, our principal research results, recent findings and future perspectives will be presented. Further investigations on antiglycolipid antibodies may lead to the development of more useful biomarkers and novel therapeutic strategies of autoimmune neuropathies.

【Curriculum Vitae】

1978　Graduated from School of Medicine, University of Tokyo
1985　Postdoctoral Associate, Yale University School of Medicine
1999　Assistant Professor and Lecturer, Department of Neurology, School of Medicine, University of Tokyo
2003-present　Professor and Chairman, Department of Neurology, Kindai University Faculty of Medicine
(2012-2014　Dean of the Kindai University Faculty of Medicine)

Scientific Societies
Japanese Society of Neurology (Councilor, past Director),
Japanese Society for Neuroimmunology (President), Japanese Peripheral Nerve Society (President), Japanese Society of Neurological Therapeutics (Director)
Japanese Society of Internal Medicine (Councilor, former Director),
American Neurological Association (Corresponding Fellow)
International Inflammatory Neuropathy Consortium (Organising Committee member)

Prize
2017　Alan J. Gebhart Prize for Excellence (Peripheral Nerve Society award)
2017　Japanese Society of Neurology Prize (Clinical section)

Editorial board
Neurology and Clinical Neuroscience (Editor-in-Chief)
Journal of Neuroimmunology
JMA journal

Others
Chairman of the Research Committee for neuroimmunological diseases of Japan (2008-2014)
Chairman of the Guideline Committee for clinical management of Guillain-Barré syndrome in Japan (2011-2018)
Steering committee member of International GBS Outcome Study (IGOS)

Plenary Lecture　En

5月23日（木）11：00 ～ 11：40　第1会場(大阪国際会議場5F 大ホール)

Chair：Susumu Kusunoki
Department of Neurology, Kindai University Faculty of Medicine, Japan

PL-1

The depth and breadth of antibody-mediated neurological diseases

Angela Vincent
University of Oxford; University of London, UK

Over the last 20 years many different antibodies to cell surface neuronal and glial proteins have been discovered in patients with immunotherapy-responsive disorders. Accordingly, the field of antibody-mediated CNS disorders has become a focus for much clinical and experimental research. The antigenic targets are largely membrane proteins that are often complex and multi-subunit and the best antibody detection techniques are cell-based assays（CBAs）. In CBAs, the proteins are expressed in cell lines, usually the human embryonic kidney（HEK）cells, and the patient's serum or cerebrospinal fluid immunoglobulins are measured binding to the live, or sometimes fixed, cells. As well as the acetylcholine receptor, MuSKand LRP4 antibodies that are found in myasthenia gravis, there are antibodies to a number of receptors and related neuronal surface proteins（eg. AQP4, MOG, NMDA or glycine receptors）in forms of autoimmune demyelinating disorders, encephalitis or encephalomyelitis.

The talk will provide a wide review including the clinical features of the disorders and their demographics with comments about worldwide differences. The relationship between the antibodies and clinical features of the patients, and the relevance of the antibodies in a proportion of patients with less clear-cut, or incomplete, clinical features such as epilepsy will be discussed. Animal models for investigating better how and where the antibodies attack the brain are still not able to demonstrate fully the clinical and physiological features of the disease and need to be improved. Overall, the lecture will emphasise the clinical importance of recognising these immunotherapy-responsive diseases, and the fascinating questions that arise from their study.

【Curriculum Vitae】

Angela Vincent is Emeritus Professor of Neuroimmunology at the University of Oxford. She is medically qualified with an MSc in Biochemistry. In 1977 she joined John Newsom-Davis in London to establish a neuroimmunology group which continued in Oxford when he was elected Prof of Neurology (1987). In 1992 she was appointed Honorary Consultant in Immunology and she led the Neuroimmunology Service for 25 years. She was President of the International Society of Neuroimmunology (2001-2004), Head of Department of Clinical Neurology (2005-2008) and an associate editor of Brain (2004-2013). She was awarded the Association of British Neurologists medal (2009) and the WFN Medal for scientific contributions to neurology (2017, Kyoto). In 2011 she was elected Fellow of the Royal Society. Previous and current interests include studies on patients with autoimmune disorders of the neuromuscular junction disorders (antibodies to myasthenia, MuSK-myasthenia, neuromyotonia) and the CNS associated (eg. antibodies to LGI1 and CASPR2, AQP4, MOG, NMDA and glycine receptors). She also pioneered the role of maternal antibodies in causing neurodevelopmental disorders. She has tried to improve antibody assay techniques for better clinical diagnosis, and has established experimental models for investigation of the pathophysiology of the diseases.

Semi-Plenary Lecture　En

5月24日（金）12：45 ～ 13：30　第1会場(大阪国際会議場5F 大ホール)

Chair：Kazuo Fujihara
Fukushima Medical University, Japan

SPL-1

THE EVOLVING SPECTRUM OF ACUTE TRANSVERSE MYELITIS

Brian G. Weinshenker
Mayo Clinic Rochester, USA

Acute transverse myelitis（ATM）was historically regarded as "idiopathic" and parainfectious in most patients. In 2002, a consortium of investigators defined inclusion and exclusion criteria to distinguish ATM from other causes of myelopathy. However, the criteria are imperfect, and are often not followed rigorously. Most patients with acute myelopathy who have a sensory level over the torso and intramedullary cord signal abnormality on MRI are diagnosed with ATM. Recent advances suggest that the ultimate diagnoses made are diverse and a minority of patients retain a diagnosis of "idiopathic" ATM. Fully 1/3 of suspected ATM patients are ultimately shown to have other non-myelitis diagnoses, most commonly cord infarction, but also compressive myelopathy. Roughly ½ of patients with ATM and the majority with recurrent ATM have antibody-mediated diseases, especially conditions associated with autoantibodies to aquaporin-4 or myelin oligodendrocyte glycoprotein; although not entirely possible to distinguish clinically and radiologically, characteristics are now recognized to distinguish between these entities which have high risk of relapse and require maintenance treatment. Radiologic patterns, especially patterns of gadolinium enhancement, can assist with distinction between causes of ATM, although the final diagnosis ultimately relies on consideration of multiple features including clinical and demographic risk factors, temporal pattern of evolution, clinical syndrome, serological markers as well as radiologic clues.

【Curriculum Vitae】

Brian G. Weinshenker is Professor of Neurology and Consultant at Mayo Clinic, Rochester MN. Dr. Weinshenker's major research interests are directed at the understanding of inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system including multiple sclerosis including: 1) natural history of multiple sclerosis; 2) defining clinical and radiologic differential diagnosis of inflammatory myelopathy; and 3) classification, diagnosis, and treatment of severe inflammatory demyelinating syndromes of the central nervous system including neuromyelitis optica. He was awarded the John J. Dystel award for multiple sclerosis research in 2011 by the American Academy of Neurology and National Multiple Sclerosis Society (USA).

特別講演 01

Jp

5月23日（木）14：35～15：20　　第3会場(大阪国際会議場10F 会議室1003)

座長：葛原　茂樹　鈴鹿医療科学大学看護学部　看護学科

SL-01-1

臨床神経学におけるゲノム解析の最前線

辻　　省次[1,2]

[1]東京大学病院 分子神経学、[2]国際医療福祉大学ゲノム医学研究所

疾患単位としての神経疾患を見出し，その発症機構を解明し，治療法を確立することは，臨床神経学の目指すところである．ハンチントン病で代表される遺伝性疾患の原因遺伝子は，1980年代に開始され，当初reverse geneticsと呼ばれた分子遺伝学研究により続々と解明されてきている．最近になり次世代シーケンサーが実用化され，原因遺伝子の解明はさらに進展している．私達の研究室では，これまでに，ALS，近位筋優位運動感覚ニューロパチー，良性家族性ミオクローヌスてんかんなどの原因遺伝子を発見している．良性家族性ミオクローヌスてんかんについては，*SAMD12*遺伝子に加えて，*TNRC6A*遺伝子、*RAPGEF2*遺伝子においてもTTTCA繰り返し配列の異常伸長を見出し，遺伝子が異なっても，同一のrepeat motifの伸長が，同じ疾患を引き起こすという新たな概念（repeat motif-phenotype correlation）を提唱している．

孤発性疾患については，これまで，頻度の高い１塩基多型を用いたゲノムワイド関連解析が行われてきたが，次世代シーケンサーを用いてゲノム上の全てのvariantsを検出し，疾患発症との関連を網羅的に解析する研究が主流となりつつある．検証すべきvariantsが膨大な数になることから，統計学的に十分な検出力を確保するには，大規模な検体数の解析を必要とする．この点を補完するアプローチとして，多発家系に焦点を置いた解析や，生物学的知識を駆使して候補遺伝子を絞り込むアプローチなどが行われている．私達は，多系統萎縮症多発家系に着目して，*COQ2*が原因遺伝子となっている家系を発見し，さらに，*COQ2*の機能障害性変異が孤発性多系統萎縮症のリスクになっていることを見出した．*COQ2*はコエンザイムQ10の合成にかかわる酵素をコードしていることから，高用量コエンザイムQ10が多系統萎縮症に対して有効ではないかと考え，現在，医師主導治験を進めている．

このような最新のゲノム解析技術は，現在，ゲノム医療として診療に応用され始めている．例えば，白質脳症を来たす疾患の遺伝子として少なくとも35遺伝子を解析する必要があるが，次世代シーケンサーによりこれらの遺伝子の網羅的な解析が実施でき，鑑別診断を進めるうえで重要な役割を果たす．最新のゲノム解析技術をクリニカルシーケンスとして医療実装して行くには，診断精度をさらに高める研究，検査法の保険収載，遺伝カウンセリングの提供など，検討すべき課題がある．

【略歴】

1976年　東京大学医学部卒業
1976年　自治医科大学内科　ジュニアレジデント
1978年　自治医科大学神経内科　シニアレジデント
1981年　自治医科大学神経内科　助手
1984年　National Institutes of Health, Visiting Fellow
1987年　新潟大学医学部附属病院神経内科　助手
1991年　新潟大学脳研究所神経内科　教授
2001年　新潟大学脳研究所　所長
2002年　東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻神経内科　教授
2007年　東京大学大学院医学研究科脳神経医学専攻長
2011年　東京大学医学部附属病院ゲノム医学センター長
2015年　東京大学ゲノム医科学研究機構長
2017年　国際医療福祉大学大学院　教授
2017年　東京大学大学院医学系研究科分子神経学講座　特任教授
2017年　東京大学 名誉教授
2018年　国際医療福祉大学ゲノム医学研究所　所長

特別講演 02

Jp

5月24日（金）12：45～13：30　　第3会場(大阪国際会議場10F 会議室1003)

座長：水澤　英洋　国立精神・神経医療研究センター

SL-02-1

iPS細胞技術と遺伝子改変霊長類を用いたヒト・精神神経疾患の研究

岡野　栄之

慶應義塾大学　生理学教室

ヒトの精神・神経疾患の研究が困難である理由として、①疾患モデルマウスが必ずしもヒトの病態を反映しない、②ゲノムでの遺伝子変異と表現型の因果関係を証明することが難しいことがある、③剖検脳の解析だけでは、疾患のonsetにおいてin vivoで何が起きているかを知ることが困難である、④疾患感受性細胞（脳の細胞）へのaccessibilityが低い、④病態の中核を構成する神経回路が、同定されていない事が多いなどの事が挙げられる（Okano et al. Neuron, 2016; Okano and Yamanaka, Mol Brain, 2014）。我々は、これらの点を克服するために、iPS細胞技術および遺伝子改変霊長類を用いた革新的な疾患モデルの構築と解決を試みている。これ迄我々は、40以上の精神・神経疾患患者よりiPS細胞を樹立し、病態を解析している。これらは、①小児神経疾患、②感覚器疾患、③精神疾患、④晩発性の神経変性疾患に分類出来る。本日は、ALS（Fujimori et al., Nat Med, 2018），認知症　（アルツハイマー病・前頭側頭型変性症）、パーキンソン病（Tabata et al., Stem Cell Rep, 2018）などを中心に病態解析、創薬研究の成果について概説し、2018年より開始したALSを対象とした治験（筋萎縮性側索硬化症（ALS）患者を対象としたロピニロール塩酸塩徐放錠内服投与による安全性・忍容性および有効性を探索するプラセボ対照、二重盲検期および非盲検継続投与期からなる第Ⅰ/Ⅱa 相試験）について言及する。

また、我々は受精・未受精卵へのlentivirusベクター導入（Sasaki et al., Nature, 2009）あるいはゲノム編集（Sato et al., Cell Stem Cell, 2016）による遺伝子改変マーモセット作成によるパーキンソン病および神経発達障害を示すレット症候群モデルの開発と病態解析とその意義（Okano and Kishi, Current Opinion in Neurobiology, 2018）についてお話する予定である。

【略歴】

1983年　　慶應義塾大学医学部卒業
1983-1985年　慶應義塾大学助手
1985-1989年　大阪大学助手
1989-1993年　ジョンスホプキンス大学ポストドクトラルフェロー
1992-1994年　東京大学医科学研究所助手
1994年　　筑波大学基礎医学系教授
1997年　　大阪大学医学部教授
2001年　　慶應義塾大学医学部教授（現在に至る）
2007年　　慶應義塾大学大学院医学研究科委員長
2015年　4月　慶應義塾大学医学部長
2017年　10月　慶應義塾大学大学院医学研究科委員長（現在に至る）

特別講演 03

Jp

5月24日（金）13：45 ～ 14：30　　第3会場(大阪国際会議場10F 会議室1003)

座長：三井　良之　近畿大学医学部総合医学教育研修センター 兼 神経内科

SL-03-1

近大マグロ養殖の歴史と今後の展開

澤田　好史
近畿大学水産研究所大島実験場

世界のマグロ類生産量の1/4，クロマグロでは7割から8割を消費する日本人には，マグロ資源の持続的利用を可能にする責任があります。そんな思いから生まれたクロマグロ完全養殖技術の開発の経緯と今後の方向，"近大マグロ"ブランド化の取組み，そして人材育成をご紹介致します。

1. 近畿大学の養殖プロジェクト

初代総長世耕弘一は第二次世界大戦後の食糧難の時代に，今後は漁業で魚を供給するだけでなく，魚を育てることが必要だと考え，養殖を理念とする水産研究所を設立し，以来私たちは20種以上の魚類の養殖技術を開発し，それを産業化してきました。大学の養殖プロジェクトでは，養殖技術の研究開発のみならず，それを活用した事業が営まれ，人材育成がなされています。

2. クロマグロの完全養殖

完全養殖とは，対象とする生物の全生活史を飼育下で実現して生産物を産み出す養殖を言います。近畿大学では1970年にマグロ類の養殖研究を開始し32年後の2002年に太平洋クロマグロの完全養殖を達成しましたが，長い年月がかかったのは，卵から育てる人工種苗（幼魚）の大量生産が非常に難しいからです。マグロ類は特殊に進化した魚であり，他に無い極めてやっかいな生物学的性質を数多く持っており，その克服には新しい技術の開発が必要なのです。また，人工種苗生産が可能となったからといってすぐに産業化，事業化できるものではなく，ブランド化など様々な工夫が必要です。

3. クロマグロ完全養殖の今後

私たちの大学では，ようやく年に10-20万尾程度の幼魚を完全養殖技術で生産できるようになりました。幼魚は，本学で成魚まで育成するほか，幼魚から成魚に育てる養殖業者に販売されています。今後はこの尾数をさらに多くすること，さらに世代を引き継いで飼育することで品種改良を行って，品質と生産効率の向上を図りたいと考えています。

4. 養殖を通した人材育成について

世界では今後，人口増加と地球規模の気候変動の影響で，食料供給が心配される状況にあります。世界の水産物生産では，2016年に養殖による生産が漁業による生産を上回りました。このようなことから今後ますます養殖を担う人材が必要とされる時代が到来します。近畿大学は，大学で技術開発と自ら事業を営むシステムを有しているので，学問の基礎から産業化の実践まで幅広く養殖分野を学ぶことができます。私たちはこれを最大限に活かした人材育成にこれからも取り組んでまいります。

【略歴】

昭和57年京都大学農学部水産学科卒業。平成3年京都大学大学院博士後期課程修了（京都大学農学博士）。同年京都大学研修員。平成6年近畿大学水産研究所研究員。平成7年同助手、平成11年同講師、平成14年同助教授、平成20年同教授。現在に至る。専門は水産増殖学、水産海洋学で、クロマグロ、マダイ、カンパチ、トラフグなどの養殖用種苗生産技術の開発と品種改良、および天然海域における魚類資源管理技術の開発を手がけている。

日本神経学会2018年度学会賞受賞者講演

Jp

5月23日（木）14：35～15：20　　第1会場(大阪国際会議場5F 大ホール)

座長：戸田　達史　東京大学大学院医学系研究科・神経内科学
　　楠　　進　近畿大学医学部神経内科

AW-1

自己免疫性神経疾患から血液脳関門／血液神経関門を人為的に操作する新規標的分子の同定とその臨床応用（学術研究部門）

清水　文崇
山口大学大学院医学系研究科　神経内科

視神経脊髄炎（neuromyelitis optica: NMO）は疾患特異的自己抗体としてアクアポリン4（aquaporin 4: AQP4）に対する自己抗体（AQP4抗体）が同定された自己免疫性中枢神経疾患である．流血中のAQP4抗体がアストロサイトに病原性を及ぼすためには血液脳関門（blood-brain barrier: BBB）を通過する必要がある．我々は「NMO患者血中に血管内皮細胞を標的とする未知の自己抗体が存在し，この抗体がBBBを傷害することで，AQP4抗体の脳内移送を促進しNMOの発症・増悪に関与する」という作業仮説を立てた．まず，急性期NMO患者血清/IgGを我々が樹立したヒトBBB由来条件的不死化血管内皮細胞株へ作用させ，そのBBB機能への影響を解析するための*in vitro*実験系を確立した．NMO患者血清/IgGを作用させるとBBB構成血管内皮細胞のBBB機能が低下した．次に，急性期NMO患者髄液中の形質細胞から精製した複数のモノクローナル抗体から，BBB構成血管内皮細胞に強く結合し，生物学的活性を有するモノクローナル抗体を同定し，その標的抗原がGlucose-regulated protein 78（GRP78）であることを明らかとした．このGRP78モノクローナル抗体がBBB透過性を亢進させることを*in vitro*/*in vivo*モデルで確認し，NMOでのBBB破綻に関与する新規自己抗体としてGRP78抗体を同定した．GRP78モノクローナル抗体はBBBを人為的に制御し，現在開発中のアルツハイマー病やパーキンソン病に対するモノクローナル抗体製剤の中枢神経内への移送に応用できる可能性を秘めている．本研究はNMO患者の臨床的観察に基づいた仮説から始まり，高度な基礎的研究の手法を駆使して患者検体からBBBに生物学的活性を示す自己抗体（GRP78抗体）を同定し，製薬会社の技術によりGRP78に対するモノクローナル抗体を新たに創薬し，BBB透過性を人為的に増加させることで神経変性疾患などの難治性神経疾患の治療に臨床応用しようという，ユニークな一連の研究モデルであり，トランスレーショナルリサーチの新たな可能性を示したものである．この研究モデルは血液神経関門機能を操作する新規標的分子同定にも応用できる．

【略歴】

2002年　島根医科大学医学部医学科　卒業
2002年　山口大学医学部附属病院および関連病院で内科，神経内科医として勤務
2008年　山口大学大学院医学系研究科　大学院　卒業（医学博士）
2010年　山口大学大学院医学系研究科　神経内科　助教
2014年　米国クリーブランドクリニック　神経免疫センターに留学（Richard Ransohoff教授）
2014年　米国バイオジェン　Postdoctoral Scientist（Richard Ransohoff研究室）
2016年　山口大学大学院医学系研究科　神経内科　助教
現在に至る

受賞歴：
2008年　山口大学学長表彰
2009年　the Cerebral Vasucular Biology International Meeting (CVB 2009)
　　Outstanding presentation Award
2010年　第21回日本末梢神経学会学術集会　大会賞
2012年　山口大学医学会中村賞
2012年　第23回日本末梢神経学会学術集会　最優秀口演賞
2017年　日本神経免疫学会　研究創世賞　最優秀賞
2018年　山口大学医学会小西賞

主な研究テーマ：
血液脳関門/血液神経関門の分子生物学的研究，自己免疫性神経筋疾患の病態解明

日本神経学会2018年度学会賞受賞者講演

Jp

5月23日（木）14：35～15：20　　第1会場(大阪国際会議場5F 大ホール)

座長：戸田　達史　東京大学大学院医学系研究科・神経内科学
　　楠　　進　近畿大学医学部神経内科

23日

プレナリー

AW-2

孤発性パーキンソン病の遺伝学的研究（学術研究部門）

佐竹　　渉
神戸大学大学院医学研究科 神経内科 / 分子脳科学

パーキンソン病（PD）患者の5-10%はなんらかの家族歴を有する一方で、その他大多数は孤発性に発症する。また、PD患者の同胞は、一般集団より6.7倍 PDを発症しやすい。このように、一定の家族集積性をもちながらも、大多数は孤発性に発症する疾患を、遺伝学的に多遺伝性疾患という。多遺伝性疾患の発症には、複数の発症ゲノム因子が関与し、その発見は、疾患病態解明、さらには、待望されている疾患修飾薬開発への道しるべとなる。

2000年以降、PDの発症ゲノム因子を発見すべく、世界的に多くの研究がなされてきたが、小規模であったり、再現性がなかったりで、的確な答えには至っていなかった。そういった中、我々は、国内11施設のご協力のもと、患者DNA検体を2000検体以上収集した。そして、常染色体優性遺伝性PDの原因遺伝子である *α-synuclein*が，孤発性PDの発症ゲノム因子であることを，初めてゲノムワイド有意水準（$P < 5 \times 10^{-8}$）で示し、孤発性PDに発症ゲノム因子が存在することを証明した（*Hum Mol Genet* 2006）。さらに、PDの大規模ゲノムワイド関連解析を行い、ゲノムワイド有意水準をクリアーする発症ゲノム因子を4つ（*PARK16*、*BST1*、*α-synuclein*、*LRRK2*）同定し、PDで初の、成功したゲノムワイド関連解析研究を発表した（*Nature Genet* 2009）。これら発見した孤発性PDの遺伝背景は、その後、世界のさまざまな施設で再現され、PDの、人種を超えた確実な発症ゲノム因子と考えられるに至っている。

さらに、臨床への応用研究として、蛋白-蛋白相互作用および薬剤データベースを用いた*in silico*解析により、既存薬の中から、PDの発症ゲノム因子に作用しうる候補薬剤を抽出し、神経細胞死抑制効果を示す薬剤Dabrafenibを見出した（*Hum Mol Genet* 2018）。また、ゾニサミドのPDへの薬効を予測しうるゲノムマーカーを見出すなど、ゲノム情報は、今後の臨床研究、さらには、実際の臨床へ応用可能であり、基盤の一つとなる。

今後は、これまでの臨床および研究の経験をいかし、PDの Precision Medicineの開発を目指すなど、PD診療の一助となりたい。

【略歴】

2000年に大阪大学を卒業し、大阪大学医学部附属病院および関西労災病院にて神経内科臨床研修を行ったのち、大阪大学大学院医学系研究科博士課程へ進学。孤発性パーキンソン病の遺伝学的研究に着手し、医学博士号を取得。大阪大学特任研究員となったのち、神戸大学医学研究員をへて、2011年より神戸大学助教となり、現在にいたる。
パーキンソン病のPrecision Medicine開発を目指して、パーキンソン病のゲノム研究を行うと同時に、神戸大学病院や地域基幹病院での専門外来診療を行っている。
（資格）神経内科専門医・指導医、臨床遺伝専門医
（受賞歴）2011年日本人類遺伝学会奨励賞、2010年神戸大学優秀学術論文賞
（所属学会）日本神経学会、日本パーキンソン病・運動障害疾患学会、日本認知症学会、日本人類遺伝学会、日本内科学会、日本神経科学会、日本神経化学会、日本分子生物学会

日本神経学会 2018 年度学会賞受賞者講演

Jp

5月23日（木）14：35 ～ 15：20　　第1会場(大阪国際会議場5F 大ホール)

座長：戸田　達史　東京大学大学院医学系研究科・神経内科学
　　楠　　進　近畿大学医学部神経内科

AW-3

膀胱・消化管障害における神経学の確立を目指して（診療部門）

榊原　隆次
東邦大学医療センター佐倉病院 脳神経内科

患者さんへのアプローチに原因療法と対症療法とがある。神経疾患は、対症療法も重要な領域といえ、このうち膀胱消化管自律神経は、治療の進歩が目覚ましい分野である。消化器内科外科医、泌尿器科医に広く知られているように、内視鏡で異常がない、いわゆる機能性疾患は、大きく神経内科と精神科の疾患に分けられる。神経内科的疾患には、脳腫瘍、脳卒中、パーキンソン病（PD）、認知症、多発性硬化症、脊髄損傷、ギランバレー症候群、アミロイドニューロパチーなどが含まれる。症状は、頻尿尿失禁、胃もたれ便秘などが多く、高度になると尿閉、イレウスをきたすこともある。痛みは通常伴わない。初期のMSA, PDは脳MRIで捉えられない場合があるが、補助検査（心筋MIBGシンチグラフィー、脳ダットスキャン、括約筋筋電図など）により、尿閉のみの時期のMSA, 便秘イレウスのみの時期のPDを確実に診断できるようになってきた。自律神経系の物質としてNE, AChとその末梢・中枢での制御物質（DA, 5HT, GABA, opioidなど）がある。急性の脳疾患（クモ膜下出血、脳卒中など、脳内ストレスとも言われる）は、自律神経系よりも、下記の情動系と同じcortisol, CRF系を介して、Cushing胃潰瘍をきたすことが知られるようになってきた。精神科疾患は、慢性の心的ストレス（神経症・うつ病など）により、心因性頻尿・機能性ディスペプシア・過敏性腸症候群などをきたすもので、高度になると胃潰瘍をきたすこともある。痛みをしばしば伴う。ストレスは脳MRIで捉えられないが、補助検査（PET、脳脊髄液など）により、変化を捉えられるようになってきた。これらにかかわる情動系の物質として、cortisol, CRFなどがあり、その制御物質は、中枢自律神経系と一部重畳している。しかし、まだ診断マーカーが少ないことから、神経内科疾患を十分に除外する必要がある。神経内科疾患と、精神科疾患の合併も高頻度にみられる（PDとうつ病の合併など）。本講演では、恩師の千葉大学服部孝道名誉教授、ロンドン大学Clare Fowler名誉教授の業績を含め、筆者が委員長を務めた国際禁制学会（ICS）神経疾患委員会PD小委員会と、日本排尿機能学会の委員会から発刊された、PD膀胱ガイドラインについても触れてみたい。高齢化社会を迎え、膀胱消化管障害の重要性が増している。科学的なアプローチを試み、治療面でさらなる研究が行われ、膀胱消化管障害の神経学が確立されることが望まれる。

【略歴】

東邦大学医療センター佐倉病院　内科学脳神経内科　教授
静岡県静岡市（清水）生まれ
1984年　旭川医科大学卒業・千葉大学神経内科入局
1993年　鹿島労災病院神経内科部長
1996年　千葉大学神経内科助手
1997-98年　ロンドン大学神経研究所Queen Square客員研究員
2003年　千葉大学神経内科　講師
2007年　東邦大学佐倉病院神経内科　准教授
2016年4月から現職
Movement Disorders Society（PSP,MSA Criteria Revision Task Force), MSA Congress（MSA Criteria Steering Group), International Continence Society（Adult Neurogenic Criteria Committee, 学会誌編集委員 etc),日本脊髄障害医学会（理事）、日本排尿機能学会（理事）、日本神経学会（代議員）、日本自律神経学会（評議員、学会誌編集委員他）、日本神経治療学会（評議員）、日本老年泌尿器科学会（評議員）など
日本神経治療学会賞（2017年）、日本神経学会賞（2018年）など

シンポジウム

Neuroscience Frontier Symposium

East Asian Neurology Forum

ホットトピックス

新ガイドライン

シンポジウム

特別プログラム

特別セッション

Neuroscience Frontier Symposium 01

En

5月23日 (木) 8：00 ～ 9：30

第6会場(大阪国際会議場10F 会議室1009)

Frontier of repeat disease

Chairs：Tatsushi Toda
Department of Neurology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Japan
Osamu Onodera
Dept. Neurology, Brain Research Inst. Niigata Univ., Japan

≪Objective≫
Among the hereditary neurodegenerative diseases in past decades, an expansion of the number of triplet repeat sequences has been identified as a causative mutation. However, very recently, an expansion of a number of Penta- and hexa-repeat related diseases have been identified in spinocerebellar ataxia, ALS, and epilepsy. In this symposium, we invited pioneers of these findings. The audience will be able to touch on the forefront of the molecular pathogenesis of new mechanism of neurological disorders.

NFS-01-1 Molecular pathogenesis of benign adult familial myoclonic epilepsy (BAFME)

○ Hiroyuki Ishiura
Department of Neurology, The University of Tokyo, Japan

BAFME is an autosomal dominant disease characterized by adulthood-onset infrequent epilepsy and myoclonic tremor. The disease entity was established on the basis of clinical, electrophysiological, and neuropathological investigations in Japan. The disease has also been given various names, including FAME (familial adult myoclonic epilepsy), ADCME (autosomal dominant cortical myoclonus and epilepsy), and FCMTE (familial myoclonic tremor with epilepsy). Most of the families with BAFME in Japan and China showed linkage to 8q24 (BAFME1), whereas families with European or Thai ancestries showed linkages to 2p11.1-q12.2 (BAFME2/FCMTE2), 5p (BAFME3/FCMTE3), and 3q (BAFME4/FCMTE4).

By narrowing the candidate region using linkage and haplotype analyses, we identified TTTCA and TTTTA repeat expansions in intron 4 of *SAMD12* in 49 of the 51 of Japanese families with BAFME. Long-read sequencing revealed two repeat configurations; (TTTTA)exp (TTTCA)exp [repeat configuration 1] and (TTTTA) exp (TTTCA)exp (TTTTA)exp [repeat configuration 2]. In the remaining two families without repeat expansion mutations in *SAMD12*, we identified TTTCA and TTTTA repeat expansions in intron 1a of *RAPGEF2* (BAFME6) in one family and in intron 14 of *TNRC6A* (BAFME7) in the other family.

The fact that the same repeat motifs identified in the three genes cause similar disease strongly highlights the concept, "repeat motif-phenotype correlation". Because we detected RNA foci containing UUUCA repeats and we did not detect abnormal ubiquitinated inclusions in autopsied brains, RNA-mediated toxicity is strongly considered to be involved in the disease pathogenesis. Furthermore, UUUCA repeat expansions are considered to be specifically involved in pathogenesis because TTTCA repeat expansions were exclusively detected in patients with BAFME whereas a few control subjects showed TTTTA repeat expansions. Taken together, these findings emphasize the pathogenic role of UUUCA RNA repeats in BAFME.

【Curriculum Vitae】

He obtained M.D. degree from Faculty of Medicine, The University of Tokyo in 2002. After he practiced in internal medicine and neurology, he obtained Ph.D. degree from Graduate School of Medicine, The University of Tokyo in 2011. He works at Department of Neurology, The University of Tokyo Hospital as an assistant professor from 2012. He also participates in genetic counseling. He is a fellow of the Japan Society of Internal Medicine and a board-certified member of Japanese Society of Neurology and Japanese Society of Human Genetics. His major research interest is neurogenetics particulary on hereditary spastic paraplegias, motor neuron diseases, and repeat expansion diseases such as benign adult familial myoclonic epilepsy.

Neuroscience Frontier Symposium 01

En

5月23日 (木) 8：00 ～ 9：30　　第6会場(大阪国際会議場10F 会議室1009)

NFS-01-2 Pathogenesis of SCA31

○ Kinya Ishikawa

The Center for Personalized Medicine for Healthy Aging, Tokyo Medical and Dental University, Japan

Expansion of microsatellite repeat sequence in the non-coding region of gene causes a number of inherited neurodegenerative disorders including spinocerebellar ataxias (SCAs), a group of disorders showing progressive cerebellar ataxia. Among these, spinocerebellar ataxia type 31 (SCA31) is one of the most common disorders among Japanese. The disease is caused by a complex penta-nucleotide repeat that consists of $(TGGAA)_n$, $(TAGAA)_n$, $(TAAAA)_n$ in an intronic region shared by two genes, *BEAN1* (brain expressed, associated with NEDD4) and *TK2* (thymidine kinase 2). The repeat size varies among patients ranging from 2.5 to 3.8 kilo-base pairs (kb), and the length of repeat inversely correlates with the age of onset in patients. In contrast, vast majority of human contains only a small $(TAAAA)_n$ between 40 and 105 base pairs. Importantly, the $(TGGAA)_n$ is never seen in controls. Therefore, the pathogenesis of SCA31 is deeply associated with the presence of the $(TGGAA)_n$. *In situ* hybridization analysis demonstrated that the complex penta-nucleotide repeat transcribed in *BEAN1* direction formed abnormal RNA structures called "RNA foci" in SCA31 patients' Purkinje cell nuclei. This further implies that an RNA repeat sequence $(UGGAA)_n$ is one of the key molecules in SCA31 pathogenesis. Furthermore, an RNA binding protein TDP-43 binds to the $(UGGAA)_n$ *in vitro* and *in vivo*, reduces RNA foci composed of $(UGGAA)_n$, and rescues from $(UGGAA)_n$-mediated toxicity in the $(UGGAA)_n$ overexpressing flies. However, it is not known how SCA31 neurodegeneration in human brain is explained by the $(UGGAA)_n$-mediated toxicity. In this symposium, I would like to describe the pathogenesis of SCA31 including what we have seen in the human brain.

【Curriculum Vitae】

1989	Graduated from the University of Tsukuba, Medical School.
1996-1998	Postdoctoral Fellow, the Japan Society for the Promotion of Science.
1999	Assistant Professor, Department of Neurology, Tokyo Medical and Dental University.
2003	Junior Associate Professor, Department of Neurology, Tokyo Medical and Dental University.
2015	Professor, Center for the Personalized Medicine for Healthy Aging, Tokyo Medical and Dental University.

NFS-01-3 Mechanistic and Therapeutic Insights into Repeat Expansions Disorders

○ Leonard Petrucelli

Mayo Clinic, USA

Given an expanded hexanucleotide repeat in the *C9ORF72* geneis the most common known genetic causeof amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and frontotemporal dementia (FTD), we seek to elucidate the mechanisms that cause *C9ORF72*-related disorders, collectively referred to as c9FTD/ALS, and identify potential therapeutic strategies. We and others have demonstrated that sense and antisense transcripts of the *C9ORF72*repeat expansion may cause neurodegeneration via their accumulation into foci and by serving as templates for the synthesis of aggregation-prone proteins of repeating dipeptides ("c9RAN proteins") by repeat-associated non-ATG (RAN) translation. During the session, we will discuss advances in the development of the first mouse model to mimic both neuropathological and clinical phenotypes of c9FTD/ALS, as well as share data demonstrating that the independent expression of various c9RAN including poly (GA), poly (GR) and poly (PR) is sufficient to cause neurodegeneration and behavioral deficits through distinct mechanisms. c9RAN proteins may serve as important pharmacodynamic and clinical biomarkers. Specifically, we have established that poly (GP) c9RAN proteins are detectable in cerebrospinal fluid (CSF) and peripheral blood lymphocytes from patients carrying the *C9ORF72*repeat expansion. We will present preliminary data investigating associations between poly (GP) in these biospecimens and clinical features of patients, as well as discuss the use of c9RAN proteins to validate new therapeutic approaches in c9FTD/ALS patient-derived cell models. Finally, we will review the clinical implications of our novel findings demonstrating extensive alternative splicing and alternative polyadenylation defects in the cerebellum of c9ALS and sporadic ALS (sALS) cases.

【Curriculum Vitae】

Leonard Petrucelli, Ph.D., is a consultant and chair of the Department of Neuroscience at Mayo Clinic in Florida. Dr. Petrucelli and his research team are at the forefront of their field, researching the cellular mechanisms that cause neurodegeneration in Alzheimer's disease, amyotrophic lateral sclerosis (ALS), or Lou Gehrig's disease, and frontotemporal dementia (FTD). By combining expertise in drug discovery, cell biology and induced pluripotent stem cell (iPSC) modeling, his lab aims to develop therapies for the treatment of diseases characterized by abnormal protein aggregation. Dr. Petrucelli's team recently discovered a new therapeutic target and biomarker with the aim of improving the diagnosis and prognosis for patients suffering from FTD and ALS. His team's research has been published in top tier journals including Science, Nature Medicine, Nature Neuroscience, Neuron, and Annals of Neurology.
Dr. Petrucelli is principal investigator for several grants funded by the National Institutes of Health (NIH) including R35 and is director of two funded NIH programs focused on c9orf72 and tau. He serves on the Scientific Advisory and is vice-chair to the Florida Alzheimer's Disease Research Grant Advisory Board.

Neuroscience Frontier Symposium 02

En

5月25日 (土) 8：00 ～ 10：00

第3会場(大阪国際会議場10F 会議室1003)

The emergence of a new era of gene therapy and regenerative medicine in Neurology

Chairs：Hitoshi Okazawa
Tokyo Medical and Dental University, Japan
Haruhisa Inoue
Dept. of Cell Growth and Differentiation, Center for iPS Cell Research and Application, Kyoto University, Japan

≪Objective≫
In 2017, an antisense oligonucleotide, nusinersen, was approved as the first treatment for spinal muscular atrophy (SMA). Nusinersen avoids the blood-brain barrier by being injected directly into the cerebrospinal spinal fluid space, and it also eclipsed the existing paradigm of neurological therapeutics. In addition, positive results of a clinical trial of SMA gene therapy using a neurotropic adeno-associated virus (AAV) type 9 were also announced. In 2018, furthermore, transplantation treatment using iPS cells / ES cells against Parkinson's disease was about to begin as an actual clinical trial.
At this symposium, world-leading scientists will talk about gene therapy / regenerative medicine with new modalities designed to overcome intractable neurological diseases.

NFS-02-1 Gene therapy with therapeutic oligonucleotide

○ Tetsuya Nagata
Department of Neurology and Neurological Science, Tokyo Medical and Dental University, Japan

The rapid expansion of the available genomic data greatly impacts biomedical science and medicine. These genetic discoveries require the development of therapeutics that can regulate the expression of disease-relevant genes. The oligonucleotide therapeutics field has seen remarkable progress over the last few years with the approval of the antisense oligonucleotide (ASO) and siRNA. Although only three drugs have received marketing authorization until 2015, a number of ASO drugs have been successfully marketed since 2016. Exondys 51 (eteplirsen), which is an exon skipping treatment for Duchenne muscular dystrophy, was accelerated approved by FDA in September 2016. Then, SPINRAZA (nusinersen) for spinal muscular atrophy and TEGSEDI (inotersen) and Onpattro (paristan) both for familial amyloid polyneuropathy were also approved. Besides this, the development of oligonucleotide therapeutics for neurological and muscular diseases has been carried out extensively in clinical trials. Here, Current state of development of oligonucleotide therapeutics and future prospects will be outlined. Recently, we developed brand new type of oligonucleotide therapeutics; a DNA/RNA heteroduplex oligonucleotide (HDO) with a structure different from that of the conventional oligonucleotides for gene silencing, double-stranded RNA of siRNA and single-stranded DNA of ASO. When the DNA strand was used as an ASO and the RNA strand was conjugated with α-tocopherol, it achieved silencing ability about more than 20 times that of ASO alone and can amplify effect of any reported ASOs. The enhanced silencing ability included HDO effects as well as delivery effect of α-tocopherol to the liver. Since the HDO has a specific intracellular processing machinery, we think that HDO is a brand-new type oligonucleotide drug. Although delivery organ of HDO was still limited to the liver, we newly developed modified structure of HDO, which can regulate many extra-hepatic organs extensively.

【Curriculum Vitae】

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

Neuroscience Frontier Symposium 02

En

5月25日（土）8：00 ～ 10：00　　第3会場(大阪国際会議場10F 会議室1003)

25日

シンポジウム

NFS-02-2 Block of neuraxial degeneration by silencing an ALS-causing mutant gene with subpial AAV9 delivery

○ Martin Marsala[1], Don W. Cleveland[2], Brian K. Kaspar[3], Mariana Bravo-hernandez[1], Takahiro Tadokoro[1]

[1] University of California, San Diego, USA, [2] Ludwig Institute for Cancer Research and Department of Cellular and Molecular Medicine, University of California at San Diego, La Jolla, USA;, [3] Avexis Inc., Chicago, USA

Gene silencing represents a promising approach for treatment of inherited neurodegenerative disorders. A major limitation of current viral-based silencing approaches is poor penetrability into the adult central nervous system. Here we develop a subpial technique which in adult animals successfully delivers adeno-associated virus (AAV) throughout cervical, thoracic and lumbar spinal cord, as well as brain motor centers. One-time injection of a silencing vector at cervical and lumbar levels just prior to disease onset in mice expressing a familial ALS-causing mutant SOD1 produces long-term suppression of motor neuron disease, including near complete preservation of spinal α-motoneurons and muscle innervation. Treatment after disease onset potently blocks progression of disease and further α-motoneuron degeneration. A single subpial injection of AAV9 in non-human primates produces homogenous delivery throughout the cervical spinal cord white and gray matter. Our efforts establish that spinal subpial delivery in adult animals is highly effective for AAV-mediated gene delivery throughout the spinal cord and supraspinal motor centers.

【Curriculum Vitae】

Education: M.D., Safarik Medical Faculty, Kosice, Slovakia General Medicine, 1986

Positions and Employment

1986-1992	Assistant Researcher, Inst. Neurobiology, Slovak Acad. Sci.
1992-1993	Postgraduate Research Anesthesiologist, Anesthesiology Research Laboratory, UCSD
1993-2000	Assistant Research Scientist, Anesthesiology Research Laboratory, UCSD
2000-2006	Associate Adjunct Professor, Anesthesiology Research Laboratory, UCSD
2006-present	Professor, Anesthesiology Research Laboratory, UCSD

Summary of research interest (s):
During the past 20 years I have been involved in the development and characterization of several spinal ischemia and trauma models. My laboratory has characterized the behavioral, electrophysiological and histopathological changes in the spinal cord and brain of animals after transient ischemia or trauma. As a part of these studies, we have i) developed a technique of spinal cord injections to permit region-specific cell or vector delivery, ii) characterized the optimal and safe cell dosing regimen after grafting of human spinal stem cells, and iii) characterized a long-term effective immunosuppression protocol in minipigs which permits effective xenograft survival. In addition, more recently we have successfully generated porcine iPS and fetal brain/spinal cord-derived neural precursor lines and have demonstrated long-term survival after in vivo grafting in naive immunodeficient rats or immunosuppressed minipigs. I have published over 170 peer-reviewed articles (with around 4500 citations).

NFS-02-3 Gene therapy for Parkinson's disease

○ Shin-ichi Muramatsu[1,2,3]

[1] Division of Neurology, Department of Medicine, Jichi Medical University, Japan, [2] Center for Gene & Cell Therapy, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo, Japan, [3] Department of Neurology, Osaka University Graduate School of Medicine, Japan

Adeno-associated virus (AAV) vectors are derived from non-pathogenic parvoviruses. Genome of this vector does not integrate into the host chromosome and persists as an episome in the nucleus. The expression of transgenes persisted 15 years after gene transfer into the brain of a primate model of Parkinson's disease (PD) without significant toxicity. One approach of gene therapy for PD is to restore the local production of dopamine in the striatum by delivering dopamine-synthesizing enzymes.In open-label clinical studies, patients' motor symptoms improved after gene transfer of aromatic L-amino acid decarboxylase (*AADC*) into the putamen with persistent expression of the transgene. The beneficial effects of *AADC* gene transfer have also been shown in children with AADC deficiency. The motor function was remarkably improved in all 8 patients across age, genotype, and disease severity. In one patient with a moderate phenotype, cognitive and verbal functions were also improved. Positron emission tomography with 6-[^{18}F]fluoro-L-*m*-tyrosine, an AADC-specific tracer, showed robust expression in the putamen at two years post gene therapy. In both PD and AADC deficiency, dopamine production is assumed to take place in the transduced medium spiny neurons. In PD, it would be advantageous to deliver genes for L-dopa synthesis, such as tyrosine hydroxylase and guanosine triphosphate cyclohydrolase I, in addition to the *AADC* gene, to reduce motor fluctuations associated with intermittent oral L-dopa intake. Recently, stem cell transplantation has attracted much attention. However, if the primary mechanism underlying recovery in cell therapy is restoration of dopaminergic neurotransmission, gene therapy is a more straightforward approach. For non-motor symptoms such as dementia, vectors that cross blood-brain barrier have been developed to deliver therapeutic genes into broad areas of the brain aiming at reducing pathogenic aggregates of alfa-synuclein and Aβ.

【Curriculum Vitae】

He is currently a Professor of Neurology at Jichi Medical University (JMU), and a Project Professor of Center for Gene & Cell Therapy at The Institute of Medical Science, The University of Tokyo. He is also a Guest Professor of Department of Neurology, Osaka University. He received his M.D. and Ph.D. from JMU. He completed his neurology residency at Gunma University and JMU. He was a visiting associate at National Institutes of Health in USA from 1995 to 1997. He received the Top Abstract Award from the American Society for Gene and Cell Therapy (2009), He also received the Award for Excellent Research (2001) and the TAKARA Bio Award (2011) from the Japan Society for Gene and Cell Therapy. He is a founding member of Gene Therapy Research Institution Co., Ltd.

Neuroscience Frontier Symposium 02

En

5月25日（土）8：00 ～ 10：00　　第3会場(大阪国際会議場10F 会議室1003)

NFS-02-4 Gene therapy against SCA1 based on the molecular pathomechanism

○ Hitoshi Okazawa[1,2]

[1] Department of Neuropathology, Medical Research Institute, Tokyo Medical and Dental University, Japan, [2] Center for Brain Integration Research, Tokyo Medical and Dental University, Japan

We have been applying proteome and other comprehensive analyses to multiple diseases models, and have identified core molecules in the neurodegenerative processes. A group of the core molecules identified from polyglutamine (polyQ) disease models is functionally categorized to DNA damage repair. Mutant proteins of neurodegenerative diseases interact with such core molecules and impair their functions in DNA damage repair before their aggregation. One of the representative molecules of this category was HMGB1, which was detected as a binding protein to disease proteins (mutant huntingtin and mutant ataxin-1) and simultaneously as a decreased protein in vulnerable neurons of Huntington's disease and spinocerebellar ataxia type 1 (SCA1). The decrease of HMGB1 resulted in transcriptional disturbance, damage repair impairment of nuclear DNA and that of mitochondrial DNA. To reverse the balance, we tested AAV-HMGB1 for the treatment of Ataxin-1-knock-in mice and confirmed molecular, pathological and symptomatic recovery. We are now developing GMP-level AAV vector to increase intracellular HMGB1 that successfully ameliorated animal models, aiming for gene therapy of human patients of spinocerebellar ataxia and Huntington's disease.

【Curriculum Vitae】

Dr. Hitoshi Okazawa graduated from The University of Tokyo and received license of medical doctor in 1984. After clinical training as a resident in The University of Tokyo Hospital, he became a staff member of Department of Neurology The University of Tokyo in 1986. He started research of molecular biology at Department of Biochemistry The University of Tokyo in 1988, and received Ph.D. by discovery of Oct-3/Oct-4 in 1991, which is later recognized as the gatekeeper of ES cell differentiation and as the most important factor for iPS cell generation. He then moved to Max-Planck Institute of Psychiatry in Munich Germany as a staff scientist in Department of Neurobiochemistry, where he discovered a novel receptor for brain-derived neurotrophic factor (Development 1994). He moved to Tokyo Metropolitan Institute for Neuroscience as Department Chair in 2001. He has been Professor and Chair of Neuropathology TMDU from 2003, Director of Center for Brain Integration Research TMDU from 2012.

NFS-02-5 iPS cell-based therapy for Parkinson's disease

○ Jun Takahashi

Center for iPS Cell Research and Application, Kyoto University, Japan

Human induced pluripotent stem cells (iPSCs) can provide a promising source of midbrain dopaminergic (DA) neurons for cell replacement therapy for Parkinson's disease (PD). Towards clinical application of iPSCs, 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, CORIN. The grafted $CORIN^{+}$ cells survived well and functioned as midbrain DA neurons in the 6-OHDA-lesioned rats, and showed minimal risk of tumor formation. In addition, we performed a preclinical study using primate PD models. Regarding efficacy, human iPSC-derived DA progenitor cells survived and functioned as midbrain DA neurons in MPTP-treated monkeys. Regarding safety, cells sorted by CORIN did not form any tumors in the brains for at least two years. Finally, MRI and PET imaging was useful to monitor the survival, expansion and function of the grafted cells as well as immune response by the host brain. As a next step, we performed pre-clinical studies to confirm safety and efficacy of clinical-cell line-derived DA progenitors, which will be transplanted into the patients. Based on these results, we have started a clinical trial to treat PD patients at Kyoto University Hospital in Kyoto, Japan in August and performed the first transplantation in October, 2018.

【Curriculum Vitae】

Jun Takahashi is a professor and deputy director of CiRA, Kyoto University. He graduated from the Kyoto University Faculty of Medicine in 1986 and thereafter started his career as a neurosurgeon at Kyoto University Hospital. After he earned his Ph.D. from the Kyoto University Graduate School of Medicine, he worked as a postdoctoral research fellow at the Salk Institute (Dr. Fred Gage), CA, U.S.A., where he started research work on neural stem cells. In 2012, he became a full professor at CiRA, pursuing stem cell therapies for Parkinson's disease patients.

East Asian Neurology Forum 01

En

5月24日 (金) 8：00 ～ 9：30　　第6会場(大阪国際会議場10F 会議室1009)

24日

シンポジウム

GBS in Asia

Chairs：Bart Jacobs
Departments of Neurology and Immunology, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, The Netherlands
Motoi Kuwahara
Department of Neurology, Kindai University Faculty of Medicine, Japan

≪Objective≫
There are regional variations in the clinical features of Guillain-Barré syndrome (GBS). Acute motor axonal neuropathy (AMAN) and Miller Fisher syndrome are more frequently seen in the east Asia including Japan than in the western countries. In particular, AMAN type is reported to be far more frequent in Bangladesh than in the other regions. Expensive thrapies such as IVIg and plasmapheresis are not always available in the developing countries. In this symposium, clinical features and therapies of GBS in several Asian countries (Korea, China and Bangladesh) will be reported. Such information should be useful for Japanese neurologists.

EANF-01-1 The Clinical Variety of Korean Guillain-Barré Syndrome

○ Jong Kuk Kim[1,2], Byeol-a Yoon[1,2], Jong Seok Bae[3]

[1] Department of Neurology, Dong-A University Medical Center, [2] Peripheral Neuropathy Research Center, Dong-A University College of Medicine, Korea, [3] Department of Neurology, Kangdong Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Seoul, Korea

Traditional concepts of Guillain-Barré syndrome (GBS) represented by acute inflammatory demyelinating polyneuropathy (AIDP) was rapid progressive ascending and symmetric limb weakness with albuminocytological dissociation in cerebrospinal fluid for the past century. In recent decades, various subtypes such as acute motor axonal neuropathy (AMAN), Miller Fisher syndrome (MFS) and pharyngeal-cervical-brachial variant has been known according to their electrophysiological or clinical manifestations and specific antibodies positivity. In clinical studies reported so far, AIDP is the most predominant subtype of GBS in western countries. On the other hand, AMAN was found to be similar or even more common in Asia though the incidence of MFS or other regional variant has not been elucidated yet. We performed prospective multi-center study from January 2014 to April 2017. Clinical, electrophysiological and immunological information of 148 GBS were collected from 10 tertiary neurology institutes of Korea. The patients were more likely to have axonal subtypes (AMAN, AMCBN and AMSAN) compared with Western group or even with other Asian countries. Interestingly, MFS and regional variant subtype with/without overlapping cranial neuropathies were also frequent. This systematic study will help us to understand more about the nature of GBS and expected to be an indicator for the clinicians' practice and research in the future.

【Curriculum Vitae】

Education and Training
1996. Bachelor of Medicine (MD), Dong-A University
2006. PhD, Graduate School, Dong-A University
1996 - 2001. Internship and Residency, Department of Neurology, Dong-A University Medical Center
2004 - 2005. Clinical Fellowship, Neuromuscular and Electrophysiology Division, Department of Neurology, Dong-A University Medical Center

Appointments
2005 - 2009. Assistant Professor, Department of Neurology, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea
2010 - Present. Associate Professor, Director of EMG and EP Laboratory, Department of Neurology, Neuroimmunology Laboratory, Peripheral Neuropathy Research Center, Dong-A University College of Medicine, Busan, Korea

East Asian Neurology Forum 01

En

5月24日（金）8：00 ～ 9：30　　第6会場(大阪国際会議場10F 会議室1009)

EANF-01-2 Guillain-Barre syndrome in China

○ Liying Cui

Peking Union Medical College Hospital, China

Guillain-Barre syndrome (GBS) is the most common acute paralytic neuropathy, with annual incidence rate between 0.8-2.1 cases per 100,000 in Europe and North America. The annual incidence rate reported in several epidemiology studies in China is 0.67 to 0.9. Men are slightly more likely to be affected than are women. Incidence of GBS was greater in winter than summer in Western countries, but greater in summer and autumn in China. Most GBS cases are sporadic, but small clusters have been associated with outbreaks of infection. GBS is often a post-infectious disorder, and the predominant infection is C jejuni. By the mid-1980s, GBS was considered to be a synonym for AIDP. In 1985, Feasby et al. proposed a pure axonal form of GBS. This concept gained more ground when Mckhann et al. described a Guillain-Barre-like syndrome in China In 1991, which they called the Chinese paralytic syndrome. In 1993, this axonal neuropathy was first named AMAN, and was considered as a major subtype of GBS. The incidence of AMAN in China is significantly higher than that in western countries. AMAN is not always a marker of poor recovery. Since the electrophysiological spectrum of AMAN varies from RCF to length-dependent CB to axonal degeneration, the recovery in AMAN could range from very fast to poor. A study in our hospital found that CB, especially reversible CB, is a good prognostic factor in AMAN patients, but not in AIDP patients.

Plasma exchange and intravenous immunoglobulin (IVIG), which are non-selective immunomodulatory interventions, are proven effective treatments for GBS. A retrospective study in China even shows that corticosteroids are detrimental for short-term prognosis in mechanically ventilated patients when used in combination with IVIG.

【Curriculum Vitae】

Liying Cui, professor of Neurology, chair of neurological department in Peking Union Medical College Hospital. The president of Chinese Society of Neurology. The general editor of Chinese Journal of Neurology.
She had been trained in Duke University and UNC medical centers as a Visiting professor in EMG Lab for one year and in California University medical center in Irvine as a clinical neurophysiological fellow for two years. Her most clinical research on ALS, ALS-FTD and clinical neurophysiological studies on other neuromuscular disorders. More than 400 papers have been published.

EANF-01-3 Guillain-Barré syndrome in Bangladesh - An overview

○ Md Badrul Islam[1,2], Zhahirul Islam[1], Hubert P. Endtz[1,2,3], Quazi D. Mohammad[4], Bart Jacobs[5]

[1] The International Centre for Diarrhoeal Disease Research, (icddr,b) , Bangladesh, [2] Department of Medical Microbiology and Infectious Diseases, Erasmus University Medical Centre, The Netherlands, [3] Fondation Mérieux, France, [4] National Institute of Neurosciences and Hospital, Bangladesh, [5] Departments of Neurology and Immunology, Erasmus University Medical Centre, The Netherlands

Demography, clinical features, electrophysiological spectrum, preceding infections/events and outcome were assessed in 556 Bangladeshi patients with GBS, enrolled between 2010 and 2016 in Dhaka Medical College Hospital and National Institute of Neurosciences in Dhaka area. The diagnosis of GBS was based on the NINDS criteria. In Bangladesh GBS is a severe (median MRC; IQR = 24; 4-36) and rapidly progressive disease (median Nadir;IQR = 5; 3-7 days), affects relatively younger people (median Age; IQR=28,16-40) and only 8% received either IVIg or plasma exchange (PE). Antecedent infections were documented in 80% of cases, of which half had preceding diarrhea. CSF albuminocytologic dissociation was observed (84%) and most patients (>99%) had abnormal nerve electrophysiology. As per the recently proposed Brighton criteria (BC) for GBS; 58% patients met level 1 of the BC, 28% patients met level 2, 12% patients met level 3, and 2% patients met level 4. Nerve electrophysiology was assessed in 312 patients with acute phase of GBS. As per the eight sets of neurophysiological criteria sets applied, half (44- 59%) of the Bangladeshi patients had an axonal subtype of GBS. Presence of anti-GM1 antibodies was strongly associated with axonal forms of GBS (55-58%); but also detected in demyelinating subtype of GBS (9-42%). In total, 14% of patients died, 29% required mechanical ventilation and poor outcome (GBS disability score >2) was observed in 31% at 6 months from the onset of disease. Advanced age, severity of muscle weakness, pure motor involvement, need for mechanical ventilation, autonomic dysfunction, the axonal subtype and the presence of anti-GM1 or anti-LOS antibodies were independently associated with a poor outcome. Treatment with small volume plasma exchange (SVPE) was evaluated in 20 adult patients with GBS and found to be feasible and safe in resource poor setting. Further studies of clinical efficacy for SVPE in low-income and middle-income countries are warranted.

【Curriculum Vitae】

Md. Badrul Islam was born on January 20th 1978 in Mymenshingh; Bangladesh. He completed his secondary and higher secondary school in the year 1997 and graduated from the Dhaka Medical College in 2004. He found neurology to be the most interesting and involved in a research project on Guillain-Barré syndrome (GBS), conducted by the International Centre for Diarrhoeal Disease Research, Bangladesh (icddr,b) and guided by the Dutch GBS study group. Eventually he was trained in neurophysiology and officially enrolled as a PhD student in the Erasmus University Medical Centre in Netherlands in 2012. His PhD cohort of GBS patients is one of the largest GBS cohorts in the world. He attended several courses, meetings and conferences around the globe and presented his research findings on GBS. During his training, he gathered substantial insight in the field of clinical presentation, diagnosis, neuro-electrophysiological spectrum, outcome and treatment of patients with GBS in Bangladesh. Most importantly he developed a cost effective technique of bedside plasma removal, the Small Volume Plasma Exchange (SVPE) for the developing countries where traditional immunotherapies are not available. He loves reading books and a fan of "Nazrul Geety".

East Asian Neurology Forum 02

En

5月24日（金）8：15 ～ 9：30　　第13会場(大阪国際会議場8F 会議室801-802)

24日

シンポジウム

Hot Topics in Neurology: EANF 2019（1）

Chairs & Moderators：

Rou-Shayn Chen
Linkou Chang-Gung Memorial Hospital, Taiwan

Yung-Yang Lin
National Yang-Ming University, Taiwan

Ryosuke Takahashi
Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan

≪Objective≫
The idea of East Asian Neurology Forum（EANF）was originally discussed among the leaders of Japanese Society of neurology（JSN）and Korean Neurological Association（KNA）in the spring of 2007 taking the opportunity of the 48th annual meeting of JSN in Nagoya. The first Korean-Japanese joint symposium was held in Seoul as a program of 26th Annual meeting of KNA in October, 2007. In 2009, the membership was expanded to Taiwan, China and Hong Kong and the name of the program was named East Asian Neurology Forum（EANF）. This year, EANF cerebrates its 14th symposium. The purpose of EANF is to foster friendship and promote collaboration among East Asian countries/regions. We encourage the participants of the 60th annual meeting of JSN to take part in the commemorative 10th EANF symposium.

EANF-02-1 Neurophysiological mechanisms of Parkinison's disease (PD)

○ Ritsuko Hanajima
Division of Neurology, Department of Brain and Neurosciences, Faculty of Medicine, Tottori University, Japan

Pathophysiological changes in Parkinson's disease（PD）remain to be unknown. PD symptoms has been explained by the motor cortical excitability decrease caused by the basal ganglia-thalamo-cortical loop dysfunction. Transcranial magnetic stimulation（TMS）is a useful tool to study the cortical excitability changes in humans noninvasively.
Here, I present three TMS techniques to reveal abnormal motor cortical changes in PD. The First is paired pules TMS technique to study short interval intracortical inhibition（SICI）, which reflects intracortical GABAergic inhibitory systems. In PD SICI is reduced. This result means the motor cortical inhibitory interneuronal dysfunction in PD. The second is triad conditioning TMS, in which three subthreshold conditioning stimuli followed by a suprathreshold test stimulus. With 40Hz conditioning stimuli（25ms intervals, gamma rhythm）, facilitation can be induced in healthy volunteers. In PD, 40Hz facilitation was diminished and 20 to 33 Hz（beta rhythm）inhibition was induced. These may relate with intrinsic rhythms of the motor cortex. The third is quadripulse TMS, which induces long term potential/ de-potentiation like effects in the human cortex. In PD, the motor cortical plasticity was not able to be induced.
Combination of these techniques gives us to tackle pathophysiology of PD.

【Curriculum Vitae】

Education:
1999　Ph.D. The University of Tokyo, Graduate School of Medicine
1990　M.D. Yokohama City University
1996　Certified Neurologist, Japanese Society of Neurology
1995　Certified Physician, Japanese Society of Internal Medicine

Professional Background and Employment:
April.2017-present　Professor of Division of Neurology, Department of Brain and Neurosciences, Faculty of Medicine, Tottori University
April.2014-March.2017　Associate Professor of Department of Neurology, Kitasato University School of Medicine
May. 2007-March.2014　Assistant Professor of the University of Tokyo, Department of Neurology
Dec.2003-April.2007　Project Research Associate of 21st century COE program "Center for Integrated Brain Medical Science" in University of Tokyo Hospital, Department of Neurology
Jan.2001-Dec.2003　Research Fellow of the University of Toronto, Toronto Western Hospital
April.1992-March.1999　Clinical Fellow of the University of Tokyo Hospital
April.1990- March.1992　Junior Resident in Medicine of Toranomon Hospital

Academic Memberships:
Editorial board of Brain stimulation
Japanese Society of Clinical Neurophysiology (Director)
Japanese Society of Neurology (Delegate)
Japanese Movement Disorders (Treasurer)
Japanese Society of Neurological Therapeutics (Delegate)
The Japanese Society of Internal Medicine
The Japan Stroke Society
The Japan Neuroscience Society
The Japan Epilepsy Society
Japan Society for Dementia Research
Movement Disorders Society

East Asian Neurology Forum 02

En

5月24日 (金) 8：15 ～ 9：30　　第13会場(大阪国際会議場8F 会議室801-802)

EANF-02-2 Insights into GABAAergic system alteration in Huntington's disease

○ Yi-ting Hsu

Neurology Department, China Medical University Hospital, Taiwan

Huntington's disease (HD) is an autosomal dominant progressive neurodegenerative disease that is characterized by clinical manifestations of motor, psychiatric and cognitive impairments. There is still no effective therapy. The striatum and cortex are two particularly affected brain regions that exhibit dense reciprocal excitatory glutamate and inhibitory gamma-amino butyric acid (GABA) connections. Imbalance between excitatory and inhibitory signaling is known to greatly affect motor and cognitive processes. Emerging evidence supports the hypothesis that disrupted GABAergic circuits underlie HD pathogenesis. Herein, we review recent progress in research about the multiple defects found in the $GABA_A$ergic inhibitory system and discuss our recent studies regarding the altered $GABA_A$ergic signaling in HD. The strength and polarity of $GABA_A$ receptor-mediated neuronal inhibition is determined by intracellular chloride concentrations, which are mainly controlled by two cation-chloride cotransporters: K-Cl cotransporter (KCC2) and Na-K-2Cl cotransporter (NKCC1). Using different mouse models of HD and postmortem caudate tissues from HD patients, we demonstrated that NKCC1 is up-regulated in the striatum during HD progression in our study. Such elevated levels of striatal NKCC1 led to a progressive increase in the E_{GABA} in the striatal medium spiny neurons (MSNs) of HD mice during disease progression. Notably, the up-regulation of NKCC1 and the positive shift of the E_{GABA} were pathogenic in HD because pharmacological inhibition or genetic ablation of NKCC1 restored the motor deficits of HD mice. The important contribution of neuroinflammation to NKCC1 regulation was characterized. Overall, $GABA_A$ receptors and cation-chloride cotransporters are potential therapeutic targets for HD. Given the limited availability of therapeutic treatments for HD, a better understanding of GABAergic dysfunction in HD pathophysiology provides potential therapeutic targets for HD.

【Curriculum Vitae】

Dr. Yi-Ting Hsu graduated from College of Medicine, China Medical University in 2005, and received her neurological residency training in China Medical University Hospital from 2005~2009. She received her PhD training from Institute of Biomedical Sciences, Academia Sinica, Taiwan from 2012~2018 under the mentorship of Prof. Chon-Haw Tsai and Yijuang Chern. Dr. Hsu serves as an attending physician in Department of Neurology, China Medical University Hospital since 2010. Dr. Hsu's main clinical and academic interests include molecular mechanisms and animal models of Huntington's disease and related movement disorders.

Research Interests: GABAAergic signaling in Huntington's disease, genetics and functional studies of familial Parkinson's disease and related disorders.

Publications (Selected publications):

1. Hsu YT, Chang YG, Liu YC, et al. Enhanced Na (+) -K (+) -2Cl (-) cotransporter 1 underlies motor dysfunction in huntington's disease. Movement disorders 2019 in press.
2. Hsu YT, Chang YG, Chern Y. Insights into GABAAergic system alteration in Huntington's disease. Open biology 2018;8 (12).
3. Hsu YT, Chang YG, Chang CP, et al. Altered behavioral responses to gamma-aminobutyric acid pharmacological agents in a mouse model of Huntington's disease. Movement disorders 2017;32 (11):1600-1609.

EANF-02-3 Explore the Pathophysiology of Essential Tremor

○ Ming-Kai Pan[1,2]

[1] National Taiwan University Hospital, Taiwan, [2] National Taiwan University, Taiwan

Essential tremor (ET) is one of the most common movement disorders in human, and manifests as rhythmic oscillatory movements during action. Still, the pathophysiology of ET remains unclear. Starting with the postmortem brain pathology in ET patients, we observed the synaptic pruning pathology of cerebellar climbing fibers (CF) and identified a candidate molecule, GluRδ2, associated with ET symptoms. The molecular target led us to identify a new mouse model that recapitulates the CF pathology and the cardinal features of ET tremor. Using in-vivo electrophysiology, optogenetic and pharmacological approaches for the tremor circuitry, we identified the real-time mechanism that the CF pruning deficits cause excessive cerebellar oscillations and hence tremor. To further validate the pathophysiology back to ET patients, we developed a new technique named cerebellar electroencephalography (cEEG), which confirms that excessive cerebellar oscillations also exist in ET patients and can be a new physiological signature of ET with immediate clinical application. In summary, these results identify a pathophysiology of ET with matched mouse and human evidence spanning molecular, structural, physiological and behavioral levels.

【Curriculum Vitae】

Dr. Pan is currently a physician principal investigator in the Department of Medical Research, National Taiwan University Hospital (NTUH) and also an assistant profession of Neurology in College of Medicine, NTU. Dr. Pan graduated from the medical school of NTU, received his neurology resident training in NTUH and clinical electrophysiological fellowship in both NTU and NIH (Mentor: Mark Hallett). He also received PhD training of optogenetics and in-vivo electrophysiology in NTU (Mentor: Chung-Chin Kuo). His research focuses on motor control mechanism of basal ganglia and cerebellum, and the pathophysiology of related movement disorders, such as Parkinson's disease and essential tremor. He received several national and international awards, such as Health Tech Innovator Award of Asian Pacific Economy Cooperation (APEC) (2018); LEAP Program Award of International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS) (2018) and Junior Faculty Award of MDS-AOS SYNERGIES (2018). He is currently a committee member of MDS Tremor Research Group, one of the two online authors of BMJ best Practice in Essential tremor section since 2016: http://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1089, and one of the three organizers of International Tremor Congress in New York, USA (2018; 2020).

East Asian Neurology Forum 03

En

5月24日（金）13：45 ～ 15：45　　第13会場(大阪国際会議場8F 会議室801-802)

Hot Topics in Neurology: EANF 2019（2）

Chairs & Moderators：

Liying Cui
Peking Union Medical College Hospital, China

Bin Peng
Peking Union Medical College Hospital, China

Joung-Ho Rha
Inha University Hospital, Korea

Kwangsoo Lee
Catholic Medical Center, USA

Riki Matsumoto
Division of Neurology, Kobe University Graduate School of Medicine, Japan

≪Objective≫
The idea of East Asian Neurology Forum（EANF）was originally discussed among the leaders of Japanese Society of neurology（JSN）and Korean Neurological Association（KNA）in the spring of 2007 taking the opportunity of the 48th annual meeting of JSN in Nagoya. The first Korean-Japanese joint symposium was held in Seoul as a program of 26th Annual meeting of KNA in October, 2007. In 2009, the membership was expanded to Taiwan, China and Hong Kong and the name of the program was named East Asian Neurology Forum（EANF）. This year, EANF cerebrates its 14th symposium. The purpose of EANF is to foster friendship and promote collaboration among East Asian countries/regions. We encourage the participants of the 60th annual meeting of JSN to take part in the commemorative 10th EANF symposium.

EANF-03-1 Amyloid Spells－What do we know now?

○ Jun Ni
Peking Union Medical College Hospital, China

The term "Amyloid Spells" was first described in an old patient with CAA in 2013 by Charidimou A et al. Indeed, the same symptom was mentioned in several non-ICH CAA patients two decades ago termed as transient focal neurological event（TFNE）. Recently, amyloid spells are increasing recognized by clinicians as an important symptom of CAA.

Cerebral amyloid angiopathy is a common age-related small vessel disease characterized by progressive A β deposition in cortical and leptomeningeal small arterial walls. Even the common clinical presentation of CAA is symptomatic lobar ICH, the TFNE is also not uncommon clinically which is frequently mistaken for seizure, migraine and especially TIA. The latter often induce delaying or missing the diagnosis of CAA. These episodes, also termed amyloid spells, typically present with recurrent, stereotyped, spreading numbness lasting a few minutes, including both positive and negative symptoms. The mechanism of TFNE was not clear and focal seizures, cortical spreading depression or local vasospasm due to the focal blood-breakdown products was previously considered. Our cases and some previous reports showed that antiepileptic medication and migraine preventative may end amyloid spells, which might suggest the underlying mechanism.

Amyloid spells remains diagnostic challenge due to its confusing symptoms. However, it's important to timely diagnosis of CAA in patients with these attacks, because of the high risk of symptomatic ICH, especially antiplatelet or anticoagulant drugs will be given once considered as TIA.
CT/MRI with T2*-GRE or SWI sequences is crucial to diagnosis of CAA in old patients with the typical episodes.

【Curriculum Vitae】

Clinical and Research Fields：
・Cerebrovascular diseases
・Clinical and imaging research of SCVD
・Clinical, imaging and pathogenesis research of cerebral amyloid angiopathy
・Cerebrovascular disease with rare etiology

Representative Publications as first author/corresponding author/co-author：
・Stroke. 2014;45:515-519;
・Neurology 2014;83:182-188;
・JAMA Neurol. 73 (2):197-202
・Cerebrovasc Dis 2015;39:278-286
・Journal of Alzheimer's Disease 2015: 43 1325-1330
・International Journal of Stroke 2016,11:332-337
・Neurology 2014;83:794-800;
・Stroke 2018: 49:1135-1140
・Frontiers in Neurology. 2018; 9:840.
・Translational Stroke Research 2017;8:341-346

East Asian Neurology Forum 03

En

5月24日 (金) 13：45 ～ 15：45　　第13会場(大阪国際会議場8F 会議室801-802)

EANF-03-2 New therapeutic procedures for drug-resistant epilepsy

○ Yuping Wang

Xuanwu Hospital, Capital medical University, China

Around 20-30% of patients with epilepsy are not seizure-free after anti-epileptic drugs are applied properly. They are considered as drug-resistant, and are candidates for surgical treatment. Resection surgery may render 50 to 60% drug-resistant patients seizure free. Recently, new therapeutic procedures have been adopted in patients with drug resistant epilepsy.

Laser ablation and thermal coagulation are alternate minimal invasive methods for epilepsy patient with an epileptic focus located in medial temporal lobe. For insular cortical foci, laser ablation might be much more efficient than resection, because it may cause damage to the surrounding tissue.

Brain stimulation is a kind of technique proved to be effective in some epilepsy cases. Deep brain stimulation (DBS) of anterior nucleus of thalamus (ANT) has been approved for the treatment of focal epilepsy. Responsive neurostimulator (RNS) is also an implanted device. The electrodes of the RNS system can be inserted to the epileptogennic zone for detecting the initial discharges of a seizure which can trigger the device delivering pulses to block the evolvement of the seizure. RNS has also been approved in some country for clinical application. Vagus nerve stimulation (VNS) has been adapted as a regular technique for drug resistant epilepsy patients, and the advancement of the technique is the development of the closed loop VNS stimulator.

Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) is an effective technique for modulating cortical excitability, which has been tested in epilepsy patients. Several clinical studies showed rTMS usefulness in reducing the seizure frequencies in focal epilepsy patients. Recently, transcranial direct current stimulation (tDCS) has also been applied for seizure control. Few studies showed encouraging results. These techniques should be further studied in the future with more patients in more centers.

【Curriculum Vitae】

Dr. Wang graduated from Hebei Medical University in China, later got a Ph.D. degree from Tottori University in Japan. He is the chair and professor of the Department of Neurology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, also the director, Comprehensive Epilepsy Center of Beijing. He is a board member of China Neurology Society, vice president of China Association Against Epilepsy, an editor of Sleep Medicine, editor of Journal of Clinical Neurophysiology, an associate editor of Frontiers in Neurology epilepsy section.

EANF-03-3 Precision Medicine in the NeuroICU: Multimodality based approach

○ Sang-Bae Ko

Department of Neurology, Seoul National University Hospital, Korea

Recent advances in neuromonitoring allows neurointensivists to better understand the underlying physiology of critically ill patients. Nowadays, neurological intensive care units (NeuroICU) generate a lot of physiological data using multomodal monitoring devices including intracranial pressure, brain tissue oxygenation, cerebral blood flow, oxidative glycolysis, or electroencephalogram. Finding a hidden meaning among the stacks of data using information technology and computation will allow us an individualized patient care. Target populations are usually critically ill comatose patients without following commands such as severe stroke or traumatic brain injury. Here, we will present a representative example of ICU-goal directed therapy using multimodal neuromonitoring data sets.

【Curriculum Vitae】

Professor of Neurology and Critical Care Medicine, Seoul National University Hospital

Board of Directors, Representing Asia and Oceania, Neurocritical Care Society, USA
Chair, Scientific Committee, Korean Neurocritical Care Society
Member, Training Committee, Korean Society of Critical Care Medicine

East Asian Neurology Forum 03

En

5月24日 (金) 13：45 ～ 15：45　　第13会場(大阪国際会議場8F 会議室801-802)

EANF-03-4 Neuromodulation for the treatment of migraine: a summary of current evidences

○ Mi Ji Lee

Department of Neurology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University, Korea

Migraine is a chronic brain disorder with altered sensitivity to changes in homeostasis and sensory stimuli. In this lecture, neuromodulation therapy for migraine will be reviewed. This will overview the current evidences of occipital nerve stimulation (ONS), transcranial magnetic stimulation (TMS), transcranial direct current stimulation (tDCS), transcutaneous supraorbital nerve stimulation (tSNS), remote electrical stimulation, noninvasive vagus nerve stimulation (nVNS), and caloric vestibular stimulation (CVS) for either acute or preventive treatment of migraine.

【Curriculum Vitae】

Dr. Mi Ji Lee is Clinical Assistant Professor of Neurology at the Sungkyunkwan University in Korea since March 2017. She is working as a headache specialist and researcher for the Neurology department of Samsung Medical Center.
She obtained her MD in 2009 at the Sungkyunkwan University. She completed the Neurology residency in 2013 and 3-year fellowship in the field of stroke and headache in 2016. Since the year of 2017, she became a clinical assistant professor of neurology.
She authored more than 50 papers in peer-reviewed journals. Her main fields of research involve migraine, cluster headache, RCVS, pressure-related headache, and other primary and secondary headaches. As being a researcher involved in both stroke and headache fields, she aims to reveal the connection between migraine and stroke.
Being the only Asian member of Junior Committee of the International Headache Society, she is working on behalf of young researchers in Asian region. She is working on several international collaborative projects on the demographics and pathophysiology of RCVS.

EANF-03-5 Imaging remyelination by q-Space Myelin Map in multiple sclerosis and NMOSD

○ Jin Nakahara

Department of Neurology, Keio University School of Medicine, Japan

MRI has become a vital tool in modern neurology, especially for the diagnosis and the treatment monitoring of inflammatory CNS diseases including multiple sclerosis (MS) and neuromyelitis-optica spectrum disorders (NMOSD). For instance, T2 lesions are considered as "demyelinating lesions" in MS according to the McDonald criteria, whereas the similar T2 lesions are considered to be representing "astrocytopathic lesions" in NMOSD according to the IPND diagnostic criteria. In theory, however, T2 signals are neither specific to demyelination nor edema; rather they are mere non-specific signs of proton fluidity. Although "records" of burden can readily be estimated by cumulative T2 lesions, poor correlation exists between such T2 lesion load and the clinical phenotype (often termed "clinico-radiological paradox" in MS in particular), which may in part be attributable to the inability of T2-weighted images to depict myelin-specific signals or remyelination. In order to improve the diagnostic accuracy and to enable precise treatment monitoring afterwards, we have recently developed a novel MRI modality named the q-space Myelin Map (qMM) imaging. qMM detects signals highly specific to myelin and it can be obtained within ten minutes using conventional MR scanners. We believe that this new modality enables us to more precisely locate true demyelinating lesions for the early diagnosis of MS, to detect signs of remyelination in the course of MS that may influence the long-term prognosis of the patients, and to unveil the pathogenesis of NMOSD lesions. In the presentation, I would like to review the rationale of qMM imaging and present updated findings on the clinical utility of qMM in MS and NMOSD patients.

【Curriculum Vitae】

Jin Nakahara is based in Tokyo, Japan as a Professor and Chair of the Department of Neurology at Keio University School of Medicine. He is also the Head of the Department of Neurology at Keio University Hospital and Deputy-Director of the Keio University Global Research Institute.
Professor Nakahara received his MD from Keio University School of Medicine and his PhD from Keio University Graduate School of Medicine. His research in the field of neurology has been published in leading international journals, such as Developmental Cell, The Journal of Clinical Investigation, The Annals of Neurology and The Journal of Neuroscience. He holds active memberships with many professional societies in Japan and abroad, and he is the current Director of the Japanese Society of Neuroimmunology and the Japan Multiple Sclerosis
Network. He also serves as a committee member of Central Organizing Committee of the Pan-Asian Congress for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (PACTRIMS).

α-Synuclein and beyond: Find out the true culprit causing neurodegeneration in Parkinson's disease!

Chairs：Takahiko Tokuda
Department of Molecular Pathobiology of Brain Diseases, Kyoto Prefectural University of Medicine, Japan
Kazushi Takahashi
Department of Neurology, Saitama Medical University, Japan

≪Objective≫
α-Synuclein is a primary component of Lewy bodies, and mutations / overexpression of it cause Parkinson's disease (PD). Besides, Braak and colleagues identified Lewy pathologies, namely α-synuclein deposition, in various regions of human brains, and demonstrated the temporal sequence of α-synuclein pathologies that emerge in the brains of PD. However, the relationship between α-synuclein deposition and neuronal dysfunction / neuronal death and underlying mechanisms connecting them are still unclear. Is α-synuclein a true culprit of neurodegeneration in PD? If so, what are the precise molecular mechanisms involved with the neurotoxicity of α-synuclein? What other factors contribute to neurodegeneration in PD? Now it is high time that we should know the details molecular mechanisms involved with neurodegeneration in PD. Does α-Synuclein itself cause neurodegeneration or need other factors, namely α -synuclein and beyond?

HT-01-1 Introduction: what is the true culprit of neurodegeneration in PD; alpha-synuclein and beyond?

○ Takahiko Tokuda
Department of Molecular Pathobiology of Brain Diseases, Kyoto Prefectural University of Medicine, Japan

Underlying molecular mechanisms that cause neurodegeneration in Pathogenesis of Parkinson's disease (PD) are still poorly understood in spite of significant advances that have occurred in the research field of PD. Over the past two decades, multiple lines of evidence from pathological and genetic studies have indisputably indicated that α-synuclein (a-syn), a presynaptic protein, plays the central role in the pathogenesis of PD. Braak and colleagues identified a-syn deposition in various regions of human brains, and demonstrated the temporal sequence of a-syn pathologies that emerge in the brains of PD. Although this breakthrough occurred nearly 2 decades ago, researches to date have not been able to elucidate the exact mechanism by which a-syn accumulation causes neurodegeneration and neuronal loss leading to the development of the disease. There are still many issues to be resolved: is a-syn a true culprit of neurodegeneration in PD? If so, what are the precise molecular mechanisms involved with the neurotoxicity of a-syn? What other factors contribute to neurodegeneration in PD? Now it is high time to discuss underlying molecular mechanisms that cause neurodegeneration and neuronal loss in PD; does a-syn itself cause neurodegeneration or need other factors, namely a-syn and beyond? It would be essential for the development of novel disease-modifying therapies for PD to settle those unresolved issues.
In this symposium, four excellent speakers show their own studies, and discuss the precise pathogenetic mechanisms from their respective points of view, and would mention some candidates of the "true culprits" of the pathogenesis of PD.

【Curriculum Vitae】

EDUCATION:
MD, Shinshu University, 1984
PhD, Shinshu University, 1992
RESEARCH AND PROFESSIONAL ACTIVITIES:
1984.6: Dept. of Neurology, Shinshu University
1993-1995: Visiting Scholar, Dept. of Molecular Biology, Tokyo Institute of Psychiatry
1997-1999: Postdoctoral fellow, Dept. of Pathology (Prof. B. Frangione), NY Univ., USA.
2005-2011: Assistant Professor, Dept. of Neurology, Kyoto Prefectural University of Medicine (KPUM)
2011-2013: Associate Professor, Dept. of Molecular Pathobiology of Brain Diseases, KPUM
2014-present: Professor, Dept. of Molecular Pathobiology of Brain Diseases, KPUM
PROFESSIONAL AND SOCIETY MEMBERSHIPS:
Board Member
2009: Representative, The Japanese Society of Neurology
2010: Councilor, The Japan Society for Dementia Research
2012: Director, The Japanese Society of Normal Pressure Hydrocephalus
MAJOR RESEARCH INTERESTS:
1. Protein chemistry and biomarker development in neurodegenerative diseases
2. Biochemical analyses of brain-derived extracellular vesicles

ホットトピックス 01

En

5月22日 (水) 9：50 ～ 11：50　　第6会場(大阪国際会議場10F 会議室1009)

HT-01-2 Molecular and cellular basis of neurotoxicity caused by alpha-synuclein

○ Naoto Sugeno

Department of Neurology, Tohoku University, Japan

The Braak's hypothesis puts forth evidence for the progressive, stereotypic spread of misfolded α-synuclein (αS) in Parkinson's disease (PD). From donor to recipient cells, αS is supposed to be conveyed via exocytosis, exosome, endocytosis, or nanotube tunneling, then further translocated into endo-lysosomal pathway. Since these traffickings are accomplished by membranous vesicles that translocates from one compartment to another, they are collectively called as membrane trafficking. Of note, numbers of familial PD genes such as LRRK2, VPS35 and DNAJC13 are involved in the membrane trafficking, indicating that the defect in cellular transport could be a common feature in the neurodegeneration process in PD. Indeed, abnormal membrane trafficking results in various catastrophic consequences including synaptic dysfunction and overabundance of misfolded αS. Another piece of evidence suggests that αS itself may disturb trafficking machinery *per se*.

Apart from the emerging concepts discussed above, the preconceived pathophysiological processes underlying PD such as mitochondrial dysfunction, aberrant dopaminergic neurotransmission are still worth discussing. As the name implies, synuclein is first identified as a neuronal protein localized to the synapse and nucleus. At the presynaptic terminal, normal, cytosolic αS regulates SNARE complex assembly that promotes synaptic vesicle fusion, whereas large αS oligomers disrupt SNARE complex formation, and eventually reduces dopamine release and synaptic vesicle motility. In terms of nuclear αS, increased expression of αS modifies the epigenetic profiles, thereby enhancing the methylation of specific histone residues (H3K9me2). Interestingly, H3K9me2 modification plays a key role in the gene transcription of SNAP25, a core component of the SNARE complex. Thus, both synaptic and nuclear αS may affect the stability of synaptic functions in a cooperative way.

【Curriculum Vitae】

Academic Education and Formal Practice
March 2001 M.D., Fukushima Medical University School of Medicine
Japanese Medical License Registration
March 2008 Ph.D. (Medical Science), Tohoku University Graduate School of Medicine, Doctoral Dissertation Study: Serine 129 phosphorylation of alpha-synuclein induces unfolded protein response-mediated cell death
April 2011 Assistant Professor, Department of Neurology, Tohoku University
April 2014 Guest scientist, Hertie Institute for Clinical Brain Research, University of Tuebingen, Germany
October 2016-present Assistant Professor, Department of Neurology, Tohoku University

HT-01-3 Hyperbranching axon as a structural template to explain focal and multifocal Lewy body disorders

○ Toshiki Uchihara[1,2]

[1] Neurology with Neuromorphomics Laboratory, Nitobe Memorial Nakano General Hospital, Japan, [2] Department of Neurology and Neurological Science, Tokyo Medical and Dental University, Japan

αS lesions in the lower brainstem with their upward spread were coupled with the self-propagating property of αS molecule to constitute the prion-Braak hypothesis. Although this attractive hypothesis requires unidirectional stereotyped spread without interruption, aS lesions in human brain are frequently discontinuous with multiple gaps between lesions. Neuronal groups affected with Lewy pathology (substantia nigra, locus ceruleus, raphe, autonomic, dorsal motor nucleus of X and nucleus basalis of Meynert) are uniformly characterized by hyperbranching axons, extremely developed in human brain after evolutionary enlargement of telencephalon. This may facilitate distal-dominant degeneration and retrograde progression of LB-related degeneration along axons as a fundamental structural order to template LB disorders. This "structural template" hypothesis may explain why: (i) selective groups are prone to develop Lewy pathology; (ii) their clinical manifestations (especially non-motor components) are vague and generalized without somatotopic accentuation; (iii) distal axons and terminals are preferentially affected to develop clinical manifestations much earlier than LB formation and neuronal death. If each Lewy-prone system develops LBs independently, their isolated presentation as "focal LB disease" or their whatever combinations as "multifocal LB disease" may explain clinicopathological diversities of LB disorders better than the prion-Braak hypothesis. As claimed by some experimental studies, it may be possible that Lewy pathology spread across synaptic gaps. However, careful comparison with human brain may be necessary to bridge the gaps between the hypotheses, experiments and LB disorders in human brain. This viewpoint, trying to be closer to the clinicopathological realities of LB disorders, will improve our strategies for diagnosis, treatment and patient care.

【Curriculum Vitae】

1976-82 Tokyo Medical and Dental University (MD)
1982-88 Clinical training in Internal Medicine and Neurology @ Okinawa Chubu Hospital, Musashino Red Cross Hospital & Asahi General Hospital
1988-90 Junior Researcher in Neuropathology @ Tokyo Instittute of Psychiatry
1990-97 Staff Neurologist, Tokyo Medical and Dental University Hospital
Bursier du gouvernement francais @ Hôpital de la Salpêterière, Neuropathologie (1994-96)
1997-2011 PI of Neuropathology@Tokyo Metropolitan Institute fo Neuroscience
2011-18 Cheif, Structural Neuropathology@Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science
2018- Chief, Neurology with Neuromorphomics Lab@Nitobe-Memorial Nakano General Hosp
2018- Research Professor, Neurology and Neurological Science, Tokyo Medical and Dental Univ
Certificates: Neurology, General Internal Medicine, Dementia
Board Member: Acta Neuropathologica (2005- present), Acta Neuropathol Comm (2013-16)
Neuropathology (2010-)

HT-01-4 Molecular mechanisms of selective neuronal vulnerability in PD and α-synuclein

○ James D. Surmeier

Feinberg School of Medicine Northwestern University, USA

The brain pathology seen in Parkinson's disease (PD) patients has a distinctive spatiotemporal pattern that is correlated with disease stage. There are two defining features of this pathology: 1) intraneuronal, proteinaceous inclusions containing alpha-synuclein (aSYN) or Lewy pathology (LP) and 2) neurodegeneration. Although the spatial patterns of LP and neurodegeneration are overlapping, their relationship with disease stage diverges ¬ suggesting that the mechanisms underlying them are not the same. There are two commonly held hypotheses about these mechanisms. One that PD pathology reflects the spread of misfolded, oligomeric or fibrillar forms of aSYN through synaptically coupled brain networks. This hypothesis is supported by the fact that exogenous, fibrillar fragments of aSYN can trigger a distributed Lewy-like pathology in the brain of models. However, recent studies of the brain connectome demonstrate that the distribution of LP in PD patients is not consistent with a simple trans-synaptic propagation of aSYN pathology. The second hypothesis is that PD pathology is cell autonomous, reflecting a distinctive set of anatomical and physiological traits in at-risk neurons. Indeed, at-risk neurons play a very unusual role in brain function, serving to modulate large scale sensory or motor networks. This function requires that they have long, highly branched axons with thousands of transmitter release site (to 'broadcast' modulatory signals) and autonomous pacemaking. This combination of traits creates basal bioenergetic stress that manifests itself in mitochondria. Sustained mitochondrial oxidant stress is known not only to promote aggregation of aSYN but to compromise autophagic clearance of misfolded, propagated aSYN. Thus, while these two hypotheses are widely viewed as mutually exclusive, PD pathogenesis could involve both processes.

【Curriculum Vitae】

Dr. D. James Surmeier is the Nathan Smith Davis Professor and Chair of the Department of Physiology at the Feinberg School of Medicine at Northwestern University. Dr. Surmeier received his Ph.D. in Physiology and Biophysics from the University of Washington. He trained with leaders in the field of neurophysiology, including Dr. Arnold Towe, Dr. William Willis, and Dr. Stephen Kitai. He assumed his current position as Chair of the Department of Physiology at Northwestern University in 2001. Using an array of cutting-edge approaches, Dr. Surmeier's research program focuses on physiological determinants of Parkinson's and Huntington's diseases.

His work has uncovered basic mechanisms underlying neural activity in the basal ganglia and how it is perturbed in these disease states. His work has identified the molecular determinants of network dysfunction in both diseases, paving the way for novel pharmacological and genetic therapies. His pursuit of the mechanisms underlying selective neuronal vulnerability in Parkinson's disease has led to the identification of activity-dependent calcium entry through Cav1 Ca2+ channels as a primary trigger for mitochondrial oxidant stress in at-risk neurons, providing a potential explanation for the selective vulnerability of substantia nigra dopaminergic neurons -neurons whose loss underlies the cardinal motor symptoms of Parkinson's disease.

HT-01-5 Distinct aggregation patterns of alpha-synuclein in PD and MSA: Is it all about strains?

○ Wassilios Meissner[1,2,3]

[1] Université de Bordeaux, Institut des Maladies Neurodégénératives, France, [2] Service de Neurologie, CHU Bordeaux, France, [3] Dept. Medicine, University of Otago, and New Zealand Brain Research Institute, New Zealand

Parkinson's disease (PD) and multiple system atrophy (MSA) belong to the synucleinopathies, a group of neurodegenerative disorders that are characterized by the abnormal accumulation of aggregated alpha-synuclein. While these aggregates are mainly found as Lewy bodies in neurons in PD, alpha-synuclein predominantly accumulates in oligodendrocytes in MSA, forming glial cytoplasmic inclusions (GCI). The origin of alpha-synuclein in GCI remains under debate, while the results of recent studies are challenging the former view that oligodendrocytes do not express alpha-synuclein in MSA patients. These findings point to the possibility that alpha-synuclein aggregates in MSA are of oligodendroglial origin. Beyond cell-type specific differences, the neurodegenerative process shows distinct regional vulnerabilities and both disorders have a different prognosis.

Several studies have reported the propagation of synucleinopathy and dopamine cell loss following inoculation with preformed alpha-synuclein fibrils or PD patient-derived alpha-synuclein in preclinical models. Although inoculation with brain homogenates of MSA patients induced motor impairment and widespread synucleinopathy in transgenic M83+/- mice (which are hemizygous for the A53T alpha-synuclein mutation causing familial PD), these homogenates did not cause any dysfunction in wild-type mice. This suggests fundamental differences between alpha-synuclein species in PD and MSA patients.

Similar to the prion field, some authors have further hypothesized that different alpha-synuclein strains may explain cell-type and regional differences between PD and MSA. Although some evidence suggests that alpha-synuclein species in GCI and Lewy bodies may be conformationally and biologically distinct, further research is needed to better understand these observations.

【Curriculum Vitae】

Prof. Meissner is director of the Parkinson's disease (PD) Expert Centre Bordeaux and co-chair of the French Reference Centre for multiple system atrophy (MSA). He received his medical degree in 1997 from Humboldt University Berlin (Germany) and his Board Certification in Neurology in 2005 after completing his residency at the Charité University Hospital in Berlin and the University Hospital Bordeaux. In 2005, he was awarded a PhD in Neuroscience at the University Bordeaux. He was appointed Professor of Neurology at the University Bordeaux in 2012. Prof. Meissner is the current chair of the International Education Committee of the International Parkinson and Movement Disorders Society (MDS). His research interests focus on biological and clinical markers of disease progression in PD and MSA, as well as the development of new preclinical models and treatments for these disorders in a translational approach. Within his current research activities, Prof. Meissner chairs the working group of the MDS-sponsored MSA Study Group dedicated to the development of fluid biomarkers, has recently completed a phase 1 study in MSA with two innovative vaccines directed against alpha-synuclein (http://sympath-project.eu) and coordinates the European ARTEMIS consortium that evaluates the efficacy of strategies targeting alpha-synuclein in preclinical models of MSA (http://www.erare.eu/financed-projects/artemis).

ホットトピックス 02

En

5月22日 (水) 9：50 ～ 11：50　　第7会場(大阪国際会議場10F 会議室1008)

Stroke and Microbiota

Chairs：Toshiki Mizuno
Department of Neurology, Kyoto Prefectural University of Medicine, Japan
Toru Yamashita
Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama University, Japan

≪Objective≫
Microbiota and its contribution to stroke has become a hot topic in the neuroscience field. In this sesseion, we would like to discuss the emerging role of commensal micorobiota of both oral and interstinal in the course of stroke.

HT-02-1 Intestinal immune cells in stroke immunity

○ Josef Anrather
Weill Cornell Medicine, USA

Inflammation and immune cells are major components in the pathophysiology of ischemic stroke and contribute to acute and delayed tissue injury. However, our incomplete understanding of the factors regulating the immune responses triggered by cerebral ischemia remains a significant obstacle to the development of effective therapeutic interventions based on modulating post-ischemic inflammation. Besides activation of brain resident immune cells, ischemic stroke is characterized by the recruitment of peripheral innate and adaptive immune cells that participate in the inflammatory response and contribute to the damage. Intestinal commensal bacteria have emerged as a potent regulator of the immune system. Remarkably, gut microbiota influence the development and proliferation of immune cells including $\gamma\delta$T cells and regulatory T cells (Treg), which have been implicated in ischemic brain injury. Recent efforts have elucidated some of the mechanisms underlying the modulation of the inflammatory response to ischemic brain injury by commensal bacteria. These studies have identified a network of dendritic cells (DC), Treg and $\gamma\delta$T cells in the small intestine that is regulated by commensal microbiota. Changes in the network lead to altered immune cell recruitment after cerebral ischemia and affect stroke outcome. Using *in vivo* cell tracking it has been shown that distinct immune cell populations traffic from the gut to the brain after stroke, where they localize in the brain and leptomeninges. In conclusion, commensal microbiota have emerged as an important modulator of central nervous system pathologies. Given that the intestinal microbiome is highly modifiable by diet, drugs, and probiotics, identifying components of the microbiota-gut-brain axis might result in new approaches to treat neurodegenerative and neuroinflammatory diseases.

【Curriculum Vitae】

I am a preclinical-scientist who has been involved in studying cerebrovascular regulation and ischemic brain injury for the past 15 years. I spent my post-doctoral training in the laboratories of Fritz. H. Bach at the Beth Israel Deaconess Medical Center where I investigated the immunological bases of heart transplant rejection. This training as an immunologist allowed me to acquire insight into the molecular and biochemical processes associated with pro-inflammatory signaling in blood vessel and organs. After moving to Weill Cornell Medical College in 1999, I focused my research on the role of neuroinflammation in the mechanisms of cerebral ischemia. Stimulated by interactions with other scientists within the Division, I became interested in the effects of iNOS, COX2, CD36, and Toll-like receptors in ischemic brain damage. In addition, I have a longstanding interest in genomic and epigenomic regulation of the inflammatory and ischemic response, a topic directly related to the current proposal. My laboratory is currently investigating the roles of the peripheral immune system including the intestinal immune compartment in modulating stroke outcome.

HT-02-2 Gut microbiome and atherosclerosis

○ Tomoya Yamashita, Ken-ichi Hirata

Kobe University Graduate School of Medicine, Division of Cardiovascular Medicine, Japan

Basic and clinical evidence has reveled the critical roles of microbiome in human health and diseases. Gut microbiome interact with the host through many pathways including immune response and metabolism. For example, high plasma concentration of trimethylamine *N*-oxide, one of gut microbiome-associated metabolites, was shown to be associated with the incidence of cardiovascular events and the prognosis of heart failure. We investigated the relationship between the susceptibility to coronary artery diseases (CAD) and the gut flora type by analyzing 16SrRNA genes extracting from the human feces. We had proved that the order Lactobacillales was increased and the phylum Bacteroidetes was decreased in CAD patients compared to controls. From this clinical study, we identified *Bacteroides vulgatus and Bacteroides dorei* that were significantly reduced in CAD patients. Further we demonstrated oral administration of these 2 *Bacteroides*species could reduce the atherosclerotic lesion formation in apolipoprotein E-knockout mice via inhibiting inflammatory responses including plasma cytokine and lipopolysaccharide (LPS) concentration. Fecal LPS was also significantly reduced probably due to altering gut bacterial contents in *Bacteroides*-treated mice compared with non-treated controls, and now we are exploring the detailed molecular mechanisms of reducing LPS *in vivo*. We would like to review the role of gut microbiome in the pathogenesis of CAD and present the progress of our translational research that implies the possibility of novel therapy targeting microbiome and their metabolites for preventing atherosclerotic cardiovascular diseases.

【Curriculum Vitae】

Associate Professor of Medicine, Kobe University Hospital Cardiovascular Division

1993	Kobe University School of Medicine
2000	Kobe University Graduate School of Medicine
2003~2006	University of California, San Diego (UCSD) Postdoctoral fellow
2006~2014	Assistant Professor of Medicine, Kobe University
2014~	Associate Professor of Medicine, Kobe University

HT-02-3 Gut microbiota and stroke

○ Kazuo Yamashiro, Nobutaka Hattori

Department of Neurology, Juntendo University School of Medicine, Japan

Recently, gut microbiota and its metabolite were proposed to play a key role in the development and pathophysiology of stroke. We analyzed the composition of the fecal gut microbiota and the concentrations of fecal organic acids in 41 ischemic stroke patients and 40 control subjects via 16S and 23S rRNA-targeted quantitative reverse transcription (qRT)-PCR and high-performance liquid chromatography analyses, respectively. Multivariable linear regression analysis was subsequently performed to evaluate the relationships between ischemic stroke and bacterial counts and organic acid concentrations. Correlations between bioclinical markers and bacterial counts and organic acids concentrations were also evaluated. Our study demonstrated that ischemic stroke was independently associated with increased bacterial counts of *Atopobium*cluster and *Lactobacillus ruminis*, and decreased numbers of *Lactobacillus sakei*subgroup, independent of age, hypertension, and type 2 diabetes. Changes in the prevalence of *Lactobacillus ruminis* were positively correlated with serum interleukin-6 levels. In addition, ischemic stroke was associated with decreased and increased concentrations of acetic acid and valeric acid, respectively. Meanwhile, changes in acetic acid concentrations were negatively correlated with the levels of glycated hemoglobin and low-density lipoprotein cholesterol, whereas changes in valeric acid concentrations were positively correlated with the level of high sensitivity C-reactive protein and with white blood cell counts. Our findings suggest that gut dysbiosis in patients with ischemic stroke is associated with host metabolism and inflammation. Further studies are needed, however, to determine whether these alterations might serve as a predictive indicator of ischemic stroke.

【Curriculum Vitae】

Kazuo Yamashiro, MD, PhD, is Associate Professor of Department of Neurology at Juntendo University School of Medicine. He received his MD from Hirosaki University, Aomori Japan, in 1999. Dr. Yamashiro completed his internal medicine and neurology residency at Juntendo University School of Medicine in Tokyo. He received his PhD in medicine from the same institute in 2007. He then joined Professor Amrita Ahluwalia's laboratory at Vascular Pharmacology, William Harvey Research Institute in London from 2007 to 2009.

Dr. Yamashiro's clinical and research interests focus on cerebrovascular disease. He is a member of the Japanese Society of Internal Medicine, Japanese Society of Neurology, the Japan Stroke Society, the Japanese Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism and the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism.

HT-02-4 Intestinal microbiota in CADASIL patient

○ Toshiki Mizuno

Dept. of Neurology, Kyoto Prefectural Univ. of Medicine, Japan

Background and Purpose Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL) is a major hereditary small vessel disease caused by mutations in *NOTCH3*. The variation of progression and severity among the patients suggests that CADASIL phenotype is modified by some genetic and environmental factors. Recent studies show the potential roles of gut microbiota in human diseases. We hypothesized that gut microbiota may modify the disease phenotype.

Approach and results We performed gut microbial metal6S analysis for fecal samples from 15 CADASIL patients and 16 normal controls. Microbial α- and β-diversities and the taxonomy were compared between CADASIL patients and normal controls and between CADASIL patients with ischemic stroke history and those without it. No significant difference in α-diversity and in β-diversity was observed in both case-control and subgroup comparisons. In the taxonomic microbial analysis, there was a significant increase in abundance of 6 genera and significant decrease in 2 genera in CADASIL patients compared with normal controls. There was a significant decrease in abundance of 2 genera in the CADASIL patients with stroke compared with those without it.

Conclusions This is the first approach focusing gut microbiota in CADASIL. Our findings suggest contribution of gut microbiota as a modifying factor to onset and progress of CADASIL.

【Curriculum Vitae】

Education:

Advanced Degree 1987-1991 Ph.D. Kyoto Prefectural University of Medicene (KPUM)

Undergraduate Degree 1977-1983 M.D. KPUM

Professional Training and Employment:

2013-present	Professor, Department of Neurology, KPUM
2000-2013	Associate Professor, Department of Neurology, KPUM
1998-2000	Visiting researcher, University of Newcastle upon Tyne
1996-1998	Assistant Professor, Department of Neurology, KPUM
1994-1996	Instructor, Department of Neurology, KPUM
1983-1985	Resident in Internal Medicine, KPUM

HT-02-5 Collagen-binding Streptococcus mutans tied to intracerebral hemorrhage

○ Masafumi Ihara

Department of Neurology, National Cerebral and Cardiovascular Center, Japan

Genome-wide association and candidate gene studies have identified *COL4A1* and *COL4A2* as risk genesfor intracerebral hemorrhage (ICH), suggesting that the disrupted collagen architecture could be a contributory factor in disease onset. Environmental factors that disrupt the vascular collagen architecture may therefore bring about gene-environmental interactions. Certain oral strains of *Streptococcus mutans* expressing Cnm, a collagen-binding protein, have been found to be responsible for ICH in a preclinical study. In support of this finding, a population-based study showed a close association between Cnm-positive *Streptococcus mutans* with cerebral microbleeds, a precursor of ICH, and a hospital-based study between such bacteria with cerebral microbleeds and ICH. Taken together, these findings suggest that Cnm-positive *Streptococcus mutans* serve as an important environmental factor in ICH.

【Curriculum Vitae】

Dr. Ihara is a Director of Neurology, National Cerebral and Cardiovascular Center (NCVC), Osaka, Japan. He graduated from Kyoto University School of Medicine in 1995. He received clinical training at Kyoto University Hospital in 1995 and Nishi-Kobe Medical Center in 1995-1999. In 1999 he entered Kyoto University Graduate School of Medicine and completed a PhD in Neuroscience in 2003. He received his neuropathological training under supervision of Prof. Kalaria in Newcastle University, UK during 2006-2008. He led a neurovascular research group as an assistant professor of Department of Neurology in Kyoto University (2008-2012) and as a deputy director of Department of Regenerative Medicine Research in Institute of Biomedical Research and Innovation (IBRI), Kobe (2012-2013). Since he moved to the current Institute in 2013, his research interests have focused on the pathological changes in brain blood vessels and how the alterations impact on brain health during old age.

HT-02-6 Associations between serum titer to periodontal pathogens and cerebral small vessel diseases

一般演題から採用

○ Yuji Shiga[1], Naohisa Hosomi[1], Tomohisa Nezu[1], Hiromi Nishi[2], Shiro Aoki[1], Masahiro Nakamori[3], Kenichi Ishikawa[1,3], Hiroki Ueno[1], Hirofumi Maruyama[1]

[1] Department of clinical Neuroscience ant Therapeutics, Hiroshima University Graduate School of Biomedical and Health Sciences, Japan, [2] Department of General Dentistry, Hiroshima University Hospital, Japan, [3] Department of Neurology, Suiseikai Kajikawa Hospital, Japan

Objective

Oral health conditions, including periodontal disease has been considered as a risk factor for cerebral or cardiovascular disease. In addition, cerebral small vessel disease (SVDs) such as white matter lesions (WMLs) or cerebral microbleeds (CMBs) are also associated with the incidence of stroke. The purpose of this study is to examine the associations of oral health conditions (serum titer of periodontal pathogens) with the severity of SVDs (WMLs or CMBs) in acute stroke patients.

Methods

From January 2013 to April 2016, the acute stroke patients were registered in our hospitals. Serum samples were collected from the patients within 3 days of stroke onset and evaluated antibody titer to 16 periodontal pathogens using the ELISA method. The cut-off points for reactivity (the positive decision point) to each antigen was defined from more than mean ELISA unit (EU) + 1 SD (after logarithmic transformation) obtained from all the date of stroke patients. The severity of WMLs with FLAIR images was assessed by Fazekas classification (ranging from 0 to 3); grade 0, 1 and 2 were defined as mild and grade 3 as severe. CMBs were evaluated on T2*-weighted MRI.

Results

In total, 627 patients were evaluated. In 16 serum antibody titers of periodental pathogens, *Campyolobacter rectus* (*C. rectus*) was only associated with the presence of CMBs. The patients with CMBs had higher prevalence of *C. rectus* positivity compared to those without (14.6% vs. 8.7%, P = 0.025). In addition, *C. rectus* positivity remained as one of the factors that associated with the presence of CMBs with multivariate logistic analysis (Odds ratio [OR] 2.04, 95% confidence interval [CI] 1.19-3.48, P = 0.009). On the other hand, there were no significant differences between the severity of WMLs and serum antibody titers of periodontal pathogens.

Conclusion

High serum titer of *C. rectus* was associated with the presence of CMBs in acute stroke patients after adjusting for baseline confounding factors.

【Curriculum Vitae】

Education:
2011 M.D., Yamaguchi University, Medical School
Professional Training and Employment:
2017- Graduate Student in Graduate School of Biomedical and Health Sciences, Hiroshima University, Department of Clinical Neuroscience and Therapeutics
2014-2016 Senior Resident in Neurology, Brain Attack Center Ota Memorial Hospital
2013 Senior Resident in Internal Medicine, Yamaguchi Prefectural Grand Medical Center
2012 Junior Resident in Internal Medicine, Yamaguchi Prefectural Grand Medical Center
2011 Junior Resident in Internal Medicine, Yamaguchi University Hospital

HT-02-7 Influence of periodontitis on stroke

○ Naohisa Hosomi

Department of Clinical Neuroscience and Therapeutics, Hiroshima University Graduate School of Biomedical & Health Sciences, Japan

Stroke is a major cause of serious disability and death throughout the world. Furthermore, stroke is the most common reason for patients being bedridden. Periodontitis increases the risks of atherosclerotic cardiovascular disease and ischemic stroke. Increasing evidence indicates that recent acute infection and various chronic infectious diseases are important risk factors for stroke that contribute to our understanding of stroke epidemiology. In a combined analysis of two prospective studies, periodontitis was found to increase the risk of stroke nearly threefold. In prospective case-control studies, patients with infections that were caused by major periodontal pathogens have been predictably identified as being at risk for future stroke. We have reported the associations of the serumantibodytiters against periodontal pathogen with cardioembolic stroke and atherothrombotic stroke. In addition, the serum antibodytiters against periodontal pathogen were high in the patients with atrial fibrillation and carotid atherosclerosis. Recently, we have evaluated an influence of the serum antibodytiters against periodontal pathogens on 3-month stroke outcome. We found that the serum antibody titer for *F. nucleatum* independently predicts unfavorable stroke outcome (mRS 2 or more; odds ratio 3.12, 95% CI 1.55 to 6.29, P=0.001). Among ischemic stroke patients, their outcome gets worse with the number of positiveserum antibodytiters against periodontal pathogens. In patients with cerebral hemorrhage, higher serum IgG titers of *A. actinomycetemcomitans* wasan independentfactor for prediction of hemorrhage growth. Higher serum IgG titers of *F.nucleatum* was for poor outcome, which suggested the systemic negative impact on stroke patients apart from hemorrhage growth with this pathogen.Therefore, periodontitis may influence on stroke outcome.

【Curriculum Vitae】

Associate Professor
Department of Clinical Neuroscience and Therapeutics, Hiroshima University Graduate School of Biomedical & Health Sciences, Hiroshima (2009-present).
Graduate from Kagawa Medical School (1992) and graduate school of Kagawa Medical School (1996).
Resident in Internal Medicine, Takamatsu National Hospital (1996-1998).
Research Associate in Department of Molecular and Experimental Medicine, The Scripps Research Institute, San Diego (1998-2000).
Assistant Professor in Department of Cardiorenal and Cerebrovascular Medicine, Kagawa University School of Medicine (2004-2009).
Scientific Interests
Dyslipidemia management for stroke prevention (J-STARS)
Influence of periodontitis and dysphagia on stroke outcome
Blood biomarker for diagnosing stroke
Role of renin-angiotensin system in acute ischemic stroke and dementia
Characterization of carotid artery atherosclerosis as therapeutic target
Blood pressure management in ischemic stroke

Newly Emerging Concepts on PSP and CBD

Chairs：Hidefumi Ito
Department of Neurology, Wakayama Medical University, Japan
Takeshi Ikeuchi
Niigata University, Brain Research Institute, Japan

≪Objective≫
Progressive supranuclear palsy (PSP) and corticobasal degeneration (CBD) are neuropathologically characterized by accumulation of phosphorylated 4-repeat tau in brain. Clinical diagnosis of PSP and CBD is challenging because correlation between clinical phenotypes and underlying neuropathological findings is often inconsistent. Recently, new criteria for PSP diagnosis have been proposed by the Movement Disorder Society-endorsed Study Group. In addition, genetic analysis and molecular imaging study now provide useful information to make accurate diagnosis of PSP and CBD. With disease-modifying therapies being developed, accurate diagnosis of patients in early-stage disease is becoming more urgent. In this symposium, we will discuss how we can make diagnosis of PSP and CBD efficiently on the basis of recent progress of clinical, genetic, neuropathological and neuroimaging analyses.

HT-03-1 Overview of clinical aspects of tauopathies including PSP and CBD

○ Zbgniew Wszolek
Mayo Clinic Florida, USA

Objective: To provide the current review of clinical aspects of tauopathies with emphasis on progressive supranuclear palsy (PSP), and corticobasal syndrome (CBD). Methods: Review of literature and personal experience. Results: Taupathies are growing number of clinical and pathological entities. They can be divided to 3 repeat tau and 4 repeat tau disorders. Currently, they include following conditions: Pick disease, PSP, CBS, argyrophilic grain disease (AGD), globular glial tauopathies (GGT), aging-related tau astrogliopathy (ARTAG), chronic traumatic encephalopathy (CTE), primary age-related tauopathy (PART), parkinsonism-dementia complex of Guam, atypical parkinsonism of Guadeloupe, diffuse neurofilament tangles with calcification (DNTC), frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17 (FTDP-17). Many of these conditions, for example AGD, GGT, ARTAG, and PART are only recognized on autopsy. Clinical diagnosis of tauopathies is challenging. In pathologically confirmed cases, about 20% of PSP cases and about 50% of CBD cases are misdiagnosed. The most frequent misdiagnoses for PSP are Parkinson disease, atypical parkinsonism, and multiple system atrophy; and for CBD, Alzheimer disease. Clinical diagnostic criteria are established for both PSP nad CBD, and mostly utilized for research studies. Genetic studies contributed significantly to understanding of these large group of clinical and pathological disorders. Multiple therapeutic approaches such as for example stabilizing microtubules, decreasing hyperphosphorylated tau, inhibiting protein kinases, inhibiting aggregation of tau fibrils, enhancing intracellular tau degradation, and others are considered. Conclusions: Much progressed has been achieved in understanding the nature of tauopathies. The currently ongoing clinical trials are encouraging and offer hope for patients suffering from these conditions.

【Curriculum Vitae】

Dr. Wszolek is a Consultant at Mayo Clinic and a Professor of Neurology in the Mayo Clinic College of Medicine. He graduated from the Silesian Medical University in Katowice, Poland. His postgraduate training included neurology, clinical neurophysiology, movement disorders, and positron emission tomography residencies and fellowships in Poland, the United States, and Canada. His scientific interests are in the field of clinical genetics of neurodegenerative conditions. He has been instrumental in the discovery of several genes in which the mutations produce the clinical signs of parkinsonism, dementia, dystonia, ataxia, and others. He has published extensively in peer-reviewed journals (500+ publications posted on PubMed.gov). He is a Fellow Member of the American Academy of Neurology and the American Neurological Association. He is a Honorary Member of the Polish and Japanese Societies of Neurology, and a Distinguished Fellow of the Collegium of Eminent Scientists of Polish Origin and Ancestry of the Kosciuszko Foundation. He was a founding officer and former Treasurer and Councilor of the International Association of Parkinsonism and Related Disorders. He is a former Co-Editor-in-Chief of Parkinsonism and Related Disorders and Associate Editor of European Journal of Neurology. He currently serves as Co-Editor-in-Chief of Polish Journal of Neurology and Neurosurgery.

HT-03-2 Early pathological changes of CBD

○ Helen Ling

Queen Square Brain Bank, Institute of Neurology, University College London, UK

Early and accurate diagnosis of neurodegenerative diseases and the development of effective treatment to halt the disease process early in its tracks are the main challenges of translational research in neurodegenerative conditions. The characterization of early pathological changes is an essential step to reach these goals. Staging models of spatio-temporal pathological progression have been established for common neurodegenerative disorders such as Alzheimer's and Parkinson's disease. Where the pathological changes begin and how they spread over time are not as well characterized in rare conditions such as corticobasal degeneration (CBD).

Our group performed a large-scale study to investigate the pathological progression of CBD. Among a 120 pathologically-confirmed cohort, we identified 3 clinically asymptomatic cases with the pathological hallmarks of CBD including tau-immunoreactive astrocytic plaques. We hypothesised that the findings in these presymptomatic cases probably represent the earliest pathological changes of CBD. Quantitative analysis comparing between presymptomatic and end-stage CBD cases was performed. The most intriguing finding is the predominant astroglial tau pathology observed in the presymptomatic CBD cases with an anterior-posterior gradient of progression in the frontal lobe as the disease progresses. We propose that CBD may represent an astrogliopathy in early disease and 'secondary' neuronal tauopathy gradually develops in more advanced disease stages. The pathophysiological relationships between astrocytes and neurons and their roles in neurodegeneration remain elusive. Recent attention on the possibility that astrogliopathy in ageing as an early mechanism of neurodegenerative tauopathies has been underpinned through the concept of ageing-related tau astrogliopathy (ARTAG). Findings of glial contribution to neuroinflammation also highlight the potential mechanistic role of astrocytes in neurodegeneration of tauopathies.

【Curriculum Vitae】

Helen is a neurologist with a special interest in movement disorders. Her main research interest is clinico-pathological correlations in tauopathies including corticobasal degeneraiton, progressive supranuclear palsy and chronic traumatic encephalopathy. She is well-published in these topics with multiple first-authored publications in high impact journals such as Brain and Acta Neuropathologica. Helen is currently funded by CBD Solutions to study the pathological progression of CBD at Queen Square Brain Bank. Helen was awarded the prestigious Junior Award for Excellence in Clinical Research by the International Movement Disorders Society and the Charles Symonds Prize by the Association of British Neurologists.

Published articles:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=helen+ling

HT-03-3 Identification of a gene associated with PSP

○ Ichiro Yabe

Department of Neurology Faculty of Medicine and Graduate School of Medicine Hokkaido University, Japan

Backgrounds: Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy (PSP) may be difficult. PSP is usually sporadic, but familial clusters of PSP-like phenotypes have been described and genes mutations that cause PSP-like phenotypes have been reported.
Objective: This study was designed to identify gene mutations that cause PSP-like disorder using familial and sporadic cases.
Methods: We performed a retrospective pathological and genetic study of a family with PSP-like phenotypes and a genetic study of probands in four pedigrees with PSP-like syndrome and 41 sporadic PSP-like syndrome cases.
Results: A missense mutation of the bassoon (*BSN*) gene in a family with PSP-like syndrome was identified. Clinical features in individuals carrying this mutation were similar to not only those of PSP, but also those of multiple system atrophy and Alzheimer's disease. Neuropathological findings showed a novel three+four repeat tauopathy with pallido-luysio-nigral degeneration and hippocampal sclerosis. In addition, three missense *BSN* mutations, which are rare in healthy subject databases, were found in four of our sporadic cases. Results of western blot analysis of tau with overexpression of wild-type or mutated BSN showed that wild-type BSN may reduce tau accumulation, while mutated BSN does not. In addition, the results of an on-going large cohort study will be introduced.
Conclusions: Our results suggest that the clinical and pathological features of PSP-like syndrome may be due to *BSN* mutations. The neurodegenerative disorder identified here is a novel tauopathy, differing from known dementia and parkinsonism syndromes, including PSP.

【Curriculum Vitae】

DEGREES
M.D., Hokkaido University, Sapporo, Japan 1991
Ph.D., Hokkaido University, Sapporo, Japan 2002
CERTIFICATION
The Board of Clinical Neurology (The Japanese society of Neurology), 1995
The Board of Clinical Genetics (The Japan society of Human Genetics), 1997
The Board of Internal Medicine (The Japanese Society of Internal Medicine), 2015
POSITIONS and EMPLOYMENT

2003-2005	Assistant professor, Department of Neurology, Hokkaido University
2005-2006	Lecturer, Department of Neurology, Hokkaido University
2006-present	Associate Professor, Department of Neurology, Hokkaido University
2011-present	Clinical Professor, Department of Neurology, Hokkaido University Hospital
2012-present	Head, Division of Clinical Genetics, Hokkaido University Hospital
2017 (Jan~Mar)	Houston Methodist Research Institute (Houston, TX USA)・Visiting Scientist/Professor

ホットトピックス 03

En

5月22日 (水) 13：20 ～ 15：20　　第6会場(大阪国際会議場10F 会議室1009)

HT-03-4 JALPAC: Longitudinal cohort study for PSP and CBD in Japan

○ Takeshi Ikeuchi[1], JALPAC Consortium[2]

[1] Brain Research Institute, Niigata University, Japan,
[2] JALPAC Consortium

Progressive supranuclear palsy (PSP) and corticobasal degeneration (CBD) are intractable neurodegenerative disorder. Their underlying etiologies are unknown, and no cure has been developed. The estimated numbers of patients with PSP and CBD are 9,551 and 4,143, respectively in Japan. The clinical diagnosis of PSP and CBD is challenging because of marked clinical heterogeneity. In addition, no diagnostic biomarkers of PSP or CBD are available in clinical practice.

We have established a multicenter prospective cohort study, Japanese Longitudinal Biomarker Study in PSP and CBD (JAPLAC). Forty-four clinical sites across Japan have participated JALPAC. The JALPAC project consists of two aspects. First, we have developed patient registry system by which detailed clinical and imaging information have been systematically collected. We are making efforts to obtain autopsy from registered patients to JALPAC to assess the clinical diagnosis. Second, we are establishing bioresource by collecting biological samples including plasma, serum cerebrospinal fluid (CSF), genomic DNA and lymphoblastoid cell lines from the registered patients. By using these samples, we aim to develop biomarker/surrogate makers for PSP and CBD.

We have recruited 271 patients in JALPAC registry. The most frequent subtype is PSP-RS (Richardson syndrome, 33%), followed by CBD (22%), PSP-P (parkinsonism, 8%), PSP PAGF (pure akinesia with gait freezing, 8%), and PSP-C (cerebellar, 4%). Annual change in PSP rating scale in patients with PSP-RS in JALPAC was similar to those reported in PSP-RS in Caucasian. We found diagnostic biomarker for PSP by quantifying Alzheimer's disease (AD)-related biomarkers in CSF. In my presentation, I will present updated results obtained from JALPAC project to provide evidence for clinical practice as well as trials.

【Curriculum Vitae】

Dr. Ikeuchi was graduated from Niigata University School of Medicine in 1991. He started residency program at Department of Neurology, Niigata University in 1993. He obtained Ph.D degree in human genetic of neurological diseases in 2000 from Niigata University. After graduation, he worked on dementia research as a postdoctoral fellow at the University of Chicago. He returned to Niigata University and became assistant professor of Department of Neurology in 2004. He became associate professor in 2011, and professor in 2013 at Brain Research Institute, Niigata University. He is a board-certified Neurologist, dementia practitioner, and medical geneticist. His major interests are clinical and translational research of neurodegenerative disorders through genetic and biomarker studies.

HT-03-5 Molecular imaging for PSP and CBD

○ Kazunari Ishii

Kindai University Faculty of Medicine,
Department of Radiology, Japan

Molecular imaging can provide detailed pathophysiology of progressive **supranuclear palsy** (PSP) and corticobasal degeneration (CBD). Representative molecular imaging for PSP and CBD includes brain perfusion SPECT imaging, FDG-PET imaging, dopamine transporter binding (DAT) imaging and tau-PET imaging.

Here I would like to review and demonstrate the characteristics of FDG-PET, DAT SPECT and tau-PET imaging for PSP and CBD.

FDG-PET provides regional brain glucose metabolic images. In patients with PSP, glucose metabolism is decreased in the lateral and medial frontal lobes, caudate nucleus, and midbrain as compared with age-matched healthy controls. This may be due to the fact that the frontal lobe, as a central constituent of the fronto-subcortical network, is closely connected with subcortical structures. Behavioral derangement and cognitive deficits which are characteristic of PSP and which epitomize subcortical dementia, such as disinhibited and stereotyped behaviors, apathy, mental slowness, and attentional and executive dysfunctions, are likely due to frontal hypofunction, and FDG-PET demonstrates well these pathophysiological situations. In CBD brain, regional metabolic asymmetric decrease is characteristic. Also in unilateral pre- and post-central gyri, striatum and thalamus metabolism is decreased. FDG-PET studies clearly indicate that metabolic deficits in the primary sensorimotor cortices and superior parietal lobules are the most striking features of CBD.

DAT scan is useful to differentiate PSP and CBD from essential tremor and other normal DAT uptake diseases but, it may be difficult to distinguish between PSP and CBD DAT uptake, or distinguish PSP and CBD from Parkinson disease.

Tau PET can demonstrate regional tau deposition which correlates well with pathological changes. Unfortunately the first generation tau PET radiopharmaceuticals have so-called "off-target" issues, therefore the second generation tau PET tracers are developing.

【Curriculum Vitae】

1980-1986 Kobe University School of Medicine
1986 Resident: Dep. of Radiology, Kobe University Hospital
1987 Junior Physician, Hyogo Prefectural Kobe Children's Hospital
1988 Senior Physician, Hyogo Prefectural Nishinomimya Hospital
1989 Senior Physician, National Himeji Hospital
1992 Senior Physician, Kobe University Hospital
1992 Chief Investigator, Hyogo Prefectural Government
Guest Researcher, Research Institute for Brain and Blood Vessels Akita
1993 Chief, PET Unit, Div. of Neuroimaging Research, Hyogo Institute for Aging Brain and Cognitive Disorders (HIABCD)
1999 Guest Researcher, Dep. of Nuclear Medicine, Technical University of Munich, Germany
2000 Director, Div. of Neuroimaging Research, HIABCD
2002 Director, Dep. of Radiology, Hyogo Brain and Heart Center,
2009 Associate Professor, Dep. of Radiology, Kindai University Faculty of Medicine
2012 Professor, Dep. of Radiology, Kindai University Faculty of Medicine
Director, Neurocognitive Disorders Center, Kindai University Hospital

Dual nature of REM sleep behavior disorder : parasomnia vs harbinger of synucleinopathies

Chairs：Naoko Tachibana
Center for Sleep-related Disorders, Kansai Electric Power Hospital, Japan
Masayuki Miyamoto
Department of Neurology Dokkyo Medical University Hospital, Dokkyo Medical University School of Nursing, Japan

≪Objective≫
REM sleep behavior disorder（RBD）now attracts much interest from the neurology community, mostly because RBD was incorporated with the revised clinical diagnostic criteria of dementia with Lewy bodies（DLB）as one of the core clinical features in 2017. It has been also well established that RBD often precedes other symptoms and signs of synucleinopathies. Under this circumstance, neurologists should understand what RBD is and to make an early diagnosis of RBD. However, historically RBD was classified as one of the parasomnias with a long history of sleep research, and patients with isolated/idiopathic RBD seek medical help for violent or potentially harmful behaviors during sleep. In this symposium, the speakers from different subspecialties are going to focus this dual nature of RBD. We expect the audience to obtain in-depth knowledge about RBD.

後援：日本臨床睡眠医学会

HT-04-1 Natural history of idiopathic REM behavior disorder: parasomnia vs. harbinger of synucleinopathies

○ Carlos Schenck
Minnesota Regional Sleep Disorders Center, Departments of Psychiatry, Hennepin County Medical Center, and University of Minnesota Medical School, USA

RBD is a parasomnia with dream-enacting behaviors emerging with loss of the skeletal muscle paralysis of REM sleep, viz. "REM-atonia"（Schenck et al. *Sleep* 1986）. Dream-enactment is often aggressive and violent, commonly resulting in injuries. Video-polysomnography（vPSG）is required for the diagnosis, with the objective diagnostic finding being loss of REM-atonia documented by EMG. RBD mainly affects middle-aged and older men, which most likely reflects a referral bias due to more aggressive and injurious RBD in men. This is supported by the first epidemiologic study of vPSG-confirmed RBD in the general population that found an equal gender ratio（Habia-Rubio et al. *Sleep* 2017）. Longitudinal studies of patients ≥50 years old with idiopathic RBD（iRBD）have shown that >80% will develop a synucleinopathy（mainly Parkinson's disease and Dementia with Lewy bodies）. A recent meta-analysis of longitudinal studies has identified the following risk of neurodegeneration in iRBD: 33.5% at 5 years; 82.4% at 10.5 years; and 96.6% at 14 years（Galbiati et al. *Sleep Med Rev* 2019）. Thus, iRBD in middle-aged/older adults is now considered to define the onset of an alpha-synucleinopathy（with objective damage to the REM-atonia generating nuclei in the brainstem: sublateral dorsal [subceruleus] nucleus in the pons & the ventromedial inhibitory nucleus in the medulla）, and not just represent a prodrome of a synucleinopathy, as was originally believed（Mahowald & Schenck *Neurology* 2018）. Post-mortem studies have been published on two iRBD patients followed longitudinally without any identified neurological disorder, and both found Lewy body disease（Uchiyama et al. *Neurology* 1995; Boeve et al. *Sleep Med* 2007）. The natural history of iRBD in patients <50 years old is currently unknown, although one retrospective report of patients with combined RBD-synucleinopathy found that presumed RBD had begun up to 50 years before the onset of synucleinopathy（Claassen et al. *Neurology* 2010）.

【Curriculum Vitae】

Dr. Schenck was born in New York in 1951, received his B.A. degree from the Johns Hopkins University in 1972, and his M.D. degree from the State University of New York at Buffalo in 1976. He completed a Psychiatry Residency at the University of Minnesota in 1980, where he is currently a Professor. Since 1982 he has also been a staff physician at the Minnesota Regional Sleep Disorders Center in Minneapolis. In 1986 Dr. Schenck et al. published the first report on REM sleep behavior disorder (RBD). In 1996 Dr. Schenck et al. reported that RBD commonly heralds future parkinsonism. Dr. Schenck was the Founding President of the International RBD Study Group. Dr. Schenck has received the following awards: (1) American Academy of Sleep Medicine "William C. Dement Academic Achievement Award" in 2007 for discovering RBD. (2) Sleep Research Society "Outstanding Scientific Achievement Award" in 2010 for discovering RBD and its strong link with parkinsonism. (3) American Academy of Neurology "Sleep Science Award" in 2017 for discovering RBD and its strong link with parkinsonism. The first textbook on RBD: Schenck CH, Högl B, Videnovic A. (Eds.): Rapid-Eye-Movement Sleep Behavior Disorder. Cham, Switzerland: Springer Nature Switzerland AG, 2018; ISBN 978-3-319-90151-0.
https://www.springer.com/gp/book/9783319901510

ホットトピックス 04

En

5月22日 (水) 13：20 ～ 15：20　　第7会場(大阪国際会議場10F 会議室1008)

HT-04-2 The relationship between REM sleep behavior disorder and hallucinations in patients with DLB

○ Manabu Ikeda[1], Hideki Kanemoto[1], Kenji Yoshiyama[1], Mamoru Hashimoto[2], Hiroaki Kazui[3]

[1] Department of Psychiatry, Osaka University Graduate school of Medicine, Japan, [2] Department of Neuropsychiatry, Faculty of Life Sciences, Kumamoto University, [3] Department of Neuropsychiatry, Kochi Medical School, Kochi University

Rapid eye movement (REM) sleep behavior disorder (RBD) is a parasomnia characterized by a loss of normal skeletal muscle atonia during REM sleep with prominent motor activity accompanying dreaming. This condition is considered to be frequently associated with an underlying α-synucleinopathy such as DLB, Parkinson's disease, or multiple system atrophy and only rarely with other neurodegenerative disorders. Newly revised criteria for the clinical diagnosis of DLB have included RBD in core features (McKeith *et al.*, 2017). RBD also occurs earlier than other symptoms such as fluctuating cognition, parkinsonism and visual hallucinations. Visual hallucinations are most frequent neuropsychiatric symptom in DLB. Visual hallucinations strongly predict Lewy body pathology, especially when they occure early in the disease course. However, the relationship between REM sleep disorder and hallucinations is obscure. In this talk, I would like to investigate the relationship between REM sleep disorder and hallucinations in patients with DLB.

【Curriculum Vitae】

Dr. Ikeda, became the Chairman and Professor, Department of Neuropsychiatry, Kumamoto University in 2007 and is the Chairman & Professor, Department of Psychiatry, Osaka University Graduate School of Medicine since 2016. He graduated from Department of Anthropology, Faculty of Science, University of Tokyo in 1984, and Osaka University Medical School in 1988, and has been engaged with neuropsychology, neuropathology, and old age psychiatry research in Osaka University, Psychiatric Research Institute of Tokyo, Hyogo Institute for Aging Brain and Cognitive Disorders, University of Cambridge, Ehime University School of Medicine, and Kumamoto University. He has published over 150 original papers in English in psychogeriatrics, neuropsychology, and clinical psychiatry. Recent research interest covers epidemiology, symptomatology, neuroradiology, pharmacotherapy and non-pharmacological intervention of dementia, late life depression, and developmental disorders in elderly people.

HT-04-3 REM sleep behavior disorder in patients with Parkinson's disease

○ Takashi Nomura

Nomura Neuro Sleep Clinic, Japan

REM sleep behavior disorder (RBD) has been reported to occur in synucleinopathies, such as Parkinson's disease (PD). Many studies reported that patients with RBD frequently converted synucleinopathies. About two third patients with PD had REM sleep without atonia on polysomngrapic findings. Also, one third patients with PD were diagnosed as RBD.

Patients with idiopathic RBD had similar symptoms and signs such as olfactory dysfunction, orthostatic hypotension, and reduced uptake of MIBG scitigrams with those with PD. Similarly, PD patients with RBD had more sever symptoms and signs including olfactory dysfunction, orthostatic hypotension, and reduced uptake of MIBG scitigrams than those without RBD. This finding supported that RBD was one of deteriorated symptoms in PD. Furthermore, more PD patients with RBD developed dementia on follow up periods. These findings corresponded with PD patients with probable RBD detected by RBD screening questionnaires.

In the pathological studies of PD, the patients with RBD corresponded to the stage 2 of Braak theory that preceded motor symptoms of PD at the stage 3 of Braak theory. However, PD patients with RBD divided into the group preceded RBD and that occurred RBD. Comparing with two groups, the latter group had more patients with dementia than the former group. RBD might be not only one of risk factors of PD but also one of deteriorated factors of developing dementia in PD.

【Curriculum Vitae】

I received my M.D. degree from Shimane Medical University in 1996.
I received my PhD from the Department of Neurology, Institute of Neurological Sciences, Tottori University Faculty of Medicine in 2001.
I passed the examination for the Japanese Board of Neurology in 2001.
I was recognized as a certified physician of Sleep Medicine in 2005.
I was recognized as a certified clinical neurophysiologist in 2008.
I studied at Innsbruck Medical University as a visiting doctor from February to June of 2009.
After I came back Japan, I served as an assistant professor at the Department of Neurology, Tottori University.
I work at the private clinic “Nomura Neuro Sleep Clinic” since April of 2018.

HT-04-4 Aggressive behavior and dream contents in RBD: why and how?

○ Ki-Young Jung

Seoul National University College of Medicine, Korea

Rapid eye movement (REM) sleep behavior disorder (RBD) is a parasomnia which is characterized by abnormal sleep behaviors that is usually accompanied by unpleasant dream content. REM sleep without muscle atonia during REM sleep is an electrophysiologic hallmark of RBD in polysomnographic recording. RBD is strongly associated with neurodegenerative disease, especially synucleinopathies such as Parkinson disease, dementia with Lewy bodies, and multiple system atrophy. A history of RBD may begin several years to decades before onset of any clear daytime symptoms of motor, cognitive, or autonomic impairments, suggesting that RBD is the presenting manifestation of a neurodegenerative process. Animal and neuropathological studies suggested that abnormal, often violent, behavior during REM sleep may be related to degeneration of pontine tegmental regions which control REM sleep atonia. However, it is much less known that why idiopathic RBD (iRBD) patients have dream of unpleasant, often aggressive contents. One interesting clinical features is that iRBD patients show less or same level of aggressiveness than age-matched control subjects. Furthermore, recent study revealed apathy is more common in iRBD patients compared to normal control and Parkinson disease. In this talk, the possible mechanisms by which violent behavior with aggressive dream content during REM sleep in patients with RBD will be explored.

【Curriculum Vitae】

Dr. Jung received his M.D. degree from the Chungnam National University in 1991. He completed a Neurology Residency at the Chungnam National University Hospital in 1997 and received PhD degree in 2001 in the same university.
Dr. Jung's clinical field of specialty are epilepsy and sleep disorders, and his research interest is a human neurophysiology analyzing EEG and PSG biosignals to recognize pathophysiology of epilepsy and sleep disorders.
Dr. Jung published numerous papers on pathophysiology and cognitive dysfunction using EEG and ERPs analysis especially on restless legs syndrome and REM sleep behavior disorder (RBD). Recently Dr. Jung has launched and been running nationwide RBD registry in Korea in order to conduct long-term observation study in large clinical sample.
Dr. Jung has been an Editor-in-Chief of Journal of Sleep Medicine, an official journal of Korea Sleep Research Society, since 2009.
Dr. Jung is currently a member of EEG Quality Control Committee, and a member of Polysomnography Quality Control Committee in Korea.
Dr. Jung is actively involving various research and society activity in International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) and International RBD Study Group (IRBDSG).

HT-04-5 Preparation and future direction of clinical trials for idiopathic REM sleep behavior disorder

○ Masayuki Miyamoto[1,2,3], Tomoyuki Miyamoto[4]

[1] Department of Clinical Medicine for Nursing, Dokkyo Medical University School of Nursing, Japan, [2] Department of Neurology, Dokkyo Medical University Hospital, Japan, [3] Center of Sleep Medicine, Dokkyo Medical University Hospital, Japan, [4] Department of Neurology, Dokkyo Medical University Saitama Medical Center, Japan

Long-term prospective studies demonstrated that most elderly idiopathic REM sleep behavior disorder (RBD) patients eventually developed an alpha-synuclein neurodegenerative disorder such as Parkinson's disease, dementia with Lewy bodies or multiple system atrophy, whereby the rate of emergence depended on the length of the follow-up period. Idiopathic RBD may therefore be one of the earliest signs of and/or a long-term predictor of alpha-synuclein neurodegenerative disorders, and these patients are considered ideal candidates for neuroprotective studies. The International Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder Study Group provided a consensus statement on devising controlled active treatment studies of RBD and devising studies of neuroprotection against Parkinson's disease and related neurodegeneration in RBD patients. However, further evidence regarding the clinical course of idiopathic RBD is needed to determine a defined time point at which neuroprotective therapies might be offered to prevent or delay worsening motor, cognitive, and autonomic sequelae of alpha-synucleinopathy. In 2017, Kunz and Bes reported increases in dopamine transporter density over successive years in an elderly RBD patient treated with melatonin. However, to date no compound with convincing evidence of disease-modifying or neuroprotective efficacy against Parkinson's disease has been identified, and the field of RBD lacks well-designed, large-scale, randomized, blinded clinical trials. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-arm clinical trial of nelotanserin is currently ongoing in subjects with dementia with Lewy bodies or Parkinson's disease with dementia who have RBD (NCT02708186; clinicaltrials.gov), which should provide valuable insights relevant to trial planning and execution within the RBD population. In this talk, we will discuss the preparation and future direction of clinical trials for idiopathic RBD.

【Curriculum Vitae】

Education:
1988　M.D.　Dokkyo Medical University School of Medicine, Japan
1988 - 1990　Residency in Dokkyo Medical University Hospital, Japan
1994　Ph.D.　Dokkyo Medical University Graduate School of Medicine, Japan
Employment:
1994 - present　Department of Neurology, Dokkyo Medical University Hospital, Japan
1996 - 2006　Assistant Professor of Neurology, Dokkyo Medical University Hospital, Japan
2006 - 2014　Associate Professor of Neurology, Dokkyo Medical University Hospital, Japan
2009 -present　Center of Sleep Medicine, Dokkyo Medical University Hospital, Japan
2014 -present　Professor of Dokkyo Medical University School of Nursing, Japan
2015 -present　Professor of Dokkyo Medical University Graduate School of Nursing, Japan
Memberships：
Japanese Society of Neurology
The Japanese Society of Internal Medicine
The Japanese Society of Sleep Research
American Academy of Sleep Medicine
World Sleep Society

More than just taking out the garbage: Expanding landscape of autophagy and lysosome function in neurological diseases

Chairs：Seiji Hitoshi
Department of Integrative Physiology, Japan
Takafumi Hasegawa
Division of Neurology, Department of Neuroscience & Sensory Organs, Tohoku University Graduate School of Medicine, Japan

≪Objective≫
Autophagy sequesters cytoplasmic material and organelles to lysosomes for degradation. The magnitude of autophagy depends on starvation, oxidative stress, or other noxious conditions, which thereby exerts quality control function that contributes to neurodegeneration and aging. The lysosome was once thought of as a waste bag, a dead-end destination where cellular debris was sent for disposal. However, recent studies have challenged this simple view and found that Lysosomes are not just a sack of digestive enzymes, but rather a signaling/sorting hub related to all of the materials used in the cell. In this symposium, we will invite four speakers with known expertise to share the recently discovered properties of the autophagy-lysosome system in neurological conditions and offer helpful hints on how to develop therapeutic strategies to combat these devastating diseases.

HT-05-1 Tunneling nanotubes allow the spreading of alpha-synuclein fibrils through lysosomal trafficking

○ Chiara Zurzolo
Unité Trafic Membranaire et Pathogenèse, Institut Pasteur, France

Protein aggregate accumulation is linked with fatal neuronal dysfunction and toxicity through various mechanisms. We have previously shown that that different misfolded protein aggregates involved in neurodegenerative diseases (eg; Prion, Alzheimer, Parkinson and Huntington) propagate between cells in a prion-like manner using physical connections called tunneling nanotubes. Thus we propose that TNTs contribute to the progression of the pathology of neurodegenerative diseases by spreading in the brain misfolded protein assemblies.
Tunneling nanotubes (TNTs) are F-actin containing channels between remote cells, which have recently been recognized as a novel mechanism for long-range intercellular communication *in vitro* and *in vivo*. Unlike other cellular protrusions (e.g. filopodia and cytonemes), TNTs directly connect cells, creating temporary cytoplasmic continuity between distant cells of different types. In particular, we have shown that propagation of alpha-synuclein fibrils between neuronal cells though TNTs occurs inside lysosomes. In my presentation I will discuss novel unpublished data on the lysosomal trafficking in TNTs and their possible involvement in the intercellular propagation of misfolded alpha-synuclein. I will also present structural data revealing that TNTs are novel organelles very different from filopodia.

【Curriculum Vitae】
Chiara Zurzolo is the chair of the Department of Cell Biology & Infection at Institut Pasteur, in Paris. She is a cell biologist studying the mechanism of protein trafficking and their role in diseases like cancer and neurodegeneration. Her recent research focuses on tunneling nanotubes (TNTs), a novel mechanism of communication between cells. She demonstrated that prions (and other amyloid proteins involved in neurodegenerative disease) use TNTs to spread between cells, thus providing an explanation for the progression of incurable diseases in the brain. She is authors of more the 100 papers as first or senior authors and reviews.
Zurzolo is an MD and PhD. She received her doctorate from the University of Naples Federico II and then spent four years as a postdoctoral fellow at Cornell University Medical College, in New York. She then went back to Naples University Federico II School of Medicine and Surgery, where she established her own research group as an assistant and then associate professor. In 2003, she moved to Paris to the Pasteur Institute as director of research. In 2015, she was made a professor at Institut Pasteur and elected a member of EMBO.

HT-05-2 Lysosomal dysfunction in Parkinson´s disease and what postmortem brains tell us

○ Glenda M. Halliday

Brain and Mind Centre and Faculty of Medicine and Health Central Clinical School, University of Sydney, Australia

Lysosomes are the primary catabolic compartment for intracellular protein degradation through autophagy. The presence of abnormal intracellular α-synuclein-positive aggregates in Parkinson's disease (PD) indicates that the degradative capacity of lysosomes is impaired, in some because of heterozygous mutations in *GBA1* that encodes lysosomal glucocerebrosidase (GCase). Identifying early lysosomal dysfunction predisposing to the accumulation of α-synuclein is important for therapeutic targeting.

The levels of GCase and related lysosomal and autophagic proteins were assessed by Western blotting in autopsied brain samples with and without a PD-related increase in α-synuclein. Related lipids were analyzed by mass spectrometry. Multivariate statistical analyses were performed to identify differences between disease groups and regions, with non-parametric correlations used to identify relationships between variables.

Changes in lysosomal proteins were identified early in PD prior to α-synuclein aggregation and neuronal loss. Of importance, only one of the lysosomal-associated membrane proteins (LAMPs) was reduced early in PD, LAMP2, and only the LAMP2a isoform responsible for chaperone-mediated autophagy (CMA). No change in mRNA was found, and reduced LAMP2a directly correlated with decreased levels of the CMA chaperone hsc70 and the accumulation of cytosolic CMA substrate proteins, including α-synuclein. GCase levels and activity were also selectively reduced and correlated with the CMA changes and decreased ceramide. Unlike cases with mutations in *GBA1*, *GBA1* mRNA was not reduced in PD and the GCase chaperone LIMP2 was not affected. GCase deficits in PD related to increased α-synuclein and the substantial alterations in CMA proteins and lipids.

Our data suggest that the early selective neuronal changes underlying PD are due to the redistribution of cellular membrane proteins leading to a chronic reduction in lysosome function in brain regions vulnerable to PD pathology.

【Curriculum Vitae】

Professor Halliday is a NHMRC full-time research fellow and University Professor of Neuroscience at the Brain and Mind Centre, University of Sydney, and recognised as an international leader in neurodegenerative diseases. She leads a research program of over 100 researchers tackling non-Alzheimer's neurodegenerative diseases that stems from her work on Parkinson's disease, and frontotemporal and motor neurodegenerative syndromes. She has made several seminal discoveries relevant to understanding Lewy body diseases, including describing their progression, their regional concentration of pathology associated with core clinical features, and contributing to diagnostic criteria for prodromal and clinical Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies. This research has directly influenced clinical practice by providing the evidence base for understanding the pathologies underlying neurodegenerative diseases, clarifying the trajectory of these diseases over time and exploring any potential variability. She was the first director of the Sydney Brain Bank which continues to collect biospecimens from longitudinally-followed populations with different neurodegenerative diseases, tissue which has revealed details of cellular changes occurring in different circumstances (at macro, micro and biochemical levels), allowed disease gene discovery, and informed disease modeling for therapeutic development and delivery.

HT-05-3 Muscle diseases with autophagic abnormalities

○ Ichizo Nishino

Department of Neuromuscular Research, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry, Japan

Autophagy is an important mechanism to understand the etiology of a certain group of muscle diseases. In muscel disease, abnormalily in autophagic process is manifested as autophagic vacuoles on electron microscopy which contain various cytoplasmic debris. Probably the most common form of autophagic vacuoles are those seen in rimmed vacuoles. Rimmed vacuoles are so named as empty space is surrounded by a number of red-colored granules on modified Gomori trichrome stain. On electron microcopy, rimmed vacuoles are actually cluster of autophagic vacuoles. Now we know that these autophagic vacuoles are a result of aggrephagy which is mediated by p62. For thsi reason, In the diagnosis of inclusion body myositis, which shows rimmed vacuoles in addition to endomysial invation of ctyotoxic T-cells, p62 aggregates are often more sensitve marker than rimmed vacuoles. Another type of autophagic abnormality seen in muscle disease is "autophagic vacuoles with unique sarcolemmal features (AVSF)" which are typically see in Danon disease and X-linked myopathy with excessive autophagy.. AVSFs have an autophagic feature but are surrounded by sarcolemma-like membranes. On immuohistochemistry, the vacuolar membranes of AVSFs express virtually all sarcolemmal proteins including dystrophin. in addition to AChE but not AChR, suggesting that these vacuolar membranes resemble the sarcolemma at the neuromuscular junctions. In my talk, I will discuss the currently known myopathies associated with autophagic abnormailties, including rimmed vacuolar myopathy, Danon disease and X-linked myopathy with excessive autophagy.

【Curriculum Vitae】

Dr. Ichizo Nishino, is Director of Department of Neuromuscular Research, National Institute of Neuroscience (NIN), NCNP. He is also serving as a Visiting Professor in 4 universities, including those in Taiwan and Thailand.

Dr. Nishino obtained his M.D. in 1989 from Kyoto University. After 5 years of neurology training, he started muscle disease research. He was appointed to Section Chief in NIN, NCNP in 2000, and to the current position in 2001. By now, he has published >480 PubMed-listed papers in the field.

His laboratory functions as a referral center for muscle disease, providing diagnostic service for muscle pathology and genetic analysis, collecting more >70% of muscle biopsies performed in Japan (1093 cases in 2018). Not surprisingly, his muscle repository is one of the largest collections in the world

Dr. Nishino is a corresponding Fellow of AAN and ANA; Vice President of Asian and Oeceanian Myology Center; and an Executive Board Member for a number of academic societies.

HT-05-4 Endo-lysosomal trafficking defect as a unifying concept of neurodegenerative diseases

○ Takafumi Hasegawa

Division of Neurology, Department of Neuroscience & Sensory Organs, Tohoku University Graduate School of Medicine, Japan

Endo-lysosomal membrane trafficking is a type of cellular logistics by which proteins and other macromolecules are able to reach their appropriate destinations without crossing a membrane,thereby plays crucial roles in not only in maintaining cellular homeostasis but also in fulfilling specific demands during development, differentiation, signal perception and transduction. Intriguingly, defects in membrane trafficking are hallmarks in a variety of neurodegenerative diseases. Such defects result in the accumulation of misfolded proteins due to aberrant endosomal sorting, lysosomal degradation, or autophagy. The genetic as well environmental causes of a specific disease may directly or indirectly affect these membrane traffic machinery. Likewise, changes in intracellular sorting and degradation profoundly influence on the cellular trafficking of misfolded proteins, thereby facilitating the cell-to-cell spreading of proteinaceous aggregates. Here, I will review our current knowledge about the functional roles of membrane trafficking in neurodegenerating process. In particular, I will provide several examples of how alterations of membrane trafficking contribute to the pathogenesis of neurodegenerative disorders including Parkinson's disease and ALS. Defining the precise mode of intercellular trafficking of toxic protein aggregates will shed light on the pathogenic mechanisms involved, and will open up new possibilities for novel therapeutic interventions of devastating neurodegenerative diseases.

[Selected publications]
1. Kobayashi J, Hasegawa T, et al, FASEB J, in press.
2. Hasegawa T, Yoshida S, et al, Front Neurosci 2018
3. Yoshida S, Hasegawa T, et al., Hum Mol Genet 2018
4. Hasegawa T, Sugeno N, et al, Tohoku J Exp Med 2017
5. Oshima R, Hasegawa T, et al., Sci Rep 2016
6. Miura E, Hasegawa T, et al., Neurobiol Dis 2014
7. Sugeno N, Hasegawa T, et al., J Biol Chem 2014
8. Konno M, Hasegawa T, et al. Mol Neurodegener 2012
9. Hasegawa T, Konno M, et al., PLoS One 2011

【Curriculum Vitae】

Dr. Hasegawa received his M.D. in 1995 and Ph.D. in 2000 from Tohoku University, Sendai Japan. In 2006, he received Alexander von Humboldt fellowship and joined Dr. Philipp J. Kahle's Lab as a post doc in Hertie-Institute, Tübingen, Germany. In 2008, he went back to Japan and currently he serves as the PI of Parkinson study group in Department of Neurology, Tohoku University School of Medicine. His primary research interest is to elucidate how membrane trafficking machinery contribute to the initiation and progression of neurodegenerative disorders such as Parkinson's disease. In addition, Dr. Hasegawa's group are devoted to establish novel surrogate markers including amyloid PET imaging in synucleinopathy and tauopathy.

ホットトピックス 06　En

5月23日 (木) 15：35 ～ 17：35　第6会場(大阪国際会議場10F 会議室1009)

Neuroimaging diagnosis based on databases and AI in the near future

Chairs：Takashi Hanakawa
Department of Advanced Neuroimaging, National Center of Neurology and Psychiatry, Japan
Wataru Sako
Assistant Professor, Japan

≪Objective≫
Artificial intelligence (AI) is an emerging technology having potentials for real-world applications to many fields including medicine. The application of AI to imaging data from neurological disorders may open a new era for the diagnosis of neuro-psychiatric disorders. However, to make AI effective, we need to have an access to a high-quality imaging database. In this symposium, we will discuss the current states of large clinical database, current application of AI technology to neuroimaging data, and cutting-edge imaging analysis to increase the chance of retrieving useful information from imaging data. Through this symposium, audience will be able to imagine AI-assisted imaging diagnosis of neurological disorders in the near future.

HT-06-1 Neuroimaging database and machine learning-based analysis for neurological disorders

○ Takashi Hanakawa
Integrative Brain Imaging Center, National Center of Neurology and Psychiatry, Japan

It is becoming realistic to imagine a near future in which artificial intelligence (AI) routinely helps medical doctors with diagnosis and decision making. When AI is properly trained with adequate and large data samples, it is extremely powerful in dealing with multi-dimensional information and making prediction for new data. To exploit the power of AI, we have been using resting-state functional magnetic resonance imaging (rsfMRI). RsfMRI is an fMRI technique to measure functional connectivity (FC) of the resting-state networks (RNS) without imposing any tasks. RsfMRI has many properties suitable for clinical application (Takamura and Hanakawa, 2017). Using least-absolute shrinkage and selection operator (LASSO) trained with functional connectivity information derived from rsfMRI, we developed a machine-learning based technique to predict motor recovery after stroke and clinical symptoms in Parkinson's disease and related disorders (e.g. Ogata et al., 2017). We are also developing a pipeline classifying neuro-psychiatric disorders and healthy people. We realize that the most crucial to these activities is to develop a database composed of adequate and large samples, followed by sophisticated pre-processing. Especially, it is impelling to develop such database for early detection of dementia, the increase of which has started to threaten sustainability of our society. We have recently launched a cohort study recruiting dementia including Alzheimer's disease, Dementia with Levy body, Parkinson's disease and their prodromal states. We hope to develop an early detection technology of dementia by combining the database and AI.

Takamura and Hanakawa: J Neural Transm 2017
Ogata et al. Front Hum Neurosci 2017

【Curriculum Vitae】
Dr. Takashi Hanakawa is currently the director of the Department of Advanced Neuroimaging, Integrative Brain Imaging Center, National Center of Neurology and Psychiatry (NCNP). He graduated from the Kyoto University Faculty of Medicine in 1991. After neurology training, he obtained a Ph.D. from the Kyoto University Graduate School of Medicine in 1999 under the supervision of Professor Hiroshi Shibasaki. Since then he conducted many basic and clinical neuroimaging studies at National Institute of Health (under the supervision of Dr Mark Hallett), Kyoto University Human Brain Research Center, and National Institute of Neuroscience, NCNP. He has received a Japan Neuroscience Society Young Investigator Award in 2008. He is a member of J-PPMI and a PI in the Parkinson's and Alzheimer's disease Neuroimaging Initiative (PADNI) in Japan.

ホットトピックス 06

En

5月23日 (木) 15：35 ～ 17：35　　第6会場(大阪国際会議場10F 会議室1009)

HT-06-2 Towards Primates and Human Brain Connectome using Neuroimaging

○ Takuya Hayashi

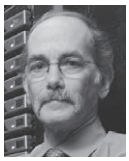
RIKEN Center for Biosystems Dynamics Research, Japan

Neurons fire together, wire together, and die together. Human brain benefits from such symbiosis of neurons, achieving higher function such as memory and cognition, but also suffers from neurodegeneration. Recent studies of the human brain using high quality and quantity, non-invasive and multi-modal MRI from the human connectome project (HCP) have enabled in-depth characterization of brain organization including a new cortical parcellation (Glasser, 2016), functional connectome (Smith, 2015, Vidaurre, 2017), cortical microarchitecture (Fukutomi, 2018). Studies of non-human primates may provide invaluable information relevant to understanding how the human brain evolved its unique structure, function and connectivity. We have been developing the MRI techniques such as high-quality RF coils, sequences, preprocessing pipelines for NHP connectome to capture multimodal properties of structure, function connectome embedded in cross-species standardized coordinates, 'grayordinates'. We started an AMED-funded research project to collect a large set of brain data in primates including marmoset, macaque and human and to understand uniqueness and dynamics of human brain.

【Curriculum Vitae】

Dr. Hayashi graduated from faculty of Medicine of Kyoto University in 1986 and received PhD at Kyoto University Graduate School of Medicine in 2002 in the field of Neuroscinece and Neurology. He worked at National Cardiovascular Center in Osaka as a section chief of Research Institute and moved to RIKEN, Kobe in 2009 and now leading the Brain Connectomics Imaging Team at RIKEN Center for Biosystems Dynamics Research. His area of specialty is neuroimaging techniques and applications, and recorded publications in Nature, Nature Commun, J Clin Invest, PNAS, J Neurosci and NeuroImage. He is now focusing on research for understanding brain connectomics and cross-species comparison of human and non-human primates using MRI, supported by a grant Brain/MIND-beyond from AMED.

HT-06-3 Neuroimaging and Informatics in Alzheimer's disease Research



○ Arthur W. Toga

USC Mark and Mary Stevens Neuroimaging and Informatics Institute, USA

The complexity of neurodegenerative and psychiatric diseases often requires the collection of numerous data types from multiple modalities. These can be genetic, imaging, clinical and biosample data. In combination, they can provide biomarkers critical to chart the progression of the disease and to measure the efficacy of therapeutic intervention.

Mapping the human brain, and the brains of other species, has long been hampered by the fact that there is substantial variance in both the structure and function of this organ among individuals within a species. There are numerous probabilistic atlases that describe specific subpopulations, measure their variability and characterize the structural differences between them. Utilizing data from structural, functional, diffusion MRI, along with gwas studies and clinical measures we have built atlases with defined coordinate systems creating a framework for mapping and relating diverse data across studies.

A specific and important example of mapping multimodal data is the study of Alzheimer's. The dynamic changes that occur in brain structure and function throughout life make the study of degenerative disorders of the aged difficult. The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) is a large national consortia established to collect, longitudinally, distributed and well described cohorts of age matched normals, mci's and Alzheimer's patients. The consequences of this disease can be seen using a variety of imaging (including structural, diffusion and amyloid) and other data analyzed from the ADNI database.

Essential elements in performing this type of population based research are the informatics infrastructure to assemble, describe, disseminate and mine data collections along with computational resources necessary for large scale processing of big data such as whole genome sequence data and imaging data. This talk also describes the methods we have employed to address these challenges.

【Curriculum Vitae】

Arthur W. Toga, PhD, is a provost professor with a primary appointment in the Department of Ophthalmology and director of the USC Mark and Mary Stevens Neuroimaging and Informatics Institute. His research is focused on neuroimaging, informatics, mapping brain structure and function, and brain atlasing. Dr. Toga has developed multimodal imaging and data aggregation strategies and applied them in a variety of neurological diseases and psychiatric disorders. His work in informatics includes the development and implementation of some of the largest and most widely used databases and data mining tools linking disparate data from genetics, imaging, clinical and behavior, supporting global efforts in Alzheimer's disease, Huntington's and Parkinson's disease. His work also includes measurement of the dynamic brain during development and aging, and as a result of insult. For example, his studies include changes following traumatic brain injury and sensory deprivation on the connectome.
In addition, Dr. Toga's groups have initiated studies to answer fundamental questions in the relationship between eye disease and its relationship to the central visual processing. His work, combining advanced retinal imaging with the brain-mapping techniques developed in the Human Connectome Project using novel yet robust analytical methods, may help answer these questions.

HT-06-4 Computational neuroscience for neuroimaging in psychiatry

○ Mitsuo Kawato

Director, ATR Brain Information Communication Research Laboratory Group, Japan

Psychiatric and developmental disorders are most probably dynamics diseases, where little structural abnormalities are observed, but abnormalities in system dynamics induce symptoms. Computational approach can help us quantify abnormality in brain network dynamics. Furthermore, computational techniques with real-time fMRI neurofeedback can change brain network dynamics.

We developed a biomarker of each psychiatric or developmental disorder utilizing resting-state functional connectivity MRI. Here, the challenge was "learning from a small sample" or "curse of dimensionality" with a few hundreds samples and about ten thousands explanatory variables. We succeeded to develop classifiers of autism, schizophrenia, melancholic depression and obsessive compulsive disorder. The classifiers generalized to independent validation cohorts with different sites, vendors, ethnicity even across the Pacific. Complicated and overlapping relationships between schizophrenia, autism, depression, and bipolar disorders were revealed by multiple biological dimensions derived from the classifiers

We have developed sophisticated real-time fMRI neurofeedback methods called decoded neurofeedback (DecNef) and functional connectivity neurofeedback (FCNef). Their characteristics are implicit neurofeedback without informing strategies to participants, terminal monetary reward, and information extraction techniques either by multi-voxel decoding or functional connectivity estimation. DecNef and FCNef turned out versatile and efficient for modifying various cognitive functions, and have been explored as interventions for several disorders.

Watanabe T, Sasaki Y, Shibata K, Kawato M: *Trends Cogn Sci*, **21**, 997 (2017)

Yamada T, et al.: *Int J Neuropsychopharmacol*, **20**, 769 (2017)

Shibata K, Watanabe T, Sasaki Y, Kawato M: *Science*, **334**, 1413 (2011)

【Curriculum Vitae】

He received the B.S. degree in physics from Tokyo University in 1976 and the M.E. and Ph.D. degrees in biophysical engineering from Osaka University in 1978 and 1981. From 1981 to 1988, he was a faculty member and lecturer at Osaka University. From 1988, he was a senior researcher and then a supervisor in ATR Auditory and Visual Perception Research Laboratories. In 1992, he became department head of Department 3, ATR Human Information Processing Research Laboratories. In 2003, he became Director of ATR Computational Neuroscience Laboratories. Since 2004, he has been an ATR Fellow. In 2010, he became Director of ATR Brain Information Communication Research Laboratory Group. From 2016 to 2018, he was jointly appointed as an Appointed Advisor, in 2018 jointly appointed as a Special Advisor, RIKEN Center for Advanced Intelligence Project (AIP). For the last fifteen years he has been working in computational neuroscience and neural network modeling.

ホットトピックス 07　Jp

5月23日（木）15：35 ～ 17：35　第9会場(大阪国際会議場12F 特別会議場)

23日

シンポジウム

脊髄炎に関する最近のトピックス

座長：田中　章景　横浜市立大学大学院医学研究科神経内科学・脳卒中医学
中島　一郎　東北医科薬科大学医学部老年神経内科学

≪ねらい≫
感染性/免疫性機序による脊髄炎には、従来から良く知られている抗体や感染源に起因する疾患に加え、頻度は低いものの、比較的近年、原因や臨床像が明らかにされてきたものがある。これら脊髄炎の臨床像や病態、新しい治療法への展開についてのトピックスを第一人者の先生方にレクチャーいただく。

HT-07-1　HAMの病態と治療

○山野　嘉久
聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター

HTLV-1関連脊髄症（HAM）は、進行性の痙性対麻痺を特徴とする疾患で、有効な治療法がなく患者の生活の質は大きく損なわれており、アンメットニーズの高い極めて深刻な難治性希少疾患である。このため、病態の本質に作用して疾患の進行を抑制する画期的な疾患修飾薬の開発が切望されているが、希少ゆえに研究に必要な情報の集積が困難であり、また欧米先進国に患者が少なく海外のエビデンスも乏しいことから、HAMの克服には日本が主導して進める必要がある。
HAMの病態はHTLV-1感染細胞に起因した脊髄の慢性炎症による神経傷害と考えられ、感染細胞数はHAMの長期予後と相関する。我々はHAMにおいてHTLV-1がCCR4発現T細胞に主に感染し、その細胞にTh1様の機能異常を起こすことが病態形成に重要であること、また、HAMの脊髄病巣の形成・維持に、Th1様感染T細胞とアストロサイトとのクロストークによる炎症のポジティブフィードバックループの形成が重要であることを示した。さらに抗CCR4抗体製剤のHAM患者由来細胞に対する感染細胞殺傷効果、抗炎症効果を証明した。よって抗CCR4抗体は感染細胞を標的としたHAMの根本的治療薬になりうると判断し、2013年11月に抗CCR4抗体療法の第1/2a相試験を医師主導治験として開始、安全性・有効性共に証明され、第3相試験の実施となっている。さらに生命予後を左右する成人T細胞白血病（ATL）の合併に対し、抗CCR4抗体療法がATLの進展予防をもたらす可能性も示した。また我々は2012年に患者レジストリ「HAMねっと」を開設、550名超の登録者を擁する世界に類をみない情報基盤を構築、リアルワールドデータとして安定的な臨床情報収集を行っている。この中でHAMの症状進行パターンは3つに層別化されることが示され、患者のバイオレポジトリを用いて層別化に有用なバイオマーカーとそのカットオフを同定、臨床経過とバイオマーカーに基づく疾患活動性分類基準を提案した。またHAMの治療実態も明らかとなり、特にステロイド薬の維持療法は進行抑制効果に関するエビデンスが得られたことから、疾患活動性別のステロイド薬の有効性と安全性に関する第2b相試験を、疾患活動性マーカーの前向き検証と合わせて医師主導治験として進行中であり、HAMの治療アルゴリズムに革新をもたらすものと期待される。

【略歴】
経歴：
1993年　鹿児島大学医学部卒業
1997年　同大学大学院内科学第三修了（医学博士）
2000年～2003年
米国National Institute of Health, Postdoctoral fellow
2008年～ 聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター病因病態解析部門
部門長/准教授
2016年～ 聖マリアンナ医科大学大学院　先端医療開発学　教授（兼務）
専門領域：
神経内科専門医・指導医、総合内科専門医・指導医、リウマチ内科専門医。
特に、ヒトT細胞白血病ウイルス（HTLV-1）による神経難病（HAM）。
社会活動：
日本HTLV-1学会理事、日本神経感染症学会理事、日本神経免疫学会監事、
日本神経学会ガイドライン統括委員会委員、
政府HTLV-1特命チームオブザーバー（2010年度）、
厚生労働省　HTLV-1対策推進協議会　構成員（2011年度～現在）
厚生労働省　治療と職業生活の両立の支援対策事業　難病作業部会委員
（2018年度～）
全国HAM患者会（アトムの会）顧問、
NPO法人「日本からHTLVウイルスをなくす会」顧問。

ホットトピックス 07

Jp

5月23日（木）15：35 ～ 17：35　　第9会場(大阪国際会議場12F 特別会議場)

HT-07-2　急性弛緩性脊髄炎の臨床特徴

○多屋　馨子
国立感染症研究所 感染症疫学センター

2015年秋、急性弛緩性麻痺（AFP）を認める小児例が多発した。感染症法に基づく積極的疫学調査の結果、2018年8～12月の5か月間に115例のAFP症例が探知された。厚生労働科学研究班（多屋班）で二次全国調査を実施した結果、2014年に欧米で急増し話題になっていた急性弛緩性脊髄炎（AFM）が日本でも多発していることが明らかとなった。詳細は、Chong PF, et al. Clin Infect Dis. 66 (5):653-664. 2018.「急性弛緩性麻痺を認める疾患のサーベイランス・診断・検査・治療に関する手引き」https://www.niid.go.jp/niid/images/idsc/disease/AFP/AFP-guide.pdfを参照して欲しい。
二次調査に協力が得られた101例のうち、59例（58例確定例、1例可能性例）がAFMに分類された。年齢中央値は4歳で、15歳以下が中心であった。発症早期の髄液検査では、単核球有意の髄液細胞数増加を認め、麻痺発症から2週間を過ぎると正常化した。AFMの多発時期がエンテロウイルスD68の流行時期と重なったことから、AFMの原因病原体の1つとしてEVD68の存在が示唆された。
2018年5月から、「急性弛緩性麻痺（急性灰白髄炎を除く）」が感染症法に基づく5類感染症全数把握疾患に導入され、15歳未満の小児で上記と診断した医師は7日以内に管轄の保健所に届け出ることが義務づけられた。2018年第18～50週までに合計136例（暫定値）が報告され、年齢中央値は4歳であった。病原体検索には診断後1週間以内（麻痺初発日が望ましい）の5点セット（血液、髄液、呼吸器由来検体、24時間以上あけて2回採取した便、尿）を採取し、各検体2つ以上に分注して凍結保管しておくことが望ましい。麻痺発症早期の5点セットの確保が極めて重要である。症状は、発熱、呼吸器症状などに引き続き、四肢の運動麻痺で突然発症する。単麻痺から四肢麻痺、不全麻痺から完全麻痺まで様々で、左右差を伴うことが多い。球麻痺、顔面神経麻痺、外転神経麻痺を伴うことがある。膀胱直腸障害や感覚の異常を伴うこともあるが、運動麻痺に比べると頻度が少ない。脊髄MRIでは、脳幹から馬尾にかけての長大な縦走病変が多く、神経生理検査が重要である。本研究は吉良龍太郎先生、チョンピンフィー先生、鳥巣浩幸先生、安元佐和先生、奥村彰久先生、森墾先生、清水博之先生、藤本嗣人先生らとの共同研究である。全国調査にご協力いただいた全国の医療機関、保健所、地方衛生研究所の先生方に深謝いたします。

【略歴】

1986年　高知医科大学医学部（現　高知大学医学部）医学科卒業
1986年　大阪大学医学部小児科学講座入局
1986年　大阪市研修システム研修医
（大阪市立城北市民病院/大阪市立小児保健センター/大阪市立桃山病院感染症センター）
1988年　大阪市立桃山病院感染症センター小児科研究医
1989年　大阪大学医学部小児科学講座研究生
1991年　大阪大学医学部附属病院小児科医員
1994年　大阪大学医学部微生物学講座　助手
1996年　大阪大学医学部小児科学講座　助手
2001年　国立感染症研究所　感染症情報センター　主任研究官
2002年　国立感染症研究所　感染症情報センター第三室　室長
2013年　国立感染症研究所　感染症疫学センター第三室　室長
日本小児科学会専門医、社会医学系専門医・指導医、インフェクションコントロールドクター

HT-07-3　抗Plexin D1 抗体が各種神経疾患における神経障害性疼痛に及ぼす影響

○山﨑　　亮
九州大学大学院医学研究院 神経内科学

研究背景と目的：私達は、アトピー性脊髄炎（Atopic Myelitis, 以下AM）患者の病態メカニズム解明のため、アレルギー素因マウスにおける脊髄障害について検討した。その結果、同マウスはアロディニアと呼ばれる神経障害性疼痛（neuropathic pain, 以下NP）を呈しており、脊髄後角のミクログリアが活性化していることが明らかとなった（Yamasaki, J Neurosci 2016）。この結果を踏まえてAM患者脊髄剖検標本を検討したところ、AM患者脊髄後角でもマウスと同様にミクログリアやアストログリアの活性化を来していた。AM患者の8割はNPを呈していることから、後根神経節（DRG）に対する免疫活性物質がAM患者血清中に存在する可能性が示唆された。実際に、AM患者血清をマウス脊髄およびDRG標本と反応させたところ、特異的反応性を呈する症例が散見された。そこで、AMないしその他のNPを有する神経疾患患者における抗DRG抗体陽性率の推定および抗原の探索のため、以下の検討を行った。
方法：神経障害性疼痛（NP）110例（AM 22例、NMOSD 17例、RRMS 15例、CIDP 14例、シェーグレン症候群関連神経障害 10例、神経サルコイドーシス 10例、EGPA 6例、SLE関連神経障害 4例、神経ベーチェット病 3例、肢端紅痛症 2例、その他 7例）および対照群 50例の血清を60倍希釈し、マウスDRGパラフィン切片と反応させた。これらのうち無髄C型線維と反応した血清からIgGを抽出しマウスDRGから抽出した蛋白を用いてウエスタンブロットおよび免疫沈降法を行った。免疫沈降法で得られた複合体をLC-MS/MSを用いて質量分析し抗原の同定を行った。
結果：NP患者血清の10%（全11例、うちAM 6例（27.3%）、NMOSD 2例（11.7%）、RRMS 1例（6.7%）、神経サルコイドーシス 1例（10%）、肢端紅痛症 1例）がマウスDRG無髄C型線維と反応し、これらの自己抗体はすべてIgG2サブクラスに属していた。標的抗原はplexin D1であることが判明した。陽性患者に対する治療として、免疫療法が有効であった。
考察：抗Plexin D1抗体はAMのみならずその他の神経疾患でも陽性であったことから、各疾患の原因というよりもNPの原因として有意義であると考えられた。NPに共通する疾患横断的自己抗体の同定は画期的で、患者の中には数十年来の頑固なNPが血漿交換で劇的に軽減した症例もあり、本抗体の測定は患者のQOL改善に有用であることが示唆された。
結論：抗Plexin D1抗体は治療反応性神経障害性疼痛の新たなバイオマーカーである。

【略歴】

現職：九州大学大学院医学研究院　脳神経病研究施設　神経内科学分野　准教授
職歴：
2000 (H12)　九州大学医学部卒
2000-2002　九州大学病院研修医
2002-2004　松山赤十字病院神経内科・医師
2004-2007　九州大学大学院
2007-2010　九州大学病院・医員/助教
2010-2012　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
2012-2015　九州大学神経内科・助教
2015-2016　九州大学病院神経内科・講師
2016-　九州大学大学院医学研究院・准教授

HT-07-4　抗MOG抗体陽性の脊髄炎

○中島　一郎

東北医科薬科大学医学部 老年神経内科学

ミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白（myelin oligodendrocyte glycoprotein: MOG）は、252アミノ酸からなる分子量約28KDaの膜蛋白で中枢神経の髄鞘の主要な構成蛋白である。MOGは脳炎誘発性のT細胞反応、自己抗体反応を誘導し、MOG蛋白やペプチドを免疫することで動物モデルに自己免疫性の脳脊髄炎（EAE）を発症させる。このことから、多発性硬化症（MS）における自己抗原の候補として古くから注目されており、血中あるいは髄液中の抗MOG抗体の同定が試みられてきた。しかしながら、従来のELISA法やウエスタンブロッティング法などで同定される抗MOG抗体はバイオマーカーとしての意義が明確でなく、抗MOG抗体に疾患特異性はないものと考えられてきた。近年、HEK-293細胞などの細胞株に膜蛋白質DNAを遺伝子導入し、細胞膜上に標的抗原を強制的に発現させた細胞で間接蛍光抗体法により抗体の同定を行うCBA法を利用することにより、MOGの高次構造を認識する抗MOG抗体を特異的に同定できるようになった。CBA法を用いた抗MOG抗体の測定により、小児の中枢神経脱髄疾患、視神経脊髄炎関連疾患（NMOSD）、特発性視神経炎などと診断される症例で抗MOG抗体が陽性になることが報告されるようになった。一方で、典型的なMSや抗アクアポリン４抗体陽性のNMOSDでは通常抗MOG抗体は認められず、抗MOG抗体関連の脱髄疾患はこれらとは独立した疾患スペクトラムであることが明確になりつつある。成人における抗MOG抗体関連脱髄疾患は視神経炎か脊髄炎での発症が多く、NMOSDとの異同が問題となるが、独立した疾患として認識し、治療法を考える必要がある。

【略歴】

平成 6年 3月　東北大学医学部卒業
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
平成23年 2月　東北大学病院神経内科　講師
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
平成29年 4月　東北医科薬科大学医学部老年神経内科学　教授

見逃したくない治療可能な小脳性運動失調症

座長：石川　欽也　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
池田　佳生　群馬大学大学院医学系研究科　脳神経内科学

≪ねらい≫
脊髄小脳変性症における小脳失調に対する根本的治療は困難である一方、臨床的に遭遇する頻度は必ずしも高くないが、治療的介入が可能な小脳性運動失調症については、その原因と病態を正しく理解することが重要である。本講演では、見逃したくない治療可能な小脳性運動失調症のうち、近年注目されている5疾患について、診断のポイントと治療法について解説を行う。

HT-08-1　PEX10 変異による小脳失調症

○山下　徹[1]、三井　純[2]、
下澤　伸行[3]、高島　茂雄[3]、
佐藤　恒太[1]、武本　麻美[1]、
菱川　望[1]、太田　康之[1]、松川　敬志[2]、
石浦　浩之[2]、吉村　淳[4]、土井晃一郎[4]、
森下　真一[4]、辻　省次[5,6]、阿部　康二[1]

[1] 岡山大学大学院脳神経内科学、[2] 東京大学医学部神経内科、[3] 岐阜大学生命科学総合研究支援センター ゲノム研究分野、[4] 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、[5] 東京大学大学院医学系研究科分子神経学、[6] 国際医療福祉大学ゲノム医学研究所

常染色体劣性遺伝性小脳変性症（以下ARCA）は、非進行性の小脳低形成や進行性の脊髄小脳変性症を含む不均一な疾患の総称であるが、原因遺伝子が特定されていない患者も多数存在するのが現状である。
最近当科で経験した3兄弟例は7～8歳に歩行障害で発症し、その後緩徐進行性の小脳失調を認めた。神経学的所見として軽度精神発達遅滞、散瞳、軽度四肢腱反射亢進を共通して認めた。また長男、次男には緊張時に首を振るような振戦も認めた。両親や他の親族に類症は認めなかった。頭部MRI上、3人とも同様に小脳虫部優位の小脳萎縮を認め、血清アルブミン値、AFP、ビタミンEは正常で、SCA1, 2, 3, 6, DRPLAはリピート伸張を認めなかった。そこで東京大学神経内科辻省次先生との共同研究で3兄弟と両親のエクソーム解析を行い原因遺伝子の同定を試みたところ、PEX10遺伝子に複合ヘテロ接合体変異 c.2T>C（p.M1T）/c.920G>A（p.C307Y）を同定した。
PEX遺伝子は、ペルオキシソームの膜生合成に関与しその遺伝子変異はZellweger症群や乳児型Refsum病などを引き起こすことが知られている。2010年にRegalらがPEX10遺伝子変異によるARCAを報告しているが、今回同定された変異のうちc.920G>A（p.C307Y）は新規の変異であり、本症例の特異な臨床症状の原因と考えられた。また本疾患のようなペルオキシソーム形成異常症ではフィタン酸などの脂肪酸が神経系へ異常蓄積することが病態に関与する可能性が示唆されており、フィタン酸制限の食事療法により神経症状が改善した報告がある。本症例でもすでにフィタン酸制限の食事療法に取り組んでおり、本シンポジウムでは文献的考察ならびに3兄弟例のその後の経過を含め報告する。

【略歴】

【学歴】
2001年3月　岡山大学医学部医学科卒業
2007年3月　岡山大学大学院医歯薬学総合研究科博士課程卒業（阿部康二教授）
【職歴】
2001年4月　岡山大学医学部附属病院神経内科
2002年5月　国立岡山医療センター内科
2003年4月　慶應義塾大学医学部生理学教室共同研究員（岡野栄之教授）
2006年4月　岡山大学医学部附属病院神経内科医員
2009年7月　米国コロンビア大学病理細胞生物学部門博士研究員（Asa Abeliovich博士）
2012年9月　岡山大学病院神経内科助教
2013年9月　岡山大学病院神経内科講師
2015年4月　岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 脳神経内科学 講師～現在に至る
【受賞歴】
2010年2月　岡山医学会賞
2010年4月　第34回日本心臓財団草野賞
2016年9月　第6回日本認知症予防学会浦上賞
【所属学会】
日本神経学会（代議員）、日本脳循環代謝学会（幹事）、日本脳卒中学会（国際委員会副委員）、日本認知症予防学会（評議員）、日本内科学会、日本神経科学会等

ホットトピックス 08

Jp

5月24日（金）8：00～9：30　　第3会場(大阪国際会議場10F 会議室1003)

HT-08-2　抗GAD抗体陽性小脳失調症

○南里　和紀
佐々総合病院 脳神経内科

GADは、興奮性伝達物質の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stiff-person症候群（SPS）のみならず小脳失調症との関連が報告されている。抗GAD抗体陽性小脳失調症は、女性に多く、中高年発症、抗甲状腺抗体陽性、1型糖尿病を併発することが多い。また抗GAD抗体は高力価例が大多数を占めているが、低力価例の報告も散見される。

高力価例の発症機序については、興奮性シナプスの増強が関与しているとの説が有力視されている。GABAは興奮性シナプスに作用しグルタミン酸の放出を抑制するのだが、抗GAD抗体によりGABA の放出が減少すると、興奮性シナプスが増強し、プルキンエ細胞が障害を受けるとするものである。

一方、低力価例では、上記のような興奮性シナプスの増強は確認されていないことから、純粋な免疫反応により発症すると考えられる。しかし、抗GAD抗体のみで小脳失調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。抗GAD抗体陽性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との報告があり、免疫性炎症によりプルキンエ細胞が障害を受ける可能性がある。

抗GAD抗体陽性1型糖尿病に橋本病など他の自己免疫性内分泌障害を合併する多腺性自己免疫症候群に小脳失調が合併するとの報告が散見されている。その中には抗GAD抗体低力価例や経過中に陽性化した例の報告もみられる。多腺性自己免疫症候群とグルテン失調症の関連も指摘されている。グルテン失調症患者のうち40%が抗GAD抗体低力価陽性で、無グルテン食群では失調症状の改善とともに抗GAD抗体が陰性化したが、食事治療を行わない群では失調症状の改善はなく、抗GAD抗体は陽性のままであったとの報告がある。1型糖尿病では、抗GAD抗体、抗甲状腺抗体、抗グリアジン抗体が、健常者に比べ高率に陽性であったとの報告もある。

治療に関しては、免疫グロブリン、ステロイド、アザチオプリンなどの投与、血漿交換が行われ、その効果は半年で50%に有効、56か月では35%で有効性が維持されたと報告されている。

小脳失調症、特に糖尿病、自己免疫性内分泌疾患例では、抗GAD抗体を測定し、低力価であっても治療可能な自己免疫性小脳失調症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】

1985年　東京医科大学卒業
1985年　東京医科大学病院内科学第三講座臨床研修医
1996年　フランス国立科学研究センター脳血管研究所 留学
2002年　東京医科大学八王子医療センター神経内科科長
2002年　東京医科大学 内科学第三講座 講師
2007年　東京医科大学 内科学第三講座 准教授
2011年　東京医科大学 内科学第三講座 教授
2013年　東京医科大学 神経内科 教授
2017年　東京医科大学 神経内科 兼任教授
2018年　佐々総合病院 脳神経内科 部長

HT-08-3　小脳失調型橋本脳症

○米田　誠
福井県立大学 看護福祉学部

橋本脳症は、慢性甲状腺炎（橋本病）に合併する自己免疫機序を背景とした治療可能な脳症である。演者らは、プロテオーム解析から、α－エノラーゼのN末端側に対する自己抗体（抗NAE抗体）が患者の血清中に特異的に存在することを見出し、橋本脳症の血清診断を可能とした。多施設からの解析依頼があり、臨床像も明らかとなってきた。その結果、橋本脳症においては小脳性運動失調（小脳失調）を主徴とする"小脳失調型橋本脳症"が高い頻度で存在することが明らかとなった。小脳失調型の橋本脳症は、ステロイドなどの免疫療法が奏効することから、小脳失調を主徴とする患者の中で見逃してはいけない疾患の一つである。他の自己免疫性の小脳失調症としては、傍腫瘍性小脳失調症、抗GAD抗体を有する小脳失調症、グルテン小脳失調症などがあげられるが、小脳失調型の橋本脳症はこれらと並んで高頻度に存在し，治療効果も高い。また、慢性進行性の経過をとることが多いため、脊髄小脳変性症も鑑別にあげられる。特に、小脳失調を呈し、自律神経障害やパーキンソニズムを呈さない純粋小脳失調型との鑑別が重要である。小脳失調型の橋本脳症は、体幹失調が優位であり眼振を呈さない傾向がある。脳MRIやCTでは脳萎縮が目立たないことが多い半面、軽度の脳波異常や精神症状を呈する傾向がある。抗NAE抗体陽性の小脳失調型橋本脳症の一部では、動物の脳スライスを用いた生理学的実験で、プルキンエ細胞の神経伝達が患者の髄液の添加により障害されることが見出されており、自己抗体が小脳において機能的影響を及ぼす可能性も示唆される。本講演では、小脳失調型橋本脳症の特徴について自験例を含めて述べたい。日常の脳神経内科診療において、治療可能な小脳失調型橋本脳症の可能性を念頭においていただきたい。

【略歴】

【現　職】福井県立大学　看護福祉学部・研究科　教授
【略　歴】
1983年　新潟大学医学部医学科卒業．新潟大学脳研究所 神経内科 医員．
1990年　医学博士学位取得．米国カリフォルニア工科大学 生物学部 研究員
1995年　名古屋大学医学部 第二生化学講座 助手
2007年　福井大学医学部内科学(2)（神経内科）准教授
2009年　福井大学医学部附属病院 遺伝診療部 部長(併任)
2011年　同　診療教授(神経内科 科長)
2013年　福井県立大学　看護福祉学部 研究科 教授
　　福井大学高エネルギー医学研究センター 客員教授(併任)
【所属学会・役員・資格】
日本神経学会(代議員・専門医・指導医)，日本神経治療学会(評議員)，日本神経免疫学会(評議員)，日本神経感染症学会(評議員)，日本人類遺伝学会(評議員・専門医・指導医)，日本てんかん学会(評議員)，日本ミトコンドリア学会(評議員・理事)，日本内科学会(総合内科専門医・指導医)
【専門領域】
脳神経内科学，神経免疫学，脳分子イメージング，臨床遺伝学，ミトコンドリア病

ホットトピックス 08

Jp

5月24日（金）8：00～9：30　　第3会場(大阪国際会議場10F 会議室1003)

HT-08-4　傍腫瘍性小脳失調症

○田中　惠子[1,2]

[1]新潟大学脳研究所 モデル動物開発分野、[2]福島県立医科大学多発性硬化症治療学講座

傍腫瘍性神経症候群は悪性腫瘍患者に免疫学的機序で生じる急性・亜急性の神経障害である。様々な病型が知られるが、急性発症の小脳失調症（小脳変性症paraneoplastic cerebellar degeneration:PCD）の頻度が高い。従来からよく知られるのは、卵巣・子宮・乳癌を伴う中高年女性に生じるPCDである。この病型は、亜急性経過で立位・歩行困難に至る高度の小脳失調を生じるもので、血清中に抗Yo抗体が検出され、同抗原を標的とする細胞傷害性T細胞が小脳Purkinje細胞を破壊する。そのため、小脳症状が出現した時点での免疫療法は奏功しない場合が多い。次いで多いのが、肺癌男女に生じるPCDであり、診断マーカーとなる自己抗体は、細胞内・核内に存在する抗原を標的とする抗Hu抗体、抗Amphiphysin抗体などがある。これらの抗体に関連する病型はPCDのみならず、辺縁系脳炎、感覚性運動失調型ニューロパチー、脳幹脳炎など複数知られる。また、ホジキン病に伴うPCDに関連する自己抗体としては、抗Tr（Delta/Notch-like epidermal growth factor-related receptor :DNER）抗体が明らかにされた。

このほか、カルシウムチャネル関連の細胞表面抗原に対する抗体とPCDの関連が知られ、電位依存性カルシウムチャネル（VGCC）抗体陽性のPCDは、小脳失調単独、あるいはLambert-Eaton 筋無力症候群を伴う。細胞表面に発現する受容体・チャネルを認識する抗体陽性例では、抗体を除去することで神経症状が改善する。症例数が少ないが、Homer-3, 代謝調節型グルタミン酸受容体（mGluR）1抗体陽性例も免疫療法反応性である。

従来、抗Yo/Hu抗体陽性群では免疫療法に不応とされたが、時に神経症状が改善する例があり、この場合は、細胞内抗原抗体と細胞表面抗原抗体が併存して、後者が直接的な神経傷害因子である可能性などが論じられている。細胞表面抗原を認識する抗体が相次いで発見されたことから、PCDのスペクトラムは広がりを見せている。

【略歴】

現職：
新潟大学脳研究所モデル動物開発分野　非常勤講師
福島県立医科大学多発性硬化症治療学講座　特任教授
学歴：
昭和51年 3月　福島県立医科大学卒業
職歴：
昭和51年 5月　福島県立会津総合病院医員
同　52年 5月　新潟大学医学部附属病院医員
同　62年　米国国立衛生研究所　Lab. Neurochemistry Research fellow
平成11年 1月　新潟大学医学部附属病院講師
同　12年10月　新潟大学脳研究所臨床神経科学部門神経内科学分野　准教授
同　19年10月　独立行政法人国立病院機構西新潟中央病院　神経部長
同　20年 4月　金沢医科大学 神経内科学/総合医学研究所生命科学研究領域　特任教授
同　28年 4月　新潟大学脳研究所細胞神経生物学分野　特任講師
福島県立医科大学多発性硬化症治療学講座　特任教授
同　30年 4月　現職

HT-08-5　代謝性および薬剤性運動失調症

○池田　佳生

群馬大学大学院医学系研究科　脳神経内科学

明らかな基礎疾患や外因が、運動失調症に関連した神経系を標的として発生する病態を症候性（二次性）運動失調症と呼び、「難病の患者に対する医療等に関する法律」に基づく指定難病としての脊髄小脳変性症の認定に必要な要件として、症候性（二次性）の運動失調症を鑑別することが示されている。これには血管障害性、腫瘍性、中毒性、栄養性、代謝性、感染性、自己免疫性、傍腫瘍性など様々な原因がある。このうち多くの疾患において治療的介入を行うことが可能であるため、脊髄小脳変性症の診断においては症候性（二次性）運動失調症の可能性を常に念頭に置いて正しく鑑別を行う必要がある。

各疾患の鑑別診断を進めるのにあたっては、詳細な病歴聴取と神経診察に基づく評価を行い、神経放射線学的所見や種々の血液検査所見・脳脊髄液検査所見などにより、疾患特異的な臨床所見の有無について検討することが重要である。治療可能な運動失調症の中において、代謝性または薬剤性の原因により発症する疾患に対しては、その原因を早期に究明し、欠乏因子の補充や起因薬剤の投与中止などの対応により病態の改善が可能である。本講演においては、ウェルニッケ脳症、亜急性連合性脊髄変性症、フェニトイン中毒、メトロニダゾール脳症、ウィルソン病といった疾患について、診断と治療の要点について解説を行う。

【略歴】

1992年3月　群馬大学医学部卒業
1996年6月　群馬大学医学部附属病院神経内科　助手
2002年8月　米国ミネソタ大学人類遺伝学研究施設　research associate
2007年4月　岡山大学病院神経内科　助教
2007年7月　岡山大学病院神経内科　講師
2013年7月　群馬大学大学院医学系研究科　脳神経内科学　教授
現在に至る

Critical care in epilepsy

Chairs：Akio Ikeda
Department of Epilepsy, Movement Disorders and Physiology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan
Masako Kinoshita
Department of Neurology, Utano National Hospital, National Hospital Organization, Japan

≪Objective≫
Epilepsy is defined as the chronic disease mostly characterized by recurrent seizures, and frequently it also leads to the emergency situation such as status epilepticus or frequent seizures. Recently, new-onset refractory status epilepticus (NORSE) or super-refractory non-convulsive status epilepticus were documented and its cause and treatment remain to be solved. Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP)is also needed to be studied for its cause and prevention. Clinically in the real world situation, psychogenic non-epileptic seizure (PNES) also occurs not infrequently that make the situation more complicated, and thus precise diagnosis and treatment is essential in critical care in epilepsy care. In this session, the above topics will be discussed together and finally it will provide the audience with updated clinical knowledge in daily epilepsy and seizure care.

HT-09-1 Nonconvulsive seizures and status epilepticus in the critically ill: the silent epidemic

○ Lawrence J. Hirsch
Professor of Neurology and Chief of Epilepsy/EEG at Yale University, USA

Continuous video-EEG monitoring is being used more and more widely for patients with impaired mental status, primarily for detection of nonconvulsive seizures, but also for ischemia detection and prognostication. The majority of seizures in critically ill patients are nonconvulsive and can only be diagnosed with EEG. The main risk factors are coma and prior seizures (recent or remote), but also sepsis and any acute supratentorial brain injury with impaired alertness. Nonconvulsive seizures, especially with a high seizure burden, are associated with adverse physiological effects and independently associated with worse short and long-term outcomes, including hippocampal atrophy, lower functional ability, worse cognition, and later epilepsy. There are many interesting but complex rhythmic and periodic EEG patterns that are seen in these patients. There are now published criteria/guidelines/etc for naming these patterns (including separately for neonates), for performing continuous EEG in all age groups, and for determining whether a pattern represents nonconvulsive seizures or not. Quantitative EEG methods are very helpful for reviewing these studies. It is difficult to discern if and when specific patterns are causing neuronal injury and how aggressively to treat; these are active areas of research, including via invasive recordings of multimodal brain physiology.

【Curriculum Vitae】

Dr. Hirsch completed medical school and internship at Yale University, neurology residency at Columbia University, and a two-year fellowship in Epilepsy and EEG at Columbia. He created and directed the Continuous EEG Monitoring Program at New York-Presbyterian Hospital/Columbia University Medical Center for 10 years, and became Professor of Clinical Neurology at Columbia University in 2010. He moved to Yale University in 2011 as Professor of Neurology, Director of Epilepsy/EEG, Co-Director of Critical Care EEG Monitoring, and Co-Director of the Yale Comprehensive Epilepsy Center.
Dr. Hirsch has published more than 150 original research manuscripts and more than 120 invited reviews, editorials or chapters. His research interests and publications are on topics such as brain monitoring with EEG in the critically ill, status epilepticus, epilepsy surgery, electrocorticography, brain mapping, brain stimulation for epilepsy and seizure clusters. Dr. Hirsch is the founder and former chair of the Critical Care EEG Monitoring Research Consortium, which now includes >50 centers in North America and Europe. He is lead author of the American Clinical Neurophysiology Society's guideline on critical care EEG terminology. He has won multiple teaching awards, and is co-author of the first-ever Atlas of EEG in Critical Care.

ホットトピックス 09

En

5月24日 (金) 13：45 ～ 15：45　　第10会場(大阪国際会議場12F グラントック)

24日

シンポジウム

HT-09-2 Seizures in the emergency department: benefits and limitations of clinical guidelines

○ Kazuhiro Kato

Japanese Red Cross Ishinomaki Hospital, Japan

Every day, many patients with convulsion or impaired consciousness are raced to the emergency department and the cause is often epileptic seizures. Epilepsy has high prevalence and incidence, so all physicians should be required to learn practical epileptology.

The Japanese Society of Neurology has revised its guideline for epilepsy for the first time in 8 years as "Clinical Practice Guideline for Epilepsy 2018." The main changes are as follows: 1) the definition of epilepsy was revised according to the International League Against Epilepsy official report of 2014; 2) the description and treatment algorithm for convulsive status epilepticus was refined based on the latest evidence; and 3) new antiepileptic drugs were recommended as first or second-line medication for epilepsy.

Emergency physicians frequently evaluate and manage both epileptic seizure and acute symptomatic seizure caused by stroke or some types of encephalitis/encephalopathy. The new guidelines are more helpful for the differential diagnosis and medication selection than previously. However, busy physicians are at risk of several errors: 1) overdiagnosis of epilepsy; 2) overtreatment with injected benzodiazepine after mistaking the postictal state as the ictal phase or nonconvulsive status epilepticus; and 3) overlooking the etiology of acute symptomatic seizure or convulsive event. No guidelines for epilepsy can completely explain the strategies to avoid these errors.

Education in updated practical epileptology is a very important issue for medical students and healthcare providers. Neurologists will be important in clinical practice and education for epilepsy, because of their expertise in neuroanatomy and physiology to understand the etiology of epilepsy and acute symptomatic seizures.

【Curriculum Vitae】

EDUCATION AND TRAINING:
1998: M. S., Department of Mathematics, Tohoku University Graduate School of Science, Sendai, Japan
2007: M. D., Tohoku University School of Medicine, Sendai, Japan
2015: Ph. D., Tohoku University Graduate School of Medicine
2007-2009: Resident, Tohoku University Hospital, Sendai, Japan
2009-2015: Resident (Neurology), Department of Neurology, Tohoku University Hospital
CLINICAL EXPERIENCE
2015-present: Physician, Department of Neurology, Japanese Red Cross Ishinomkai Hospital
BOARD CERTIFICATIONS:
Board Certification, Japanese Society of Neurology, 2014
Board Certification, Japan Epilepsy Society, 2015
Board Certification (EEG & EMG/NCS), Japanese Society of Clinical Neurophysiology, 2016

HT-09-3 New Onset Refractory Status Epilepticus (NORSE) : Diagnosis and Treatment

○ Yuto Uchida[1,2], Daisuke Kato[1,3], Noriyuki Matsukawa[1]

[1] Department of Neurology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, Japan, [2] Department of Neurology, Toyokawa City Hospital, Japan, [3] Department of Psychiatry and Neuroscience, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, USA

[Objective] New Onset Refractory Status Epilepticus (NORSE) has recently defined in an international group of experts: NORSE is a clinical presentation, not a specific diagnosis, in a patient with new onset of refractory status epilepticus without a clear acute or active structural, toxic or metabolic cause. The primary objective of this session is to summarize the clinical features, diagnosis/treatment algorithm, and prognosis in patients with NORSE. The secondary is to introduce our work for this devastating syndrome. [Methods] Narrative review of the medical literature and discussion about NORSE. [Results] NORSE most frequently occurs in previously healthy young women, although above 60 years can also be affected. A prodromal phase with psychiatric or flu-like symptom precedes the onset seizures in two-third of cases. The most frequent seizure type is focal seizure with secondary bilateralization, which usually requires ICU admission and anesthesia. Mortality rate reaches 16 to 27%. Factors associated with worse outcome include the duration of status epilepticus and the occurrence of medical complication such as a cross-sensitivity of rash caused by various antiepileptic drugs. Treatment recommendations include immunotherapy and removal of the immunologic trigger, such as teratoma or another tumor, when applicable. Our recent clinical practice has revealed significant findings as follows: (1) stiripentol for the treatment of super-refractory status epilepticus with cross-sensitivity; (2) combination of ketogenic diet and stiripentol for super-refractory status epilepticus; (3) failure to improve after ovarian resection could be a marker of recurrent ovarian teratoma in anti-NMDAR encephalitis; (4) passively acquired thyroid autoantibodies from intravenous immunoglobulin in autoimmune encephalitis. [Conclusions] Early recognition of NORSE with extensive investigations and prompt therapies is essential to improve previously healthy young patients.

【Curriculum Vitae】

Apr 2009 - Mar 2010:
Resident, Anjo Kosei Hospital
Apr 2010 - Mar 2011:
Resident, Nagoya City University
Apr 2011 - Jun 2014:
Senior Resident, Tosei General Hopital
Jul 2014 - Mar 2016:
Neurologist, Toyokawa City Hospital
Apr 2016 - Today:
Graduate Student, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences; Neurologist, Toyokawa City Hospital

ホットトピックス 09

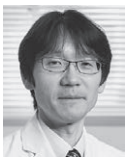
En

5月24日（金）13：45 ～ 15：45　　第10会場(大阪国際会議場12F グラントック)

24日

シンポジウム

HT-09-4 Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP)



○ Kazutaka Jin

Department of Epileptology, Tohoku University Graduate School of Medicine, Japan

The incidence of sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) in young adults (aged 20-45 years) is 27 times higher than that of sudden death in control populations. SUDEP is a leading cause of death in the epilepsy population. A systematic international survey of cardiorespiratory arrests in epilepsy monitoring units revealed physiological characteristics suggestive of SUDEP in 16 cases, although the primary cause of SUDEP was not found. SUDEP in epilepsy monitoring units primarily resulted from early postictal neurovegetative breakdown induced by generalized tonic-clonic seizures (GTCSs) in all 16 cases. The GTCSs lead to immediate death or a short period of partly restored cardiorespiratory function followed by terminal apnea and then cardiac arrest. A history of primary or secondary GTCSs is the strongest risk factor for SUDEP, but other risk factors have also been reported. Nocturnal supervision may have a preventive effect against SUDEP, which only have very low-quality evidence. Further research is required to identify the effectiveness of other interventions including seizure detection devices for SUDEP prevention.

Drowning is considered to be one of the exclusion criteria for SUDEP. Death by drowning in bathtubs, swimming pools, hot tubs, and natural waters occurs frequently in patients with epilepsy. Patients with epilepsy found dead submersed in bathtub water are considered to have died of drowning, so never lead to a diagnosis of SUDEP. Our hypothesis that sudden death occurring in the bathtub in epilepsy can be identified as SUDEP in the bathtub (BSUDEP), not drowning despite submergence in the bathtub at discovery will be presented with the results of autopsy study.

【Curriculum Vitae】

CURRENT POSITION:
Associate Professor, Department of Epileptology, Tohoku University Graduate School of Medicine
EDUCATION AND TRAINING:
1996: M.D., Tohoku University School of Medicine, Sendai, Japan
1996-1998: Resident (Neurology), Tohoku University Hospital, Sendai, Japan
2007: Ph.D., Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Japan
RESEARCH AND PROFESSIONAL EXPERIENCE:
2006-2007: Assistant Professor, Department of Neurology, Tohoku University Graduate School of Medicine
2007-2010: Research fellow, Epilepsy center, Cleveland Clinic, Ohio, USA
2010-2011: Assistant Professor, Department of Epileptology, Tohoku University Graduate School of Medicine
2011-present: Associate Professor, Department of Epileptology, Tohoku University Graduate School of Medicine
LICENSE AND BOARD CERTIFICATIONS:
Board Certification, Japanese Society of Neurology
Board Certification, Japan Epilepsy Society
Board Certification, Japanese Society of Clinical Neurophysiology

HT-09-5 Handling psychogenic nonepileptic seizures emergency cases

○ Go Taniguchi, Mao Fujioka, Yumiko Okamura, Shinichi Kondo, Kiyoto Kasai

Department of Neuropsychiatry, The University of Tokyo Hospital, Japan

Psychogenic nonepileptic seizures (PNES) are often mistaken as epileptic seizures and can present emergently. A significant proportion of PNES patients have prolonged PNES mimicking status epilepticus (SE), referred to as PNES-status. Patients with PNES-status frequently present to emergency departments, where they are initially attended by an emergency physician who is unfamiliar with this condition. Consequently, patients may be inappropriately administered high doses of antiepileptic drugs and sedatives and may even be unnecessarily intubated for airway protection. Several isolated cases and small case series have reported PNES-status associated iatrogenic complications, including death. Some patients with PNES may make recurrent emergency visits and repeatedly receive intravenous medications, intubation, and subsequent tracheostomy. Such excessive treatment is often performed before PNES diagnosis, however, in some cases they may also be performed after the diagnosis.

In addition, the burden of PNES is heavy for patients and their families as well as for the health care systems. Several studies have reported that economic impact of PNES is equal to that of intractable epilepsy.

Therefore, it is important to educate the emergency physician to avoid inappropriate treatments, which are intended to treat SE and not PNES-status, to help PNES patients access the appropriate treatment. It is also necessary to teach patients and their families about PNES care to reduce emergency visits. Accurate diagnosis of PNES and effective communication of the diagnosis are required for the aforementioned measures.

Several studies have shown that establishing the diagnosis of PNES leads to a significant drop in health care utilization, including emergency visits.

Prevention of inappropriate emergency visits by patients with PNES depends on both careful treatment of each patient on regular visits and enduring efforts to help emergency physicians to better treat PNES conditions.

【Curriculum Vitae】

EDUCATION
Ph.D. Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan, 2005
M.D. Kanazawa University, Ishikawa, Japan, 2000
PROFESSIONAL TARINING AND EMPLOYMNET
Department of Neuropsychiatry, The University of Tokyo Hospital, Tokyo, Japan, 2013-;
Department of Psychiatry, National Center of Neurology and Psychiatry, Tokyo, Japan, 2010-2013;
Department of Psychiatry, Tokyo Metropolitan Ebara Hospital, Tokyo, Japan, 2006-2013;
Resident in Department of Psychiatry, Tokyo Medical and Dental University Hospital, Tokyo, Japan, 2000-2002;
BOARD CERTIFICATION
Certified Psychiatrist
Certified Clinical Epileptologist
Certified Clinical Neurophysiologist
Certified Psychogeriatrician
Certified General Hospital Psychiatrist
AWARDS
Excellent Poster Award, Japan Epilepsy Society Annual Meeting 2012

Motor neuron diseases in the era after translational research

Chairs：Makoto Urushitani
Department of Neurology, Shiga University of Medical Science, Japan
Kentaro Sahashi
Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Japan

≪Objective≫
A recent advance in understanding the pathogenesis of various motor neuron diseases has lead to groundbreaking therapies for motor neuron diseases, including spinobulbar muscular atrophy and spinal muscular atrophy. In ALS, the antisense oligonucleotide therapy and high thruput drug screening using iPS attract huge attention as a promising therapy. This symposium is focussing on therapeutic advances based on the recent innovative translational researches.

HT-10-2 Molecular mechanisms of neuromuscular degeneration in spinal and bulbar muscular atrophy

○ Madoka Iida
Nagoya Univ. Graduate School of Medicine, Department of Neurology, Japan

Spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA), or Kennedy's disease, is an X-linked, adult-onset neuromuscular disease characterized by muscle weakness and atrophy of bulbar and limb muscles. This disease is caused by CAG triplet repeat expansion within the androgen receptor (*AR*) gene. The pathogenic AR protein becomes toxic in the presence of ligand, accumulates in the nucleus and has aberrant interactions with other nuclear molecules leading to transcriptional dysregulation, abnormal signal transduction, mitochondrial dysfunction, and axonal transport defects. Leuprorelin acetate, a luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist suppresses nuclear accumulation of the pathogenic AR and thereby mitigates motor neuron degeneration in a mouse model of SBMA. However, the clinical benefit of this drug is limited by its side effects of sexual dysfunction and anti-anabolic actions on skeletal muscle.
Recent studies have provided convincing evidence that the pathogenesis of both skeletal muscle and lower motor neuron contributes to the pathophysiology of SBMA. Patients with SBMA exhibit muscle cramping and elevated serum creatine kinase levels, and their skeletal muscle biopsies show both neurogenic and myopathic changes. Several strategies, including genome editing and antisense oligonucleotide, to target mutant AR in skeletal muscle are shown to suppress the neurological symptoms in animal models of SBMA. Through a comprehensive analysis of signaling pathways in a mouse model of SBMA (AR-97Q), we identified that Src pathway is hyper-activated in the spinal cords and skeletal muscles of AR-97Q mice prior to the onset of neurological symptoms. Intraperitoneal administration of a Src kinase inhibitor (SKI) improved the behavioral and histopathological phenotypes of the transgenic mice. Activation of Src pathway has a causative effect on the pathophysiology of pathogenic AR-induced neuromuscular degeneration, and SKI is a potential therapy for SBMA.

【Curriculum Vitae】
2007: M.D., Niigata University School of Medicine
2007-2008: Junior Resident in Internal Medicine, Anjo-kosei hospital
2014: Ph.D. (Doctor of Medical Science), Nagoya University Graduate School of Medicine, Department of Neurology
2017-present: Japan society for the promotion of science (JSPS) -Research Fellowship for Young Scientists (RPD)

ホットトピックス 10

En

5月25日（土）8：00 ～ 10：00　　第4会場(大阪国際会議場10F 会議室1001-1002)

25日

シンポジウム

HT-10-1 Pathogenesis and Therapy of Spinal Muscular Atrophy

○ Yuh-Jyh Jong[1,2,3]

[1] Graduate Institute of Clinical Medicine, College of Medicine, Kaohsiung Medical University, Taiwan, [2] Departments of Pediatrics and Laboratory Medicine, Kaohsiung Medical University Chung-Ho Memorial Hospital, Taiwan, [3] College of Biological Science and Technology, National Chiao Tung University, Taiwan

Spinal muscular atrophy (SMA) is an autosomal recessive motor neuron disease characterized by spinal motoneuron dysfunction resulting in generalized hypotonia and muscle weakness. SMA is caused by defect of survival of motor neuron 1 (*SMN1*) gene leading to widespread decreased SMN protein. A *SMN1* copy gene and SMA modifier, *SMN2*, is intact in all SMA patients but contains a C-to-T variation in exon 7 that creates an hnRNP-Al binding site affects a splice enhancer and determines exclusion of exon 7 in the majority of its transcript, leading to an unstable and truncated SMN protein that cannot compensate for full-length SMN protein as normal population. To date, SMA is the leading genetic cause of infant mortality in the world.

For accelerating developments in the care for SMA patients. A consensus statement on SMA standard of care (SOC), has been widely used throughout the world since 2007. Those SOC recommendations have been updated in 2018 to cover 8 areas for multidisciplinary care. All SOC provide not only palliative and comfort care, and reactive care which initiated at symptom onset but also proactive care which initiated pre-symptomatically.

Until recently FDA has approved Nusinersen (Biogen), the first treatment drug for children and adults with SMA in US (December, 2016). And AVXS-101 (Novartis) has been received fast track designation for the treatment of SMA Type 1 in US (December, 2018) and has applied with Japanese authorities to have a gene therapy drug approved (November, 2018). However, careful analysis of SMA animal models and patients has revealed some limitations that need to be taken very seriously, including a limited time-window for successful therapy delivery, making newborn screening (NBS) of SMA is mandatory.

In this presentation, we will outline the updated SMA pathogenesis and treatment strategies, and NBS that are currently developing in evolving SMA SOC and therapeutic era.

【Curriculum Vitae】

Professor Jong Yuh-Jyh is the pioneer researcher of pediatric neuromuscular diseases and the forerunner of multidisciplinary clinic for neuromuscular diseases in Taiwan, and also the founder of Taiwan SMA Families Association. He has been devoted to translational medicine of spinal muscular atrophy, Duchenne muscular dystrophy and other neuromuscular diseases, and the application of biomedical technology in clinical medicine since 1987. Professor Jong is currently served as the President, Kaohsiung Medical University, and Professor, Graduate Institute of Clinical Medicine, College of Medicine, Kaohsiung Medical University, and Visiting Physician, Departments of Pediatrics and Laboratory Medicine, Kaohsiung Medical University Hospital.

HT-10-3 Oligonucleotide drug for treatment of ALS

○ Takanori Yokota

Dept.of Neurology and Neurological Science,Tokyo Medical and Dental Univ., Japan

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a rapidly fatal disease for which there is currently no disease-modifying therapy. The present review describes the current progress of existing molecular therapies in the clinical trial pipeline and highlights promising future antisense oligonucleotide (ASO) for treating ALS. The immense progress in the design of clinical trials and generation of ASO therapies directed towards superoxide dismutase-1 (SOD1) and chromosome 9 open reading frame 72 (C9orf72) repeat expansion related disease have been propelled by fundamental work to identify the genetic underpinnings of familial ALS and develop relevant disease models. SPINRAZA, an ASO which modulates splicing of SMN2 pre-mRNA, was recently approved for the treatment of all forms of spinal muscular atrophy (SMA).

SOD1 targeting ASO is currently being tested in an ongoing phase I A/B randomized, placebo-controlled escalating dose trial that began in late January 2016, and is planned to complete in February 2019 (NCT02623699). Although pathogenesis by mutation of C9ORF72 gene is complicated, ASO targeting C9ORF72 RNA are also start in two years. Recent studies suggest that knockdown of ataxin-2, a protein that regulates stress granule formation and promotes aggregation of TDP-43, may hold therapeutic promise for sporadic ALS.

The current ASO therapies require repeated intrathecal injections throughout a patient's life. Developing an effective and well-tolerated method to deliver ASO from the blood to the brain would be advantageous. BBB-crossing oligonucleotide drug, DNA/RNA heteroduplex oligonucleotide (HDO) is shown as the next step strategy.

【Curriculum Vitae】

1984- Resident in Internal Medicine, Tokyo Medical and Dental University (TMDU)
1985- Resident in Internal Medicine, Musashino Red Cross Hospital
1986- Resident in Neurology, TMDU
1987- Post-graduate research course, Department of Neurology, Tokyo Medical University
1990- Clinical fellow in Neurology, Tokyo Metropolitan Neurological Hospital
1990- Clinical Research Fellow in Internal Medicine, TMDU
1990- Instructor in Neurology, TMDU
1998- Research Fellow in Bredesen's lab in Burham Institute (CA, USA)
1999- Research Fellow in Bredesen's lab in Buck Center for Aging Research (CA, USA)
2000- Assistant Professor in Neurology, TMDU
2004-present Associate Professor in Neurology, TMDU
2010-present Professor in Neurology, TMDU
Board of Directors: Oligonucleotide Therapeutics Society (OTS)
Japanese Society of Neurology
The Japanese Society for Neuroimmunology

ホットトピックス 10

En

5月25日（土）8：00 ～ 10：00　　第4会場(大阪国際会議場10F 会議室1001-1002)

HT-10-4 iPSCs-based Regenerative Medicine of CNS diseases

○ **Hideyuki Okano**

Keio University School of Medicine, Japan

There is an increasing interest in the induced pluripotent stem cells (iPSCs)-based regenerative medicine for various diseases. We have been developing regenerative medicine of spinal cord injury (SCI) by the transplantation of neural stem/progenitor cells (NS/PCs)-transplantation for many years in collaboration of Department of Orthopedic Surgery at Keio University School of Medicine. In a series of our previous efforts, we have addressed the issues of safety and tumorigenesis using iPSCs-derived NS/PCs (iPSCs-NS/PCs). In fact, our plan of the first-in-human clinical study of iPSC-based cell therapy for subacute SCI was approved by the government on February 18, 2019 as class I regenerative medicine protocol, which will be provided for under Japan's Act on the Safety of Regenerative Medicine (Tsuji et al., Stem Cells, 2019). In this clinical trial, we will use NS/PCs derived from a clinical-grade, integration-free human "iPSC stock" generated by the Kyoto University. After the finishing the QC (quality control) issues, the clinical grade iPSCs-NS/PCs will be kept at frozen state until a few days before the surgery. Upon obtaining the informed consents from the patients, we perform the 3 days initializing culture of frozen iPSCs-NS/PCs. In this trial, we will transplant 2 million iPSCs-NS/PCs into injured spinal cords of 4 patients with complete cervical/thoracic injury at subacute phase (14–28 days postinjury). After the transplantation, we will make 1 year follow-up for safety and effectiveness. Together these efforts for the first-in-human clinical study for SCI patients at subacute phase, we are also developing the iPSCs-based regenerative medicine for the SCI at chronic phase.

【Curriculum Vitae】

Employment:

2017~:	Dean, Keio University Graduate School of Medicine.
2015~2017:	Dean, Keio University School of Medicine.
2017~:	Visiting Professor, Peking University
2009~:	Visiting Professor, University of New South Wales
2008~:	Honorary Professor, the Queenland Brain Institute
2007~2015:	Dean, Keio University Graduate School of Medicine.
2001~:	Professor, Dept of Physiology, Keio University School of Medicine.
1997-2001:	Professor, Dept of Neuroscience, Osaka University Graduate School of Medicine
1994-1997:	Professor, Dept of Molecular Neurobiology, University of Tsukuba.
1992-1994:	Instructor, Dept of Molecular Neurobiology, Institute of Medical Science, University of Tokyo.
1989-1993:	Postdoctoral Research Fellow, Dept of Biological Chemistry, The Johns Hopkins University School of Medicine.
1985-1989:	Instructor, Institute for Protein Research, Osaka University.
1983-1985:	Instructor, Deptof Physiology, Keio University School of Medicine.

てんかんと他疾患の併存と鑑別

座長：重藤　寛史　九州大学大学院医学研究院・保健学部門・検査技術科学分野
寺田　清人　静岡てんかん・神経医療センター てんかん科

≪ねらい≫
てんかんはcommon diseaseであり正確に診断がなされ、適切な治療が行われることでおよそ7割の方で発作が抑制される。てんかん診療においては、てんかんの背景疾患(病因)や併存症がより臨床的に重要な意味をもつ場合も多い。本シンポジウムではてんかんのある方においてみられる併存症の診断と治療、および鑑別についてエキスパートの先生に最新の知見を踏まえて、概説いただく。

後援：日本てんかん学会

G-01-1　睡眠異常症とてんかん

○岡　　靖哲
愛媛大学医学部附属病院 睡眠医療センター

てんかんにおいては，睡眠の問題を訴える患者が多くみられ，また睡眠不足や睡眠の障害がてんかん発作を促進したり，睡眠異常症の治療がてんかん発作を抑制する場合もあることから，てんかんと睡眠との間には相互に密接な関連がある．

てんかんと睡眠の関係を考えるうえで，睡眠不足あるいは睡眠を障害する疾患，例えば睡眠時無呼吸症候群といったよく遭遇する疾患が，てんかんの増悪につながり，逆に睡眠の障害の治療・改善によりてんかん発作の頻度を減少させうることは，まず把握しておくべきポイントといえる．

また睡眠異常症の中でも，夜間の運動を伴う疾患は，睡眠関連てんかんとの鑑別が必要となる．脳波の長時間記録，あるいは終夜睡眠ポリグラフィ（polysomnography：PSG）が鑑別に有用であるが，ビデオによる行動の記録も欠かせない．睡眠時随伴症（parasomnias）には，ノンレム睡眠からの覚醒障害としての錯乱性覚醒，睡眠時遊行症や睡眠時驚愕症，レム睡眠関連のレム睡眠行動障害や悪夢障害などがあるが，周囲からの行動の様子の情報のみでは必ずしも鑑別は容易ではない．また，睡眠関連運動障害（sleep related movement disorders）の中にも，周期性四肢運動障害や，睡眠関連下肢こむらがえり，睡眠関連律動性運動障害，睡眠時ひきつけ等，睡眠関連てんかんと鑑別を要する疾患が多くある．さらに，夜間の運動異常と，睡眠時無呼吸症候群などの睡眠異常が併存することも稀ではなく，病像をより複雑にする．想定外の睡眠異常が隠れていることも，常に考慮する必要があるといえる．

このように，てんかん診療，睡眠医療のいづれにおいても，てんかんと睡眠との関連性を念頭に置くことで，診断および治療の両側面において患者のより良いマネジメントに結びつくことが期待される．本シンポジウムでは，てんかんと鑑別を要する睡眠異常症について，その診断・治療のポイントを解説する．

【略歴】

京都大学医学部 卒業
2000年　Institute of Neurology, University College London 修了 (Master of Science)
2005年　京都大学大学院 医学研究科 臨床神経学分野 修了(博士(医学))
2005年　財団法人神経研究所附属 代々木睡眠クリニック 副院長
2007年　広島睡眠クリニック 院長
2009年　愛媛大学医学系研究科 睡眠医学講座 准教授(兼任)
2012年　愛媛大学医学部附属病院 睡眠医療センター長(現職)

日本神経学会専門医・指導医，日本臨床神経生理学会脳波認定医，日本睡眠学会評議員・認定医，日本精神神経学会専門医
Certified International Sleep Specialist (American Board of Sleep Medicine)
International Restless Legs Syndrome Study Group Member

新ガイドライン 01

Jp

5月23日（木）15：35～17：35　　第11会場(大阪国際会議場12F 会議室1202)

G-01-2　脳卒中とてんかん

○田中　智貴[1,2]

[1]国立循環器病研究センター、
[2]シンガポール国立大学

脳卒中とてんかんは、一見異なる疾患群のように見えるが、高齢者における新規発症てんかんの約半数は脳卒中が原因であり、また、脳卒中の側から見ると、全脳卒中の約10％が脳卒中後てんかんを後遺症として合併し、お互いに非常に密接な関係を持っている。

近年、血栓溶解療法や血管内治療等、脳卒中急性期治療の著しい進歩により、脳卒中死亡率は改善してきているが、超高齢化社会である我が国において、脳卒中は依然増加しており、その結果、脳卒中生存者（Stroke Survivor）が急増している。Stroke Survivorにおける合併症の一つとして頻度が高いものであるが、脳卒中後てんかんは発症予測が困難である。また、一旦発症すると発作の再発率も高く、突然の全身痙攣、意識障害をもたらすため、Stroke Survivorにとって脳卒中後てんかんは身体的､精神的負担を強いることとなる。また、我々の研究報告では脳卒中後てんかん289例において、痙攣にて発症した例は178例(63.4%)であったことからも必ずしも痙攣にて発症する訳ではなく、部分発作や複雑部分発作で発症する例も多い。非痙攣性の脳卒中後てんかんは、意識障害、麻痺、失語といった症状を中核症状として呈することが多く、脳卒中再発との鑑別が重要になる。しかし，現状では脳卒中後てんかんにおける診断基準はなく、てんかん、脳卒中のそれぞれの検査等を用いて個々に判断しているのが現状である。また、近年CAVEスコアやSeLECTスコアが報告され、脳卒中後てんかん発症リスクの層別化が可能となってきた。これらのスコアの違いによって脳卒中後てんかんの発症率は非常に異なるため、脳卒中後てんかんの診断をサポートする重要な要素であると考えられる。

現在、我々は当院を中心として脳卒中後てんかんの多施設共同観察研究を行っており、2019年9月末までのてんかん発作再発の予後調査の予定である。現時点では研究の途中経過であるが、この登録時のデータから脳卒中後てんかんの背景因子、臨床所見、脳波所見、画像所見について検討しており、脳卒中後てんかんにおける重要な知見を得ることができている。本発表ではこれらの知見とともに､過去の報告を踏まえ、脳卒中後てんかんの診断スキームについて報告する。

【略歴】

2005年3月　島根大学医学部　卒業
2005年4月　独立行政法人国立病院機構岡山医療センター　臨床研修医
2007年4月　独立行政法人国立病院機構岡山医療センター　神経内科レジデント
2008年4月　国立循環器病センター脳神経内科　レジデント
2011年4月　国立循環器病研究センター脳神経内科　専門修練医
2013年4月　国立循環器病研究センター脳神経内科　医師
2017年4月　京都大学医学部神経内科　研究員
2018年7月　National University of Singapore, Pharmacology, Visiting Research Fellow

G-01-3　認知症とてんかん

○松平　敬史

国立病院機構　静岡てんかん・神経医療センター てんかん科

本邦は世界的に見ても急速な高齢者社会に突入している。高齢者では認知症とてんかんは、年齢とともに発症率が増加することが知られており、社会的な注目を集めている。高齢者ではてんかん有病率は約1%と推定されており、その中で側頭葉てんかんが多い。高齢者のてんかん発作症状は客観的に目立たない為、発作自体に気が付かれづらく、発作後症状が長く続く場合もあり、認知症との鑑別に苦慮することもある。また、近年の研究などから、認知症はてんかんを併発しやすい事や発作間欠期てんかん性放電を含むてんかん性病態が認知症(認知機能障害や記憶障害)に対して影響を与えている可能性も示唆されている。臨床を行う脳神経内科医にとって、高齢者の認知症・てんかんはともに、診療でよく診るcommon diseaseであり、両者の併発や影響などの理解は重要になっている。

本講演では、始めに高齢者でのてんかん・認知症の疫学、実際の高齢者のてんかん発作症状を提示し、高齢者のてんかん発作の臨床的特徴や認知症症状との類似点などについて概説を行う。続いて、認知症がてんかんに与える影響：認知症の中で、特にアルツハイマー病（AD）とてんかんとの関連やリスク、またADがどのようにてんかん性病態に影響を与えているかなどをin vivo, in vitroの研究などを通して最近の知見を交えて紹介する。最後に、てんかん発作周辺時や発作間欠期時てんかん性放電がどのように認知機能や記憶障害などに影響を与えているかを示し、認知症を伴っていない高齢者に対しても、てんかんを正しく診断し治療する必要性についても概説を行う。

【略歴】

2006年3月　徳島大学医学部医学科　卒業
2006年4月　徳島県立中央病院　初期研修
2008年4月　医療法人鉄蕉会　亀田総合病院　神経内科　後期研修
2012年4月　国立病院機構　静岡てんかん・神経医療センター　てんかん科レジデント
2013年4月　国立病院機構　静岡てんかん・神経医療センター　神経内科・てんかん科　医員
2016年4月　浜松医科大学大学院　生体機能イメージング教室　大学院生

内科学会認定医、神経学会専門医、てんかん学会専門医・代議員

G-01-4　自己免疫性脳炎とてんかん

○松本　理器

神戸大学大学院医学研究科 神経内科学分野

てんかんは、我が国では人口の約0.8％にあたる約100万人の患者がいる、いわゆる一般的な疾患（common disease）である。その原因は多岐にわたり、小児期発症のてんかん症候群の他、遺伝性のチャネル病、海馬硬化症を伴う内側側頭葉てんかん、皮質形成異常、腫瘍、感染、頭部外傷、周産期脳障害、脳卒中、認知症などが知られているが、今もなお原因不明のてんかんも存在する。近年の抗体検出技術の発達によりこれらの患者群の一部に神経細胞表面・細胞外の抗原を標的とする自己抗体の存在が明らかとなり、免疫療法により発作を抑制できる症例が報告され、いわゆる「自己免疫性てんかん（autoimmune epilepsy）」の存在が明らかになった。これらの自己抗体は自己免疫性脳炎と関連しており、これらのうち脳炎に伴う他の症状が前景に立たず、てんかん発作のみを呈する「不全型」としての例も少なくないと考えられている。このような背景から、国際抗てんかん連盟（ILAE）が2017年に提唱した新てんかん症候群分類案では、てんかんの病因の一つに「免疫（immune）」が初めて取り上げられた。本邦のてんかん診療ガイドライン2018でも、薬剤抵抗性てんかんの１つに自己免疫性脳炎関連てんかんが挙げられ、免疫治療が治療の選択肢として注目されている。本講演では、自己免疫性てんかん、及び自己免疫性脳炎の症状、検査、治療について概説し、現在提唱されている診断アルゴリズムや診断基準についても紹介する。

【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10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 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14年 7月　京都大学医学部附属病院神経内科医員
平成15年 3月　学位取得
平成18年 4月　国立病院機構宇多野病院神経内科医長
平成19年 4月　京都大学大学院医学研究科 臨床神経学助教
平成24年 8月　同　臨床神経学講師
平成25年 8月　同　てんかん・運動異常生理学講座特定准教授
平成28年 8月　同　臨床神経学准教授
平成30年12月　神戸大学大学院医学研究科内科学講座 神経内科分野教授
賞罰
Advanced International Clinical Fellowship Award（Cleveland Clinic）
第28回JUHN 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年度日本神経学会Excellent Teacher表彰　など
所属学会
日本内科学会、日本神経学会、日本てんかん学会、日本臨床神経生理学会
日本神経感染症学会、日本神経科学学会
北米神経学会、北米てんかん学会、北米神経科学学会

Parkinson病診療ガイドラインコース

座長：服部　信孝　順天堂大学医学部神経学講座
渡辺　宏久　藤田医科大学脳神経内科

≪ねらい≫
2018年に改訂されたParkinson病診療ガイドラインについて，改訂に携わった作成委員が，それぞれの分野を解説する

G-02-1　パーキンソン病の新しい臨床診断基準

○織茂　智之
関東中央病院 神経内科

パーキンソン病の臨床診断は，特徴的な運動症状とその臨床経過，レム睡眠行動障害，嗅覚低下などの特異度の高い非運動症状の確認，脳MRIなどによる他のパーキンソン症候群の除外，L-ドパの臨床効果により行われるが，適宜補助診断法を活用する．臨床診断基準については，これまで世界的に用いられて来たのは，1988年に作成されたUK Parkinson's Disease Society Brain Bankの臨床診断基準である．その後，パーキンソン病の病態の解明，画像診断法の進歩などにより新しい臨床診断基準作成への要請が高まって来ていた．このような中2015年Movement Disorder Societyによりパーキンソン病の新しい臨床診断基準が報告された．この診断基準では，診断の特異度を最大限に高める（少なくとも90％以上）ことを目指した厳格な診断基準（臨床的に確実なパーキンソン病：Clinically Established PD）と，感度・特異度の両方が少なくとも80％以上となることを目指した実用的な診断基準（臨床的にほぼ確実なパーキンソン病：Clinically Probable PD）の二つのレベルから成っている．まずパーキンソニズムがあるかどうかの診断を行うが，この基準では運動緩慢が必須で，これに静止時振戦あるいは筋強剛のどちらかあるいは両方が必要である．またパーキンソン病の早期には認められない姿勢保持障害は除外された．その上で，4つの支持的基準（supportive criteria）（1.ドパミン補充療法による明確で劇的な効果が認められる，2.L-ドパ誘発性のジスキネジア，3.静止時振戦，4.嗅覚低下あるいはMIBG心筋シンチグラフィにおける心臓交感神経の脱神経），9つの絶対的除外基準（Absolute exclusion criteria），10の相対的除外基準（Red flags）の組み合わせにより診断される．

【略歴】

学歴	1980年 3月　信州大学医学部卒業
勤務歴	1980年 4月　東京医科歯科大学神経内科医員 1981年10月　都立広尾病院循環器科医員 1982年 4月　東京医科歯科大学神経内科医員 1983年 1月　関東逓信病院神経内科医員 1994年 1月　関東中央病院神経内科医長 1999年 5月　ロチェスター大学神経内科客員助教授 2001年 4月　関東中央病院神経内科部長 2017年 4月　関東中央病院神経内科統括部長
専門	臨床神経学，レビー小体病の臨床・基礎的研究
所属学会	日本内科学会，日本神経学会（代議員），日本神経治療学会（理事・創薬国際化委員），MDSJ（次期総務），日本自律神経学会（評議員），MDS
資格	医学博士，日本内科学会認定内科医，神経内科専門医
兼務	東京医科歯科大学臨床教授，東京医科歯科大学非常勤講師，昭和大学併任講師，東邦大学非常勤講師
賞罰	平成11年度上田記念心臓財団賞 平成19年度日本神経学会楢林賞 平成20年度東京都医師会医学研究賞 平成20年度松医会賞（信州大学同窓会）など

新ガイドライン 02

Jp

5月24日（金）8：00 ～ 9：30　　第1会場(大阪国際会議場5F 大ホール)

G-02-2　早期パーキンソン病の治療

○武田　篤
仙台西多賀病院 脳神経内科

パーキンソン病の病態進行は発症早期ほど急激である。このため一見容易に感じられる早期治療は長期予後を左右する重要なステップであると認識すべきである。治療が遅れたり初期治療が不十分であったりすることにより、改善し得るはずの運動機能障害が増悪したまま固定化する恐れがあり、就労の継続など人生の重要な決定事項に影響する可能性もある。治療を開始することで運動障害を改善できることは明白であり、そうした意味では診断後できるだけ早期に治療開始することによる有益性は明らかであるが、治療による有害事象の可能性と治療のコストと言った不利益をを考慮したときにどのタイミングから治療開始すべきであるかの明確なエビデンスはない。このため運動障害による機能障害の程度と患者自身の希望を慎重に確認の上で、遅れることの無い様に注意しつつ治療の導入に関して判断をする必要がある。

治療開始薬としては運動機能障害の改善効果が最も強いレボドパを第一選択肢とする。特に運動機能障害の重症度の高い症例、精神症状の発現リスクがある高齢者、認知症合併例では、レボドパ導入に伴う不利益が利益を上回る可能性が大きい。一方で65歳以下など長期治療に伴う運動合併症の発症リスクが高いと判断される場合は、MAO-B阻害剤かドパミンアゴニストのいずれかを選択する。抗コリン剤とアマンタジンも選択肢となり得るが、積極的に選択すべきエビデンスが示されていない。パーキンソン病の治療は長期に渡るため、特に治療の開始にあたって十分な説明とコンセンサスを得て、患者・家族側からの信頼を得ることが長期的な機能維持の上でも非常に重要である。

【略歴】

1985年 3月31日　東北大学医学部卒業
1985年 6月 1日　東北大学医学部附属病院研修医（神経内科）
1986年10月 1日　国立療養所宮城病院・神経内科医師
1987年 1月16日　国立療養所岩手病院・神経内科医師
1987年10月 1日　国立療養所西多賀病院・神経内科医師
1992年 3月31日　東北大学大学院医学研究科卒業
1992年 4月 1日　東北大学医学部附属病院医員（神経内科）
1998年10月 1日　米国Case Western Reserve大学病理研究所・神経病理部門留学
2000年 2月 1日　東北大学大学院医学系研究科助手（神経内科）
2006年 2月 1日　東北大学病院神経内科講師
2007年 5月16日　東北大学大学院　神経・感覚器病態学講座　神経内科学分野准教授
2013年10月 1日　国立病院機構　西多賀病院・副院長
2014年 4月 1日　国立病院機構　仙台西多賀病院・院長
2016年 4月 1日　東北大学連携大学院高齢者認知・運動機能障害学講座客員教授（併任）

G-02-3　進行期パーキンソン病の治療

○下　泰司、服部　信孝
順天堂大学医学部附属順天堂医院 脳神経内科

海外の報告によれば，進行期のパーキンソン病は，5回以上のレボドパ製剤の内服下でも2時間以上のoff状態があり，1時間以上の troublesome dyskinesia がある状態と考えているエキスパートが多いとされる（Antonini et al Curr Med Res Opin. 2018）．すなわち運動合併症が存在することが進行期であることの定義となっている．この点も踏まえて2018年に改訂されたパーキンソン病診療ガイドラインでも運動合併症に対する各薬剤のエビデンスをまとめ，それに基づいて，多職種のパネル委員会を経て進行期パーキンソン病に対する治療アルゴリズムが作成された．その中では，十分にL-ドパ製剤を使用することを強調している．さらに脳深部刺激療法やL-ドパ持続経腸療法に代表されるDevice Aided Therapy の位置づけを明確にした．しかし，進行期に問題となる症状は運動症状のみではなく，認知機能低下や精神症状，感覚障害に代表される非運動症状も含まれる．これまでのガイドラインにおいてもこれらの症状に対する対処方法が記載されていたが，今回のガイドラインではその対処方法に関してupdate が行われている．さらに今回のガイドラインでは，進行期の治療としては新しく以下の項目がQ and Aの項目として設けられた．

1. 終末期を踏まえた医療及びケアはどうあるべきか
2. Peak dose ジスキネジア の治療はどうするか
3. Diphasic ジスキネジアの治療はどうするか
4. 手術療法を考慮するタイミングはいつか
5. STN-DBSとGPi-DBSの使い分けはどうするか

これらの項目に関しては，決して十分なエビデンスがあるわけではない．しかしながら今回のガイドラインでは脳神経内科医のみならず，パーキンソン病患者さんやパラメディカル，一般内科医もその作成にかかわっており，これまでより実地臨床における問題点をうまく拾い上げて，その問題点に対して回答がなされている．

【略歴】

平成 6年3月　順天堂大学医学部卒業
平成 6年5月　医師国家試験合格
平成 6年5月　順天堂大学医学部付属順天堂医院　脳神経内科　臨床研修医
平成10年4月　順天堂大学医学部大学院医学研究科入学
（第一生理学講座　彦坂興秀教授）
平成14年3月　順天堂大学医学部大学院医学研究科卒業
順天堂大学にて医学博士の学位授与
平成14年4月　米国エモリー大学神経学講座留学
（ポストドクトラルフェロー）
(Prof Thomas Wichmann, Prof Mahlon DeLong)
平成16年3月　順天堂大学　脳神経内科　助手
平成19年4月　順天堂大学　脳神経内科　准教授
平成27年6月　順天堂大学　脳神経内科　先任准教授

現在に至る

シンポジウム 01

公募 Jp

5月22日（水）9：50 ～ 11：50

第4会場(大阪国際会議場10F 会議室1001-1002)

レジストリはいかにして神経疾患の創薬に貢献できるのか？

座長：永井　将弘　愛媛大学医学部附属病院臨床研究支援センター
鈴木　啓介　国立長寿医療研究センター 治験・臨床研究推進センター

≪ねらい≫
現在、神経疾患の克服を目指した創薬が世界的に行われ、国内でもいくつか新薬が承認されているが、臨床応用はいまだ十分とは言えない。近年、疾患レジストリ等を活用することで創薬に繋げる動きが盛んとなっており、行政もクリニカルイノベーションネットワーク（CIN）と呼ばれる施策によってこの動きを後押ししている。本シンポジウムではCINの概要について触れた後に、神経疾患のレジストリにおいて実務を担っている演者から各レジストリの目的や特徴だけでなく、創薬の面でいかに貢献できるのかを提示いただく。さらに規制当局や製薬企業の立場からもレジストリへの期待を述べていただく。各演者には、レジストリの運営で苦労している点や、レジストリが抱える弱点などについても率直に触れていただき、総合討論で今後の展望に結びつくヒントが得られるようにしたい。本企画が創薬を目指す人やレジストリを運営する人の一助になればと考えている。

後援：日本臨床薬理学会

S-01-1　クリニカルイノベーションネットワークと筋疾患レジストリにおける現状と課題

○中村　治雅[1]、武田　伸一[2]
[1]国立精神・神経医療研究センタートランスレーショナルメデイカルセンター、[2]国立精神・神経医療研究センター

クリニカル・イノベーション・ネットワーク（Clinical Innovation Network）とは、疾患登録システムなどの各種疾患登録情報を活用して、関係機関が連携して効率的な治験・臨床研究を実施できる臨床開発の環境を整備することである。2020ジャパン・チャレンジ・プロジェクトの一つとして取り上げられたことを皮切りに、国内で進められている施策である。世界的にも、新しい医薬品、医療機器および再生医療等製品の開発、製造販売後調査に当たっては、疾患登録システムを活用した新たな臨床開発、安全性評価等の手法が注目されており、このような背景のもと、患者レジストリを治験・臨床研究に対して最大限活用するため、関係機関のネットワークを構築し、産学連携による疾患登録情報を活用した臨床評価の手法に関するレギュラトリーサイエンス研究が進められている。世界的には、Real world dataの活用とそこから得られるReal world evidenceの医薬品等の開発 および安全性監視活動での活用が広く進められており、国内においても薬事行政下でのReal world evidenceの活用推進のために医薬品医療機器総合機構が進める電子カルテ等の情報を活用するMID-NETとともに、CINにおいては特にレジストリの活用が主に検討されてきた。
本発表においては、これまでのCINの進展と検討内容について説明するとともに、筋疾患領域で構築されてきたRemudyを実例としてその現状について紹介する。
以上より、「レジストリはいかにして神経疾患の創薬に貢献できるのか？」について、シンポジウム参加者とともに考える場としたい。

【略歴】

1999年京都府立医科大学医学部医学科卒業、1999年より京都大学医学部付属病院及び2000年より浜松労災病院で内科、神経内科研修医。2002年より国立精神・神経センター武蔵病院神経内科レジデントを経て医員へ。2005年より医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）新薬審査第3部審査専門員として神経内科領域中心に新薬審査、対面助言に携わり、またファーマコゲノミクス検討チーム、ICH-M3メンバーとしても活動。2008年より国立精神・神経センター病院神経内科医師（現、国立精神・神経医療研究センター病院神経内科診療部医師）として、神経難病・希少疾患中心に外来・病棟の診療とともに、患者登録システム等の開発・運営、倫理委員会事務局等に関わる。また、PMDA専門委員、未承認薬・適応外薬問題検討会議の精神・神経ワーキンググループメンバー就任。2011年より、Institute of Human Genetics, Newcastle University, U.K.へ客員研究員として留学。2012年より、再びPMDA新薬審査第3部審査役代理として新薬承認審査業務に携わり、オーファン医薬品ワーキンググループメンバーとしても活動。2014年4月より現職。

シンポジウム 01

公募 Jp

5月22日（水）9：50 ～ 11：50　　第4会場(大阪国際会議場10F 会議室1001-1002)

S-01-2 認知症レジストリにおける現状と課題～オレンジレジストリの経験から見えてきたこと～

○鈴木　啓介
国立長寿医療研究センター　治験・臨床研究推進センター

現在、神経疾患の克服を目指した創薬が世界的に行われ、国内でも様々な新薬が承認されているが、臨床応用はいまだ十分とは言えない。それは認知症においても例外ではなく、アルツハイマー型認知症に対しては4種類の薬剤（ドネペジル、ガランタミン、メマンチン、リバスチグミン）が承認済みだが、これらの薬剤は神経変性そのものを抑制するわけではなく、認知症の根治治療となりうる「疾患修飾薬」の開発に期待が高まっている。しかしながら認知症、特にアルツハイマー型認知症を対象とした疾患修飾薬の治験では開発中止事例が相次いでおり、承認にはたどり着いていない。

近年、疾患レジストリ等を活用することで創薬に繋げる動きが盛んとなっており、行政もクリニカルイノベーションネットワーク（CIN）と呼ばれる施策によってこの動きを後押ししている。認知症領域においても国立長寿医療研究センターを中心に、オールジャパン体制でのレジストリが組織され、創薬に利活用しようとする試みが始まっている。この認知症レジストリ（オレンジレジストリ）は、AMEDの支援のもと2015年度から開始されたもので、認知症の時間軸を考慮してプレクリニカルから軽度認知障害（MCI）、ケアに至るまで全てのステージを網羅し、連続的に登録できることが特徴の一つである。MCIレジストリでは、電子カルテから登録情報を直接入力することも可能なデータベースを利用し、2018年11月末現在で1400例を超える被験者が登録された。

稀少疾患においては、レジストリを治験の対照群や製造販売後の安全性調査の一部として利活用することも議論されており、その場合はレジストリの品質管理が重要となる。一方、アルツハイマー型認知症は稀少疾患ではないため、主に治験の実施可能性調査や被験者リクルートに利用したいとする企業からの要望が多い。この場合、治験で改めて情報を収集するためレジストリに求める品質はそれほど高くなく、むしろ量（登録数）の方が重要となる。オレンジレジストリにおいてもMCIレジストリを中心に、治験のリクルートに活用することを目的として、レジストリに登録された被験者の方々に個人情報を保護した上で治験情報を提供するシステムを構築した。

本講演では、オレンジレジストリを運営する経験の中で見えてきたレジストリを創薬の推進に向けて活用する上での現状と課題について、詳細を述べていきたい。

【略歴】

1997年 3月　名古屋大学医学部　卒業
1997年 4月　名古屋第二赤十字病院
2004年 4月　名古屋大学大学院医学系研究科　入学
2008年 3月　同　修了、学位取得（医学博士）
2012年 4月　名古屋大学医学部附属病院神経内科　医員
2012年10月　名古屋大学神経内科　特任助教
2015年 4月　国立長寿医療研究センター　治験・臨床研究推進センター治験・臨床研究推進部長
現在に至る

学会活動：
日本神経学会（専門医、指導医）、日本臨床薬理学会（専門医、指導医）、日本内科学会（認定医、専門医、指導医）、日本神経治療学会（評議員）、日本臨床試験学会（GCPエキスパート）、レギュラトリーサイエンス学会（評議員）など

S-01-3 SBMAレジストリの現状と課題

○橋詰　　淳
名古屋大学大学院医学系研究科　神経内科学

基礎研究の成果を臨床応用へと繋げる「トランスレーショナルリサーチ」が様々な分野において盛んになっており、難治性神経疾患に対する治療法の開発にも期待が寄せられている。特に神経変性疾患の分野は、その種類が多岐にわたるものの未だアンメットメディカルニーズがきわめて高い。近年、アルツハイマー病などの神経変性疾患の分子メカニズムの解明が進み、神経変性という病態そのものを抑制する疾患修飾薬（disease-modifying therapy）の開発が急速に進められてきている。しかし、これまで開発された薬剤の多くはモデルマウスなどを用いた非臨床試験では効果が示されているにも関わらず、臨床試験では有効性が示されておらず、非臨床と臨床のギャップ（death valley）を克服することが極めて重要な課題となっている。

球脊髄性筋萎縮症（SBMA）は緩徐進行性の運動ニューロン疾患であり、本邦における罹病患者数が約2,500名と推定されている稀少疾患である。1897年に愛知医学校（名古屋大学の前身）の川原汎が世界で始めて本疾患に関する症例報告を行って以来、名古屋大学神経内科では、基礎的研究からその臨床応用まで一貫したトランスレーショナルリサーチを精力的に行ってきており、先般、リュープリン酢酸塩（本薬）のSBMAに対する効能が世界に先駆けて承認された。しかし、承認の根拠となった多施設共同臨床試験（JASMITT 06DB試験、07OP試験、および11DB試験）は主たる有効性評価期間が48週間であり、疾患の進行速度を鑑みると、本薬の治療効果が得られる部分集団まで十分に同定できたとは言えない現状もある。

そこで、現在我々は、SBMAの適正治療に関するエビデンスを構築することを目的に、発症後のSBMA患者に加えて、発症前駆期（prodromal）患者、ならびに女性保因者も加えた疾患レジストリを構築している。データベースの構築には、名古屋大学が開発した多職種連携を支える情報共有基盤システムであるNU-Med電子連絡帳を用いた。電子連絡帳の特徴としては、・セキュリティを担保しながらPC・スマートフォンのいずれでも接続可能であること・電子署名の仕組みを持つことから、印鑑や改めての書類郵送が不要であることなどがある。

本疾患レジストリの特徴は、①独自に開発した、より持続可能性が高いシステムであること、②prodromal患者を組み入れることにより、臨床症状発現前からの一貫したバイオマーカーが解析可能であることにある。

【略歴】

1996年3月　東京大学医学部保健学科卒業
2002年3月　名古屋大学医学部医学科卒業
2002年4月　名古屋第二赤十字病院　研修医
2012年3月　名古屋大学大学院医学系研究科　博士課程修了
2013年4月　（独）医薬品医療機器総合機構　新薬審査第二部　審査専門員
2014年4月　名古屋大学医学部附属病院　神経内科　医員
2018年9月　名古屋大学大学院医学系研究科　神経内科学　特任助教

S-01-4 疾患登録システム（患者レジストリ）の利用に対する取組み

○西岡　絹恵

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

疾患登録システム（患者レジストリ）は、特定の疾患や治療法等を対象に、患者ごとの医療情報を収集したものであり、患者の把握、治験への患者のリクルート、製造販売後の安全性情報の収集等に利用されている。現在、厚生労働省を中心に、疾患登録システム（患者レジストリ）を活用した効率的な治験・製造販売後の調査・臨床研究体制の構築を目指し、疾患登録システム（患者レジストリ）のネットワーク化のためのプロジェクトが行われている（クリニカル・イノベーション・ネットワーク（CIN）関連事業）。

独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）では、CINの構築を推進するため、部署横断的に検討を行うプロジェクトの一つとしてCIN対応ワーキンググループを設置している。当該ワーキンググループでは、国立高度専門医療研究センターや国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）で採択されているCINに関連する複数の研究事業と連携しながら、医薬品・医療機器の開発、製造販売後の調査等に疾患登録システム（患者レジストリ）の利用を可能とするための検討を行っている。

本講演では、CIN関連事業に関するこれまでの検討を中心に紹介させていただく。

【略歴】

平成9年3月に東京大学薬学部を卒業後、同大学の大学院に進学し、平成11年3月に東京大学大学院薬学系研究科（生命薬学専攻）の修士課程を終了した。その後、製薬企業の研究開発部門で数年間従事し、その間に、九州大学大学院薬学系研究科で薬学博士を取得した。
平成21年4月より独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）に移り、新薬審査第一部で糖尿病、骨粗鬆症、先天代謝異常等の疾患の審査に8年間携わった後、平成29年7月より次世代評価手法推進部に異動となり、CDISC標準に準拠した臨床試験データ等の受け入れや解析の業務に携わり、現在に至る。また、昨年末より、PMDAのクリニカルイノベーションネットワーク（CIN）関係の横断的プロジェクトであるCIN対応ワーキンググループにおいて、取り纏めを行っている。

S-01-5 製薬企業の立場からみたレジストリへの期待

○松澤　寛

日本製薬工業協会　医薬品評価委員会　臨床評価部会

医療ビッグデータの利活用について検討が進む中，疾患レジストリを活用した医薬品開発の手法に注目が集まっており，本邦ではクリニカル・イノベーション・ネットワークとして，産学官連携で疾患登録システムを活用した効率的な医薬品開発の体制構築が進められている。また，従来，患者リクルートの困難さ，臨床エンドポイント確立の困難さ，あるいは市販後の収益性等の要因もあり，製薬企業の新薬開発対象となりにくかった希少神経疾患領域においても，診療データベースやゲノム情報を活用した希少疾患レジストリの進展に様々なステークホルダーの関心が高まってきている。このような環境変化の中で，日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 臨床評価部会でも医薬品開発に有効活用できる国内外の疾患レジストリの調査研究を進め，本邦におけるRemudy，JaCALS，RoMCo，ORANGE Registry等の活動にも注目している。

製薬企業の創薬部門においては，研究開発対象の多様化，複雑化，難度の高まりから，アカデミアなどの外部機関との提携，オープンイノベーション型創薬への移行の流れとなってきている。また，臨床開発部門においても，GCP RenovationやPragmatic Clinical Trial（実際的臨床試験），更にはバイオマーカー戦略に基づくマスタープロトコルを活用した臨床試験等，様々な開発戦略の提案により全世界的に進展を見せている。これらはいずれも，医療機関，患者，製薬企業，更には行政を含むステークホルダーのより密接な連携が必要となる。このような中で，疾患レジストリの果たす役割は大きなものとなるであろう。

本報告では，疾患レジストリを活用した効率的な医薬品開発の一例として，希少疾患に関する革新的な治療につながり得るリアルワールドエビデンス提供に着目しつつ，製薬企業の立場から疾患レジストリへの期待を述べるとともに，各ステークホルダーの特徴を活かした協働体制を確立すべく，意見交換への話題提供としたい。

【略歴】

1991年　東京理科大学大学院　薬学研究科　修了
1991年　山之内製薬株式会社　臨床開発部
2005年　合併により，アステラス製薬株式会社　臨床開発部
　　臨床開発部では，神経内科領域，精神科領域をはじめ，麻酔科領域，リウマチ科領域，整形外科領域，消化器科領域，循環器科領域等の新薬開発に従事
2018年　アステラス製薬株式会社　開発推進部

シンポジウム 02

公募 En

5月22日（水）9：50 ～ 11：50

第9会場(大阪国際会議場12F 特別会議場)

Genetic and neuropathological approach decipher the molecular mechanism of idiopathic central nervous system demyelinating diseases

Chairs：Noriko Isobe
Department of Neurological Therapeutics, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Japan
Katsuhisa Masaki
Department of Neurology, Graduate School of Medical Science, Kyushu University, Japan

≪Objective≫
Genome-wide association studies (GWAS) on multiple sclerosis (MS) in Caucasians have identified various risk genes, which are mainly related to immune functions. Molecular pathways leading to inflammatory demyelination are now becoming clearer. The first Japanese GWAS, enrolling more than 1,000 MS and neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) patients, has revealed the distinct risk genes from those in Caucasians, many of which are related to neuroglial functions. Molecular-immunopathological studies have also identified critical changes of glial cells in these conditions. Therefore, the aim of this symposium is to decipher the mechanisms of the MS and NMOSD by integrating the functions of the discovered genetic risk factors and the pathologically-proven molecular changes, with special attention on the demyelinating disorders more frequently encountered in Asians, such as NMOSD and Baló's concentric sclerosis.

S-02-1 Susceptibility to multiple sclerosis: from genetic risk to immune dysfunction in at-risk individuals

○ Philip L. De Jager
Center for Translational & Computational Neuroimmunology and Multiple Sclerosis Center, Department of Neurology, Columbia University Medical Center, USA

Genetic studies have identified over 234 genetic variants that influence suscetibility to multiple sclerosis (MS). The majority of these variants are found in intergenic or non-coding parts of the human genome, and systematic efforts are needed to map the functional consequences of these variants so that we can understand the chain of events that link risk factors such as genetic variants to the immune dysfunction that causes the clinical and radiological manifestations that define MS. We will review two different strategies for identifying the genes and altered function involved in MS onset. First, an ensemble approach was used to assemble a list of over 500 genes that contribute to MS onset based on a combination of annotation approaches that leverage effects of genetic variation on gene expression, protein:protein interaction networks, and other gene annotation strategies. One important finding from these efforts is that multiple different immune cell types are involved in MS susceptibility and that microglia, the resident immune cell of the brain are enriched in MS susceptibility geens. Second, we generated DNA methylome profiles of CD4+ T cells from MS patients tp map the effect of risk variants on the epigenome of a key target cell type in MS, and we report that a group of MS variants converge on a single locus, suggesting that this locus may be an important target on the onset of MS.

【Curriculum Vitae】

Dr. De Jager is a practicing neurologist with subspecialty training in clinical neuroimmunology and expertise in molecular biology, functional immunology, statistical genetics and computational biology. He leads data generation and the Analysis Team for national and international collaborations exploring the genetic, epigenomic, transcriptomic, and immunologic architecture of neurodegenerative diseases. The focus is the study of the inflammatory component of these diseases in studies ranging from basic susceptibility gene discovery efforts from patient materials to testing novel biometric technologies to better capture measures of patient function. Dr. De Jager recently established a new Division of Neuroimmunology in the Department of Neurology at Columbia University that brings together the clinical neuroimmunology practice with a new Center for Translational & Computational Neuroimmunology. This Center is focused on efforts to characterize and target the neuro-immunologic component of neurodegenerative diseases such as AD, MS, and PD. To execute these projects, he applies modern methods of human neuroimmunology, statistical genetics, deep quantitative neurophenotyping, single cell analyses and systems biology in studies that center on human samples from deeply characterized study participants. All projects are executed in a team-based approach with multiple local, national, and international collaborators as needed.

S-02-2 Genetic studies on Japanese multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorders

○ Takuya Matsushita[1], Noriko Isobe[3], Shinya Sato[2], Ken Yamamoto[4], Mitsuru Watanabe[2], Yuri Nakamura[2], Jun-ichi Kira[2], Japan Multiple Sclerosis Genetics Consortium[2]

[1] Department of Neurology, Kyushu University Hospital, Japan, [2] Department of Neurology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, [3] Department of Neurological Therapeutics, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, [4] Department of Medical Chemistry, School of Medicine, Kurume University

Multiple sclerosis (MS) is characterized by temporal and spatial dissemination of demyelination in the central nervous system and the pathogenesis results from both genetic and environmental factors. Family studies strongly suggest a polygenic model of inheritance explained by relatively common allelic variants. The major histocompatibility complex (MHC) in chromosome 6p21.3 was identified as a genetic risk locus for MS in 1970s. It was not until genome wide association studies (GWAS) were conducted in MS that many genetic risks outside of MHC with modest effect size were identified. International collaboration and the development of new laboratory and analytical methods enabled detection of risk loci with comparably low effect size. Currently, more than 200 risk loci outside of MHC were identified. However, the heritability is not fully explained by the genetic risks that were identified by GWAS. The knowledge of genetic effects on clinical phenotype is also incomplete. MS prevalence differs according to population, and the prevalence is high in people of European descent, while it is considerably low in Asian countries. The difference seems to reflect the difference of genetic background as well as environmental factors. It is unclear whether these genetic risks for MS in people of European descent are applicable to other population. We will discuss progressing knowledge about genetic influence on the susceptibility and the presentation of MS. We have conducted GWAS for MS in the Japanese and will discuss the characteristics of genetic risk loci in the Japanese MS comparing with genetic risks in Europeans. Genetic studies in different populations could give us parallax to deeply understand MS genetics and pathogenesis.

【Curriculum Vitae】

Jan. 2009 - Sep. 2009
Assistant Professor, Graduate School of Medical Sciences, Department of Neurology, Kyushu University
Oct. 2009 - Sep. 2012
Associate Professor, Graduate School of Medical Sciences, Department of Clinical Neuroimmunology, Kyushu University
Oct. 2012 - Jun.2014
Research Associate Professor, Graduate School of Medical Sciences, Department of Neurology, Kyushu University
Jul. 2014 - Jun. 2015
Associate Professor, Graduate School of Medical Sciences, Department of Neurological Therapeutics, Kyushu University
Jul. 2015 - Jun. 2016
Lecturer, Graduate School of Medical Sciences, Department of Neurology, Kyushu University
Jul. 2016 - Present
Clinical Associate Professor, Department of Neurology, Kyushu University Hospital
From 2012 to 2014,
he joined the Multiple Sclerosis Laboratory at the Department of Neurology in the UCSF School of Medicine

S-02-3 Genetic study on Chinese patients with demyelinating disorders

○ Qiu Wei

The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Guangzhou, Guangdong Province, China

Multiple sclerosis (MS) and related disorders including neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD), MOG associated encephalomyelitis,are thought to be the consequence of the interaction of genetic and environmental factors. Investigators have considered the possibility that genetic differences might contribute to the different clinical phenotypes of demyelinating diseases. The objective of this presentation was to focus on populations in China. MS is less prevalent in Asia than Europe and North America. Nevertheless, NMOSD is more common in Asian than in Caucasian. The difference of prevalence rate may be attributed to different genetic bases. Genome-wide association studies have shown that MS is associated with many genetic variants in some HLA genes and other immune-related genes in Caucasians, but less so in Chinese.The majority of NMOSD cases are sporadic.However, familial NMOSD have been reported in several literatures. The genetic aetiology of NMOSD is likely to be heterogeneous, involving common and rare variants in combination. As an immunologically relevant disease, HLA loci have been linked to NMOSD. A few studies have shown that HLA-DPB1*05:01 is the main risk allele for NMOSD in Eastern Asians,while HLA-DRB1*03 acts in Caucasian patients. Emerging high-throughput genetic tools offer great promise for continued progress in this field.

【Curriculum Vitae】

Dr.Qiuwei was awarded PhD from the University of Western Australia in 2012 for the thesis entitled “Characterization of multiple sclerosis in Western Australia: clinical, radiological, and serological studies and HLA-DRB1 associations”, under supervisors Professor Allan Kermode, Frank Mastaglia and William Carroll in Perth. Whilst there Dr.Qiuwei expanded the clinical research program to encompass the characterization of multiple sclerosis in a large cohort of multiple sclerosis in Western Australia from clinical and laboratory factors to the genetic background. His primary research is focusing on the genetic epidemiology and genetic mechanisms of multiple sclerosis, to identify the major genetic factors that associate with this disabling disease. His research also involved immunological study on the pathogenesis of multiple sclerosis, MRI and clinical characteristics in patients with multiple sclerosis and allied nueroimmunological disorders. As the first or corresponding author, Dr.Qiuwei have published 35 peer-reviewed papers in international journals including《JNNP》《Multiple Sclerosis》《Frontiers in Immunoogy》《European Journal of Neurology》《Journal of Neuroimunology》et, al in the last ten years. He is also member of the editorial board in《Current Neurology and Neuroscience Reports》

シンポジウム 02

公募 En

5月22日（水）9：50 ～ 11：50

第9会場(大阪国際会議場12F 特別会議場)

S-02-4 Disease-specific TCRs recognize CMV in Japanese MS with HLA-DRB1*04:05; a novel approach with GLIPH

一般演題から採用

○ Fumie Hayashi[1], Noriko Isobe[2], Jacob Glanville[3], Yuri Nakamura[2], Takuya Matsushita[1], Jun-ichi Kira[1]

[1] Department of Neurology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Japan, [2] Department of Neurological Therapeutics, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, [3] Computational and Systems Immunology Program, Stanford University School of Medicine

[Aim] To identify T cell receptors (TCRs) associated with multiple sclerosis (MS) pathogenesis by comparing TCR repertoire between Japanese MS patients and healthy controls (HCs).

[Methods] Peripheral blood mononuclear cells from 39 MS patients and 19 HCs were obtained. Age, sex, and frequency of the susceptibility HLA alleles for Japanese MS (*HLA-DRB1*04:05* and *DRB1*15:01*) were matched between the two groups. Next-generation sequencing with an adaptor ligation PCR was conducted for TCR β chain genes. TCR motifs specific to Japanese MS in contrast with our HCs were determined with a novel clustering method, GLIPH (Grouping of Lymphocyte Interactions by Paratope Hotspots) which integrates multiple factors, such as V gene, complementarity-determining region 3 motif and HLA alleles.

[Results] GLIPH consolidated all the 208,674 TCR clones into 1,294 representative clusters. When we focused on the TCR clusters that were highly enriched in the MS patients with same susceptibility HLA alleles, one TCR cluster was predicted to recognize cytomegalovirus (CMV-TCR) and 87.5% of MS patients with the CMV-TCR had *DRB1*04:05*. When *DRB1*04:05*-bearing MS patients were divided by the CMV-TCR positivity, EDSS and MSSS were lower in the group with CMV-TCR (p = 0.013 and 0.032, respectively).

[Conclusion] Using GLIPH, we could effectively narrow down MS-specific TCR motifs interacting with MS-associated HLA alleles. As the TCRs enriched in *HLA-DRB1*04:05*-bearing MS patients recognize CMV, CMV infection may be involved in development of MS with mild disease course in Japanese with *HLA-DRB1*04:05*.

【Curriculum Vitae】

Education

-2010	M.D., Hokkaido University School of Medicine, Hokkaido.
2016-Present	Ph.D., Department of Neurology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka.

Positions and Employment

2010-2012	Junior Resident in Iizuka Hospital, Fukuoka.
2012-2013	Senior Resident in General Internal Medicine, Iizuka Hospital, Fukuoka.
2013-2016	Fellow in Neurology, Kyushu University, Fukuoka.

S-02-5 Glial pathology of multiple sclerosis, neuromyelitis optica specturm disorders, and Baló's disease

○ Katsuhisa Masaki

Department of Neurology, Graduate School of Medical Science, Kyushu University, Japan

Multiple sclerosis (MS), neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) and Baló's disease (BD) are inflammatory demyelinating diseases of the CNS. The pathological hallmark of MS is sharply demarcated demyelinating plaques with relative axonal preservation. NMOSD severely affects both axons and myelin of the optic nerves and spinal cord, resulting in necrotic cavitation. BD is regarded as a most severe variant of MS and its pathological hallmarks are large brain lesions that present as concentric rings of alternating demyelinated and preserved myelin layers. We have demonstrated an extensive loss of astroglial aquaporin-4 and connexin (Cx) 43 in active lesions of MS, NMOSD and BD, and persistent loss of oligodendroglial Cx32 and Cx47 in acute and chronic lesions. Moreover, we and others reported that active lesions of MS, NMOSD and BD showed oligodendrocyte apoptosis associated with a selective loss of myelin-associated glycoprotein (distal oligodendrogliopathy, DO), suggesting that these diseases may partly share a common mechanism for demyelination. We recently found the preferential accumulation of resident microglial cells within the DO lesions of BD, using a specific microglial marker TMEM119. In addition, GLUT5-, a fructose transporter, positive microglia was also selectively activated within DO lesions of BD. In contrast, CD68-, a phagocytosis marker, and CD163-, a perivascular macrophage marker, positive macrophages were diffusely distributed throughout the lesions of BD. It suggests that TMEM119- and GLUT5-positive microglia have a crucial role for demyelination in active phase. Intriguingly, TMEM119-positive microglia was focally accumulated within the preserved myelin layers of NMOSD case with lamellar lesions, indicating the protective role of TMEM119-positive microglia in chronic phase. In this session, I will introduce the pathological features and our findings such as distinct distribution pattern of microglia and macrophages in MS, NMOSD and BD.

【Curriculum Vitae】

Dr. Masaki graduated from Oita Medical University in 2003 and then completed the neurology residency program at Kyushu University Hospital and some affiliated hospitals. After that he received a PhD in 2012 at Kyushu University Graduate School of Medical Sciences and worked as the Assistant Professor in the Department of Neurology at Kyushu University from 2012 to 2016. He studied abroad at Department of Neurology, University of Chicago from 2016 to 2018. Now he is the Senior Lecturer in the Department of Neurology at Kyushu University. His principal research activity has been in neuroimmunology and neuropathology, especially in neuropathological study of multiple sclerosis (MS), neuromyelitis optica (NMO) and Baló 's disease. He has received an award from PACTRIMS in 2010 and from the Japanese Society for Neuroimmunology in 2013 and 2014. Recently, he has been interested in glial cell pathology in human demyelinating diseases.

神経疾患に対する非侵襲脳刺激療法の最先端

座長：長峯　隆　札幌医科大学医学部神経科学講座
寺尾　安生　杏林大学医学部　病態生理学教室

≪ねらい≫
近年，脳機能解析技術による機序解析や医療機器開発が進んだこと新規neuromodulationの神経疾患への臨床応用が期待されている。非侵襲脳刺激法として、反復経頭蓋磁気刺激や経頭蓋直流電流刺激に加え，デコーディッドニューロフィードバックなどの脳科学に基づいた手法も開発されている。対象疾患としても非侵襲的脳刺激法による脳可塑性誘導がパーキンソン病、脳梗塞など神経疾患の治療に応用されるようになったが、さらに新しい非侵襲的脳刺激の手法をリハビリテーションと組み合わせた臨床効果の向上や、これまで治療困難であった疾患への応用も期待されている。また大脳でなく脊髄に可塑性を誘導するで神経疾患の運動症状を改善する新しい治療法の試みもある。多くの脳神経内科医師には馴染みの薄い領域であるが、非侵襲脳刺激法に関わる脳内回路のメカニズムに関する理解を深めることができるセッションである。

S-03-1　ニューロモデュレーション治療へのいざない　認知症に対する非侵襲脳刺激療法の挑戦

○眞野　智生[1,2,3]
[1]大阪大学大学院医学系研究科 脳神経機能再生学、[2]大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学、
[3]脳情報通信融合研究センター

ニューロモデュレーションは，神経伝達における神経修飾が語源とされるが，近年では中枢神経や末梢神経への刺激による神経活動の変調を治療的に用いることに使用されることが多い．不可逆性な神経変性が確認されている神経疾患に対するニューロモデュレーションは，脳内回路異常が原因である機能的疾患と比べ，治療応用は難しいとされている．しかし，認知症の日常診療では，認知刺激や運動療法などによる臨床症状の改善を少なからず経験する．認知症に対する薬物療法の開発は難航しており，非薬物療法としてのニューロモデュレーションへの注目も高まりつつある．反復経頭蓋磁気刺激（rTMS；repetitive transcranial magnetic stimulation）は外因性かつ低侵襲なニューロモデュレーションの一つで，2017年に本邦でもうつ病に対する治療法として認可された．アルツハイマー型認知症（AD；Alzheimer's disease）患者に対するrTMSの研究は小数例を対象に認知機能の改善効果が報告されているが，エビデンスは高いとは言えず，そのメカニズムは不明である．我々は，日本人におけるrTMSの臨床的有効性を確かめるべく，軽症～中等度のADに対し，両側背外側前頭前野（DLPFC）への高頻度rTMS（10Hz，120%RMT，4秒間刺激，刺激間隔26秒間，片側あたり15回の計600発）を2週間連日介入し，介入前後で臨床症状の推移を調べた．AD患者16名（男性2名，女性14名，平均76．6歳）が完遂し，実施コンプライアンスは80%であった．認知機能検査において，Moca-Jでは刺激前後で有意な改善を認めたが，ADAS-cogやMMSEでは改善傾向にはあったが有意な改善は認めなかった．項目ごとに検討すると，注意機能と遂行機能にて概ね改善傾向にあったが，記憶，見当識や視空間認知では改善と悪化傾向が散在していた．BPSD，ADLや介護負担の改善は認めなかった．刺激後4週間の経過観察したところ，認知機能は刺激前よりは改善しているものの，低下傾向にあり刺激前に戻りつつあった．両側DLPFCへの高頻度rTMSは，ADの新たな治療法の一つとなる可能性はあるが，認知機能検査の学習効果や残存効果などを検討する必要があり，慎重な判断が必要である．我々は，2019年より刺激強度への反応性や長期効果を探索すべく，無作為割付プラセボ対照並行群間試験を予定している．

【略歴】

2004年　帝京大学医学部　卒業
2004年　名古屋第二赤十字病院　臨床研修医
2006年　名古屋第二赤十字病院　神経内科
2010年　名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科
2013年　岡崎市民病院　脳神経内科
2015年　NIH, National Institute of Neurological Disorders and Stroke（NINDS）
2016年　大阪大学大学院医学系研究科 脳神経機能再生学（脳神経外科・神経内科併任）

S-03-2 パーキンソン病に対する非侵襲脳刺激法

○濱田　雅
東京大学医学部附属病院 神経内科

脳深部刺激法（deep brain stimulation , DBS）はすでに進行期のパーキンソン病（Parkinson disease; PD）において確立された治療法である。しかし脳外科的手術が必要になることから、副作用の発現率は少ないものの、出現した場合の重篤性や、脳外科的手術治療自体を躊躇する患者も少なくない。一方、非侵襲脳刺激法（non-invasive brain stimulation, NIBS）は脳外科的手術を必要とすることなく（＝非侵襲的に、開頭することなく）、脳神経細胞を刺激することができる方法である。NIBSの一つである経頭蓋磁気刺激（transcranial magnetic stimulation, TMS）は従来より単発・二発刺激により錐体路・運動野などの神経興奮性を調べる生理学的なツールとして汎用されている。2000年ごろからNIBSの一部の方法では、刺激終了後も持続する神経細胞興奮性の変化（＝可塑性）を誘導できることが報告され、主に神経科学分野で多く使用されてきた。近年ではこの可塑性を利用し、疾患による長期的な異常興奮性の是正することで、神経疾患を治療するという戦略の元、多くのNIBS臨床研究が行われいる。我々のグループでもこれまでに４つの多施設共同ランダム化比較試験を行い２つの試験では有効性があることを示した。しかし残りの２つの試験では有効性を示すことができなかった。NIBSの有効性が高くないこと、検討症例数が少なかったこと、NIBSによる可塑性誘導について個々人でばらつきがあること、PD特有のプラセボ効果が主要な原因と考えており、今後個々の脳状態に合わせた最適NIBSを行うことでこれらの課題を解決できると考える。本シンポジウムでは以上の点を踏まえ、NIBS治療の現状と課題を議論する。

【略歴】

平成13年3月　東北大学医学部卒業
平成13年4月～平成17年3月
　東大病院・関東中央病院・虎の門病院で研修
平成17年4月　東京大学大学院博士課程入学
平成21年3月　同修了/日本学術振興会特別研究員(PD)
平成22年6月～平成25年3月
　英国留学(Sobell Department, UCL Institute of Neurology, London)/日本学術振興会海外特別研究員
平成25年4月～現在
　東京大学医学部附属病院神経内科　助教

所属学会
日本内科学会・日本神経学会・日本臨床神経生理学会・日本パーキンソン病・運動障害疾患学会(MDSJ)・Movement Disorder Society・Society for Neuroscience・International Federation of Clinical Neurophysiology

受賞歴など
平成26年4月～ Editorial Board, Brain Stimulation
平成27年10月 日本臨床神経生理学会 第5回奨励賞
平成29年～　日本神経学会パーキンソン病診療ガイドライン作成委員会研究協力者

S-03-3 非侵襲的脳刺激併用ハイブリッド・リハビリテーションによる課題特異的脳再構成

○小金丸聡子
獨協医科大学医学部生理学（生体情報）講座

神経可塑性を誘導する非侵襲的脳刺激法は、この数十年間で様々な神経疾患に治療応用されてきた。リハビリテーション医学分野においては、リハビリテーション訓練（以下、リハビリ）と脳刺激の併用による運動機能、言語・注意などの高次脳機能の回復についての報告が数多くなされている。一方で、脳刺激併用リハビリがリハビリ単独の効果を超えられないとする報告も散見されている。非侵襲的脳刺激法をリハビリテーション医療に応用する上では、リハビリ単独では達しえないレベルの機能回復が得られることが重要である。機能回復の神経基盤は脳における神経可塑性である。脳刺激併用リハビリがリハビリ単独の効果を超える手法の一つに、訓練課題における脳活動と脳刺激を連関させ、脳における連合性可塑性を誘導する方法がある。そのような非侵襲的脳刺激法併用リハビリを演者らはハイブリッド・リハビリテーション(ハイブリッドリハビリ)と定義した。

演者らは、慢性期脳卒中片麻痺患者において、麻痺側上肢伸展運動と患側1次運動野(M1)への5Hzの高頻度反復TMSの併用による上肢ハイブリッドリハビリを行い、リハビリ単独では認められない上肢機能回復を報告した(Koganemaru et al., 2010)。これは、rTMS併用により上肢伸展運動課題による患側M1 での使用依存的可塑性を増強させたものと考えられた。しかしながら、脳損傷後の機能回復過程においては、M1だけではなく、他領域の脳活動変化も脳機能画像研究にて報告されている。そこで、fMRIを用いて、ハイブリッドリハビリ前後で上肢伸展運動課題時の脳活動、および対照条件として上肢屈曲運動課題時の脳活動を測定した。その結果、伸展運動課題に特異的な脳活動変化を明らかにし、機能回復に関わる神経ネットワークについて新たな知見を得ることができた(Koganemaru et al., 2015)。

今後、ハイブリッドリハビリを展開していく上で、個々の病態の把握、併用する訓練課題の検討、課題動作における脳活動・筋活動の把握、脳刺激の最適なタイミングや部位の選択が重要であると考える。またTMSや脳波、fMRI、MEGなどの脳機能画像で脳活動変化を定量的に明らかにし、機能・能力改善との関連を検討することで、より効率的・効果的なリハビリが可能になると考える。

文献)
Koganemaru S, et al. Brain 133 (11):3373-3384. 2010
Koganemaru S, et al. Neurosci Res. 92:29-38. 2015

【略歴】

2005年　京都大学医学部医学科　卒業
2010年　兵庫医科大学大学院医学研究科高次神経制御系リハビリテーション科学　博士課程早期修了
2010年　京都大学大学院医学研究科脳機能総合研究センター　博士研究員
2011年　十条武田リハビリテーション病院　リハビリテーション科医師
2013年　京都大学大学院医学研究科　学振特別研究員
2015年　スイス連邦ベルン大学　精神神経生理学・システム神経科学部門へ留学
2017年　北海道大学病院リハビリテーション科　助教
2019年　獨協医科大学医学部生理学(生体情報)講座　准教授

S-03-4 経頭蓋磁気刺激・経頭蓋直流電気刺激のリハビリテーション治療への応用

○藤原　俊之

順天堂大学大学院医学研究科リハビリテーション医学

経頭蓋磁気刺激、経頭蓋直流電気刺激等の非侵襲的脳刺激は非侵襲的に大脳皮質の興奮性を変化させることができ、脳卒中をはじめとする中枢神経疾患による運動機能障害、高次脳機能障害、失語症などの治療に用いられ、リハビリテーション治療に組み合わせることにより、その回復効果を高めることが可能である。しかしながら、これら非侵襲的脳刺激法の効果に関しては個人差が存在する。また脳卒中におけるいわゆる半球間バランス仮説に基づき、非損傷半球への抑制刺激により損傷半球興奮性の増加を目指す方法があるが、この効果も画一的なものではなく、症例によっては、非損傷半球への抑制刺激により運動パフォーマンスが低下することが知られている。

そこで、これら非侵襲的脳刺激法をリハビリテーション治療へ組み合わせる場合には、その適応、刺激パラメータ、刺激部位を考慮することが必要である。また末梢電気刺激などの組合せに際してはその刺激順序も考慮が必要である。

本講演では、我々が行っている、脳卒中患者におけるQuadri-pulse stimulation（QPS）やTheta burst stimulation（TBS）の応用ならびに、末梢電気刺激との併用についても報告する。

【略歴】

平成 5年3月　福井医科大学卒業
平成 5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入局
平成14年4月　Institute of Neurology（London, UK）Research Fellow（Prof. John Rothwell）
平成15年4月　国立東埼玉病院リハビリテーション科医長
平成17年9月　慶應義塾大学医学部リハビリテーション医学教室専任講師
平成26年4月　東海大学医学部専門診療学系リハビリテーション科学准教授
平成29年1月　順天堂大学大学院医学研究科リハビリテーション医学　教授
主な免許、資格
博士（医学）（平成14年　慶應義塾大学）
日本リハビリテーション医学会認定臨床医、日本リハビリテーション医学会専門医、日本リハビリテーション医学会指導医、義肢装具等適合判定医、身体障害者福祉法第15条指定医、日本臨床神経生理学会専門医（筋電図・神経電伝導検査）、障がい者スポーツ医、義肢装具専門医

S-03-5 疼痛に対するニューロモデュレーション治療

○齋藤　洋一[1,2]、細見　晃一[1,2]、
柳澤　琢史[2,4]、眞野　智生[1,3]

[1]大阪大学 大学院医学系研究科脳神経機能再生学、[2]大阪大学 大学院医学系研究科脳神経外科学、[3]大阪大学 大学院医学系研究科脳神経内科学、
[4]大阪大学高等共創研究院　柳澤研究室

大阪大学医学部附属病院では、1997年以降、薬剤抵抗性疼痛に対して、一次運動野に対する反復経頭蓋磁気刺激（rTMS）などのニューロモデュレーション治療を行ってきた。しかし主に周期性激痛を示す場合には、rTMSは有効とはいえない。よって周期性激痛を示した26例の引き抜き損傷後疼痛に対しては後根侵入帯破壊術（DREZotomy）を施行してきた。DREZotomy施行後、残存する持続痛に対して、同意が得られた患者9例に対して、脳磁図（MEG）用いたデコーデッド・ニューロフィードバック（DecNef）を施行した。

DREZotomyは、26例中22例（85%）において周期性激痛に著効し、長期にわたり安定した除痛効果が認められた。しかし、4例を除くDREZotomy症例において、VASで平均44mmの持続痛が残存した。そこで切断肢1例加えた幻肢痛を有する10例において、大脳運動感覚野（M1）での義手操作MEG DecNefを行った。患側M1のDecNefでは、義手操作の熟練に伴い動作弁別率が向上したが、痛みは有意に悪化した。一方、健側M1でのDecNefでは、義手操作トレーニングにより、動作弁別率は低下したが痛みは減弱した。

引き抜き損傷後疼痛の特に周期性激痛は脊髄の後根侵入帯に原因があり、投薬治療が無効であり、rTMS、脊髄刺激も効果が見込めない。それに対してDREZotomyは特に周期性激痛治療に非常に有効である。しかし引き抜き損傷後疼痛には幻肢痛の側面もあり、DREZotomyによっても持続痛が残存することも多い。その持続痛において、脳にDecNef介入することでの除痛も期待できることを我々は示した（Yanagisawa T et al. Nat Comm 2016）。

難治性疼痛においては、疼痛の性状によって、脳脊髄刺激療法だけではなく、様々なニューロモデュレーションを駆使した治療戦略が必要と考えられる。

【略歴】

昭和61年 3月　大阪大学医学部大学院　医学研究科博士課程修了
昭和61年 7月　関西労災病院　脳神経外科医員
　63年 7月　阪和記念病院脳神経外科
平成 元年 1月　ニューヨーク　マウントサイナイ病院　研究員
　3年 4月　ウイスコンシン霊長類研究所　研究員
　5年 4月　大阪大学助手医学部　（脳神経外科）
　11年 7月　大阪労災病院副部長（脳神経外科）
　13年 4月　大阪大学助手大学院医学系研究科
　14年 2月　大阪大学講師大学院医学系研究科
　19年 2月　大阪大学准教授大学院医学系研究科
　22年 7月　大阪大学産学連携本部脳神経機能再学（帝人ファーマ）　特任教授
　26年 4月　大阪大学大学院医学系研究科脳神経機能再生学　特任教授（脳神経外科学講座　兼任）
資格
昭和63年 7月　日本脳神経外科学会専門医（第2418号）
平成21年 4月　日本間脳下垂体腫瘍学会理事
平成23年 1月　日本定位・機能神経外科学会理事
平成24年 7月　日本疼痛学会理事
平成25年 7月　日本ニューロモデュレーション学会理事
賞罰
昭和61年10月　日本脳神経外科学会賞受賞など

S-03-6 脊髄可塑性の誘導と臨床への応用

○大木　紫
杏林大学医学部統合生理学教室

従来､脊髄は脳との連絡のための単なる中継装置と考えられ､そこでの情報処理については注目されてこなかった｡例えば､運動皮質から上肢筋運動ニューロンへの運動経路を考えた場合、ヒトでは錐体路から運動ニューロンへ直接結合する経路のみが注目されている。しかし、ネコやサルを用いた動物実験の結果では、錐体路及び錐体外路から介在ニューロンを介した運動ニューロンへの入力が存在し、間接的な運動経路を構成している（Isa, Ohki et al., 2007）。したがって、脊髄で錐体路が傷害されても､これらの経路が一部残存していれば、運動機能の回復は可能である。

ヒトでも同様の介在ニューロンシステムが存在することが示唆されており、我々も運動単位記録で存在を直接的に示してきた（Nakajima et al., 2017）。また頸髄症の患者で、介在ニューロンシステムを利用した運動機能回復が起こる可能性も示した（Igarashi et al., 2011）。よって、脊髄介在ニューロンシステムを利用し、障害されている錐体路を"バイパスする神経システム"を構築・強化することができれば、運動機能回復を効率的に促す新たな神経リハビリテーション戦略を提案することができる。

我々は、大脳皮質や海馬で知られているシナプスの強化法を用い、健常者の脊髄でバイパスシステムの強化が行えるかを検討した。この方法は、上部頸髄に位置する脊髄介在ニューロンが運動野上肢領域から入力を受け、さらに上肢領域からの末梢性感覚入力を受けることを利用する。運動野と末梢神経の刺激効果が頸髄介在ニューロン上で加重する刺激間隔を用い、両者の組み合わせ刺激を繰り返すと、繰り返し刺激終了後も運動野単独刺激の効果が1時間程度増強することが観察された。この効果は、大脳皮質等で知られている、シナプスの可塑的変化の特徴を示した。

本シンポジウムでは、上述したヒト脊髄固有ニューロン系の機能と可塑性、そのリハビリ応用への可能性について考察する。

【略歴】

昭和59年3月　東京大学医学部保健学科卒業
平成2年3月　東京大学医学系研究科博士課程修了
平成2年4月　杏林大学助手
平成24年4月　杏林大学教授
平成6年9月-平成8年8月
スウェーデンウメオ大学客員研究員

Update on Diagnostic Biomarkers for the early diagnosis of Alzheimer's Disease

Chairs：Takeshi Iwatsubo
Department of Neuropathology, School of Medicine, The University of Tokyo, Japan
Hisatomo Kowa
Kobe University Graduate School of Health Sciences, Japan

≪Objective≫
In recent advance of Alzheimer research field, development of tau imaging and novel plasma biomarkers provide new prospect of clinical research and drug development. In this symposium, four presentators will be presenting and discussing on diagnostic biomarkers and their impacts on the diagnosis of Alzheimer's disease.

S-04-1 Updates on PET imaging of tau pathologies

○ Makoto Higuchi
National Institutes for Quantum and Radiological Science and Technology, Japan

It has been a major focus of neuroimaging research to visualize tau inclusions in diverse neurodegenerative disorders, as exemplified by of six tau isoforms in Alzheimer's disease (AD) and 4-repeat tau isoforms in progressive supranuclear palsy (PSP) and corticobasal degeneration (CBD). So-called 'first-generation' tau imaging agents applicable to positron emission tomography (PET) primarily originated from three chemotypes, and enabled sensitive detection of AD-type tau accumulations. Cross-sectional and longitudinal clinical studies also supported the utility of these PET probes for staging of the disease and clarification of relationships between regional tau depositions and neuronal loss leading to manifestations of characteristic symptoms. More recently, pursuit of the tau fibrillogenesis in AD spectrum with higher contrast and less off-target signals has been allowed by 'second-generation' agents. Among these new PET probes, our radiocompound, PM-PBB3, has offered visualization of disease-specific tau topologies in each patient with AD and non-AD tauopathies including PSP and CBD, which was not possible by previous technologies. Furthermore, PM-PBB3 is hitherto the only probe that is capable of capturing tau aggregates in transgenic mouse models with high sensitivity, facilitating translational research and drug discovery targeting the tau pathogenesis. Based on these evidences, tau PET approaches with several imaging agents are currently being applied to non-clinical and/or clinical evaluations of potential anti-tau therapeutics.

【Curriculum Vitae】

1987-1993	Tohoku University School of Medicine
1993-1997	Tohoku University Graduate School of Medicine
1997-1999	Staff Physician, Department of Geriatric Medicine, Tohoku University School of Medicine
1999-2003	Postdoctoral Researcher, Center for Neurodegenerative Disease Research, University of Pennsylvania School of Medicine
2003-2005	Staff Scientist, Laboratory for Proteolytic Neuroscience, RIKEN Brain Science Institute
2005-2016	Team Leader, National Institute of Radiological Sciences
2016-2018	Team Leader, National Institutes for Quantum and Radiological Science and Technology
2018-	Deputy Department Director, National Institutes for Quantum and Radiological Science and Technology

Specialty and research interest: clinical and non-clinical molecular imaging of neuropsychiatric disorders

S-04-2 Plasma Abeta as a biomarker for Alzheimer's disease

○ Koichi Tanaka

Koichi Tanaka Mass Spectrometry Research Laboratory
Shimadzu Corporation, Japan

The earliest indicator of Alzheimer's disease is thought to be amyloid-beta deposition in the brain, which can occur more than 20 years before memory loss or other symptoms appear. Up until recently, there was no easy way to detect this deposition. The only reliable methods available were PET imaging and CSF testing. However, PET scans are time-consuming and expensive, and CSF is collected by lumbar puncture, which is invasive.

The new blood-based biomarker (1) was discovered in 2014 by collaborative research by the Japanese National Center for Geriatrics and Gerontology (NCGG) and Shimadzu Corporation. Subsequently, Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle Flagship Study of Ageing (AIBL) and other groups joined our research to validate the biomarker by using 373 blood samples, and its results were reported in Nature (2) in Jan/2018. The ROC analysis of the biomarker showed high AUC values in both Japanese and Australian datasets.

Further validation/verification will be carried out under Japan Agency for Medical Research and Development (AMED) project called "ORANGE Registry." Around 2,000 blood samples from US, Europe, Australia and Japan will be analyzed.

(1) N. Kaneko et al., Proc. Jpn. Acad. Ser. B, 2014, 90, pp. 104-117
(2) A. Nakamura et al., Nature, 2018, 554, pp. 249-254

【Curriculum Vitae】

Institution: Koichi Tanaka Mass Spectrometry Research Laboratory
Shimadzu Corporation
Position: Senior Fellow / General Manager,

Brief Resume of past and present actives
Degree
1983. 3　B.A., Engineering, Tohoku University

Experience
1983. 4　Central Research Laboratory, Shimadzu Corporation.
1986. 5　Scientific Measurement Instru. Div., R&D Dep., Shimadzu Corp.
1992. 1　KRATOS Group PLC. in UK
1992.12　Analytical Instrument Division, R&D Department, Shimadzu Corporation
1997. 4　Shimadzu Research Laboratory (Europe) Ltd. in UK
1999.12　KRATOS Group PLC in UK
2002. 5　Analytical & Measuring Instru. Div., Life Sci. Busi. Unit, Shimadzu Corporation
2002.11　Fellow, Shimadzu Corporation
2003. 1　General Manager, Mass Spectrometry Research Lab., Shimadzu Corporation
2012. 6　Senior Fellow Shimadzu Corporation

Honors & Awards
1989. 5　Encouragement Award from the Mass Spectroscopy Society of Japan
2002.11　Order of Cultural Merit Award
2002.12　Nobel Prize in Chemistry

S-04-3 TRC-PAD: Accelerating Recruitment in AD Clinical Trials via Innovation in Information Technology

○ Gustavo A. Jimenez-Maggiora[1], Rema Raman[1], Michael S. Rafii[1], Reisa A. Sperling[2,3], Jeffrey L. Cummings[4], Paul S. Aisen[1]

[1] Alzheimer's Therapeutics Research Institute, University of Southern California, USA, [2] Department of Neurology, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, USA, [3] Department of Radiology, Division of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, USA, [4] Cleveland Clinic Lou Ruvo Center for Brain Health, USA

Background
Participant recruitment for clinical trials in Alzheimer's Disease (AD) remains a major challenge to the development of effective treatments. Screen fail rates, reaching 80-90%, inflate study budgets and delay study conduct, especially in preclinical AD clinical trials.

Objectives
The Trial-Ready Cohort for Preclinical/Prodromal Alzheimer's Disease (TRC-PAD), funded by the U.S. National Institute on Aging (NIA), seeks to accelerate drug development for AD through the establishment of an innovative Information Technology infrastructure to ensure timely recruitment of targeted individuals into optimally-designed trials.

Methods
TRC-PAD will establish a trial-ready, biomarker-positive cohort (TRC) at sites across North America, to facilitate recruitment into AD trials. Conceived as a multi-tiered infrastructure, TRC-PAD aims to integrate data from several national feeder registries and employ an adaptive algorithm that will utilize clinical, lifestyle, and genetic factors, as well as longitudinal performance on web-based cognitive testing (Cogstate) and subjective report of change in cognitive function (CFI) to assess participant risk for amyloid positivity. Participants determined to have elevated risk will be invited to have in-person assessments; those who are amyloid biomarker positive will be eligible for the TRC, where they will be followed (in-person and remotely), ready for enrollment in AD trials.

Results
The first tier of TRC-PAD infrastructure, the APT Webstudy, was launched in December 2017 and, as of January 21st, 2019, has enrolled 12,664 individuals via online consent.

Conclusions
TRC-PAD infrastructure development is ongoing, with in-person assessment of participants scheduled to begin in early 2019. The addition of novel biomarkers (e.g. plasma Aβ ratio, cognitive, digital) offer the potential to achieve further efficiencies. International collaborations to establish similar recruitment frameworks are underway in several countries, including Japan.

【Curriculum Vitae】

Gustavo Jimenez-Maggiora, MBA, is the Director of Informatics for the Alzheimer's Therapeutic Research Institute (USC ATRI), Keck School of Medicine, at the University of Southern California, providing the informatics leadership for all research programs conducted and managed by the Institute. As an informatician with an applied research interest in the field of neurology, he provides the informatics leadership as a co-investigator on several national, and international initiatives and programs. He is currently the Director of the Alzheimer's Clinical Trials Consortium (ACTC) Informatics Unit, the informatics lead for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) Clinical Core, the informatics co-Director for the U.S. Study to Protect Brain Health Through Lifestyle Intervention to Reduce Risk (U.S. POINTER), and the lead informatician for the Trial-Ready Cohort for Preclinical/Prodromal Alzheimer's Disease (TRC-PAD). Prior to joining USC ATRI, Gustavo Jimenez-Maggiora served as the Director of the Informatics Core for two large coordinating centers, the Alzheimer's Disease Cooperative Study (ADCS) (NIH/NIA) and the Specialized Programs of Translational Research in Acute Stroke (SPOTRIAS) Network (NIH/NINDS) at the University of California, San Diego.

S-04-4 Japanese ADNI: from biomarkers to disease-modifying therapy

○ Takeshi Iwatsubo

Department of Neuropathology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Japan

Alzheimer's disease（AD）is pathologically characterized by deposition of amyloid β peptides（Aβ）as senile plaques and tau as neurofibrillary changes; these fibrous protein deposits are implicated in AD pathogenesis and regarded as the prime target for the disease-modifying therapies（DMT）.Protease inhibitors to suppress Aβ production or anti-Aβ antibodies to promote Aβ clearance are being tested in recent clinical trials for DMTs, some of which met the clinical endpoints in early-phase trials whereas others, especially those conducted in dementia stages, have failed, underscoring the needs for early detection and intervention using biomarkers. To establish imaging and fluid biomarkers that surrogate the clinical and pathophysiological progression of AD, longitudinal observational studies including AD Neuroimaging Initiative（ADNI）and Japanese ADNI have contributed greatly towards the goal of very early treatment at the prodromal and preclinical AD stages by elucidating the early natural course of AD. Comparison of these two large studies demonstrated that the clinical and biomarker profiles of prodromal AD in J-ADNI were remarkably similar to those in North American ADNI, supporting the harmonization of global clinical trials. Furthermore, secondary prevention trials in preclinical AD, i.e., anti-Aβ therapies in asymptomatic, amyloid positive elderly individuals（A4 study）, as well as projects to establish trial ready cohorts for preclinical and prodromal AD, are underway in US, Australia and Japan. These clinical activities will pave the way toward the very early treatment of AD.

【Curriculum Vitae】

Takeshi Iwatsubo is a Professor of Neuropathology at the School of Medicine, University of Tokyo. He has contributed to the studies of neurodegenerative disorders, especially Alzheimer's and Parkinson disease, using multidisciplinary approaches. He demonstrated that Aβ42 is the initially deposited species in senile plaque amyloid, and elucidated the process of γ-secretase complex formation. He has identified alpha-synuclein, especially a hyperphoshorylated form, is a component of Lewy bodies. On the clinical front, Iwatsubo has been serving as the PI of Japanese AD Neuroimaging Initiative（J-ADNI）, aiming at establishing standard surrogate markers for clinical trials of disease-modifying therapies for AD. Iwatsubo was awarded with MetLife Foundation 2008 Award for Medical Research、Alzheimer's Association Henry Wisniewski Lifetime Achievement Award 2010, and 2012 Potamkin Prize for Research in Pick's, Alzheimer's Disease and Related Diseases from the American Academy of Neurology.

シンポジウム 05

Jp

5月22日（水）13：20 ～ 15：20　　第4会場(大阪国際会議場10F 会議室1001-1002)

すべてがわかる白質病変の画像と病理

座長：村山　繁雄　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）

若林　孝一　弘前大学大学院医学研究科脳神経病理学講座

≪ねらい≫

白質病変の画像診断、生検診断は時に難しいことがある。そこで、まず白質病変を呈する種々の神経疾患の特徴的画像を呈示し、次いで脱髄性疾患、遺伝性白質脳症（HDLS、CADASIL、CARASIL、Nasu-Hakola病を含む）、中毒、代謝障害、脳炎の神経病理学的特徴について概説する。

S-05-1　白質病変の画像診断　臨床・画像・病理連関の意義

○徳丸　阿耶[1]、村山　繁雄[2]、
齊藤　祐子[3]、下地　啓五[1]

[1] 東京都健康長寿医療センター 放射線診断科、[2] 東京都健康長寿医療センター　神経内科　ブレインバンク、[3] 国立精神神経研究センター　臨床検査部

白質病変をきたす疾患は多岐にわたる。その背景病態によって臨床経過、医療的介入方法、看護、介護の組み立てはそれぞれに異なり、正確かつ迅速な診断の重要性は言を俟たない。診断の第一段階として、MRIをはじめとする画像診断の果たす役割は、日々大きくなっており、同時に疾患特異的な新たな知見の蓄積も積み重なりつつある。白質病変は、大変乱暴に言えばCTでは黒く、MRIでは白い病変（T2強調画像やFLAIR）が、日常臨床現場ではまず思い浮かべられるのだが、背景にある病態によって精細な画像所見がどのように「見えるのか」、また背景病理との対応がどのように画像に「反映されるのか」、多様な病態について、できるだけ臨床ー画像ー病理の連関をつけながら、診断精度の検証、診断技術の進捗の現状を示すことを目標としたい。

白質病変、白質脳症を、画像の観点から論考する上で、次の3つの課題を取り上げる。

① 適切な治療により画像、臨床の可逆性を有する疾患
② 特徴的な画像所見が診断の端緒となる疾患
③ pre-clinical段階における白質変化を定量的に評価する意義

アミロイドアンギオパチー関連炎症、高血圧性脳症、そのほかの白質脳症では、MRIで白質の広義の炎症変化、浮腫を示す。適切な時期の精確な診断、適切な治療選択（自然経過選択も含む）により、臨床経過、画像所見ともに可逆的な場合がある。病態の軽重によって、非可逆的な所見を呈する場合や、さらに出血、脳圧亢進を来す場合もあり得るため、背景病理を推定しつつ、迅速に診断をする意義がある。

最近、特徴的なMRI所見が診断の端緒となる白質脳症が相次いで報告され、核内封入体病、Hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroid-CSF-R（HDLS-CSF1R）は、その代表である。拡散強調画像で遷延する信号異常がともに認められるが、その局在に差異があり、経過に即した画像所見の変遷にもそれぞれに留意すべき点があり、病期、病態による画像所見の多彩さ、病理所見との対比を交えて解説する。HDLS-CSF1RではCTでの石灰化所見を伴うことがあり、複数の画像modality、適切な画像検査の選択が診断に直結する。

視覚的評価で白質変化をとらえられない段階で、直近の画像技術はpre-clinicalに進捗しつつある病態を捉える事に、足がかりを得、報告が相次いでいる。まさに予防、あるいは病態の解明、臨床病態解明に直結する可能性があり、最新の情報について初回を試みる。

【略歴】

現職：東京都健康長寿療センター　放射線診断科　部長
1985年：三重大学医学部卒業　同年医師免許取得、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
帝京大学医学部放射線科　非常勤講師
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 (Nakatsuka et al)
第42回日本神経放射線学会　優秀論文賞
第47回日本神経放射線学会　学会賞（櫻井圭太et al）
2017年　臨床放射線　優秀論文賞
2018年　日本神経放射線学会　優秀論文賞

S-05-2　脱髄性疾患の神経病理

○鈴木　諭
九州大学大学院医学研究院　神経病理学分野

脱髄性疾患は有髄神経の軸索を取り巻く髄鞘が一次的に障害される疾患の総称である。異なる発症機序に基づく多彩な疾患群が含まれ、多発性硬化症や視神経脊髄炎、急性散在性脳脊髄炎に代表される炎症性脱髄、進行性多巣性白質脳症、亜急性硬化性全脳炎などのウイルス感染性脱髄、浸透圧性脱髄症候群や亜急性脊髄連合変性症などの代謝異常による脱髄、薬剤性などの中毒性白質脳症、低酸素や虚血による脱髄などが挙げられる。臨床的に多様な神経症状で発症し、画像検査で非特異的な単発性ないし多発性病変として描出され、しばしば脳炎、血管炎、グリオーマや悪性リンパ腫などとの鑑別が問題になり、生検による病理診断が必要になることがある。脱髄性疾患に共通する病理学的所見は髄鞘の脱落と軸索の相対的な保持であるが、疾患により病巣の分布や性状が異なり、また同一疾患でも時期により異なる病理所見を呈する。
本講演では炎症性脱髄性疾患、ウイルス感染性脱髄性疾患を中心に脱髄性疾患の基本的な病理所見を呈示するとともに、生検標本における診断の実例とそこに潜むpitfallについて解説する。脱髄性疾患の病理診断に際しては、臨床医と病理医の密な情報交換が必要であることをお伝えできれば幸いである。

【略歴】

平成 元年　九州大学医学部卒業
平成 元年　九州大学脳神経外科入局
平成 4年　九州大学大学院医学系研究科入学（神経病理、立石 潤教授）
平成 8年　医学博士号取得
平成12年　米国Columbia大学（James E. Goldman教授）留学
平成15年　九州大学神経病理助手、講師
平成17年　九州大学神経病理准教授
現在に至る

S-05-3　遺伝性白質脳症：病理から見た病態形成

○他田　真理、柿田　明美
新潟大学脳研究所 病理学分野

遺伝性白質脳症は進行性の白質変性を特徴とし、従来は、血管性、もしくは髄鞘とそれを形成するオリゴデンドロサイトの一次性異常による病態（白質ジストロフィー）が大部分を占めると考えられてきた。しかし、近年、遺伝性白質脳症の原因遺伝子が相次いで同定され、原因蛋白の機能解析と病態研究により、アストロサイトやミクログリアの異常が一次性に関与する病態が注目されるようになった。

アストロサイトの異常が病態に一次性に関わる疾患は、astrocytopathyとして包括される。その代表的疾患であるAlexander diseaseは、アストロサイト特異的蛋白であるGFAPをコードする遺伝子の変異が原因で生じる優性遺伝性疾患である。組織学的には、アストロサイトの突起内の封入体であるRosenthal fiberの出現が特徴である。Leukoencephalopathy with vanishing white matterは、ハウスキーピング遺伝子*eIF2B1-5*の変異により生じる。アストロサイトの形態異常が認められ、病変部位でアストログリオーシスが乏しいことから、病態としてアストロサイトの機能低下が想定されている。また、本邦からの報告が近年増加している、Neuronal intranuclear inclusion diseaseでも、核内封入体は様々な細胞種に認められるものの、多核や核異型を呈する奇怪なアストロサイトが散見されることから、アストロサイトの病態への深い関与が考えられている。

一方、ミクログリアの異常が一次性に病態に関わる疾患は、microgliopathyと総称される。Adult-onset leukoencephalopathy with axonal spheroids and pigmented gliaは、ミクログリアやマクロファージに発現しているCSF-1Rをコードする遺伝子の変異が原因で発症し、組織学的にミクログリアの分布や形態に異常が認められる。

本講演では、遺伝性脳小血管病に加えて、グリアの異常が病態に深く関わることが明らかになった新たな疾患群について概説し、病理学的知見に基づいて疾患病態を考察する。

【略歴】

1997年5月　新潟大学医学部附属病院 内科研修
1999年5月　新潟大学脳研究所神経内科および関連病院勤務
2011年3月　新潟大学大学院医歯学総合研究科博士課程 卒業
2012年4月　新潟大学脳研究所病理学分野 助教

S-05-4 中毒・代謝障害・脳炎の神経病理

○豊島　靖子
新潟大学脳研究所 病理学分野

後天性の大脳白質障害をきたす代表的な疾患は、主なものとして、1)脳腫瘍：悪性リンパ腫、大脳膠腫症(gliomatosis cerebri)、2）脳血管障害：ビンスワンガー病、脳アミロイドアンギオパチー、3）感染症：単純ヘルペス脳炎、PML(progressive multifocal leukoencephalopathy)、4）中毒、代謝性疾患：低酸素脳症、CO（一酸化炭素)中毒、肝性脳症、トルエン中毒、薬剤による白質脳症、放射線脳症、central pontine myelinolysis（CPM)、低血糖、5）自己免疫、炎症性疾患：多発性硬化症、NMO（Neuromyelitis optica)、SLE（systemic lupus erythematosus)、6)脳浮腫、水頭症：PRES（posterior reversible encephalopathy syndrome)、正常圧水頭症などがある。今回は4）の中毒・代謝性の疾患を中心に述べるが、これらの疾患はいずれも大脳皮質に及ぶ病変を持ち得るので、場合によっては白質に限った提示にはならないことを御了承いただきたい。
薬剤性白質脳症は，主に化学療法剤，免疫抑制剤などの副作用として報告され、疾患の予後に重大な影響を及ぼす中枢神経合併症である。薬剤性白質脳症として頻度がもっとも高いのが、methotrexate（MTX）による白質脳症であり、MTXの髄腔内注入と放射線の全脳照射により遅発性に出現してくる散在性壊死性白質脳症は､進行性に経過し予後不良である。我々の経験したcyclosporine による脳症では、動脈の内皮障害が認められ、多発性の脳梗塞を伴っていた。放射線照射による脳症においても血管の障害がみられ、オリゴデンドロサイトやミエリンの直接障害とともに、血管性の因子もこのような疾患の病態に関係していることが示唆される。また、近年多種の薬剤で報告されているのがPRESとして知られるようになった一群である。Reversible ということで病理組織の報告は少ないが、画像上PRESと診断された患者の中には必ずしも良い予後をとらず死亡する例があることがわかってきた。報告では白質の海綿状変化、マクロファージ浸潤、ミクログリア活性化、点状出血などが様々な程度で認められるとしている。これらの疾患に加えて、CO中毒、肝性脳症、CPM、SLE脳症などの所見について自験例を主軸にして提示したい。

【略歴】

平成 2年　新潟大学医学部卒業
　　脳研究所神経内科に入局
平成10年　新潟大学大学院医学研究科 神経内科学専攻 博士課程修了
平成11年より　病理学分野助手
平成23年4月より 同准教授

神経免疫疾患の病態解明への多面的アプローチ

座長：米田　誠　福井県立大学看護福祉学部
山﨑　亮　九州大学大学院医学研究院神経内科学

≪ねらい≫
神経免疫疾患の病態には、脳内のニューロンだけでなく、グリア、血管、腸内フローラなど脳の局所あるいは全身的な免疫系の乱れが、疾患の発症や進行に深く関与する。また、分子病態からみると、自己抗体、プロテオーム、背景遺伝子などの様々な因子が発病・病態に影響する．本シンポジウムでは、中枢性免疫疾患の病態に関連する様々な脳・全身性因子を、病理学的、生化学的、遺伝学的に多方面から探究する。疾患メカニズムの解明と新規治療法の開発に関して、各分野のエキスパートに最先端の研究を紹介していただく。

S-06-1　腸内環境と神経炎症

○三宅　幸子
順天堂大学医学部附属順天堂医院 免疫学講座

腸と中枢神経との関連は以前から腸脳相関として注目されている。近年、特定の細菌が菌体成分や代謝産物を介して、制御性T細胞や他のヘルパーT細胞の分化や機能に影響を与えることが明らかとなってきた。T細胞が重要となる中枢神経炎症の代表的な疾患である多発性硬化症では、実際にdysbiosisが認められることもわかってきた。我々の解析では、16S rRNA配列解析によりMS患者の腸内細菌叢にはdysbiosisが存在し、Clostridium XIa, IVに属する菌が減少やBacteroidesに属する菌が減少し、口腔内細菌などが増加することを見出した。Clostridium XIa, IVに属する菌は、短鎖脂肪酸の産生により、制御性T細胞の増殖を促す。多発性硬化症の動物モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎（EAE）マウスに、水溶性繊維を多く含む食事や短鎖脂肪酸を投与すると、制御性T細胞の増加とともに病態が抑制されることを明らかにした。さらに、リンパ球を介さない脱髄モデルであるクプリゾン投与モデルやスライスカルチャーによる脱髄モデルにおいても、短鎖脂肪酸は脱髄を抑制し、再髄鞘化を促進することがわかってきた。これらのことから、腸内細菌叢の変化は、免疫細胞を介するのみでなく、直接的にグリア細胞の機能に影響を与え､病態に関与する可能性が考えられる。

【略歴】
昭和62年3月　東京医科歯科大学医学部卒業
昭和62年6月　順天堂大学医学部付属順天堂医院　内科　臨床研修医
平成 2年4月　順天堂大学医学部内科系大学院入学
平成 6年3月　順天堂大学医学部内科系大学院卒業(学位授与)
平成 6年4月　順天堂大学医学部付属順天堂医院膠原病内科助手
平成 7年6月　米国ハーバード大学リウマチ免疫科　留学(博士研究員)
平成 9年6月　同上　（インストラクター）
平成11年9月　国立精神・神経センター神経研究所免疫研究部　室長
平成25年6月　順天堂大学医学部免疫学講座　教授

シンポジウム 06

Jp

5月22日（水）13：20 ～ 15：20　　第5会場(大阪国際会議場10F 会議室1005-1007)

S-06-2 血液脳関門・血液神経関門からのアプローチ

○神田　隆
山口大学病院 脳神経内科

神経系のバリアー機構である血液脳関門（blood-brain barrier, BBB）と血液神経関門（blood-nerve barrier, BNB）は、中枢神経系、末梢神経系を全身循環から隔絶させ、自己抗体や病原性T細胞の神経実質内侵入を阻止している。神経免疫疾患の病態・治療を考える上でバリアーの破綻と修復に関する知識が不可欠であることは従来から指摘されていたことであるが、α4インテグリン抗体製剤であるナタリズマブの多発性硬化症に対する劇的な効果は、神経系の自己免疫疾患治療に向けて、バリアー制御の重要性を改めて我々に示したものと言ってよい。ヒト神経系バリアーは、1枚の基底膜によって囲まれる内皮細胞とペリサイトが基本単位を構成し、BBBでは、更にもう1枚の基底膜（glia limitans）とその外側に接するアストロサイトが構成成分となっている。ヒト神経系バリアーシステムの破綻・修復メカニズムを知るためには、in vivoの状態を忠実に反映するヒト細胞システムの確立が必須であり、演者の研究室では、このコンセプトの下、神経系バリアーを構成するすべての細胞のヒト不死化細胞株の樹立に着手し、続いて、BBBでは内皮細胞、ペリサイト、アストロサイトの3者、BNBでは内皮細胞とペリサイトの2者からなる細胞相互接着型三次元的in vitro modelを構成することに成功した。本シンポジウムでは、神経免疫疾患の病態解明に関するバリアーの重要性について、主に演者の研究室からこれらの細胞モデルを使用して発信した研究成果を中心に概説する。演者らはBBBを破綻させる自己抗体（GRP78抗体）をNMO患者血清から見出したが、同抗体はNMOにとどまらず広範な自己免疫性神経筋疾患の病態に関連していることが明らかになっており、神経免疫疾患でのバリアー破綻の重要性は新たな局面を迎えている。BBB、BNB単なる障壁ではなく、複雑な分子が機能して物質流入・流出を選択的にコントロールするインターフェースである。BBB、BNBの分子メカニズムを更に明らかにすることで、有効なimmune surveillanceを維持しつつ、病原性T細胞や自己抗体の侵入を防止する手段の開発に一歩でも近づくことができることを確信する。

【略歴】

1981年3月　東京医科歯科大学医学部医学科卒業
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、米国南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歯学総合研究科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

S-06-3 プロテオーム解析を用いた神経免疫疾患へのアプローチ

○池川　雅哉
同志社大学生命医科学部

多発性硬化症（Multiple sclerosis; MS）は，自己免疫機序の関与する中枢神経系（Central nervous system; CNS）の炎症性脱髄疾患である．我々はこれまで患者脳脊髄液のプロテオミックパターン解析から，MSと類縁疾患である視神経脊髄炎（Neuromyelitis Optica: NMO）との鑑別に成功し，神経免疫疾患の病態機序解明に，プロテオーム解析からのアプローチの有効性を示してきた．近年，イメージング質量分析（Imaging Mass Spectrometry; IMS）法の発展にともない，抗体などのプローブを用いずに，組織切片上に存在する生体分子の局在を直接可視化することができるようになった．我々は，IMS法を神経疾患研究に応用するため超高速イメージング質量分析装置を導入し，組織前処理法や解析統計手法を開発することによりアルツハイマー病（Alzheimer's Disease: AD）や脳アミロイドアンギオパチー（Cerebral Amyloid Angiopathy: CAA）の患者剖検脳を対象としたアミロイドのイメージングに成功した．そこで本研究では，MSおよびMS類縁の炎症性脱髄疾患を示す自己免疫モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎（Experimental autoimmune encephalomyelitis; EAE）を用い，EAEマウス脳・脊髄の凍結組織切片を対象にIMS法を試みた．その結果 EAEマウスの脳･脊髄病変のプロテオームレベルのイメージングに成功し，バイオマーカー・タンパク質の候補を複数見出した．さらに本タンパク質をターゲットにした新たな治療戦略を立案し，EAEの予防・治療に寄与する可能性を見出したので若干の考察を加えた．

【略歴】

1987年　京都大学医学部卒業・同付属病院内科研修医
1988年　市立舞鶴市民病院　内科医
1990年　第32次南極地域観測隊越冬隊随行医(国立極地研究所文部技官)
1994年　京都拘置所医務課長
1998年　京都大学大学院大学医学研究科環境医学専攻修了(医学博士)
1996年　京都大学大学院医学研究科・研修員(本庶　佑教授)
2004年　京都府立医科大学ゲノム医科学教室・准教授(田代　啓教授)
2013年　同志社大学生命医科学部・教授

S-06-4 神経免疫疾患の病態生理 -自己抗体からのアプローチ-

○原　誠

日本大学医学部 内科学系 神経内科学分野

神経免疫疾患のうち，神経・筋組織に対する自己抗体が陽性になる疾患群については，抗体診断法の確立とともに，自己抗体の作用からみた病態形成メカニズムの解明が進められてきた。抗体作用は，主に患者血清・髄液抽出IgG（またはIgGサブクラス別）を用いた細胞単位あるいは個体単位の病態モデルを通じて評価されることが多い。特に，自己免疫性脳炎については従来の腫瘍神経抗体による古典的な傍腫瘍性脳炎に加え，新たに神経細胞表面の受容体・膜蛋白に対する抗体（神経細胞表面抗体）が陽性になる脳炎が相次いで報告され，後者では抗体の作用機序と病態，さらには治療効果との関連を含む新たな展開がみられている。NMDA受容体IgG抗体はIgG1分画が主体であり，結合抗体の作用は細胞表面NMDA受容体の架橋形成と内在化による可逆的な密度低下であることが培養細胞とモデルマウスによる病態モデルから明らかにされている。一方で近年，IgAやIgMクラスの抗体はNMDA受容体密度に影響しないことが示された。AMPA受容体，GABA受容体や代謝型GluR5に対する抗体もIgG1分画が主体であり，受容体の密度低下を主な作用とする。一方で，VGKC複合体ドメインであるLGI1やKv4.2の細胞外ドメインであるDPPXに対する抗体は，IgG1とIgG4分画の両者から成り，LGI1抗体はシナプス間隙のLGI1密度を変化させずにADAM22との共役を阻害する機能障害を主な作用とする。さらにDPPX抗体は，細胞表面DPPXとKv4.2の可逆的な密度低下とともに，神経細胞の即時過剰興奮による機能障害を引き起こすことが特徴である。本演題ではこれら神経細胞表面抗体の作用に関する最近の知見から，自己抗体陽性の神経免疫疾患における病態生理について議論したい。

【略歴】

2006年　日本大学医学部卒業
2006年　日本大学医学部附属板橋病院　初期臨床研修医
2008年　日本大学医学部神経内科　医員
2008年　日本大学大学院医学研究科　神経内科学専攻
　　東京都医学総合研究所（東京都神経科学総合研究所）脳病理形態研究室
2012年　日本大学医学部　専修医
2013年　日本大学　助教
2015年　バルセロナ大学医学部神経免疫学（Josep Dalmau研究室）
　　Clinical and Senior Researcher
2017年3月に帰国後、日本大学　助教　現在に至る。

S-06-5 グリア細胞からのアプローチ

○竹内　英之

横浜市立大学病院 神経内科・脳卒中医学

神経系は、固有のリンパ組織を持たず、強固な血液脳関門によって免疫系の監視から免れる免疫学的特権部位と考えられてきた。これまでの研究で、神経系においては、グリア細胞が末梢の免疫系とは異なった独自の免疫ネットワークを形成し、神経系の恒常性維持や免疫調節を担っており、病態下では、神経細胞やグリア細胞の機能異常や神経外からの炎症性細胞・因子の流入により、神経系の恒常性が破綻することが判明してきた。

特に、近年では、多発性硬化症に代表される神経免疫疾患のみならず、アルツハイマー病・パーキンソン病・筋萎縮側索硬化症・脊髄小脳変性症などの神経変性疾患、てんかん、脳卒中、脊髄損傷、神経因性疼痛などの様々な難治性神経疾患において、グリア細胞による慢性神経炎症の惹起・遷延化が病態形成に大きく関与していることが示されている。

本講演では、これまで我々が進めてきた、グリア細胞を標的とした神経疾患に対する新規治療法開発について紹介したい。

【略歴】

【現職】
横浜市立大学医学部　神経内科学・脳卒中医学　准教授
【略歴】
平成 7年 3月　名古屋大学医学部卒業
平成14年 3月　名古屋大学医学部大学院修了
平成15年10月　名古屋大学環境医学研究所　神経免疫学講座　助手
平成19年 4月　名古屋大学環境医学研究所　神経免疫学講座　助教
平成21年 9月　米国ペンシルベニア大学附属病院Visiting Assistant Professor
平成24年 4月　名古屋大学環境医学研究所　神経免疫学講座　助教復職
平成28年 4月　横浜市立大学医学部　神経内科学・脳卒中医学　准教授
【専門領域】
神経免疫学、神経変性疾患、神経遺伝学
【所属学会】
日本神経学会（代議員、専門医）、日本内科学会（総合内科専門医）、日本神経治療学会（評議員）、日本神経免疫学会（評議員）、日本人類遺伝学会（臨床遺伝専門医）、日本神経科学学会（編集委員）など
【Editorial Board】
Scientific Reports (Handling Editor)、Neuroscience Research (Associate Editor)、Clinical and Experimental Neuroimmunology (Associate Editor)、Frontiers in Neurology (Reviewing Editor)、Frontiers in Immunology (Reviewing Editor)

Extending the clinical spectrum of cerebral amyloid angiopathy (CAA)

Chairs：Steven M. Greenberg
Massachusetts General Hospital, USA／Harvard Medical School, USA
Masahito Yamada
Department of Neurology and Neurobiology of Aging, Kanazawa University Graduate School of Medical Sciences, Japan

≪Objective≫
Cerebral amyloid angiopathy（CAA）, a common finding in the aging brain, is caused by accumulation of amyloid beta protein in the cerebral vasculature. Recent studies have revealed that CAA has a wider clinical spectrum than previously recognized. CAA should be in differential diagnosis of patients with lobar intracerebral hemorrhage, cognitive impairment, transient neurological symptoms, headache, and other neurological manifestations. Understanding of the growing clinical spectrum of CAA would lead to a more appropriate approach towards management of patients with CAA-related neurological disorders. In this symposium, experts in this field discuss (1) the wide clinical spectrum of CAA-related cerebrovascular disorders, (2) CAA-related cognitive impairment and inflammation, and (3) management of CAA, including current clinical implications and future perspectives for therapies against CAA.

S-07-1 Clinical spectrum of CAA-related cerebrovascular disorders

○ Yusuke Yakushiji, Hideo Hara
Division of Neurology, Department of Internal Medicine, Saga University Faculty of Medicine, Japan

Cerebral amyloid angiopathy（CAA）, a second cause of cerebral small vessel disease（SVD）, is pathologically characterized by progressive deposition of amyloid-β（Aβ）in the wall of cerebral small vessels. It is a leading hypothesis that reduced Aβ peptide clearance is main development process of CAA.
Development of widespread use of MRI, as well as clinical imaging diagnostic criteria（e.g. the Boston criteria）, allow clinicians to early detect CAA during life. Recently, a concept to measure comprehensive CAA burden was also proposed. As MRI can be unsuitable for patients in the acute phase, the criteria without using MRI findings（i.e. the Edinburgh criteria using CT findings and APOE genotype）was developed.
CAA is most often recognized in life by symptomatic, spontaneous intracerebral hemorrhage（ICH）, preferentially affecting lobar regions. Multiple recurrent CAA-related ICH can occur over months or years. CAA may also be an important risk factor or cause for ICH related to oral anticoagulation use and related to thrombolysis. Reliable assessment of an individual's hemorrhagic burden over time and prevention of future ICH is a key component in the clinical management of CAA.
Regarding prevention CAA-related cerebrovascular diseases, cortical superficial siderosis（cSS）is emerging neuroimaging maker, as following reasons: cSS and its associated transient focal neurological symptoms has been shown to carry a very high risk of future symptomatic lobar ICH; and cSS may be an independent risk factor for new onset dementia after ICH.
The clinical usefulness of amyloid-PET for CAA diagnosis in daily clinic currently remains limited and under investigation. Little is known whether amyloid-PET can be useful for detecting CAA pathology in uncertain cases（e.g. cases with mixed location of ICH [both lobar and deep]）. A large prospective study of such uncertain cases with long follow-up would a help to the construction of surrogate makers of future CAA clinical trials.

【Curriculum Vitae】

- Job title: Lecture for Division of Neurology, Department of Internal Medicine
- Affiliation: Saga University Faculty of Medicine, Japan
- Education: 2008 Ph.D. (Doctor of Medical Science), Graduate School of Medical Science, Saga University Faculty of Medicine
  1996 M.D., cum laude, Saga Medical School
- Study Abroad: 2012-2014, Visiting Research Associate, Stroke research center (Prof. David J Werring), Department of Brain Repair and Rehabilitation, UCL Institute of Neurology.
- Certifications
  2011 The board of the Japan Society for Dementia research
  2006 The board of the Japan Stroke Society
  2002 The board of the Japanese Society of Neurology
  2001 The board of the Japanese Society of Internal Medicine
- Award: 2012 Award for the 21st Annual meeting of Japanese Brain Dock Society.
- Research Interests: Cerebral small vessel disease, brain hemorrhage, Neurocognitive disorders

S-07-2 Cerebral amyloid angiopathy-related cognitive impairment and inflammation

○ Kenji Sakai, Masahito Yamada

Department of Neurology and Neurobiology of Aging, Kanazawa University Graduate School of Medical Sciences, Japan

Cerebral amyloid angiopathy (CAA) is characterized by amyloid deposition in the blood vessel walls of the brain and leptomeninges and causes several neurological conditions, such as intracerebral hemorrhages, inflammation with and without granulomatous vasculitis, restricted subarachnoid hemorrhages, microinfarcts, and dementia. Cerebral cortical vascular lesions and/or white matter damages are responsible for dementia in patients with CAA. Moreover, CAA is closely associated with Alzheimer's disease (AD), although CAA may also occur independently of AD. CAA is related to lower performance in specific cognitive domains, most notably perceptual speed, separately from the effect of AD pathology. CAA-related intracerebral hemorrhages identified by the nationwide survey in Japan demonstrated cognitive decline in around 47% of the patients. Nearly 20% of the patients also received a diagnosis of AD in the same survey.
Neuropathological study demonstrated that CAA is commonly associated with inflammatory reactions around the blood vessel walls. Some patients with CAA develop acute or subacute-onset leukoencephalopathy, which is described as CAA-related inflammation/vasculitis (CAA-ri). Brain imaging abnormalities and detection of anti-A β antibodies in cerebrospinal fluid are useful to make a diagnosis of CAA-ri; however, brain biopsy is essential to confirm inflammatory evidence of the disease. Our nationwide survey in Japan estimated total number of the patients with CAA-ri at 170. CAA-ri could be treated by immunosuppressant drugs; however, a patients with chronic phase of CAA-ri showed severe CAA-related vasculopathic changes with a large number of cerebral infarcts and few inflammatory lesions. Early diagnosis and sufficient therapy are important to prevent patients from sequela of the disease due to irreversible vascular lesions.

【Curriculum Vitae】

Dr Kenji Sakai is a Neurologist and a Neuropathologist at the Department of Neurology, Kanazawa University Hospital in Kanazawa, Japan. He graduated from the Kanazawa University, Faculty of Medicine in 1999. He started his carrier as a Neuropathologist in 2002, and gained his Doctor of Philosophy degree from Kanazawa University in 2007 regarding neuropathological examination of the mouse model of DRPLA in Niigata University. He studied CAA in autopsy cases of AD after Aβ immunization in the University of Southampton between 2011 and 2013. His current research interest has focused on the pathomechanisms of CAA and widespread field of neuropathology.

S-07-3 Extending the clinical spectrum of cerebral amyloid angiopathy (CAA)

○ Steven M. Greenberg[1,2]

[1] Massachusetts General Hospital, USA, [2] Harvard Medical School, USA

Cerebral amyloid angiopathy (CAA) is a major cause of intracerebral hemorrhage in the elderly and an important contributor to age-related cognitive impairment. The past twenty years have seen impressive growth in our understanding of CAA, driven by the ability to diagnose the disease during life using the pathologically validated Boston Criteria for CAA as well as a greater recognition of the clinical presentations of CAA beyond hemorrhagic stroke.

The current presentation will review and update the diagnosis, clinical spectrum, and prospects for treatment trials of CAA. Recent advances in our understanding of CAA have been spurred by 1) an international collaboration to update the Boston Criteria, 2) studies of the earliest steps in the CAA pathogenesis in carriers of the Dutch-type hereditary CAA mutation, an essentially pure form of the disease, and 3) results from the first CAA immunotherapy trial. Together these advances create a strong foundation for future CAA trials to identify disease-modifying treatments for this still largely untreatable condition.

【Curriculum Vitae】

Dr. Greenberg is Professor of Neurology at Harvard Medical School, Vice Chair of Neurology for Faculty Development and Promotions, and holds the John J Conway Endowed Chair in Neurology at Massachusetts General Hospital. He is recipient of the 2017 American Heart Association William M. Feinberg Award for excellence in clinical stroke and has served in many national and international leadership roles in the fields of stroke and neurology including principle investigator for the NINDS MarkVCID biomarkers consortium coordinating center, president of the International CAA Association, chair of the NIH Acute Neurologic Injury and Epilepsy study section, co-chair of the NINDS Alzheimer's Disease-Related Dementias Summit subcommittee on vascular cognitive impairment, and chair of the American Heart Association International Stroke Conference. Dr. Greenberg has authored over 200 peer-reviewed research articles and over 80 chapters, reviews, and editorials in the areas of hemorrhagic stroke and small vessel brain disease. He received his undergraduate degree in Biochemistry from Harvard University and MD and PhD degrees from Columbia University under the graduate research training of Dr. James Schwartz. He performed internship at Pennsylvania Hospital, neurology residency at MGH, and post-doctoral fellowship at Brigham and Women's Hospital under the training of Dr. Kenneth Kosik.

ゲノム編集技術が切り拓く神経内科学

座長：西道　隆臣　理化学研究所脳神経科学研究センター

岩田　　淳　東京大学大学院医学系研究科神経内科

≪ねらい≫

ゲノム編集技術は、CRISPR/Cas9の出現に伴い、近年著しい進歩を遂げている。その技術応用は、単に特定の遺伝子を標的とした動物モデル作製にとどまらず､遺伝子の発現調節、エピゲノム修飾調節、RNA編集、遺伝子治療、診断技術など多岐にわたる。今後、ゲノム編集技術は疾患研究、遺伝子治療において必要不可欠な技術の一つとなることは間違いない。そのゲノム編集技術に関する基礎的な知識から最新の研究成果を神経内科医に広く知ってもらうために本シンポジウムを企画した。本シンポジウムでは、世界で活躍する若手研究者を含む日本人研究者による、ゲノム編集の基礎知識から技術応用までの概要、基本的な技術を利用したモデル動物作製、応用技術を利用した疾患研究、神経筋疾患の遺伝子治療、さらに世界最先端の治療応用を目指した生体内ゲノム編集研究に関する講演を予定している。

後援：日本ゲノム編集学会

S-08-1　ゲノム編集の原理と応用

○山本　　卓

広島大学大学院理学研究科 数理分子生命理学専攻

ゲノム編集（Genome Editing）は、人工DNA切断酵素を利用して目的の遺伝子を自在に改変する技術である。切断されたDNAの修復過程を利用して遺伝子を改変するゲノム編集は、これまで改変が難しかった微生物や動物、植物において遺伝子ノックアウトや遺伝子ノックインが可能である。人工DNA切断酵素としては、第一世代のZFNに加えて、標的配列選択の自由度が高く作製の簡便な第２世代のTALENが2010年に開発され、様々な生物と培養細胞での標的遺伝子改変が報告されてきた。さらに2012年に、第三世代のゲノム編集技術としてCRISPR-Cas9システムが発表され、その簡便かつ効率の高さに多くの研究者が驚かされた。CRISPR-Cas9は細菌の獲得免疫システムを利用した方法で、短鎖のRNA（ガイドRNA）が標的配列に結合し、ガイドRNAと複合体を作るCas9ヌクレアーゼがDNAを切断する。CRISPR-Cas9の設計と作製は非常に簡単で、同時に複数の遺伝子改変も可能である。実際、この７年間でCRISPR-Cas9は誰もが使えるゲノム編集ツールとなり、生命科学研究の進め方を大きく変えている。さらに、多くのエピゲノムを改変する技術、核酸を標識する技術など派生技術が次々と報告されている。

本講演では、ゲノム編集の基本原理について解説するとともに、医学分野でのゲノム編集を利用した研究の応用例について紹介する。ゲノム編集は、疾患モデル作製、創薬、遺伝子治療やウイルスの増殖抑制など様々な研究が展開されている。さらに本講演では、我々の開発してきたゲノム編集ツール、ゲノム編集技術を利用した遺伝子ノックイン技術（PITCh法）や標的部位へのエフェクターの集積技術（LoAD法）を利用した多重遺伝子改変について紹介する。

【略歴】

平成 元年　広島大学理学部卒業
平成 3年　広島大学大学院理学研究科博士課程前期修了
平成 4年　広島大学大学院理学研究科博士課程後期中退
平成 4年　熊本大学理学部助手
平成14年　広島大学大学院理学研究科講師
平成15年　広島大学大学院理学研究科助教授
平成16年　広島大学大学院理学研究科教授
　　現在に至る
平成26年　鳥取大学染色体工学センター客員教授
　　熊本大学生命資源研究支援センター客員教授
平成29年　広島大学次世代自動車技術共同研究講座, 教授（併任）

所属学会：
日本ゲノム編集学会、日本分子生物学会、日本発生生物学会、日本進化学会

著書：ゲノム編集の基本原理と応用（裳華房）、ゲノム編集入門（裳華房）、
　　今すぐ始めるゲノム編集（羊土社）など

S-08-2 CRISPR/Cas9を用いたSCA42モデルマウスの作製と解析

○森野　豊之[1]、松田由喜子[1]、
倉重　毅志[2]、川上　秀史[1]

[1]広島大学原爆放射線医科学研究所分子疫学研究分野、[2]独立行政法人国立病院機構呉医療センター神経内科

われわれは神経変性疾患を中心として臨床遺伝学的解析から原因遺伝子の探索を行ってきた．これまでに筋萎縮性側索硬化症の原因遺伝子*OPTN*（ALS12），脊髄小脳変性症の原因遺伝子*CACNA1G*（SCA42），Perrault症候群の原因遺伝子*TWNK*（PRLTS5）を同定してきた．培養細胞などを用いた生化学的手法と同時に，個体レベルでの原因分子の病態メカニズムを解明する上でゲノム編集技術は非常に有用である．特に優性遺伝形式の場合，変異による機能獲得が病因となっている可能性が高く，ヒトと同一の変異を有するモデル動物を作製するためにはCRISPR/Cas9など一塩基変異を簡便に導入できる手法は病態の再現性に優れている．前述したSCA42の変異はヒトの第17番染色体上に存在する*CACNA1G*遺伝子のc.5144G>A（p.R1715H）によって引き起こされ，マウスの第11番染色体上の*Cacna1g*遺伝子のc.5147G>A（p.R1716H）という一塩基変異を導入することによって，遺伝的に相同なモデルマウスを作製することが出来る．今回われわれは，マウス受精卵にCRISPRの一本鎖gRNAおよびCas9を共発現するベクターと変異導入の鋳型となる一本鎖オリゴDNAを注入し，相同組換えにより原因遺伝子変異を導入した．77個体の遺伝型を解析し，目的とする遺伝子変異を持ち生殖細胞系列伝達を確認した個体を1系統得た．脊髄小脳変性症の表現型を確認するために，経時的に行動学的解析，病理学的解析および生化学的解析を行い，生後1年すぎから失調によると推測される運動機能障害や小脳プルキンエ細胞の変性所見を認めた．SCA42の臨床像は純粋小脳型で緩徐進行性の経過をたどるが，モデルマウスにおいてもヒトと同様の病態が再現されていることが明らかになった．今後，このモデルマウスを用いてさらに病態解明を進めていくことによって，新たな脊髄小脳変性症の治療戦略が確立されることを期待している．また，ゲノム編集技術の進歩により，最近ではより高効率に一塩基変異を含むモデルマウスの作製が可能になっており，最近の研究データを含めてモデル動物での応用例について詳説する．

【略歴】

1994年　広島大学医学部　卒業
1995年　広島県立広島病院　神経内科　医員
2000年　広島大学医学部　内科学第三講座　医員
2005年　土谷総合病院　神経内科　医長
2006年　広島大学原爆放射線医科学研究所　放射線疫学研究分野　助手
2010年　広島大学原爆放射線医科学研究所　分子疫学研究分野　助教
2015年　広島大学原爆放射線医科学研究所　分子疫学研究分野　准教授
現在に至る

S-08-3 ゲノム編集技術によるアルツハイマー病の保護的バリアントの探索

○永田　健一[1,2]、高橋　美華[2]、
松葉由紀夫[2]、森原　剛史[1]、西道　隆臣[2]

[1]大阪大学大学院医学系研究科　認知症プレシジョン医療開発学、[2]理化学研究所脳神経科学研究センター　神経老化制御研究チーム

アミロイドベータ（Aβ）産生に関わるAmyloid precursor protein（APP）遺伝子はアルツハイマー病の原因遺伝子であり、これまでに50を超える病的変異が見つかっている。一方、発症に抑制的に作用する保護的バリアントはアイスランド変異として報告されたミスセンス変異A673Tのみであり、新たな視点に基づく治療法創出のためにさらなる同定が望まれる。本研究では、ゲノム編集技術を駆使することでマウスAPP遺伝子の3末端非翻訳領域（3'-UTR）上に様々な欠失変異を導入し、個々の欠失変異の影響をマウス個体レベルで検証した。本研究に使用したモデルマウスはAβのアミノ酸配列がヒト化されており、さらに3種類のアルツハイマー病病的変異を有するため、加齢とともに脳内にAβが蓄積する。APP 3'-UTR上で標的配列を2箇所に設計し、モデルマウス受精卵にCas9 mRNAおよびguide RNAを導入した。マウス出生後にジェノタイピングを行い、APP 3'-UTRに欠失変異を有する個体のみを以降の解析の対象とした。6ヶ月齢で組織学的解析を行ったところ、3'-UTR破壊は編集効率に応じてAPPの発現量依存的にAβ病理を軽減した。同様の傾向は34塩基のみを両アレルで欠失したマウスにおいても認められ、この欠失を含む52塩基の調節エレメントが責任領域の候補であると示唆された。APP 3'-UTRの配列はマウス・ヒト間で保存されているため、責任領域のさらなる絞り込みおよび機能解析により保護的バリアントが新たに同定される可能性がある。

【略歴】

2004年　広島大学総合科学部　卒業
2010年　大阪市立大学大学院医学研究科　修了
2011年　理化学研究所脳科学総合研究センター　学振PD
2014年　理化学研究所脳科学総合研究センター　基礎科学特別研究員
2017年　理化学研究所脳科学総合研究センター　研究員
2018年　大阪大学大学院医学系研究科　寄附講座講師
2018年　理化学研究所脳神経科学研究センター　客員研究員

S-08-4 塩基編集技術を利用した高効率な変異Psen1 マウスの複数系統同時作製

○笹栗　弘貴[1]、関口みさき[1]、藤岡　亮[1]、永田　健一[1,2]、松葉由紀夫[1]、西道　隆臣[1]

[1]理化学研究所　脳神経科学研究センター　神経老化制御研究チーム、[2]大阪大学大学院医学系研究科　認知症プレシジョン医療開発学

アルツハイマー病（Alzheimer's disease, AD）は認知症の原因疾患として最も頻度が高い疾患であり、一部の患者はプレセニリン1遺伝子（*PSEN1*）などに変異を有する家族性ADである。これらの家族性AD関連遺伝子変異をノックインしたマウスは、過剰発現型のトランスジェニックマウスと比較し様々な利点を有するが、従来の遺伝子ターゲティング法はコストや時間がかかり、また一部の動物種には適応できない。そこで我々はCRISPR/Cas9システムを基礎とした新規ゲノム編集技術である塩基編集技術を利用し、新しいADマウスモデル作製を試みた。Cas9蛋白とシチジンデアミナーゼを融合させたBase Editor（BE）とTarget-AIDは、single guide RNA（sgRNA）存在下に標的配列のC:GをT:Aに置換することが可能である。マウス*Psen1*遺伝子に家族性AD関連変異として報告されているPS1-P436S変異を導入するためのsgRNAを設計し、BEあるいはTarget-AID mRNAとともにマウス受精卵にインジェクションし個体を作製した。塩基置換の効率はTarget-AIDよりもBEで高かったが、期待以外の塩基置換やindel形成もBEで高頻度にみられた。BE、Target-AID両方で、PS1-P436S変異を有するマウスを作製することに成功し、その他にもPS1-P436Lなどの家族性ADとの関連が報告されていない変異を有するマウスも複数作出された。更に、BEを用いてPS1-P117L/S変異を導入するためのsgRNAを設計し、BE mRNAとともにマウス受精卵にインジェクションした結果、目的のPS1-P117S、-P117Lに加え、PS1-T116I、-P117A、-P117Rなどの家族性ADに関連する異なる変異を有するマウスが同時に複数作出された。これらのマウスの脳組織では、ADでみられる特徴である脳内Aβ42: Aβ40比の増加が認められ、BE、Target-AIDともに短期間で高効率に疾患モデルを作製することが可能であることが示された。CRISPR/Cas9システムを利用した塩基編集技術は、簡便かつ高効率であることが示され、マウス以外のこれまで遺伝子操作が困難であった動物種においても有用である可能性があり、疾患研究において有望な技術と考えられる。

【略歴】

1999年　東京医科歯科大学医学部医学科卒業
1999年　東京医科歯科大学附属病院　研修医
2000年　横須賀共済病院　研修医
2001年　東京医科歯科大学附属病院・埼玉県総合リハビリテーションセンター神経内科
2002年　旭中央病院　神経内科　医員
2004年　関東中央病院　神経内科　医長
2005年　東京医科歯科大学大学院　脳神経病態学
2009年　東京医科歯科大学大学院　卒業
2009年　埼玉県総合リハビリテーションセンター　神経内科　医長
2012年　Mayo Clinic, Jacksonville留学(Department of Neuroscience, Prof. Petrucelli)
2014年　中野総合病院　脳卒中科　部長
2016年　現職(理化学研究所　脳神経科学研究センター　神経老化制御研究チーム(西道隆臣チームリーダー)　研究員)

S-08-5 CRISPR/Cas9 を用いた筋強直性ジストロフィーに対する治療戦略

○斉藤　史明

帝京大学医学部 神経内科

筋強直性ジストロフィー１型（以下DM1）は成人発症の筋ジストロフィーの中で最も頻度の高い疾患である。常染色体優性遺伝を示し、筋ジストロフィーやミオトニー現象、心伝導障害、耐糖能異常、白内障、認知機能障害など様々な症状を呈する全身性の疾患である。DM1はdystrophia myotonica protein kinase（DMPK）遺伝子の3'非翻訳領域に存在するCTG リピートの異常伸長により発症する。このリピート伸張はmRNAにも受け継がれ、伸長リピート部分は核内でRNA fociと呼ばれる凝集体を形成する。そこへスプライシング調節因子であるMBNL1 が結合・集積し、正常に機能する遊離型のMBNL1 が枯渇する。この結果様々な遺伝子の選択的スプライシングに異常が生じることにより本症が発症すると考えられるようになった。

一方で近年CRISPR/Cas9によるゲノム編集技術が大きな発展を遂げ、医療分野への応用に大きな期待が持たれている。CRISPR/Cas9の基本的な技術はゲノム上のターゲットとする部位約20 塩基に相補的なRNA（guide RNA）とヌクレアーゼであるCas9 を細胞内へ導入することにより任意の部位でゲノムを切断することができるというものである。切断されたゲノムは自己修復機構により再度繋がるが、guide RNA を２カ所に設定することによりこれらに挟まれた領域に欠失を導入することもできる。そしてこれはリピート配列の除去に応用可能である。

我々はCRISPR/Cas9やそこから派生した応用技術であるCas9ニッカーゼによるダブルニッキング法を用いて、DM1由来培養細胞におけるCTGリピートの除去を試みてきた。そしてこれらの手法によりRNA fociの形成が著明に抑制されることを明らかにした。このような基礎的データを蓄積することによりDM1に対する将来的な治療法開発に向けた新たな一歩を踏み出すことができるものと考えられる。本シンポジウムではこれら最新の知見を紹介するとともに、ゲノム編集技術を用いたDM1を含むリピート病一般に対する治療の可能性について議論を深めたい。

【略歴】

昭和63年　群馬大学医学部卒業
同年　東京医科歯科大学神経内科学講座入局
平成 7年　同大学院卒業
(アミロイド前駆体蛋白のN結合型糖鎖に関する研究で学位を取得)
平成 8年　帝京大学神経内科学講座助手
平成11年～平成14年
米国Howard Hughes Medical Institute研究員
(Kevin Campbell博士の指導のもと筋ジストロフィーの分子病態の研究に従事)
平成14年　帝京大学神経内科学講座助手
平成19年　同助教
平成20年　同講師
平成24年　同准教授　現在に至る
所属学会
日本神経学会代議員、日本生化学会評議員、日本内科学会、日本ゲノム編集学会、日本筋学会、日本神経科学会、日本認知症学会、世界筋学会
最近の共著論文
1) Okuma H et al. Neurol Genet 2016; 2: e50.
2) Rader EP et al. Proc Natl Acad Sci USA. 2016; 113: 10992-10997.
3) Saito F et al. Hum Mol Genet. 2014; 23: 4543-4558.

S-08-6 HITI法を用いた生体内ゲノム編集技術の開発と治療応用

○鈴木啓一郎[1,2]

[1]大阪大学　高等共創研究院、
[2]大阪大学　基礎工学研究科

近年、CRISPR/Cas9を始めとした遺伝子改変ツールの登場により、ゲノムの標的遺伝子を操作する『ゲノム編集』技術が急速に進歩し、多種多様な細胞・生物種のゲノム配列を選択的に改変することが可能となった。しかしながら、標的配列を任意の配列に改変できる「相同組換え（HDR）法」は、細胞周期に依存したDNA修復機構を利用しており、分裂の盛んな細胞にしか用いることができない欠点があった。このため、多くの細胞が分裂を止めた非分裂細胞からなる生体内では、これまで有効なゲノム編集法は報告されていなかった。本講演では、神経細胞など非分裂細胞でも活性のある非相同末端結合（NHEJ）に着目し開発した標的部位特異的な遺伝子ノックイン技術HITI（Homology-Independent Targeted Integration）法について紹介する。本技術を用いることで、従来のHDR法では不可能であった非分裂細胞であるマウス胎児脳由来の神経細胞で、標的*Tubb3*遺伝子の下流にGFP遺伝子を挿入可能であることを確認した。また、当該技術を生体内に応用するため、生体内での遺伝子導入に優れたアデノ随伴ウイルスベクター（AAV）を用いて成体マウスの脳内へ局所注射することにより、細胞あたり3.5%の効率で*Tubb3*遺伝子下流にGFPをノックインすることに成功した。同様に筋肉や心臓を含む様々な組織・器官で標的配列をノックインすることに成功した。さらに、網膜色素変性症モデルラットの網膜内で疾患の原因遺伝子変異をHITI法により直接修復を行なった結果、視覚障害の部分的な回復が見られた。このように新規ゲノム編集技術HITI法を応用することで、非分裂細胞での部位特異特異的遺伝子ノックインや、生体内で病因遺伝子変異を根本から修復することが可能となった。

【略歴】

2005年　埼玉大学大学院理工学研究科博士課程修了、博士（理学）取得
2006年　埼玉医科大学ゲノム医学研究センター 特任研究員
2009年　埼玉医科大学ゲノム医学研究センター 助教
2010年　Salk Institute for Biological Studies Research associate
2016年　Salk Institute for Biological Studies Senior Research associate
2017年　大阪大学大学院基礎工学研究科（高等共創研究院兼任）　特命教授
現在に至る

5月23日（木）8：00 ～ 9：30　第4会場(大阪国際会議場10F 会議室1001-1002)

新たな臨床スペクトラムとしての多系統蛋白質症

座長：青木　正志　東北大学大学院医学系研究科神経内科学
　　山下　　賢　熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学分野

≪ねらい≫
従来より封入体ミオパチーに骨パジェット病や前頭側頭型認知症を合併する遺伝性疾患はIBMPFDと称されていたが、近年の遺伝学の進歩に伴ってこれらの原因遺伝子は筋萎縮性側索硬化症をはじめ多彩な神経症状の原因となることが明らかとなった。本疾患では筋や骨、中枢神経系など多臓器に共通する病態を介して蛋白凝集体を形成することから、多系統蛋白質症（Multisystem proteinopathy: MSP）という疾患概念が提唱された。しかしMSPの疾患概念は国際的なコンセンサスに至っておらず、診断基準も存在せず、その病態は依然不明のままである。本シンポジウムでは、MSPという疾患概念の周知をはかるとともに、本邦における臨床的な実態を解明し、その病態と治療戦略についてディスカッションすることがねらいである。

S-09-1　MATR3 変異を伴うMSP5型の病態と治療戦略

○山下　　賢
熊本大学大学院生命科学研究部脳神経内科学

多系統蛋白質症（multisystem proteinopathy: MSP）は、筋や骨、中枢神経系など多臓器に蛋白凝集体を認める遺伝性疾患である。以前から封入体ミオパチーや骨パジェット病、前頭側頭葉変性症が合併する「IBMPFD」という疾患群が認識されていたが、運動ニューロン疾患など多彩な神経症状も呈し、近年MSPと称する疾患概念が提唱されたが、国際的コンセンサスには至っていない。本疾患の原因遺伝子としてVCPやhnRNPA2B1、hnRNPA1、SQSTM1、MATR3遺伝子が同定されているが、多臓器が障害されるメカニズムは不明である。

我々は本邦初のMATR3変異を伴うMSP5型家系を経験し、家系内で症候が異なり、呼吸筋麻痺を伴う運動ニューロン疾患様の症状を呈した。筋病理では筋線維内p62凝集やMATR3の筋形質内局在、筋線維タイプ群化などの所見を認めた。

MSP5型の病態研究として、野生型および変異型MATR3を発現するアデノ随伴ウイルス（AAV）ベクターをマウス骨格筋内に接種し骨格筋毒性を比較すると、野生型および変異型ともに筋線維の小径化を認めた。種々の組織における変異MATR3の影響を解明するために、変異MATR3トランスジェニックマウスを作成したところ、後肢の異常反射や経時的体重減少、運動機能低下、生存期間の短縮がみられた。骨格筋病理では筋線維の小径化とともに、縁取り空胞、TDP-43やp62の筋形質内凝集を認め、骨格筋内でMATR3とTDP-43の断片化と高分子複合体が形成された。さらに脊髄前角では運動ニューロンの減少とグリオーシス、核内MATR3発現の低下がみられた。AAVモデルに対してオートファジー促進薬であるラパマイシンを腹腔内投与したところ、筋線維径が改善し、骨格筋内p62発現レベルが減少し、p62凝集を有する筋線維が減少した。

変異MATR3モデルでは封入体ミオパチーと運動ニューロン疾患が複合した病態が再現され、骨格筋では核機能とタンパク分解機構の異常が示唆された。ラパマイシンはMSP5型の治療薬候補となることが期待された。最後に厚労省難治性疾患政策研究事業における「MSPの疾患概念確立および診断基準作成、診療体制構築に関する研究」班での研究内容に関して、MSP診断基準案についても紹介する。

【略歴】
1989年　愛光高校卒業
1995年　熊本大学医学部医学科卒業
　　熊本大学医学部附属病院第一内科研修医
2004年　米国コロンビア大学神経内科博士研究員
2014年　熊本大学大学院生命科学研究部神経内科准教授

シンポジウム 09

公募 Jp

5月23日（木）8：00 ～ 9：30

第4会場(大阪国際会議場10F 会議室1001-1002)

S-09-2 hnRNPA1 変異による MSP3 型の病態解明研究

○割田　仁
東北大学病院 神経内科

多系統蛋白質症（multisystem proteinopathy, MSP）は、中枢神経系、骨格筋、骨という異なる組織に共通して病態を形成する成人発症の遺伝性疾患（総称）である。臨床的に筋萎縮性側索硬化症－前頭側頭型認知症（ALS-FTD）、封入体ミオパチー（IBM）、および骨Paget病（PDB）を単独ないし種々の組み合わせで呈し、しかも同一家系内で不均一な表現型をとり得ると報告されている。これまでRNA代謝あるいはユビキチン依存性蛋白質分解に関与する5つのMSP原因遺伝子が報告されている中で、*hnRNPA1*変異はMSP3型に位置づけられている。2013年、初めて*hnRNPA1*のプリオン様ドメイン内ミスセンス変異による2家系が報告され、それらはIBMとPDBを合併するMSP（p.D314V変異）あるいは優性遺伝性ALS（p.D314N変異, 後にALS20）であった。その後、中国および本邦からも*hnRNPA1*関連家族性ALSが報告されているが、稀である。

私たちは優性遺伝性封入体ミオパチー2家系の原因遺伝子を全エクソーム解析で探索する中、*hnRNPA1*のp.D314Nヘテロ接合性変異を発見し、MSP3の臨床的多様性を報告した（Izumiら, *Neurol Genet* 2015）。これら2家系4名の臨床症状は類似しており、40歳代に下肢近位筋筋力低下で発症、約10年後には車椅子を要した。一方、認知機能、心肺機能は正常に保たれ、球麻痺に至らず、錐体路徴候に欠け、骨関連症候も認めなかった。生検筋病理では縁取り空胞を伴う筋原性変化が明らかで、1例の多重蛍光免疫組織化学では主として萎縮筋線維にhnRNPA1、hnRNPA2B1、TDP-43などのRNA結合蛋白質、あるいはMSP1関連分子valosin含有蛋白（VCP）の細胞質内異常凝集が明らかとなった。

hnRNPA1は複数ある不均一核内リボ核酸蛋白（hnRNP）のひとつで、広く全身臓器に発現して核－細胞質間を往復するRNA結合蛋白質であり、pre-mRNAスプライシング、mRNA輸送、そして翻訳制御などに関わる。疾患関連変異はhnRNPA1のフィブリル化を促進し、異常な液-液相分離を生じるとされるが、詳細な発症機序は不明である。現在、私たちは上記患者由来iPS細胞から分化誘導したヒト骨格筋細胞および運動ニューロンモデルを用いて、MSP3型の病態解明をめざしている。MSPは同じくRNA／蛋白質代謝の恒常性破綻を基盤とするALS-FTDスペクトラムを臨床分子遺伝学的に拡大した疾患概念とも捉えられ、本邦MSPの症例集積と臨床病理学的解析、および細胞・動物モデルの確立と病態解明が急務である。

【略歴】

2000年　東北大学大学院医学系研究科卒業（神経内科学・糸山泰人教授）
　同年　岡山大学医学部附属病院神経内科・助手
2001年　国立療養所（現 国立病院機構）米沢病院神経内科
2005年　東北大学大学院医学系研究科神経内科学分野・助手
2007年　同・助教
2017年　東北大学病院神経内科・院内講師

S-09-3 VCP変異によるMSP1 型の多様性

○中村　亮一
名古屋大学病院 脳神経内科

Valosin-containig protein（*VCP*）遺伝子は2004年に常染色体優性遺伝性の骨Paget病および前頭側頭型認知症を伴う封入体ミオパチー（inclusion body myopathy with Paget's disease of bone and frontotemporal dementia: IBMPFD）の原因遺伝子として報告された。その後、2010年に次世代シークエンサーを用いた全エクソン解析により、家族性筋萎縮性側索硬化症（ALS）の原因遺伝子であることが明らかとなり、家族性ALSの1～2%を占めることが報告された。他に痙性対麻痺、パーキンソン症候群、運動感覚性ニューロパチーなどの原因になりうることが報告されている。*VCP*遺伝子変異を有する家系では、同一遺伝子変異でも、封入体ミオパチーやALSなど多彩な表現型を呈することが判明している。骨格筋、骨および中枢神経系など多臓器にわたり病的蛋白質の蓄積を認めることから多系統蛋白質症（multiple system proteinopathy:MSP）の概念が提唱され、*VCP*遺伝子変異にともなうMSPはMSP1型に分類される。

VCPはAAA-ATPaseファミリーに属する蛋白質であり、さまざまな組織に発現し、オートファジーやユビキチンプロテアソーム系を介した蛋白質の品質管理、DNAの複製や修復、細胞内輸送、膜の融合、アポトーシスなど多彩な細胞機能に関与している。6 量体を形成し2つのATPase ドメインを持ち、これまでに多くの*VCP*遺伝子変異が報告されているが，変異部位はN末端側に多く認める。VCPはユビキチン－プロテアソーム系の細胞機能の調節に関与していると考えられ，*VCP*遺伝子変異によりユビキチンや種々のアダプター蛋白との結合が変化し、種々の神経疾患の病態に関与していることが推測されている。

本シンポジウムでは*VCP*遺伝子変異陽性家系の症例提示を行い、その臨床病理学的多様性を検討するとともに、*VCP*遺伝子変異陽性症例の既報についても考察する。

【略歴】

2003年3月　名古屋大学医学部医学科卒業
2003年4月　名古屋第一赤十字病院臨床研修医
2005年4月　名古屋第一赤十字病院神経内科
2009年4月　名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学
2012年9月　名古屋大学医学部附属病院脳神経内科

シンポジウム 10　公募 Jp

5月23日（木）8：00 ～ 9：30　第5会場(大阪国際会議場10F 会議室1005-1007)

23日

シンポジウム

脳神経内科医の燃え尽き症候群を防ぐための対策と提言

座長：吉田　一人　旭川赤十字病院神経内科
海野　佳子　杏林大学医学部脳卒中医学教室

≪ねらい≫
昨年度の本学会において，神経内科医における燃え尽き症候群について問題提起を行うシンポジウム「神経内科医の燃え尽き症候群を防ぐために～バーンアウトしないための Tips をシェアしよう～」を行った．このなかで世界の現状を確認した後，大学，急性期病院，女性医師，若手医師から現状の問題点と課題について提示がなされた．今回はさらに議論を深め，アンケートの詳細，神経学会の対応，さらに燃え尽き症候群を克服するための提言を行うことを目的としたシンポジウムを開催し，この問題への対策の方向性を示したい．

S-10-1　燃え尽き症候群の基本的知識と対策

○久保　真人
同志社大学政策学部

燃え尽き症候群（burnout）を学術的に定義したのはMaslachを中心とした研究グループである．彼らは燃え尽き症候群という状態を測定するためのツールとして内観報告式の尺度Maslach Burnout Inventory（以下MBI）を作成した．現在ではほとんどの実証研究でMBIが用いられている．日本では，日本版バーンアウト尺度が多くの研究で採用されている.この尺度は日本のヒューマンサービスの労働環境を考慮し，一読してわかりやすい項目とするため，MBIを含めて海外で用いられていた尺度を参考にして新たに作成されたものである．MBI同様,「情緒的消耗感（emotional exhaustion）」,「脱人格化（depersonalization）」,「個人的達成感（personal accomplishment）」の3つの下位因子から構成されている[1)]．

久保は，日本版バーンアウト尺度を使用した研究論文のうち入手可能であった89論文（1996年-2012年）の結果を整理した[2)]．この89論文の研究対象は，看護師36論文（40.4%），学校教員25論文(28.1%)，介護職員15論文(16.9%)，他のヒューマンサービス(保育士, 障害者施設職員など) 10論文(11.2%)，その他の職種3論文(3.4%)となっていた.この89論文の中に医師を研究対象としたものは一つも含まれていなかった．目を国外に転じても，バーンアウト研究の対象となってきたのは看護師，教員，ソーシャルワーカーなど専門職でありながら自律性に制限のあるセミ・プロフェッション的な立場にある職種が中心であり，医師や弁護士など高い専門性と自律性を持つフル・プロフェッションはバーンアウトの研究対象とはされてこなかった．

しかし，近年海外の学術誌では医師のburnoutをテーマとした研究が急増している．また，演者が最近おこなった調査では，医師と同様高度な専門職とみなされてきた弁護士の労働環境にも大きな変化が起こっていること，さらに休職や離職など燃え尽きに起因する可能性のある事象が急増していることを確認している.なぜ，医師や弁護士の燃え尽きが問題とされるようになってきたのか．まずこの点に対策の焦点がある．

1）久保真人　バーンアウトの心理学 －燃え尽き症候群とは－ サイエンス社；2004.
2)久保真人　サービス業従事者における日本版バーンアウト尺度の因子的，構成概念妥当性　心理学研究 2014；85 (4)：364-372.

【略歴】

同志社大学政策学部・総合政策科学研究科教授
博士(文学)
京都大学文学部哲学科卒業
京都大学大学院文学研究科博士課程(心理学専攻)中退
大阪教育大学助教授を経て現職

S-10-2 女性医師における燃え尽き症候群（アンケート解析と提言）

○饗場　郁子
東名古屋病院 神経内科

医師における燃え尽き症候群はきわめて深刻な問題であり，欧米ではすでに実態調査と対策が開始されている．わが国では医師の過重労働が注目されるようになったが，燃え尽き症候群については注目されているとはいえない．欧米の調査では女性医師は男性医師に比べキャリア満足度が低く，バーンアウト率が高いと報告されている．米国脳神経内科医を対象に実施されたアンケート結果においても，男性は57.8％がバーンアウトの基準に合致したのに対し，女性は64.6％で男性より多いことが報告された（LaFaver K et al. Neurology 2018）．また女性は「もう一度医師になる」と答えた割合や「全体として自分の仕事に満足している」割合が男性に比べ低かったとされる．演者は2018年に神経内科女性専門医を対象にアンケートを実施した結果，バーンアウトの３つの症状のうち少なくとも一つ以上に該当した割合は6割以上と高率であり，さらにバーンアウトを経験した10％が転職，4％が退職しており，日本神経学会においてまさに"call to action"の時期であることを痛感した．

バーンアウト発生の要因は個人要因と環境要因に分けて考える必要があるが，脳神経内科および女性固有の要因が存在すると思われる．個人要因としては，脳神経内科を自身の専門領域として選択する時点で，疾患と向き合い患者を支えたいという使命感にあふれ，自己に対する達成要求が高い人が多いように思う．さらに女性の場合「家事・育児も仕事もがんばりたい」と考える医師が多い．環境要因としては，育児・介護は女性が行うのが当たり前とされ，我慢が美徳とされる日本独特の文化から，ぎりぎりまで我慢してバーンアウトに至る例が多いように感じる．米国同様に，女性医師は医局あるいは職場の中でハラスメントを受ける場合がある．出産・育児などにより男性と同じようにキャリアを積んでいけないストレスがある上に，ハラスメントが加わるとバーンアウトにつながるリスクが高くなる．個人要因も環境要因も一つでバーンアウトに至ることは少なく，複数の要因が重なり，バーンアウトする場合が多い．また，燃え尽きるぎりぎりの状態で上司に相談した際，上司の理解が得られるかどうかでバーンアウトするかどうか，運命が分かれることも少なくない．

本年は昨年実施した女性専門医向けアンケートの自由記載部分を紹介し，バーンアウトしないための環境整備や予防対策について提言したい．

【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
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・治験管理室長併任

S-10-3 大学医師における燃え尽き症候群（アンケート解析と提言）

○小川　　崇、横山　和正、
服部　信孝
順天堂大学医学部附属順天堂医院 脳神経内科

我々は2018年、自記式のアンケートと日本版バーンアウト尺度（久保ら, 1998）を用いて大学病院の脳神経内科（本院のみ）についての現状を調査した。全81大学中74大学から回答を得られた（90％）。総配布数は934枚でアンケートは699人（74.8％）、日本版バーンアウト尺度は500人（71.5％）から回答が得られた。回答者の年齢は、30歳代が45％と最も多かった。

日本版バーンアウト尺度の回答結果より、196名（40％）が一因子以上に高得点を有していた。因子ごとの中等度から高得点を有する割合は、情緒的消耗感40％、脱人格化56％、個人的達成感53％であった。

アンケート結果から、バーンアウトの有無と有意な関連が認められた因子として、経験年数が短い、事務仕事が多い、当直回数が多い、人間関係の不良などが挙げられた。また、社会的支援の有無では、支援者ありは72％、なしは29％であった。

アンケートと日本版バーンアウト尺度が対応して記載された192名についての解析では、専門医年数が短い、睡眠時間が短い、事務仕事が多い、人間関係が不良、医療スタッフのサポートに不満足な人で、点数が高い傾向にあった。多変量解析では、転職を考えていること、人間関係が不良なこと、脳神経内科を勧めようと思わないこと、仕事に意義を見いだせないことがバーンアウトのリスクとして挙げられた。

バーンアウトの対策・改善策については、332名の方から合計447個の提案を頂いた。内容をまとめると、適度な休息・仕事の軽減・労働時間適正化・待遇や労働環境改善が40.6％と最も多く、業務の分担や人員増加を合わせると70％以上になった。

以上のことから、少なくとも、経験年数の少なさ、仕事量の多さ、人間関係の不良さなどが主なバーンアウトリスク因子となっていると考えられる。教授及びそれぞれのリーダーシップにより医局全体の体制を変化させることが必要となってくるが、まずは、入局年数の短い医師にターゲットを絞り、「脳神経内科を勧めたい」と思えるような対策を行う必要があると思われる。具体的には、人員の増加を急速に行うことは難しいため、現在の医局員の協力を頂き、事務作業の減量も含めた業務分担、当直回数の適正化、適切な休暇の取得、給与の見直し、サポートの充実、研究や論文執筆の機会を与えるなどの対策を早急に行う必要があると考えられる。

【略歴】

2006年3月　早稲田大学 教育学部 教育学科 教育心理学専修　卒業
2013年3月　藤田保健衛生大学 医学部 医学科　卒業
2013年4月　順天堂大学医学部附属 順天堂醫院　臨床研修医
2015年4月　順天堂大学医学部附属 順天堂醫院　脳神経内科
2018年4月　順天堂大学大学院　医学研究科　博士課程　入学

シンポジウム 10

公募 Jp

5月23日（木）8：00 ～ 9：30　　第5会場(大阪国際会議場10F 会議室1005-1007)

S-10-4 一般病院における燃え尽き症候群の状況と提言

○柏原　健一
岡山旭東病院 脳神経内科

一般病院では大学病院、基幹病院よりも研究や教育にかかわるストレスは少ない。一方で、救急から緩和ケアまで、対応患者数や疾患種が多く、同僚や上司が脳神経内科医とも限らない。このような一般病院における脳神経内科医の燃え尽き要因を、演者の所属病院での現況を交えて呈示し、改善に向けた提言を加えたい。

演者の病院は203床、週3日以上勤務する医師数は平成29年の時点で神経内科4人、脳神経外科5人、整形外科7人、一般内科4人、放射線科3人、麻酔科3人など、脳、神経、運動器領域に重点をおいた中規模病院である。管理職2人を除く医師に労働環境に関するアンケートを行い20人から回答を得た。8人が燃え尽きる可能性を訴え、その要因に労働時間の長さ、仕事量の多さ、休みの取り難さをあげた。神経内科に関しては、平成29年度は退院患者1096、外来患者31879（新患5253）人に対応した。入院は脳梗塞（469人）、パーキンソン病、てんかんが多いが、肺炎、尿路感染、電解質異常、低血糖、心、腎、肝不全等の内科疾患や打撲、骨折、他科せん妄患者への対応もしばしばである。82%が緊急入院であり、一般内科56%、脳神経外科54%を上回る。診断書は一人約500件で、次点整形外科の2倍であった。

Shanafelt ら（Arch Int Med 2012）は燃え尽き易い診療科として救急科、総合内科に次ぐ3番目に脳神経内科をあげた。救急を含む神経疾患への対応のみならず、背景不明な多病態への対応、合併身体障害や危険因子対策、リハビリ・介護の調整など、本邦の一般病院で脳神経内科医は、しばしば上記科すべての役割を求められる。モチベーションを下げる（Busis et al, Neurology 2017）書類、紹介状記載も多い。一般病院に特化した対策には業務量減が重要であり、役割分担、医師数増、患者数減が手段となる。分担には多職種連携、病診連携が望まれる。他科との連携には各診療科の長、特に統括する上司の問題意識が不可欠である。時間外勤務量などの客観的数値が議論の参考になるかもしれない。

医師の燃え尽きは本人、家族のQOLを害するのみならず、医療安全の観点からも大きな問題である。しかし、個人の能力や奉仕心の問題にすり替えられ、前向きに検討されない現状にある。国を挙げて労働環境の見直しが議論される現在も、医師は積み残こされている。神経学会ないし医師会で燃え尽き防止に向けた指針を作成し、広く医療界、国民に理解を求めるのも一法と考える。

【略歴】

1981.3　岡山大学医学部卒業
1985.3　岡山大学大学院医学研究科　神経精神医学修了
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（現高知医療センター）神経内科
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
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
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　同　部長
<主な所属学会>
日本神経学会専門医、代議員、指導医、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）
International Parkinson and Movement Disease Society
<著書>
みんなで学ぶパーキンソン病（南江堂）
パーキンソン病のことがよくわかる本（講談社）
パーキンソン病治療薬をどう使いこなすか？（南江堂）

S-10-5 神経学会キャリア形成促進委員会からの提言

○武田　篤
仙台西多賀病院 脳神経内科

未曾有の少子高齢化社会の到来、そして労働人口の減少を背景として政府による働き方改革が進んでいる。2019年4月より労働基準法も改正され、通常の勤務時間とともに残業時間の上限も厳しく管理することが求められることとなった。医師については地域医療への影響を考慮し5年間の猶予期間が認められ、「医師の健康と地域医療の両立」を主題として現在議論が進んでいる。

医師法第19条により医師には応召義務があり、また倫理上も医師には高い職業意識が求められている。こうした背景により医師の長時間労働はこれまで半ば常態化して来た。医師不足に悩む本邦では諸外国に比してもより医師の長時間労働が顕著であることが各種の調査でも示されている。長時間労働は循環器系疾患の発症リスクと関連することが示されている他、抑うつやバーンアウトと言ったメンタル面での障害とも密接に関わることが示唆されている。医療安全上の問題を懸念する意見も多い。

脳神経内科の診療範囲は急性期から回復期・慢性期まで広く、診療の他にも各種の書類作成に追われたり、終末期医療に携わる状況も多いため、しばしば長時間労働に陥り易い。こうした中で米国神経学会では会員アンケートにより脳神経内科医のバーンアウトが少なくないことを示し注目を集めている。本邦に於いても状況は似通っていると推定されるが、これまで十分な調査が行なわれて来なかった。そこでまずは今年度バーンアウトに関する会員アンケートを行い、日本の脳神経内科診療の現状を調査する予定である。またそれを受けて対策を提言し、特にこれからの若手医師が安心して従事できる環境を整備することで、安全で良質な脳神経内科医療を継続して提供できる体制を構築できる様に努めたいと考えている。

【略歴】

1985年　3月31日　東北大学医学部卒業
1985年　6月　1日　東北大学医学部附属病院研修医（神経内科）
1986年10月　1日　国立療養所宮城病院・神経内科医師
1987年　1月16日　国立療養所岩手病院・神経内科医師
1987年10月　1日　国立療養所西多賀病院・神経内科医師
1992年　3月31日　東北大学大学院医学研究科卒業
1992年　4月　1日　東北大学医学部附属病院医員（神経内科）
1998年10月　1日　米国Case Western Reserve大学病理研究所・神経病理部門留学
2000年　2月　1日　東北大学大学院医学系研究科助手（神経内科）
2006年　2月　1日　東北大学病院神経内科講師
2007年　5月16日　東北大学大学院　神経・感覚器病態学講座　神経内科学分野准教授
2013年10月　1日　国立病院機構　西多賀病院・副院長
2014年　4月　1日　国立病院機構　仙台西多賀病院・院長
2016年　4月　1日　東北大学連携大学院高齢者認知・運動機能障害学講座客員教授（併任）

S-10-6 燃え尽き症候群対策としてのリーダーシップ教育

○下畑　享良
岐阜大学大学院医学系研究科　脳神経内科学分野

医師の燃え尽き症候群の危険因子のひとつとして，上司のリーダーシップの欠如が指摘されている．また最近，本邦における大学教職員を対象とした調査にて，上司による直接的，間接的な３つのハラスメント（sexual/gender/academic harassment）が，部下の燃え尽き症候群を増加させることが報告されている．さらに昨年の本学術学会シンポジウムにおいて，①饗場郁子ら(国立病院機構東名古屋病院)は，女性脳神経内科専門医を対象にしたアンケートを踏まえ，ハラスメントは燃え尽き症候群につながる重要な要因であることを指摘し，②服部信孝ら(順天堂大学)は，大学所属の脳神経内科医に対して行われたアンケート調査を踏まえ，リーダーシップ教育の重要性を強調している．後者を支持する根拠として，米国の医師・研究者を対象とした検討で，良好なリーダーシップは燃え尽き症候群の減少と勤務の満足度の向上をもたらすことも報告されている．以上より，医師の燃え尽き症候群対策として，リーダーシップ教育は有用であると考えられる．
演者はリーダーシップ教育を理解するため，昨年度の米国神経学会（AAN）年次総会においてLeadership Universityプログラムに参加した．AANでは，個人のレジリエンスを高めるLive Wellという取り組みと並行して，Leadership Universityと名付けたリーダーシップ教育プログラムを行っている．具体的には，指導者・教育者，女性医師，チーフレジデント向けといった対象別のプログラムに加え，チームづくり，燃え尽き症候群対策をテーマとした双方向・参加型の講義が行われていた．その後，演者は書籍やMBAプログラムの通信教育などで学習を継続し，リーダーシップは①資質ではなく，学問として学ぶことができること，②指導的立場にある者だけに必要なものではなく，すべての医師が学ぶ必要があること，そして③組織の変革や倫理観の醸成につながることを理解した．
本演題ではリーダーシップ教育で学ぶ内容を簡潔に紹介するとともに，今後，脳神経内科の現場や教育の中で，どのように取り組むべきかについて提言し，議論を行いたい．

【略歴】

1992．3　新潟大学医学部医学科卒業
1994．4　新潟大学脳研究所神経内科入局
2001．3　新潟大学大学院医学研究科　博士課程(医学)修了
2002．3　日本学術振興会特別研究員
2004．6　米国スタンフォード大学客員講師
2007.11　新潟大学脳研究所神経内科准教授
2017．8　岐阜大学大学院医学系研究科 神経内科・老年学分野教授

ジストニアを早く見つけて治す！

座長：目崎　高広　榊原白鳳病院脳神経内科
花島　律子　鳥取大学医学部脳神経医科学講座 脳神経内科学分野

≪ねらい≫
治りうるジストニアを見逃さないために、これまで取り上げられることが少なかった代謝性疾患を紹介するとともに、ボツリヌス毒素や手術などによる治療について紹介する。

S-11-1　GLUT1 deficiency

○望月　秀樹
大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学

遺伝性ジストニアは20以上の病型が確認されており、そのうち、14の病型で原因遺伝子が判明している。本シンポジウムではDYT18: paroxysmal exercise-induced dystoniaに焦点をあてる。DYT18の原因遺伝子はSLC2A1であり、その転写産物はGlucose transporter 1（GLUT1）である。このことからDYT18はGLUT1欠損症とも表記される。本症はGLUT1の欠損、機能異常によりグルコースが中枢神経系に取り込まれないことにより生じる代謝性脳症で脳神経領域での糖欠乏状態が持続することによってんかん発作、様々な神経症状、精神的退行が進行する。全世界で300例近い患者が確認されており、国内では57例の確定診断あるいは疑い例が確認されている。また、100以上の変異が確認されており、missense, nonsense, frame shift, splicing, translation initiation mutationと様々である。乳児期早期より発作性異常眼球運動、ミオクローヌスで発症し、その後、てんかん発作、発達遅滞、筋緊張低下、痙性麻痺、小脳失調、ジストニアなどの神経学的異常を呈する。我々は新規のSLC2A1変異を伴う成人発症のGLUT1欠損症を経験した。本シンポジウムでは本症例を中心にGLUT1欠損症の臨床およびその病態について考察する。

【略歴】

1985年 6月　順天堂大学脳神経内科　専攻生
1987年 8月　都立神経病院　常勤医員, 東京都神経研　研究員併任
1990年 6月　順天堂大学脳神経内科　助手
1994年 6月　都立松沢病院　常勤医員, 東京都精神研　研究員併任
1996年 7月　米国, NIH, NINDS留学 (visiting associate)
1998年10月　順天堂大学脳神経内科　助手
1999年10月　順天堂大学脳神経内科　講師
2005年10月　順天堂大学越谷病院脳神経内科助教授
2006年10月　順天堂老人性疾患病態・治療研究センター助教授
　順天堂大学脳神経内科助教授併任
2009年 7月　北里大学神経内科学　教授
2010年 9月　北里大学再生医療学講座　責任者併任
2011年 9月　大阪大学大学院医学研究科　神経内科学　教授
2012年 4月　大阪大学大学附属病院　遺伝子診療部　部長併任
2017年 4月　大阪大学大学附属病院　脳卒中センター　センター長併任

シンポジウム 11

公募 Jp

5月23日（木）8：00～9：30　　第9会場(大阪国際会議場12F 特別会議場)

S-11-2 Biotin-Thiamine-Responsive Basal Ganglia Disease (BTBGD)

○熊田　聡子
東京都立神経病院 神経小児科

Biotin-Thiamine-Responsive Basal Ganglia Disease（BTBGD）は，biotinが有効な常染色体劣性遺伝性の亜急性脳症として1998年に中東から報告された．小児期に熱性疾患を契機として意識障害・ジストニア・固縮・けいれん・痙性麻痺などをきたし，無治療では死亡ないし再発を繰り返して重篤な後遺症を呈するが，発症早期よりbiotin大量療法を行うことにより症状は軽快し，維持投与により再発も予防できる．画像は両側対称性の線条体の腫脹を特徴とし，大脳白質・視床などにも病変を生じる．

2005年にthiamine transporter 2（hTHTR2）をencodeする*SLC19A3*が本疾患の原因遺伝子として同定された．その後，中東のみならず本邦を含む全世界から症例が報告されるようになり，また，小児期発症の再発性亜急性脳症以外の病型として，乳児早期発症のLeigh様脳症と成人期発症のWernicke様脳症のあることが明らかになった．前者では両側基底核が，後者では両側視床内側核と中脳水道周囲灰白質が病変の主座となる．

細胞内にthiamineを取り込むhTHTR2の異常により細胞内thiamineが低下し，thiamineを補酵素とするpyruvate dehydrogenaseなどのミトコンドリア酵素活性が低下して，細胞のエネルギー欠乏をきたすことが神経障害の原因と考えられる．Biotinが有効な理由は未だ明らかでないが，biotin transporterとthiamine transporterの共同的作用，biotinによる*SLC19A3*発現の促進，biotinによるpyruvate dehydrogenase を介さないpyruvate代謝の促進，などが考えられている．なお最近は本疾患の治療にはbiotinのみならずthiamineの投与も必要と考えられている．

治療可能な代謝異常症として早期診断・治療が重要であり，基底核・視床を主座とする脳症を診療した際には鑑別に考える必要があるが，本邦ではまだ周知されておらず，頻度も不明である．

今回の講演では，BTBGDの症状・画像・診断・治療・病態に関する文献レビューを行うとともに，Leigh様脳症を生じた自験同胞例と，早期治療により良好な経過を示した別の本邦例を提示し，問題点を考察する．

【略歴】

1986年　東京医科歯科大学医学部卒業、小児科入局。
　　以後東京医科歯科大学附属病院小児科ならびにその関連病院に勤務。
1992年～94年
　　東京都立神経病院神経内科にて研修、日本神経学会専門医取得。
1997年　東京都立府中療育センター。
2004年　東京都立神経病院神経小児科医長。
2014年　同部長、現在に至る。

学会活動：
日本小児神経学会　評議員、専門医委員、教育委員長。
日本パーキンソン病・運動障害疾患学会実行委員。

S-11-3 痙攣性発声障害の診断と治療

○兵頭　政光
高知大学　耳鼻咽喉科

痙攣性発声障害は発声器官に器質的異常や運動麻痺を認めない機能性発声障害の一つで、内喉頭筋の不随意的、断続的な収縮により発声障害をきたす疾患である。大きく内転型と外転型に分けられるが、内転型が90～95%と大部分を占める。年齢は本邦では20および30歳代が約60%を占め、男女比は約1：4、有病率は3.5～7.0人／10万人と推定されている。内転型では声門閉鎖筋の不随意的、断続的な収縮により声門の過閉鎖をきたし、過緊張性または努力性の発声様式、発話中の声の途切れなどの症状を呈する。患者の訴えとしては、「声がつまる」「声が途切れる」「声が出しにくい」などが多く、母音で始まる語で症状が現れやすい。一方、外転型では声帯が外転して声門が開大することで、気息性嗄声や失声、声の翻転（裏返り）などを呈する。訴えとしては、発声中に「声が抜ける」「声が途切れる」「声に力が入らない」などが多く、サ行やハ行などの無声子音で始まる語で症状が現れやすい。これらの症状は、電話での会話や大人数の前で発言するなど精神的緊張やストレスを伴う場面での発声、あるいは大声での発声などで強くなる。鑑別診断としては本態性音声振戦症、過緊張性発声障害、心因性発声障害、吃音などが挙げられる。

治療法には、ボツリヌストキシンの内喉頭筋内注入療法と手術治療が主に用いられる。前者はボツリヌストキシンを責任筋である内喉頭筋（内転型では甲状披裂筋、外転型では後輪状披裂筋）に注入することで、音声症状を寛解ないし消失させる治療法である。米国耳鼻咽喉科・頭頸部外科学会の「嗄声の診療ガイドライン」や日本音声言語医学会の「音声障害診療ガイドライン」でも推奨されている。本邦では、われわれが中心となって行った医師主導治験の結果を受けて、2018年5月に適用承認が得られた。手術治療は内転型に適用され、甲状軟骨を正中離断して声帯前方を開大することで声門の過閉鎖を防止する甲状軟骨形成術2型が最も代表的である。開大した甲状軟骨の固定に用いるチタンブリッジも医師主導治験を経て、2018年に医療材料として保険適用承認が得られた。その他の手術治療としては甲状披裂筋に対する筋切除術もあるが、術後に気息性嗄声がみられることなどの欠点がある。一方、外転型に対しては有効な手術治療は現在のところなく、ボツリヌストキシン治療が唯一の治療法である。

【略歴】

1983年3月　愛媛大学医学部医学科卒業
1983年6月　愛媛大学医学部附属病院医員（研修医）
1986年4月　愛媛県立伊予三島病院耳鼻咽喉科
1990年4月　愛媛大学医学部附属病院耳鼻咽喉科助手
1995年1月　スウェーデン、カロリンスカ研究所ストックホルム南病院に留学（～1996年3月）
1998年1月　愛媛大学医学部附属病院耳鼻咽喉科講師
2000年3月　愛媛大学医学部耳鼻咽喉科助教授
2007年4月　愛媛大学大学院医学系研究科准教授
2008年4月　高知大学医学部耳鼻咽喉科教授
2016年4月　高知大学医学部附属病院副病院長

シンポジウム 11

公募 Jp

5月23日（木）8：00 ～ 9：30　　第9会場(大阪国際会議場12F 特別会議場)

S-11-4 Focal hand dystoniaの手術療法

○平　　孝臣、堀澤　士朗
東京女子医科大学 脳神経外科

Focal hand dystonia（FHD）is common among those who use the hand and fingers extensively like writers, instrumental musicians, barbers and so on. FHD may be called "occupational dystonia" when it appears in professional activities. The natural outcome of FHD is very poor in terms of pursuing professional activities, and many patients may have to give up their profession. Various types of treatments for FHD have been tried such as orthosis, abstinence, acupuncture, and even Botox injections without satisfactory results. In surgical management of dystonias, the internal segment of globus pallidum（GPi）is generally accepted as the target of deep brain stimulation or ablation surgery. However, GPi is used mainly for generalized and cervical dystonias, and it is not suitable for FHD. In 2001, we found that stereotactic lesioning of the ventro-oral nucleus of the thalamus（Vo thalamotomy）effectively control the symptoms of FHD with long-term improvement. So far, we experienced several hundred FHD patients treated with Vo thalamotomy without mortality and permanent morbidity. Some patients with seemingly FHD may have dystonia around the shoulder and GPi pallidotomy may be necessary for such proximal symptoms. GPi pallidotomy is also necessary in case of embouchure dystonia. Vo thalamotomy is generally performed with radiofrequency stereotactic surgery, though we started using focused ultrasound（FUS）thalamotomy which is incision-free less invasive technique. There are many FHD patients who became completely symptom free for many years and we can say "FHD can be cured" with Vo thalamotomy. The general belief that "There is no cure in dystonia" is wrong, though the issue is that there is no clear definition of "cure of dystonia".

【略歴】

1982年 3月　神戸大学　医学部　卒業
1982年 4月　東京女子医科大学　脳神経外科　医療練士
1988年 4月　東京女子医科大学　脳神経外科　助手
1988年10月　英国バーミンガム大学　脳神経外科　登録医　British Council Fellow
1991年10月　アムステルダム大学　脳神経外科　研究員
2000年 8月　東京女子医科大学　脳神経外科　講師
2009年 7月　東京女子医科大学　脳神経外科　准教授
2012年 2月　東京女子医科大学　脳神経外科　臨床教授
2013年 4月　鹿児島大学　非常勤講師　併任

役職など
日本脳神経外科学会　専門医・指導医・学術評議員
日本脳神経外科コングレス　運営委員・国際関係委員長、機関紙編集委員
日本疼痛学会　評議員
日本定位・機能神経外科学会　副理事長　2011年会長
日本脳科学会、日本医学英語教育学会、日本運動器疼痛学会　評議員　など
The World Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery Treasurer, General Secretary, 2009-2013 President
医薬品医療機器総合機構（PMDA）専門委員
新エネルギー・産業技術総合開発機構　（NEDO）事前審査委員
日本医療研究開発機構 AMED 科学技術調査員

S-11-5 ジストニア診療・ボツリヌス治療のピットフォール

○坂本　　崇
国立精神・神経医療研究センター 脳神経内科

1. 正確な診断・正確な治療
ジストニアのボツリヌス治療は対症療法であるが、一定の割合で寛解例が認められる。発症早期に治療を開始する群に寛解患者が多いことからも早く正しく診断し、治療を開始することが必要である。
ジストニアの診断は正しく罹患筋・原因筋を同定することである。表面筋電図でその筋活動を分析することは有用であるが、ジストニアの性状によっては必ずしも表面筋電図ではその動きを適切に把握することが難しい場合もある。そうした例では針筋電図や超音波検査の導入が有効となり得る。
他方、本疾患の浸透により、「ジストニア」として初診する患者の中には「筋のこわばり」等主訴とするものが存在する。筋緊張はあっても異常運動・異常姿勢を呈さなければジストニアとは定義できない。一定数「不定愁訴」を訴える患者が含まれてくることは確かであり、患者医師双方の幸福のためにも初期対応を誤ることのないよう注意が必要である。
２．治療困難例への対応
ボツリヌス神経毒素製剤には筋力を落とす性状がある。過度の筋力低下を来たさずに筋緊張を緩和させるための投与量の調整が施注者の腕の見せ所である。
逆に言えば、原因筋によっては、ボツリヌス注射のメリットよりもデメリットが上回る場合があり、この点を正しく検討して適切な治療方針を策定することが重要である。
動作特異性の強い職業性ジストニアにおいてこの傾向が強く、罹患筋自体は限局的である意味「軽症」であるのは事実であるが、症状が職業と直結するので患者にとってはきわめて深刻な問題となっている。この点を十分理解して適切な治療の方向性を相談していくことが脳神経内科医の責務である。

【略歴】

平成 6年　京都大学医学部卒業
平成 7年　東京女子医科大学脳神経センター研修医
平成10年　京都大学神経内科医員
平成13年　徳島大学医学部助手
平成17年　国立精神・神経センター国府台病院神経内科医長
平成20年　国立精神・神経センター病院第三神経内科医長
平成27年　国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター病院第三神経内科医長

シンポジウム 12

Jp

5月23日（木）8：00 ～ 9：00　　第11会場(大阪国際会議場12F 会議室1202)

水が心と体を育み、そして癒す

座長：深浦　彦彰　埼玉医科大学総合医療センター神経内科
三原　雅史　川崎医科大学　神経内科学

≪ねらい≫
温泉での湯治や川や海での水泳など､水を利用した健康法は、日本では古くから用いられてきている。水温、浮力、水圧などを利用した水中運動は、スポーツのトレーニングとしてのみならず、リハビリテーションでも利用されている。まず初めに、NPO法人　日本水治運動療法協会の担当者に、生活習慣病の予防や、病後のリハビリテーションなどに用いられている、アクアフィットネスの指導や現場の様子を語っていただく。
次に、国立長寿医療研究センター　神経内科　辻本 昌史先生に水中運動のスポーツとリハビリにおける課題についてご発表いただく。
さらに、慶応義塾大学神経内科の高橋眞一先生には、水を用いたリハビリテーションの対象疾患の一つである脳血管障害の予後決定因子につきご講演いただく。最後に、水と健康についてグループディスカッションを行う。

S-12-1　脳血管障害者の水中運動における生理的応答の因子分析について

○水野　加寿
NPO 法人　日本水治運動療法協会

水圧，浮力，水温，粘性などの水の物理的特性に起因する身体適応が入水時に生じる.水中安静時の適応，水中運動時の適応が陸上での適応とは異なる生理的順応を示す. これらの適応を利点として活用することで
①水中安静時（水中リラクゼーション）②水中運動時（ストレッチング，ストレングス）③運動後（水中マッサージ，水中コンディショニング）等のアプローチによって，アドバンテージ（余力）が得られることが，小野寺昇－１）らの研究において検証されている. このような入水時における身体応答が，脳血管障害者(CVD)において，どのようなアドバンテージ（余力）をもたらすのであろうか. 本論分は，被験者における疾病前，術後，そしてプールリハビリ実施期間のトータル約5年間に渡る定期的な血液総合検査データーを分析し，そのデーターにおける因子分析を行うことで被験者のアドバンテージ(余力)の考査を試みた.

【略歴】
1968. 専修大学文学部心理学科入学
1971. アメリカ.カリフォルニア州立ロングビーチ大学水泳指導留学
1976. 三菱製紙.金町スイミングクラブ開校
1990. 城西大学水泳部ヘッドコーチ就任
2006. NPO法人日本水治運動療法協会設立.理事長就任
2008. 東京大学大学院新領域創生科人間人工環境コース研究員

シンポジウム 12

Jp

5月23日（木）8：00 ～ 9：00　　第11会場(大阪国際会議場12F 会議室1202)

S-12-2　神経難病における水中トレーニング効果と課題-感覚刺激による変化を踏まえて-

○辻本　昌史
国立長寿医療研究センター 神経内科

スポーツ医学は、スポーツ外傷、二次予防といった整形外科領域で語れることが多いが、近年になり神経機能の維持・向上に、スポーツ・運動が大きく影響を与える報告を多く認めるようになってきている。これらの身体活動と脳神経・神経機能との関係は「スポーツ神経学：Sports Neurology」として欧米では一般的となっているが本邦では発展途上の分野である。スポーツ・運動は、神経難病に対して転倒予防や精神症状の改善への効果も報告されている。加えて、有酸素運動は脳の萎縮を予防する可能性が示唆されており、認知機能低下の予防にも寄与するといわれている。高齢化が進み、健康年齢と実際の寿命との乖離が進むといわれている日本において、スポーツ・身体活動によって神経機能への与える影響を研究し実用化していくスポーツ神経学は今後必要性が高まる分野であり、その中で脳神経内科の果たす役割は大きいと考える。

今回は数あるスポーツの中で水泳の有用性について報告する。水中では陸上よりも軽い力で浮くことができ、転倒リスクを考える必要がないため、神経難病に対して水泳は効果的な運動療法の一つである。特にパーキンソン病や多発性硬化症や脊髄疾患等の、姿勢反射障害・痙性の強い疾患では陸上運動に比較して有用である場合が多い。神経難病における水中運動の効果を総括するとともに自験例についても報告し、水中運動の利点についてまとめる。一方で、水中運動は監視が必要である事や、水温や深さによる加重が変化するといった注意点についても報告する。また、水泳のトレーニング方法の一つとして、感覚神経刺激を利用したトレーニングをアスリートレベルで行っている方法もあるため、感覚神経を利用した身体機能の変化についても報告する。感覚神経刺激を利用したテーラーメードトレーニングの確立もスポーツ神経学の役割であると考え、今後有用性の検討が必要である。水泳が、神経難病および高齢者の運動療法の一つとしてより一般的になる事を望むとともに、水泳を含めたスポーツ神経学の広がりにも期待したい。

【略歴】

平成14年3月　名古屋大学医学部医学科卒業
平成14年4月　名古屋第二赤十字病院研修医
平成16年4月　名古屋第二赤十字病院神経内科
平成22年4月　独立行政法人長寿医療研究センター脳j機能診療部
平成24年3月　名古屋大学医学部大学院課程修了
平成26年3月　McGill大学postdoctoral fellowship 終了
現在　国立研究開発法人国立長寿医療研究センター神経内科
日本体育協会公認スポーツドクター
日本水泳連盟アンチ・ドーピング委員
愛知県水泳連盟医科学委員

S-12-3　脳梗塞の予後決定因子

○髙橋　愼一
埼玉医科大学国際医療センター 神経内科・脳卒中内科

脳梗塞急性期治療の根幹を成すのは血管閉塞の解除による再灌流療法である。再灌流の成否が脳梗塞の予後決定因子として最も重要であることには論を待たない。2018年以降、再灌流療法の適応は脳梗塞発症後最大24時間まで拡大されたが、その根拠となるのは再灌流施行時における虚血組織の機能的可逆性である。脳組織の可逆性は虚血負荷の程度とその持続時間によって規定され、これを左右する因子として側副血行からの血流の有無が重要となる。発症時の臨床的重症度の指標として、NIHSSは広く用いられておりその数値は可逆的脳機能障害と非可逆的脳損傷の双方を反映する。一方で、MR拡散強調画像における高信号、もしくはCT灌流画像における低灌流領域は非可逆的脳損傷を反映することから、可逆的脳機能障害領域すなわちペナンブラが大きいことは、急性期の機能改善、すなわち脳梗塞の最終予後を改善しうることを意味し、再灌流療法自体の適応の決定因子となる。再灌流療法施行後には、脳血管撮影や脳血流測定に基づく脳血流自体の改善が予後を決定する。脳血流改善を規定する基礎的因子として発症年齢、脳機能の予備能、全身血圧、血糖値などが挙げられる。脳梗塞の長期機能予後は、救済できなかった脳梗塞巣の局在部位とその体積のみならず、ネットワークとして機能する脳全体への影響とも密接に関連するため、これらの予後決定因子の解析手段として、拡散テンソル画像やfMRIを用いた機能的結合などの画像研究も進んでいる。適切なリハビリテーションは予後を決定する介入因子の１つであり、その効果にはニューロンのみならず、これを支えるグリア系細胞との連関が基盤となる。予後決定因子の評価とともに、これに対する適切な介入が臨床現場における最終目標である。

【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 Fogarty Visiting Fellow (LCM, 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～同　准教授（呼称変更）
平成31（2019）年1月1日～埼玉医科大学国際医療センター　神経内科・脳卒中内科　教授

所属学会：
日本内科学会
日本頭痛学会
日本神経学会（代議員）
日本神経治療学会（評議員）
日本パーキンソン病・運動障害疾患学会（MDSJ）
日本脳卒中学会（代議員・評議員・幹事）
日本脳循環代謝学会（評議員・幹事）
日本脳ドック学会（評議員）
日本微小循環学会（評議員）
日本ニューロリハビリテーション学会
American Academy of Neurology
Society for Neuroscience
American Heart Association, Council on Stroke
World Stroke Organization
International Society for CBF&M
International Society for Stem Cell Research

脳梗塞急性期治療　今後の新しい展開

座長：木村　和美　日本医科大学神経内科
　　豊田　一則　国立循環器病研究センター

≪ねらい≫
脳梗塞急性期治療で、今後、期待、現在、疑問となっている項目について議論したい。今後の治療がどうなっていか、議論したい。

S-13-1　血管内治療のための病院前脳卒中救護体制

○藤本　茂
自治医科大学病院 神経内科

脳梗塞超急性期の血管内治療の有効性を示すエビデンスが確立し，脳卒中センターではrt-PA静注療法と血管内治療からなる再開通療法を迅速かつ的確に実践することが求められる時代となった．一方で，現状では専門医の偏在化，地域格差が大きいことも指摘されている．本年は脳卒中・循環器病対策基本法が施行されることもあり，各地域で「脳梗塞急性期再開通療法をいかに増やすか」というテーマに一丸となって取り組む必要がある．超急性期治療は，患者および家族，救急車（救急隊），脳卒中センターのリレーで成り立っている．第一走者である患者自身またはその家族のスタートダッシュが遅れると，治療そのものも遅れる．今後行政，専門病院，医師会などが一体となり啓発活動を展開する必要がある．第二走者の救急隊においては，脳卒中であるか否か，再開通療法が可能な時間帯であるか否か，そして血管内治療の対象となる主幹脳動脈閉塞である可能性についての迅速な判断が求められる．簡単な神経症状の評価，発症時刻・最終未発症時刻の確認はもちろんのこと，意識障害，眼球偏位，言語障害，麻痺などの有無から主幹動脈閉塞の可能性についてトリアージし，血管内治療の適応と判断された場合，専門医による治療が可能な脳卒中センターへの搬送が使命となる．そのためにも，今後主幹動脈閉塞を高精度に予測するための共通のスクリーニング法の確立が求められる．また，地域で情報を共有化し，リアルタイムに血管内治療が可能な施設を救急隊が把握できるシステムも必要となる．そして第三走者である我々脳卒中センタースタッフは，24時間スムーズに再開通療法を実施できる体制作りが求められる．血管内治療専門医の数はまだまだ十分ではなく，継続性を持って体制を維持していくには人材育成も急務であるが，現状では，rt-PA静注療法を施行できる（施行するべき）施設基準を緩和し，血管内治療ができる脳卒中センターが地域の急性期治療について統括する体制を推進し，役割分担を明確化していく体制が重要であろう．リレーにおいては各走者が極力時間を削り，バトンパスをスムーズにすることにより成績が向上する．市民，救急隊，医療関係者，そして行政が一丸となって取り組んでこそ，血管内治療の患者を増やすことにつながり，寝たきりの患者を減らすことにつながると考えられる．

【略歴】

1993年　九州大学医学部卒業
1996年　国立循環器病センター内科脳血管部門レジデント
1999年　同専門修練医
2001年　国立病院機構九州医療センター脳血管神経内科
2005年　製鉄記念八幡病院脳血管内科医長
2010年　同部長
2014年　同脳卒中神経センター長
2016年1月　自治医科大学付属病院脳卒中センター教授
3月　自治医科大学内科学講座神経内科学部門教授
4月　同主任教授

所属学会
American Stroke Association，World Stroke Organization
日本神経学会（代議員），日本脳卒中学会（代議員），日本脳神経超音波学会（理事），日本栓子検出と治療学会（理事長），日本脳循環代謝学会（幹事），日本神経治療学会（評議員），日本心血管脳卒中学会（評議員）

シンポジウム 13

Jp

5月23日（木）15：35～17：35　　第3会場(大阪国際会議場10F 会議室1003)

S-13-2 Wake-up strokeをどう治療するか？

○吉村　壮平、古賀　政利、
豊田　一則

国立循環器病研究センター 脳血管内科

起床時に発見される睡眠中発症脳梗塞（wake-up stroke）は全脳梗塞患者の約2割を占める。2018年に脳梗塞再開通療法の症例選択で大きな転換点を迎えた。これまで時間制限で対象を選択してきたが、CTやMRIを使用した画像選択による再開通療法の有効性を示すデータが集積された。Wake-up strokeを含む発症時刻が不明脳梗塞は、これまでの時間制限では再開通療法の対象になり難かったが、適切な画像評価により再開通療法の対象になりえる。CTもしくはMRIで脳虚血コア体積や灌流異常（ペナンブラ）の迅速画像評価をして症例選択を行ったDAWN試験やDEFUSE3試験により最終健常確認時刻から24時間までの血管内治療の有効性が証明された。ペナンブラ迅速画像評価で症例選択を行ったEXTEND試験では最終健常確認時刻から9時間までのアルテプラーゼ0.9mg/kgによる静注血栓溶解療法の有効性が示された。拡散強調画像上の虚血巣に一致するFLAIR画像上の高信号が明らかでない発症時刻不明脳梗塞を登録した欧州WAKE-UP試験で、アルテプラーゼ0.9mg/kgによる静注血栓溶解療法の有効性が明らかになった。WAKE-UP試験は研究助成終了のために目標800例に対して503例で早期登録終了となったが、3ヵ月後の完全自立（mRS 0-1）はアルテプラーゼ群53.3%と偽薬群41.8%であった（補正オッズ比1.61、95％信頼区間1.09-2.36、P=0.02）。死亡は各々4.1%と1.2%（3.38、0.92-12.52、P=0.07）、症候性頭蓋内出血は各々2.0%と0.4%（4.95、1.57-42.87、P=0.15）であった。わが国ではWAKE-UP試験と同じ画像判定マニュアルを使用した同様のプロトコールで症例を登録し、アルテプラーゼ0.6mg/kgによる静注血栓溶解療法の有効性を調べるTHAWS試験の最終結果を近く報告する。2019年後半にはWAKE-UP試験、THAWS試験、EXTEND試験、ECASS4：EXTEND試験の統合解析を予定している。2019年改定の静注血栓溶解（rt-PA）療法適正治療指針（第三版）でwake-up strokeを含む発症時刻不明脳梗塞に対する静注血栓溶解療法の指針が示される。これからはwake-up strokeの迅速かつ適切な画像診断が重要となる。

【略歴】

平成14年　九州大学医学部卒業　九州大学医学部附属病院研修医
平成15年　雪の聖母会聖マリア病院研修医
平成16年　九州大学医学部　病態機能内科学研究生
平成17年　国立循環器病センター　内科脳血管部門レジデント
平成20年　九州大学病院　腎・高血圧・脳血管内科医員
平成22年　九州大学医学博士　国立病院機構九州医療センター　救急部・脳血管内科医師
平成23年　福岡赤十字病院　脳血管内科医師
平成26年　国立循環器病研究センター　脳血管内科医師
平成28年　豪州ジョージ国際保健研究所　神経精神保健科留学
平成31年　国立循環器病研究センター　脳血管内科医師　（現在に至る）
所属学会，専門医・認定医資格
日本神経学会（指導医），日本内科学会（総合内科専門医），日本脳卒中学会（専門医），脳循環代謝学会，日本脳神経超音波学会（評議員，脳神経超音波士），日本栓子検出と治療学会，日本頭痛学会（専門医），日本プライマリ・ケア連合学会（認定医），American Heart Association，Stroke Society of Australasia
受賞
平成21年　第33回日本心臓財団草野賞

S-13-3 超急性期主幹動脈閉塞例にtPA静注療法は必要か

○鈴木健太郎

日本医科大学病院 脳神経内科

Recombinant tissue plasminogen activator（rt-PA静注療法）は高い有効性が示されているが、その一方で主幹動脈閉塞例に対しては低い再開通率が明らかになっている。血管内治療は、近年デバイスの進歩とともに主幹動脈閉塞例に対する再開通率が飛躍的に上昇した。現在は発症4.5時間以内の主幹動脈閉塞例には血管内治療とrt-PA静注療法を併用することがガイドラインでも示されている。しかし血管内治療の進歩により短時間で再開通が可能となった今、主幹動脈病変に対しrt-PA静注療法は血管内治療開始を遅らせ、出血のリスクを増大させる因子になる可能性があり、その必要性は不明である。
同内容に関して、既に多数の後ろ向き研究が報告されているが、rt-PA静注療法と血管内治療の併用療法を支持する報告が多い。その反面、後ろ向き研究では対象群に大きな隔たりがあり、対象を一致させた群で検討すると血管内治療単独が良いという報告もある。
いずれにせよ、前向きのRandomized studyでの検討が必要であり、本邦でも22施設での多施設前向き研究、SKIP studyを行っている。現在SKIP studyを含め、世界で5つの研究が行われており、結果が待たれるところである。
本発表では、現在報告されている後ろ向き研究の結果をまとめるとともに、当施設のデータベースを用いて、血管内治療単独療法の成績について検討し報告する。

【略歴】

2007年 3月　日本医科大学　卒業
2009年 3月　日本医科大学付属病院　初期臨床研修　終了
2009年 4月　日本医科大学付属病院　神経内科　入局
2010年 7月　山形県北村山公立病院　神経内科
2011年 8月　荏原病院　神経内科
2012年 1月　脳血管研究所　美原記念病院　脳卒中部門
2014年 1月　日本医科大学付属病院 脳神経内科 助教

シンポジウム 13

Jp

5月23日（木）15：35 ～ 17：35　　第3会場(大阪国際会議場10F 会議室1003)

S-13-4 血管内治療の効果がない患者の次の一手は？

○天野　達雄
杏林大学病院 脳卒中医学教室

超急性期主幹動脈閉塞に対する血栓回収療法のエビデンスは、ステント型血栓回収デバイスや吸引型血栓回収デバイスによる高い有効再開通率が背景にあり、近年の血栓回収デバイスを用いたランダム化比較試験では、TICI 2b-3の有効再開通が80%以上で得られている。しかしながら、有効再開通が得られたとしても全例に良好な転帰が得られるわけではなく、治療効果がない有効再開通はfutile recanalizationと呼ばれている。

これまでfutile recanalizationに関連する因子を検討した報告が多数なされており、年齢や性別、高血圧の既往、治療前のNIHSS score、発症から再開通までの時間などがfutile recanalizationの予測因子として挙げられている。当施設においてもMRI画像を用いたfutile recanalizationに関する検討を行い、治療前DWIにおける白質領域の高信号が転帰に関連し、皮質領域におけるFLAIR画像での血管内高信号が再開通後の梗塞と関連することを見いだした。以上のようにfutile recanalizationに関連する因子は多数報告されているが、ほとんどが血管内治療前に補正困難な要因であり、血管内治療中もしくは治療後にfutile recanalizationにさせないための次の一手が必要とされる。

次の一手の治療ターゲットとして、急速な再開通により惹起されるischemia-reperfusion injury（虚血再灌流障害）に対する治療介入が候補として挙げられる。虚血再灌流傷害は急速な再開通後に生じる二次的な脳障害であり、実験モデルでは脳梗塞巣の70%が虚血再灌流傷害によるという報告もある。虚血再灌流傷害は活性酸素腫による酸化ストレスで惹起される炎症や、自然免疫応答が原因であると考えられており、実験モデルではこれらに対する抗酸化薬や抗炎症薬が有効であると報告されているが、実臨床では限られている。また、非薬物療法として脳局所低温療法による脳保護効果や、虚血耐性現象に着目し虚血が生じている間や虚血解除後に虚血負荷を遠隔臓器で行うremote ischemic preconditioning / postconditioningが有効であるという報告も散見される。

本シンポジウムでは自験例を含めたfutile recanalizationの考察と、「血管内治療の効果がない患者の次の一手」として虚血再灌流傷害への治療介入について文献紹介を行う。

【略歴】

2006年　産業医科大学医学部卒業
2006年～　鹿児島医療センター（初期臨床研修）
2008年～　国立循環器病研究センター　脳血管内科（後期臨床研修）
2012年～　虎の門病院　脳神経血管内治療科　医員
2016年～　杏林大学医学部　脳卒中医学教室　助教

資格
日本内科学会学会　認定内科医
日本脳卒中学会　脳卒中専門医
日本脳神経血管内治療学会　脳神経血管内治療指導医
産業医

S-13-5 発症 6 時間以降の緊急脳血管内血行再建術～塞栓性および動脈硬化性閉塞性病変の共在～

○今井　啓輔[1]、濱中　正嗣[1]、五影　昌弘[1]、
傳　和眞[1]、山本　敦史[1]、猪奥　徹也[1]、
崔　聡[1]、毛受　奏子[1]、長　正訓[1]、
山﨑　英一[2]

[1]京都第一赤十字病院 脳神経・脳卒中科、[2]横浜新都市脳神経外科病院　脳神経内科・脳血管内科

緊急脳血管内血行再建術（ENER）中の血栓除去術は，最終健常確認時刻から6時間から16時間経過した急性期脳梗塞例に対しても，術前の画像診断にて主幹動脈（ICA/M1）閉塞があり，MRI-DWI/CT灌流画像での虚血コア体積とMR/CT灌流画像での灌流遅延領域にmismatchが存在し，その他の諸条件も該当する場合には，AHA/ASA Guideline 2018におけるClass I，Level Aの推奨治療に格上げされた．本邦でも血栓除去術は，諸条件が該当した際には，経皮経管的脳血栓回収用機器適正使用指針第3版において，術前MRI-DWIでの虚血コア体積（ASPECTSの点数）と発症/最終健常確認時刻からの時間，NIHSSの重症度の3因子で分類されるグレードAからC1の推奨治療となった．

上記のガイドラインや適正使用指針にて血栓除去術を含めたENERのtherapeutic time window（TTW）は拡大したが，本邦の実臨床においては灌流画像解析ソフトの利用困難などの多くの課題がある．なかでも演者らは塞栓性の閉塞性病変（EOL: 心原性，動脈原性，ESUS）と動脈硬化性の閉塞性病変（ASOL：プラーク破綻あるいは狭窄病変と塞栓症の合併）の治療対象としての共在に着目している．頭蓋内ASOLの罹患率が高いと報告されている東アジアでのTTW拡大は，EOLに比較しより側副血行の発達している場合の多いASOLがENERの対象となる機会の増加につながる可能性がある．最終健常確認時刻からの時間経過と無関係に，Symptoms-DWI mismatchの存在する脳主幹動脈閉塞性病変には積極的にENERを実施してきた演者らの施設にて，過去2年間（2017年1月～2018年12月）のENER連続125例中，動脈解離2例と緊急CAS2例を除外した121例を検討したところ，最終診断された閉塞機序はEOL112例（93%）とASOL9例（7%）であったが，発症から穿刺まで6時間未満の例（6/87例，7%）と比較し，6時間以降の例（3/34例，9%）ではASOLの割合が若干増加していた．ASOLに対するENERの血行再建目的にはischemic penumbraの救済とともに，acute misery perfusionの救済も含まれ，その適応基準・術中手技・周術期管理はEOLに対するENERと大きく異なる．

本発表では発症6時間以降の実臨床でのENERについて，治療対象としてのEOLとASOLの共在に着目しながら，演者らの経験をもとに概説する．

【略歴】

京都第一赤十字病院　脳神経・脳卒中科　部長
京都府立医科大学　臨床准教授，客員講師
<略歴>
1994年3月　京都府立医科大学卒業
1995年5月　京都府立医科大学 神経内科（中島健二教授）入局
1997年4月　大阪労働衛生センター　第一病院 神経内科
（脳神経外科の中川善雄先生と橋本直哉先生からご指導を受ける）
1998年4月　京都第二赤十字病院 神経内科（山本康正先生）
2000年4月　京都府立医科大学 神経内科
2000年8月　熊本市立熊本市民病院 神経内科（橋本洋一郎先生）に国内留学（一週間）
2001年4月　湘南鎌倉総合病院 脳卒中診療科（森　貴久先生）
2006年4月　京都第一赤十字病院 救急部
2013年4月　同院 脳神経・脳卒中科の部長となり現在に至る
<専門分野>
緊急脳血管内血行再建術（ENER），脳梗塞の急性期管理，神経救急医学
<取得資格>
日本神経学会専門医（指導医，代議員），日本脳卒中学会専門医（代議員，評議員），日本脳神経血管内治療学会専門医（指導医），日本救急医学会専門医，日本総合内科専門医，日本内科学会認定医，日本脳神経超音波学会認定検査士

S-13-6 脳梗塞急性期の細胞治療は可能か？

○瀧澤　俊也、永田栄一郎、
中山　　平、祢津　静花

東海大学病院 内科学系神経内科

現在117万人に達する脳梗塞患者の治療は血栓溶解、血管内治療など血行再建療法はあるものの、脳梗塞患者全体の10%ほどしかその恩恵に預かれず、残りの90%の脳梗塞患者へは再発予防の抗血栓薬に限られる。これらの90%を占める脳梗塞患者に対し、従来の治療法に上乗せ可能な神経保護・血管再生療法が望まれる。

我々は、血管再生能の高い血管内皮前駆細胞（EPC）、再生・抗炎症型マクロファージ、免疫寛容効果の制御性T細胞を豊富に含有する再生アソシエイト細胞（RACs）の培養に成功した（Masuda et al, 2014）。現在RACsを移植して神経細胞と脳血管を同時に再生する治療を開発している。マウス中大脳動脈永久閉塞モデル作成3日後にRACs（$1x10^5$/ 50 μL）動注群では、PBS群と比較して7日後の脳梗塞容積が有意に縮小した。RACs（$1x10^5$/ 50 μL）群では、PBS群と比較してIL-10ないしVEGF陽性細胞の増加を認めた。Matrigel tube formation assayでは、PBS群と比較してRACs投与で血管新生の有意な増加を認めた（Nakayama et al, PlosOne, In press, 2019）。なお、RACs静注治療においても同様な結果を得た。

さらにヒト脳梗塞患者に自己血培養したRACsの静注治療を前提にして、静脈採血のRACsの動態解析を行った。急性期脳梗塞患者24人および健常人23名から静脈採血し、EPC分化増幅培養を行い、内皮系表面マーカーによる培養EPCのFACS解析及びEPC-CFAによる未分化型・分化型EPCコロニー数、細胞培養の培養上清のサイトカインを測定した。この培養法では、健常人と同様にヒト脳梗塞患者Day 3 およびDay 10の静脈血においてCD34陽性細胞・CD133陽性細胞を増加させ、IL-10を増加させた。これらの結果より、再生アソシエイト細胞移植は、脳梗塞患者の血管内皮前駆細胞の分化増幅を促進し、血管再生効果、抗炎症効果をもつ培養細胞群として、"極めて良好な血管再生環境"を生み出すことが確認された。

これらの基礎研究結果より、RACsは1）培養開始後1週間で移植可能で、2）採血量が少なく、3）自己細胞なので免疫拒絶反応の危険が少なく、4)培養に際し特別な機器や施設を必要としないなどの利点があり、急性期脳梗塞患者に対する細胞治療は可能と期待される。

【略歴】

昭和56年3月　東海大学医学部医学科卒業
平成 元年7月～平成3年6月
　Canada, Montreal Neurological Instituteに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
平成24年4月～平成29年3月
　東海大学総合医学研究所所長
平成29年4月　東海大学医学部副学部長、内科学系長、認知症疾患医療センター長を兼務。現在に至る。

α-synuleinopathyにおける自律神経障害と認知機能障害

座長：岡　尚省　東京慈恵会医科大学附属第三病院 神経内科
朝比奈正人　脳神経内科　津田沼

≪ねらい≫
α-synuleinopathyであるパーキンソン病（PD）、レビー小体型認知症（DLB）、多系統萎縮症（MSA）やレム期睡眠行動障害（RBD）は自律神経障害および認知機能障害を認め、ともに予後不良因子とされている。まず、自律神経障害と情動・認知の関連を概説し、次に個々疾患に関して議論する。PDでは起立性・食事性低血圧などの血圧変動と認知機能障害の関連が指摘されている。さらに、DLBでは認知機能障害に加えて自律神経機能障害も顕著であり両者が関連していることが考えられる。MSAでは従来考えられているよりも認知機能障害が多く認められる。RBDはα-synuleinopathyにしばしば認められ認知機能障害の進行と自律神経障害の出現と密接に関連している。これら疾病における認知機能障害と自律神経障害の病態およびα-synuleinの出現とその進展様式の関連を最近の知見を踏まえて議論する。

S-14-1　自律神経障害と情動・認知機能障害

○梅田　聡
慶應義塾大学文学部心理学研究室

脳神経メカニズムから心の機能について考える「認知神経科学」の発展に伴い，近年，情動，記憶，思考などの神経基盤を探る研究が急速に増えている．この発展に伴い，さまざまな心理学的・神経科学的な側面に関する理解が進んだ．しかし一方で，情動や記憶などのメカニズムを理解するためには，脳神経活動をターゲットにしていただけでは不十分であり，自律神経が仲介する身体生理活動の影響を十分に考慮することが必要であるということも明らかになってきた．情動における身体機能については，William Jamesが1884年に「情動とは何か」というタイトルの論文を発表して以来，多くの心理学者や哲学者がその重要性を主張してきたが，その詳細な神経メカニズムに関しては不明な部分が多かった．近年の一連の研究から，情動をはじめとするさまざまな認知に，自身の身体内部状態の感覚である内受容感覚（interoception）が重要な役割を果たしていることが示唆されている．その神経基盤としては，島皮質や帯状回前部から成り立つセイリエンスネットワークが注目されており，自律神経中枢との関連性を示すさまざまな研究成果が報告されている．

本講演では，自律神経活動と内受容感覚という切り口から，情動や記憶などに自律神経機能がいかに関与しているかを示す近年の研究成果について触れ，「脳－こころ－身体」の三者関係のダイナミクスのなかで捉えることの重要性について述べる．そして，自律神経障害における認知機能障害およびそれに関与する神経基盤についての研究成果を示し，自律神経機能と認知機能の因果関係性について考察する．

【略歴】

1991年，慶應義塾大学文学部人間関係学科心理学専攻卒業．1998年，同大学大学院社会学研究科心理学専攻博士課程修了．博士（心理学）．その後，日本学術振興会特別研究員（DC），特別研究員（PD）を経て，1999年，慶應義塾大学文学部人文社会学科心理学専攻助手．2006年，同専攻助教授（2007年より准教授）．2014年，同専攻教授．2006～2007年，ロンドン大学認知神経科学研究所・ロンドン大学病院・国立神経学神経外科病院 訪問研究員．

シンポジウム 14

公募 Jp

5月23日（木）15：35～17：35　　第4会場(大阪国際会議場10F 会議室1001-1002)

S-14-2 パーキンソン病における自律神経障害と認知機能障害

○梅原　淳[1]、岡　尚省[2]
[1]東京慈恵会医科大学附属病院　神経内科、
[2]東京慈恵会医科大学附属第三病院　神経内科

パーキンソン病（PD）における自律神経障害と認知症はともに高頻度に観察される非運動症状である。前者は運動症状出現前より認められるが、後者は疾患の進行とともに高頻度に認められる。PDにおいて、認知症の合併した症例は非合併例に比べて心血管障害に代表される自律神経障害が重度であることが報告されている。心血管障害は認知機能低下と密接に関連するが、その関連性の説明には現在に至るまで下記の3つが報告されている。

I）大脳辺縁系およびこれに密接に関連する構造体のうち、血圧循環調節にも寄与する構造体へのLewy body（LB）の蓄積、Ⅱ）血圧循環障害によって引き起こされる白質病変の増加と認知機能低下の関連性、Ⅲ）中枢神経内のノルアドレナリン枯渇が、認知機能低下と血圧循環障害の両者に直接的に関連する事、である。I)に関連する構造体には、視床下部・前帯状皮質・島回があげられるが、視床下部の視索前核や室傍核によって産生される抗利尿ホルモン(バソプレシン)の起立時分泌量は認知機能と正の関連があることが報告されている。同様に前帯状皮質・島回のLB量と心血管障害との関連性も指摘されている。Ⅱ）に関する心血管障害には、起立性低血圧、臥位性高血圧、食事性低血圧が存在するが、とくに前2者は認知機能低下との密接な関連が指摘されている。症候性の起立性低血圧患者では脳自動血圧調節能が破綻しており、脳内血液還流量はpressure dependentとなる結果、小血管障害が惹起され深部白質病変が増加することで、認知機能障害を引き起こすと考えられる。Ⅲ）に最も深く関連する構造体は青斑核である。青斑核におけるノルアドレナリン量の減少はレム睡眠期行動障害に密接に関連するだけではなく、脳波の徐波化、認知機能低下、起立性低血圧と直接的な関連がある事が近年報告されている。

上記のように、PDにおける自律神経障害と認知機能障害の関連は､複数の要因が関わり形成されていると考えられる。本講演では、個々の自律神経障害の病態についても提示し、自律神経障害と認知機能障害の関連性について論じる。

【略歴】

平成17年　東京慈恵会医科大学卒業
平成21年　東京慈恵会医科大学神経内科学講座　助教
　　東京都立神経病院　脳神経内科派遣
平成27年　東京慈恵会医科大学附属第三病院神経内科　診療医長
平成30年　東京慈恵会医科大学神経内科学講座　講師
　　東京慈恵会医科大学附属病院神経内科　診療医長

資格：
医学博士，日本神経学会専門医・指導医，日本内科学会認定総合内科専門医

所属学会：
日本神経学会，日本自律神経学会，日本認知症学会，日本内科学会

S-14-3 レビー小体型認知症における自律神経障害と認知機能障害

○朝比奈正人
脳神経内科津田沼 脳神経内科

レビー小体型認知症（DLB）では自律神経症候が高頻度にみられ、起立性低血圧を含む自律神経機能障害がDLBの診断基準(2017)の支持的特徴に含まれる。自律神経機能障害はパーキンソン病でも認められるが、DLBではより重度であることを示す複数の報告がある。しかし、これらの報告の多くは横断的研究である。認知症および自律神経障害には、年齢、経過年数、脳血管の動脈硬化など多くの因子が関与しており、これらの交絡因子を考慮する必要がある。

DLBにおける認知機能と自律神経機能の関連を3つの観点から考えてみる。ひとつは自律神経不全が直接的に認知機能低下に関与する可能性である。起立性低血圧による脳潅流障害や臥位高血圧に伴う細動脈硬化などは神経細胞の変性やアミロイド病理の惹起に関与する可能性がある。しかし、自律神経不全を呈する疾患である純粋自律神経不全症では長期に渡り重度の起立性低血圧および臥位高血圧がみられるが、認知機能は概ね保たれることから、自律神経不全の認知症への直接の関与は限定的と考えられる。

次に解剖生理学的観点からみると、自律神経中枢と認知機能に関わる部位は密接な関係にある。例えば辺縁系は認知機能と自律神経機能の両者に関与し、脳幹網様体は大脳皮質の賦活と自律神経の調節に重要な働きをはたしている。DLBでは辺縁系と脳幹網様体のいずれも障害されることから、これらの病変がDLBにおける自律神経不全と認知症の発現に関与している可能性がある。

3つ目の観点は神経伝達物質である。認知機能と自律神経機能において重要な働きをはたすノルアドレナリンとアセチルコリンは、DLB患者の中枢・末梢神経において広範に低下していることが知られている。カテコラミンとアセチルコリンが障害される疾患としてDLBをとらえるとその臨床像を理解しやすいかもしれない。

【略歴】

1987年 3月　滋賀医科大学卒業(同年　千葉大学神経内科入局)
1995年 4月　成田赤十字病院神経内科副部長
1997年10月　千葉大学医学部附属病院神経内科助手
2002年 4月　英国ロンドン大学神経研究所客員研究員
2003年 4月　千葉大学医学研究院神経内科助教
2004年 4月　千葉大学医学研究院神経内科講師
2012年 4月　千葉大学医学研究院神経内科准教授
2014年 4月　千葉大学医学研究院総合医科学特任教授
2016年 4月　脳神経内科津田沼　所長
2016年 7月　慶應大学論理と感性のグローバル研究センター共同研究員兼任

シンポジウム 14

公募 Jp

5月23日（木）15：35～17：35　　第4会場(大阪国際会議場10F 会議室1001-1002)

S-14-4 多系統萎縮症における自律神経障害と認知機能障害

○渡辺　宏久[1]、原　　一洋[3]、
川畑　和也[3]、勝野　雅央[3]、
祖父江　元[2]

[1]藤田医科大学脳神経内科、[2]名古屋大学 脳とこころの研究センター、[3]名古屋大学医学系研究科　脳神経内科

多系統萎縮症（MSA）は、経過中に自律神経不全、パーキンソニズム、小脳性運動失調、錐体路症状を種々の程度で認める、主に孤発性のα-synuleinopathyである。DSM-IVに該当する認知症は除外診断基準に該当するが、遂行機能障害を中心とした高次脳機能障害を30%程度の症例で認め、行動障害型前頭側頭型認知症や、進行性非流暢性失語の臨床像を呈した剖検例も報告されている。このため、近年では高次脳機能に関する臨床基準の改訂も検討されている。認知機能障害との関係からみた頭部MRI所見の検討では、前頭側頭葉の進行性の萎縮は長期例において認めるものの、近年の多施設共同研究結果では、特に、比較的早期の症例では皮質病変の関与は乏しいことが示され、皮質下病変の関与が注目されている。これまで我々は、拡散MRIでは、脳梁前方におけるfractional anisotrophyから見た異方性の低下が、種々の高次脳機能スコアと相関することや、安静時機能的MRIでは、小脳の遂行機能ネットワークに係わる領域と背内側前頭前野や扁桃体との機能的結合が高次脳機能スコアと相関することを報告してきた。以前、我々は、脳血流SPECTにおいて、背外側前頭前野を中心とする血流低下が遂行機能や視空間機能低下と関連することを示していたが、この皮質の血流低下も皮質下病変の影響が大きかった可能性がある。一方、認知症の危険因子は明らかでは無く、MSA-PとMSA-Cでは高次脳機能障害の様式が異なる可能性はあるものの、同じα-synuleinopathyであるパーキンソン病（PD）のように自律神経不全、特に起立性低血圧（OH）の関与を指摘した報告は認めない。この原因として、PDでは、1）高度のOHに伴う脳血流低下による一過性の認知機能低下、2）長期に及ぶ臥位高血圧や血流低下に伴う微小血管病変や白質病変の進展、3）OHの存在が示唆する広範なLewy小体病理の出現などが、OHが認知症の危険因子となる要因と推定されているが、MSAでは1）は想定されるものの、PDに比べて罹病期間が短いことや、PDとは異なり自律神経不全の程度が病変の広がりを反映していないことなどからは、2)や3)の関与は乏しいためと推定される。今後、MSAの認知症と自律神経不全の関係を解明するには前方向的観察研究が必要である。

【略歴】

平成 5年 3月　三重大学医学部卒業
平成 5年 3月　名古屋第二赤十字病院
平成11年 4月　名古屋大学大学院医学研究科大学院
平成18年 5月　同助手
平成21年 1月　同講師
平成25年 6月　名古屋大学医学系研究科脳とこころの研究センター特任教授
平成25年12月　名古屋大学脳とこころの研究センター特任教授
平成31年 4月　藤田医科大学脳神経内科　教授

S-14-5 レム睡眠行動障害における自律神経障害と認知機能障害

○仙石　錬平

東京都健康長寿医療センター 神経内科・高齢者ブレインバンク

レム睡眠行動障害（RBD）はレム期睡眠中に夢内容に一致した行動を起こし、polysomnography所見としてレム期睡眠中の筋緊張低下の障害による筋活動亢進を特徴とする。RBDはときには外傷リスクとなる睡眠時随伴症である。なかでも特発性レム睡眠行動障害（iRBD）の有病率は0.5-2.0%程度と考えられており、罹患している患者数は多いのではないかと危惧されている。近年、RBDの病態解明が進むにつれ、このiRBDとα-synucleinopathyとの関連性が注目され、パーキンソン病（PD）やLewy小体型認知症（DLB）の前駆状態として捉えられるようになってきている。PDの非運動症状のひとつに睡眠障害が挙げられ、その中でもiRBDが重要視されている。PDやDLB側からの研究は多くされているが、今回RBD側からみた自律神経機能障害と認知機能障害について概説する。

いくつかの研究においてiRBDに自律神経障害が生じることは報告されているが、多岐にわたる自律神経症状に対しての大規模評価が体系的に行われたことはない。10カ国、13の神経センターで実施されたSCOPA-AUT（自律神経症状についての患者アンケート）を使用した調査がある。polysomnographyで確認されたiRBD症例群（318例）および対照群（RBD以外の睡眠診断を有する137人の健康なボランティアおよび181人の睡眠センター対照）を対象としている。iRBDを有する患者は、消化管系、泌尿器系、および心血管系機能に関して対照群と有意差を示した。なかでも消化管症状が最も顕著に有意差を示した。この検討では限界があるため、今後、アンケートに加え各種自律神経検査を含めた多施設共同研究の実施が望まれる。

RBD合併患者では軽度認知障害（Mild Cognitive Impairment;MCI）またはパーキンソニズムを発症するリスクがRBD非合併患者に比して2.2倍増加するという報告がある。平均年齢66.1±7.1歳、20人のiRBD患者を43±19ヶ月フォローした追跡調査では認知症状の悪化がiRBD患者で観察され、MCIの存在は、パーキンソニズムと密接に関連しており、認知症/パーキンソニズムへの進展を示す患者は発症年齢がより高いことが特徴として挙げられることを示唆した。しかしながら症例数が少ないことがlimitationであり、冒頭でも述べた多施設によるlongitudinal studyが必要である。

【略歴】

1999年　東京慈恵会医科大学　医学部医学科卒業
1999年　東京都済生会中央病院　内科初期研修医
2002年　横浜労災病院　神経内科専修医
2003年　東京慈恵会医科大学　神経内科助手
2008年　東京慈恵会医科大学大学院i医学博士号取得
2008年　米国コロンビア大学　New York Brain Bank研究員
2012年　東京慈恵会医科大学　神経内科講師
2013年　東京都健康長寿医療センター　神経内科医長
2018年　東京都健康長寿医療センター　神経内科専門部長

Dementia and cognitive neurology: recent advances

Chairs：Mikio Shoji
Department of Neurology,Hirosaki University Graduate School of Medicine, Japan
Mika Otsuki
Graduate School of Health Sciences, Hokkaido University, Japan

≪Objective≫
Neuropsychological findings are useful clue for adequate diagnosis of dementia. In this session, the topics and the trends of cognitive neurology/neuropsychology regarding dementia are introduced and will bring clinicians useful information. First, recent advance of Neurocognitive evaluation of dementia second, clinico-pathological investigation of a new entity: primary progressive AOS, third, pathological correlation with non fluent variant primary progressive aphasia, and finally, variation of SD and LPA will be presented.

S-15-1 Recent advancement of cognitive batteries for Alzheimer's disease

○ Atsushi Iwata
The University of Tokyo Hospital Department of Neurology, Japan

The pathological process of Alzheimer's disease (AD) typically begins in one's fifties and progress without any symptoms for more than 15 years. When clinical symptoms and signs of dementia are observed, the pathology of senile plaques and neurofibrillary tangles are already prominent throughout the brain, which is too late for disease modifying drugs that are targeted against amyloid β. Thus, recent trials for those anti-amyloid drugs are targeted for mild cognitive impairment or even to asymptomatic subjects. The outcome of those early stage trials is required to be cognitive measures. By definition, preclinical AD is asymptomatic, however, the term asymptomatic does not necessarily mean that the subjects have no cognitive decline. When cognitive tests that are difficult and complex enough, slight deterioration during the time course is observed in preclinical stage. In addition, to standardize the test results and to maximize the effectiveness, computer-based cognitive tests are introduced. I will discuss the current landscape of cognitive measurement for preclinical AD in this session.

【Curriculum Vitae】

Education
2002　Ph.D. (Neurology), The University of Tokyo
1993　M.D., The University of Tokyo

Professional Experience

Apr 2019 to Present	Associate Professor, Neurology, The University of Tokyo
Jun 2015 to Mar 2019	Senior Assistant Professor
Oct 2010 to Mar 2016	PRESTO researcher, Japan Science and Technology Agency
Jul 2008 to Jun 2014	Project Associate Professor
Oct 2007 to Jun 2008	Project Assistant Professor
Apr 2005 to Sep 2007	Research fellow. Neurology, The University of Tokyo Hospital
Aug 2002 to Mar 2005	Postdoctoral fellow, Biology, Prof. Ron R. Kopito, Stanford University
Apr 2002 to May 2004	Research Fellow, Japan Society for Promotion of Science
June 1997 to March1998	Medical Staff, Neurology, The University of Tokyo Hospital
June 1996 to May 1997	Medical Staff, Neurology, NTT Kanto-Teishin Hospital
June 1995 to May 1996	Medical Staff, Neurology. Japanese Red Cross Medical Centre

S-15-2 Neuropathology of primary progressive aphasia

○ Mari Yoshida

Institute for Medical Science of Aging, Aichi Medical University, Japan

Primary progressive aphasia (PPA) is clinicopathologically heterogeneous. Recommendations proposed to standardize classification identify 3 variants: nonfluent/agrammatic (nfvPPA), semantic (svPPA), and logopenic (lvPPA). Previous clinicopathological series have shown associations between PPA variants and most probable pathological substrates. svPPA and nfvPPA are generally included in the spectrum of frontotemporal lobar degeneration (FTLD), with abnormal deposition of either transactive response DNA-binding protein of 43kD (TDP-43) or microtubule-associated protein tau, whereas lvPPA is most often associated with Alzheimer disease (AD) pathology.

FTLD-TDP is classified into 4 subtypes: FTLD-TDP type A characterized by a mixture of neuronal cytoplasmic inclusions (NCI), short dystrophic neurites (DN) and intranuclear inclusions (NII), type B with predominant NCI, type C with predominant long thick DN and NCI in the dentate granular cells of the hippocampus, and type D with predominant NII. nfvPPA and svPPA are most frequently associated with FTLD pathologies, specifically FTLD-TDP type A and tau pathologies in nfvPPA and FTLD-TDP type C in svPPA. svPPA presented atrophy in anterior temporal lobes, predominantly in left side.

In tauopathy, pathological subtypes are classified by tau isoforms in neuronal and glial inclusions: AD-NFTs consist of both 3 and 4 repeat tau, Pick bodies of 3 repeat tau, and neuronal and glial tau inclusions of 4 repeat tau in progressive supranuclear palsy, corticobasal degeneration, and globular glial tauopathy. nfvPPA is typically associated with 4 repeat tauopathy, presenting atrophy in posterior frontal, insular, superior temporal, and precentral regions.

Therefore, tauopathy and TDP-43 proteinopathy are the most vulnerable molecules in PPA. Clinical phenotypes highly correlate severity and distribution of neuronal degeneration.

【Curriculum Vitae】

Graduated in Medicine from Nagoya University, Aichi in 1981.
Received M.D. degree in Medical Science from Nagoya University in 1993.
Professor, Department of Neuropathology, Institute for Medical Science of Aging, Aichi Medical University since 2010.
Devoted to the neuropathology of degenerative disorders, particularly those that produce Parkinsonism, dementia, and motor neuron disease.
Member of Japanese Society of Neurology.
Board of Japanese Society of Neuropathology.

S-15-3 Neuroanatomy of Language and Primary Progressive Aphasia

Marilu Gorno Tempini, ○ Zachary A Miller

University of California, San Francisco, USA

Through extensive efforts over the past few decades, the clinical characteristics, neuroanatomical changes, and neuropathological features of primary progressive aphasia (PPA) have been better elucidated. These findings have allowed us to develop a more targeted approach in developing pharmacological and non-pharmacological treatments and interventions in PPA patients, based on its clinical and pathological features. Neuroanatomical correlation studies previously have been investigated through lesion-based and voxel-based approaches. More recently, the development in network topology and functional connectivity models have allowed a more comprehensive study of the neuroanatomy of the language networks. The emergence of pathological data from autopsy cohorts also have provided a better understanding of the clinicopathological correlations found in PPA. These neuroanatomical findings from brain imaging are highly predictive of the clinical presentations and neuropathological features in PPA populations. Discrepancies between clinical diagnosis and predicted pathology typically stem from brain vulnerability and presence of co-pathology. Ultimately, the unique neuroanatomical and clinical profiles seen in PPA serve as an ideal model to study neurodegenerative disease and speech and language function.

【Curriculum Vitae】

Dr. Maria Luisa Gorno Tempini is a professor of neurology and psychiatry at University of California, San Francisco. She directs the Language Neurobiology Laboratory of the UCSF Memory and Aging Center and serves as the co-director of the UCSF Dyslexia Center.
Her clinical work concentrates on behavioral neurology across the lifespan, and her research investigates the neural basis of higher cognitive functions such as language and memory. Dr. Gorno Tempini has applied her expertise to neurodegenerative diseases, particularly primary progressive aphasia (PPA) and frontotemporal dementia (FTD), and to language-based learning differences, such as dyslexia. In 2011, Dr. Gorno Tempini's NIH-funded research resulted in new diagnostic criteria for PPA and its variants.
In 2014, Dr. Gorno Tempini co-founded the UCSF Dyslexia Center, which aims to classify dyslexia into behavioral phenotypes defined by patterns of neuropsychological strengths and weaknesses. These efforts will lead to more targeted assessments within clinical and educational systems.
Dr. Gorno Tempini has authored over 170 peer-reviewed papers. She has received multiple National Institute of Health grants and a prestigious career award for mentoring scientists on the neurobiology of language at UCSF. In 2018, she was distinguished as the Charles Schwab Endowed Professor in Dyslexia and Neurodevelopment.

S-15-4 Logopenic variant primary progressive aphasia and progressive transcortical sensory aphasia

○ Michitaka Funayama

Department of Neuropsychiatry, Ashikaga Red Cross Hospital, Japan

The notable clinical characteristics of patients with logopenic variant primary progressive aphasia (lvPPA) in the early stage are length-dependent impaired repetition, phonological errors, and anomia. The characteristics of patients with lvPPA in the middle stages have been investigated, in which patients experience a deterioration in naming, repetition, and comprehension as well as nonverbal dysfunctions, including attentional dysfunction, apraxia, visuospatial function, and episodic memory deficits. Recently, our group reported that patients in the advanced stages of lvPPA showed logoclonia and severe semantic memory deficits, including pica and difficulties in recognizing family members.

In contrast to frontotemporal lobar degeneration, the subtypes of which are clearly categorized into behavioral variant of frontotemporal dementia, non-fluent/agrammatic primary progressive aphasia, and semantic variant primary progressive aphasia, dementias affecting the posterior lateral cortex have not been thoroughly studied. Three clinical subtypes have been described, including lvPPA, posterior cortical atrophy (PCA), and primary progressive apraxia. However, not every patient clearly fits into one of these categories. In this presentation, patients with progressive transcortical sensory aphasia are described, who gradually showed progressive apraxia along with posterior symptoms (acalculia, agraphia, and visuospatial deficits) as the disease progressed and, in advanced stages, semantic memory deficits. The main areas of hypoperfusion for these patients are the left temporoparietal region, which is slightly posterior and somewhat distant from the perisylvian area, the main area usually affected by lvPPA. This subgroup may reflect the spectrum of clinical manifestations between lvPPA and PCA.

【Curriculum Vitae】

Dr. Michitaka Funayama graduated from Keio University School of Medicine in 1996 and completed his doctoral degree at neuropsychiatric department at the same university. He is a board certified specialist in psychiatry and now is head of neuropsychiatry department at Ashikaga Red Cross Hospital. He specializes in neuropsychiatry, neuropsychology and psychiatry and serves as an editor for Japan Society for Higher Brain Dysfunction and Neuropsychology Association of Japan.

シンポジウム 16　公募 En

5月23日 (木) 15：35 ～ 17：35　第7会場(大阪国際会議場10F 会議室1008)

Insights into the disease concept and the boarder of NMOSD and MS

Chairs：Brian. G. Weinshenker
Dept of Neurology, Mayo Clinic Rochester, USA
Tatsuro Misu
Department of Neurology, Tohoku University Graduate School of Medicine, Japan

≪Objective≫
Neuromyelitis optica (NMO) was originally proposed by Devic. The concept of NMO spectrum disorder (NMOSD) had been proposed after the discovery of anti-aquaporin 4 (AQP4) antibody, shedding light on the anti-AQP4 antibody positive cases without optic neuritis or myelitis, or seronegative opticospinal cases, which is distinct from classical multiple sclerosis (MS). However, it is now revealed that there are similar cases with bilateral optic neuritis, transverse myelitis or acute disseminated encephalomyelitis associated only with anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) antibody, which in these groups some patients had similar features to MS clinically or pathologically. While considering the historical concept of NMO, we are now in front of the spreading of disease concept in NMOSD. We will discuss how these diseases should be grouped and treated from the viewpoints of clinical and pathological studies.

S-16-1 THE HISTORY AND EVOLUTION OF NEUROMYELITIS OPTICA SPECTRUM DISORDERS

○ Brian G. Weinshenker
Dept of Neurology, Mayo Clinic Rochester, USA

Neuromyelitis optica (NMO) was originally believed to be a monophasic disorder characterized by bilateral optic neuritis and myelitis occurring in rapid succession. Relapsing cases were recognized throughout the 20th century, however. Overlap of clinical features with multiple sclerosis (MS) resulted in widespread skepticism about the uniqueness of this disease from MS. A relapsing form of opticospinal MS similar to cases of neuromyelitis optica recognized in western countries was described in Japan in the 2nd half of the 20th century. Based on clinical case series in the late 1990's, clinical and radiographic findings were discovered that effectively distinguished NMO from MS. Subsequently a specific autoantibody to aquaporin-4 (AQP4) was discovered and characterized at Mayo Clinic and was shown to be specific for this condition and for opticospinal MS in Japan. The clinical spectrum of NMO has been expanded, facilitated by association with this specific biomarker and now includes syndromes affecting the area postrema, circumventricular organs and even muscle ("NMO spectrum disorder, NMOSD). While 1/3 of cases were seronegative for antibodies to AQP4, ½ of these seronegative cases are now shown to be seropositive for antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG), a protein cloned in 1986 and recognized to be on the external surface of the myelin sheath. The clinical and radiologic features of AQP4 and MOG NMOSD overlap but clinical and radiologic features are now identified that assist with distinguishing these conditions. New international criteria were published in 2015 that are generally accepted internationally and provide for consistent use of terminology worldwide. They assure that patients who are likely to benefit from treatment can be diagnosed early and consistently regardless of specifics of clinical presentation (i.e. whether or not either optic neuritis or myelitis is present), age or country of residence.

【Curriculum Vitae】
Brian G. Weinshenker is Professor of Neurology and Consultant at Mayo Clinic, Rochester MN. Dr. Weinshenker's major research interests are directed at the understanding of inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system including multiple sclerosis including: 1) natural history of multiple sclerosis; 2) defining clinical and radiologic differential diagnosis of inflammatory myelopathy; and 3) classification, diagnosis, and treatment of severe inflammatory demyelinating syndromes of the central nervous system including neuromyelitis optica. He was awarded the John J. Dystel award for multiple sclerosis research in 2011 by the American Academy of Neurology and National Multiple Sclerosis Society (USA).

S-16-2 From the viewpoint of pathological study in MS

○ Izumi Kawachi

Dept. of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University, Japan

In 1868, the details of clinicopathological features of multiple sclerosis (MS) were first defined by Leopold Ordenstein (1835-1902) and his mentor, Jean-Martin Charcot (1825-1893) in Paris, and they represented a clear hallmark of MS in comparison with Parkinson disease (PD). Now, 151 years later, we should describe important issues of MS, in comparison with other neurological disorders including neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) that have been separated from 'MS syndrome' since aquaporin-4 (AQP4) autoantibodies were discovered as a distinct diagnostic biomarker for NMOSD in 2005. MS is described as a demyelinating disorder / oligodendrocytopathy that primarily affects myelin and oligodendrocytes, whereas NMOSD is defined as an 'AQP4-opathy' of the CNS that primarily targets AQP4 water channels on the astrocytes and ependymal cells. MS and NMOSD have distinct immunopathological processes with different degrees of severity as follows; 1) type I interferon signature is evident in NMOSD, but not MS, 2) compartmentalized inflammation within the CNS (e.g. meningeal B-cell follicle-like structure) is predominant in MS, but not NMOSD, 3) primary demyelination or loss of oligodendrocytes are evident in MS, but not NMOSD, 4) primary loss of astrocytes is present in NMOSD, but not MS, 5) primary neurodegenerative processes with cortical demyelination could be present in MS, but not NMOSD, and 6) massive activation of microglial cells are present in both MS and NMOSD. The distinct inflammatory processes in these two diseases may trigger cascades of events leading to disease-specific or nonspecific lesions of the CNS. The comparative analysis of immunopathological processes between MS and NMOSD would again highlight the most important issue, 'what is the hallmark of MS?'.

【Curriculum Vitae】

Izumi Kawachi, M.D., Ph.D. is presently a Lecturer in Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University. She is a councilor of the Japanese Society for Neuroimmunology, the Japanese Society for Neuropathology, the Japanese Society of Neurology and the Japanese Society of Neurological Therapeutics, as well as serving as a Member of the MS/NMOSD Guidelines Committee 2017. Dr. Kawachi graduated from Niigata University in 1993 (MD) and earned her PhD from Niigata University in 2002. Dr. Kawachi undertook training in neurology at Brain Research Institute, Niigata University and then engaged in research of innate immunology as a research associate in Prof. Marco Colonna's lab, Department of Pathology and Immunology, Washington University, School of Medicine, St. Louis, USA. Her principal research activity has been in neuroimmunological diseases including multiple sclerosis, neuromyeltis optica and paraneoplastic syndrome.

S-16-3 From the viewpoint of clinical and epidemiological MS study in Japan

○ Katsuichi Miyamoto

Department of Neurology, Kindai University School of Medicine, Japan

In recent years, the number of patient with multiple sclerosis (MS) in Japan has continued to increase, and the prevalence is estimated to be about 10 people per 100,000. Westernization of life style is thought that the main cause of increase. Regionally, the prevalence of high latitude is high with the same trend as in the Western countries.
On the other hand, an epidemiological survey of neuromyetitis optica spectrum disorder (NMOsd) was conducted in 2012, and the estimated prevalence per 100000 were 3.42. There is no noticeable increase in the number of NMOSD patients. The prevalence was significantly higher in southern Japan than in north in the opposite tendency of MS.

【Curriculum Vitae】

Education:

Year	Degree	Institute
1992	M.D.	Faculty of Medicine, Kindai University, Osaka, Japan
2000	Ph.D.	Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan

Postdoctoral Traning:

Year	Specialty	Institute
1992-94	Internal medicine	Osaka Red Cross Hospital, Osaka, Japan
1994-96	Neurology	Osaka Red Cross Hospital, Osaka, Japan

Academic Appointment:

Year	Position title	Institute
2000-02	Research fellow	National Institute of Neuroscience, NCNP, Tokyo, Japan
2002-04	Research fellow	Harvard Medical School, Boston, USA
2004-11	Assistant Professor	Faculty of Medicine, Kindai University, Osaka, Japan
2011-	Associate Professor	Faculty of Medicine, Kindai University, Osaka, Japan

S-16-4 Neuromyelitis optica : Taiwanese exprience

○ Jen Jen Su

Department of Neurology, National Taiwan University hospital, Taiwan

Neuromyelitis optica (NMO) is an immune-mediated inflammatory disorder of the central nervous system. It is characterized by concurrent inflammation and demyelination of the optic nerve (optic neuritis [ON]) and the spinal cord (myelitis). Multiple studies show variations in prevalence, clinical, and demographic features of NMO among different populations. In addition, ethnicity and race are known as important factors on disease phenotype and clinical outcomes. In this research, we will provide a comprehensive overview of all aspects of NMO, including epidemiology, environmental risk factors, genetic factors, molecular mechanism, symptoms, comorbidities and clinical differentiation, diagnosis, treatment, its management, and prognosis in Taiwan. We also make comparison with patients diagnosed with Multiple sclerosis to find the difference between them.

【Curriculum Vitae】

Current and Prior Positions

Examiner of entry examination for medical students, National Taiwan University
Examiner of identification of registered neurologist for Taiwan Neurology Society

Tutor of medical students, College of Medicine, National Taiwan University,
Lecture, National Taiwan University

Staff Physician, Department of Neurology, National Taiwan University Hospital,

Postgraduate Training

Research Student, Department of Neurology, April, 2003 - April, 2005
Neurological Institute, Kyushu University Graduate School of Medicine

Medical Education

Ph.D. Kyushu University Graduate School of Medical Science
M.S. Graduate Institute of Molecular Medicine, College of Medicine, National Taiwan University,
M.D. Taipei Medical College (now Taipei Medical University),

Membership

Member, Taiwan Neurology Society
Member, Societas Neurologica Japonica
the Taiwanese representative, the PACTRIMS Committee.

Honors and Scholarship

Poster Award, Taiwan Neurology Society Annual, 2006, 2012
Travel Award, 8th Internal Conference of Neuroimmunology, 2006
Scholarship, Interchange Association, Japan 2003-2005
Award, best teacher, Natioanl Taiwan Universty hospital, 2011
Scholarship, Astella Co., 2013
Travel Award, 57th, 59th Annual meeting of Japanese Neurology Society, 2016, 2018

S-16-5 Insights into the concept and pathology of NMOSD and MS in association with AQP4 and MOG antibodies

○ Tatsuro Misu

Department of Neurology, Tohoku University, Japan

Neuromyelitis optica (NMO) is an autoimmune disease of the central nervous system, mainly with optic neuritis and transverse myelitis. The disease-specific antibody was found in the sera from neuromyelitis optica (NMO) patients, and its target antigen was identified as aquaporin-4 (AQP4). Then any AQP4-antibody related CNS diseases and classical NMO (Devic-type) patients were defined in a concept of NMO spectrum disorder (NMOSD). Recently, anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) antibody could be identified in cases of seronegative NMOSD or in acute disseminated encephalomyelitis (ADEM). Now this discovery has brought us another discussion of disease concept.

The pathogenic role of MOG antibody in NMO has not been fully elucidated, but it was reported that about half of ADEM cases especially in paediatric cases might be associated with anti-MOG antibody. In our hospital, in AQP4 antibody negative cases, there were some cases of anti-MOG antibody positive opticomyelitis with bilateral optic neuritis and long spinal cord lesions, like monophasic Devic's disease. However, it is interesting that CSF myelin basic protein (MBP) was increased in both diseases, but CSF glial fibrillary acidic protein (GFAP) was not elevated in MOG antibody positive cases compared with that of anti-AQP4 antibody cases. In immunohistochemical studies in MOG antibody positive cases, periveneous pattern of demyelination could be observed mostly in our cases with dominant loss of MOG, but without loss of AQP4 or GFAP. In contrast, confluent pattern or chronic expanding lesions like classical MS is rarely seen in our cases. Our study suggests that ADEM-like perivenous inflammatory demyelination with MOG-dominant myelin loss is the characteristic finding of MOG-antibody-associated disease, probably suggesting an independent disease entity.

【Curriculum Vitae】

Dr. Tatsuro Misu is presently the Senior Lecturer in the Department of Multiple Sclerosis Therapeutics at Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Japan. After he graduated from the Faculty of Medicine, Hirosaki University in 1997, he pursued clinical and post-graduate training at the Department of Neurology in Tohoku University Hospital and obtained his PhD. Since 2005, he is an Assistant Professor at Tohoku University. His principal research activity has been in Neuroimmunology, especially in clinical and pathological analyses of neuromyelitis optica (NMO) and multiple sclerosis (MS), and the management of these diseases. He has published about a hundred of papers in international journals. He got several presentation awards from Japanese Society of Neuroimmunology 2007, PACTRIMS 2008, and ECTRIMS 2013, etc. His keen interest is to clarify the pathomechanism and therapeutic stragegy in MS and NMO spectrum disorders.

Mechanisms of novel pathogenic autoantibodies in chronic immune-mediated neuropathies

Chairs：Jun-ichi Kira
Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Japan
Masahiro Sonoo
Department of Neurology, Teikyo University School of Medicine, Japan

≪Objective≫
Newly discovered autoantibodies that react with the specific sites of peripheral nerves produces unique clinical manifestations and laboratory findings, such as neuropathic pain, autonomic symptoms, nerve hypertrophy, and axo-glial detachment. These manifestations might be originated from antibody-antigen interaction at specific sites such as nodes of Ranvier, paranodes, posterior ganglion small neurons, and autonomic ganglia. This symposium encompasses anti-neurofascin155 and -contactin1 antibodies targeting the paranodes, anti-plexinD1 antibody targeting the primary pain-conducting neurons, and anti-ganglionic acetylcholine receptor antibody targeting the autonomic ganglia. These autoantibodies could be not only diagnostic biomarkers but also pathogenic. The purpose of this symposium is to deepen the knowledge about the mechanism and cascade of events leading to the specific manifestations of neuropathy by each autoantibody.

S-17-1 Ultrastructure of CIDP: A role of autoantibodies to nodal or paranodal proteins in the pathogenesis

○ Haruki Koike
Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Japan

Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) is a form of chronic neuropathy characterized by demyelination due to immune-mediated processes. In addition to the typical form of CIDP, several atypical forms, such as multifocal acquired demyelinating sensory and motor, distal acquired demyelinating symmetric (DADS), pure sensory, pure motor, and focal types, have also been included as subtypes of CIDP, indicating the heterogeneity of pathogenesis. The degradation of the myelin sheath by macrophages has been reported in CIDP and is considered to play an important role in the pathogenesis of this disease. The site that macrophages select to initiate myelin breakdown is located around the nodal regions in some patients and internode in others. Hence, it seems that the components that distinguish between the nodal regions and internode play a pivotal role in the behavior of macrophages that initiate demyelination. By contrast, recent studies have suggested the association of autoantibodies directed against paranodal junction proteins, such as anti-neurofascin 155 and anti-contactin 1 antibodies, to subpopulations of CIDP patients. Although patients with these antibodies tend to manifest typical CIDP or DADS symptoms, such patients show unique clinical characteristics, such as a younger age at onset, sensory ataxia, tremor, and poor response to intravenous immunoglobulin treatment. Classical macrophage-induced demyelination is not observed in patients with these antibodies, whereas paranodal axo-glial dissection resulting from attachment of IgG4 antibodies to paranodal junctions plays a pivotal role in the mechanisms of neuropathy. Therefore, two distinct mechanisms exist that lead to nerve conduction abnormalities from a pathological viewpoint in CIDP. Advances in the search for autoantibodies in CIDP may make it necessary to reconsider the classification of this disease from the viewpoint of antibody-recognition sites.

【Curriculum Vitae】

Apr 2002 - Mar 2008,	Staff physician, Nagoya University Graduate School of Medicine
Apr 2008 - Sep 2008,	Visiting physician, Nagoya University Graduate School of Medicine
Oct 2008 - Mar 2009,	Research Assistant, Nagoya University Graduate School of Medicine
Apr 2009 - Jan 2013,	Research Associate, Nagoya University Graduate School of Medicine
Feb 2013 - Dec 2015,	Lecturer, Nagoya University Graduate School of Medicine
Jan 2016 - Current,	Associate Professor, Nagoya University Graduate School of Medicine

S-17-2 Autoantibodies against nodes of Ranvier and paranodes in CIDP

○ Hidenori Ogata[1], Ryo Yamasaki[2], Jun-ichi Kira[2]

[1] Department of neurology, Kyushu University Hospital, Japan, [2] Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) is an intractable inflammatory disease affecting peripheral nerves. In a fraction of CIDP patients, autoantibodies against proteins located in nodes of Ranvier and paranodes, such as neurofascin (NF) 186, NF155, contactin-1 (CNTN1) and contactin-associated protein 1 (caspr1), are detected. Although clinical manifestations of CIDP are heterogeneous, CIDP with anti-NF155 and CNTN1 antibodies have been reported to show unique features. The common features include sensory ataxia, severe demyelination on nerve conduction study, very high cerebrospinal protein levels and poor response to intravenous immunoglobulin. Analysis of IgG subclasses of both antibodies has clarified predominant elevation of IgG4 subclass. Because IgG4 lacks complement binding and activating capabilities, IgG4 antibodies are regarded to directly interfere with the functions of the relevant antigens. Blocking the interaction between NF155 and CNTN1 results in detachment of terminal myelin loops from the axolemma, which is frequently recognized in longitudinal sections of sural nerves from patients with anti-NF155 or CNTN1 antibodies. Rituximab, a chimeric monoclonal antibody against CD20, has been reported to be a promising drug for CIDP with these autoantibodies. Younger age at onset, higher frequency of tremor, hypertrophic nerve roots and strong association with *HLA-DRB1*15*, which means that both B cells and CD4+ T cells play important roles in the pathogenesis, have been reported as characteristic features of anti-NF155 antibody-positive CIDP. By contrast, anti-CNTN1 antibody-positive CIDP patients present more advanced age of onset, higher frequency of concurrent nephrotic syndrome and an occasional acute to subacute onset with subsequent aggressive course. Because of rarity of patients with anti-NF186 or caspr1 antibodies, their features are still unclear. In this lecture, the new concept of autoantibody-mediated CIDP will be overviewed.

【Curriculum Vitae】

Mar. 2006 MD,	Kanazawa University
Mar. 2016 PhD,	Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University
Apr. 2006 - Mar. 2009	Resident, Izuka Hospital
Mar. 2009 - Jul. 2009	Neurological Resident, Kyushu University Hospital
Aug. 2009 - Sep. 2009	Neurological Resident, National Hospital Organization Omuta Hospital
Oct. 2009 - Mar. 2010	Neurological Resident, Kyushu University Hospital
Apr. 2010 - Mar. 2012	Medical staff, Matsuyama Red Cross Hospital
Apr. 2016 - Dec. 2016	Medical staff, Kyushu University Hospital
Jan. 2017 -	Assistant Professor, Kyushu University Hospital

S-17-3 The ganglionic AChR antibodies in autoimmune autonomic ganglionopathy

○ Shunya Nakane[1,2], Yukio Ando[1]

[1] Department of Neurology, Kumamoto University Hospital, Japan, [2] Department of Molecular Neurology and Therapeutics, Kumamoto University Hospital, Japan

The clinical associations of the ganglionic acetylcholine receptor (gAChR) autoantibodies (Abs) have not yet been described fully. It is not known whether central nervous system (CNS) involvement and endocrine disorders are the extra-autonomic features of autoimmune autonomic ganglionopathy (AAG), or whether it is related to circulating anti-gAChR Abs. We attempted to elucidate the prevalence of autonomic and extra-autonomic manifestations in Japanese patients with AAG who were seropositive for anti-gAChR Abs.

We identified prospectively 179 Abs-positive AAG patients in Japan and collated their clinical features, laboratory investigation results, and responses to immunotherapy. Luciferase immunoprecipitation systems were conducted to detect anti-a3 and -b4 gAChR Abs.

Of 179 seropositive AAG patients collated, a gradual mode of onset was more common (74%), antecedent event was reported in 17 patients (15%). Patients with AAG demonstrated widespread autonomic dysfunction. In particular, orthostatic hypotension and lower gastrointestinal tract dysfunction were frequently observed. Seropositive AAG patients showed a range of clinical features including CNS involvement (33%), endocrine disorders (15%), other autoimmune disease (30%), and tumors (10%). In the autonomic tests, the heart-to-mediastinum ratio of MIBG myocardial scintigraphy decreased in approximately 80%. Combined immunomodulatory therapy had benefits for almost all patients with AAG.

CNS involvement and endocrine disorders were frequent among seropositive AAG patients. Decreased cardiac uptake occurred in most seropositive cases, which indicated that MIBG scintigraphy may be a useful tool for monitoring AAG. Our findings thus indicate that gAChRa3 and gAChRb4 Abs cause functional changes in postganglionic fibres in the autonomic nervous system and are associated with extra-autonomic manifestations in patients with seropositive AAG.

【Curriculum Vitae】

Specially Appointed Professor, Kumamoto University Hospital
Education
2000: Ph. D. Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University
1994: M. D. Kagawa University School of Medicine
Employment
2018-: Department of Molecular Neurology and Therapeutics, Kumamoto University Hospital
2015-2018: Department of Neurology, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University
2008-2015: Department of Neurology and Clinical Research, Nagasaki Kawatana Medical Center
2004-2008: Department of Clinical Neuroscience,Tokushima University Graduate School
2001-2004: Department of Neurology and Immunology, Mayo Clinic Rochester
2000-2001: Department of Neurology, Nagasaki Kawatana Hospital
1994-2000: First Department of Internal Medicine, Nagasaki University
Licence and Certification
National Board of Medicine, Registration No. 365667: Japanese Board of Neurology, Registration No. 3082
Awards
Award of the 26th Annual Meeting of Japanese Society for Neuroimmunology, 2014

S-17-4 Anti-plexinD1 antibody and painful neuropathy

○ Takayuki Fujii, Ryo Yamasaki, Jun-ichi Kira

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

Painful neuropathies (PN) are a heterogeneous group of diseases affecting peripheral nerves, especially small-diameter myelinated Aδ-fibers and unmyelinated C-fibers, which mediate pain, thermal sensation, and autonomic function. Although multiple causes of PN, such as hereditary, metabolic, infectious, inflammatory, toxic, and traumatic, have been reported, the cause of PN remains unknown in up to 50% of cases. Recently, we found autoantibodies against C-fiber type dorsal root ganglion (DRG) neurons that were not protected by the blood-nerve barrier or blood-brain barrier [Fujii et al, Ann Neurol 2018]. These autoantibodies were more frequent in patients with neuropathic pain (NeP) than non-NeP individuals (10% vs 0%; $p < 0.05$) and colocalized mostly with isolectin B4- and P2X3-positive C-fiber type small DRG neurons, but not S100β-positive myelinated neurons. Western blotting showed a common immunoreactive band (approximately 220 kDa) in anti-DRG neuron antibody-positive patients. Immunoprecipitation and liquid chromatography-tandem mass spectrometry identified plexin D1 as a target autoantigen. Immunohistochemical analysis of human DRG tissues with an anti-human plexin D1 antibody showed that C-fiber type DRG neurons expressed plexin D1. The neurological manifestations in NeP patients with anti-plexin D1 antibodies were burning pain, thermal hyperalgesia and peripheral vascular dysfunction symptoms, which reflected impairment of C-fibers. Enzyme-linked immunosorbent assay using recombinant human plexin D1 protein detected two pure small fiber neuropathy (SFN) patients with anti-plexin D1 antibodies, who were one erythromelalgia patient and one liver cancer patient. Recent studies revealed that autoantibodies targeting neuronal antigen (strisulfated disaccharide IdoA2S-GlcNS-6S (TS-HDS) and fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3)) were also detected in idiopathic SFN patients. In this session, we discuss the role of autoantibodies as a novel cause of PN.

【Curriculum Vitae】

Education:
2019 Doctorate of Medical Science, Department of Neurology, Kyushu University
Kyushu University, Fukuoka, Japan
Work Experience:

April 2009-Mar 2011,	Fukuoka City Hospital, Junior Resident
April 2011-January 2012,	Department of Neurology, Kyushu University Hospital, Medical staff
February 2012-March 2012,	Department of Neurology, National Hospital Organization Omuta Hospital, Medical Staff
April 2012-March 2014,	Department of Neurology, Kokura Memorial Hospital, Medical staff
April 2014-March 2018,	Department of Neurology, Kyushu University Hospital, Medical staff
April 2018-Present,	Department of Neurology, Kyushu University Hospital, Clinical assistant professor

Licenses:
Fellow of the Japanese Society of Internal Medicine
Fellow of the Japanese Society of Neurology

Preclinical pathogenesis and therapy for neurodegeneration

Chairs：Masahisa Katsuno
Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Japan
Noriko Nishikawa
National Center of Neurology and Psychiatry, Japan

≪Objective≫
Neurodegenerative diseases are characterized by a progressive decline of the motor and/or cognitive function caused by a selective loss of neurons within the central nervous system. Pathological changes at molecular and cellular levels precede the clinical onset by several years, underscoring a pressing need for initiation of interventions before the emergence of neurological symptoms. Using exquisite biomarkers, recent studies revealed the preclinical and prodromal progression of pathophysiology, as well as compensatory brain responses in several neurodegenerative diseases. This session aims to discuss the recent advancement of biomarker studies on presymptomatic subjects and the perspective on a preventive trial of disease-modifying therapies for devastating neurological disorders.

S-18-1 Preclinical biomarkers of Alzheimer's disease

○ Akinori Nakamura
Department of Clinical and Experimental Neuroimaging, National Center for Geriatrics and Gerontology, Japan

Alzheimer's disease (AD) is considered as a continuum of preclinical, prodromal and dementia stages, which courses span about three decades. Although most of disease-modifying clinical trials for AD have been not successful, earlier interventions, in the preclinical and prodromal stages of the disease, are expected to be efficacious. To facilitate such clinical trials, biomarkers for the brain amyloid β (Aβ) deposition, which is the earliest pathognomonic signature of AD, are necessary. However, currently available validated methods are only Aβ-PET imaging or CSF-Aβ levels that are invasive and/or expensive. Therefore, a minimally invasive and cost-effective blood-based biomarkers are strongly desired. Recently, we (NCGG and Koichi Tanaka Mass Spectrometry Research Laboratory at Shimadzu Corporation) have developed a high-performance plasma biomarker that can reliably predict individual brain status of Aβ deposition. The key technology is based on immunoprecipitation and mass spectrometry (IP-MS) assay that measures plasma levels of Aβ-related peptides, including Aβ 1-42, Aβ 1-40, and APP669-711. Then, the ratios of these peptides (APP669-711/Aβ1-42, Aβ1-40/Aβ1-42) were computed, and composite biomarker values were generated by averaging normalized scores of these two peptide ratios. If referring PiB-PET imaging as a standard of truth, the composite biomarker showed very high performance in predicting individual status of brain Aβ burden with an accuracy approximately 90% in two independent datasets, derived from Japan (n=121) and Australia (n=111). Also, the composite biomarker values were significantly correlated with Aβ-PET burden and CSF-Aβ1-42 levels. Further investigation suggested that the composite biomarker may be able to detect initial stages of Aβ pathology. Thus, our plasma Aβ biomarker is expected to contribute to efficient population screening in identifying at-risk subjects for primary and secondary prevention trials.

【Curriculum Vitae】
Chief of Laboratory for Cognitive Brain Sciences,
Department of Clinical and Experimental Neuroimaging,
National Center for Geriatrics and Gerontology, Obu, Japan

1985 Graduated from Faculty of Medicine, Kagoshima University, then studied clinical neurology
1995 Scientist, Department of Biofunctional Research, National Institute for Longevity Sciences
2001 Scientist, Max Planck Institute for Human Cognitive and Brain Sciences
2005- Current position

S-18-2 Preclinical pathogenesis of Parkinson's disease

○ Noriko Nishikawa

National Center of Neurology and Psychiatry, Japan

Half of the number of dopamine neurons in the substantia nigra has already disappeared when diagnosed in patients with Parkinson's disease (PD). In PD, dopamine replacement therapy including L-dopa is only symptomatic treatment, there is no disease modifying therapeutic drug yet. For the development of disease modifying therapy, it is necessary to diagnose prodromal PD before dopamine neuronal loss and the onset of motor symptoms, and it is urgent to identify biomarkers reflecting the disease condition in prodromal PD.

In the stage of prodromal PD, the patients have olfactory disorder, depression, slight movement disorder, constipation, daytime sleep and so on. REM sleep behavior disorder (RBD) characterized by action of dream contents has recently attracted attention as a highly specific symptom in prodromal PD. According to a prospective cohort study of RBD, 33.1% in 5 years, 75.7% in 10 years and 90.9% in 14 years develop neurodegenerative diseases such as PD, DLB, MSA or mild cognitive impairment.

Prior to the appearance of Parkinson's symptoms, almost all cases of RBD showed a decrease in cardiac accumulation of MIBG myocardial scintigraphy, and in about half, the reduction of accumulation of striatum by DAT-SPECT was observed. RBD is already considered to be the precursor stage of *α*-synucleinopathy.

It is urgent for us to identify what risk factors to phenoconvert RBD patients into neurodegenerative diseases.It is our desire to provide a platform for developing neuroprotective drugs, clarifying the clinical clues leading to risk stratification of the onset of neurodegenerative diseases.

【Curriculum Vitae】

2018- present
Medical director, Department of Neurology, National Center of Neurology and Psychiatry
2012-2017
Associate professor, Department of Neurology and Clinical Pharmacology, Ehime University Graduate School of Medicine
2009-2012
Assistant Professor, Department of Neurology and Clinical Pharmacology, Ehime University Graduate School of Medicine
2005-2009
Clinical Fellow, Department of Neurology and Clinical Pharmacology, Ehime University Graduate School of Medicine
2000-2005
Resident, Department of Medicine (Neurology & Rheumatology), Shinshu University School of Medicine

S-18-3 Preclinical pathogenesis and biomarkers of motor neuron diseases

○ Masahisa Katsuno

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

Neurodegenerative diseases are disorders that are characterized by a progressive decline of the motor and/or cognitive function caused by a selective loss of neurons within the central nervous system. Recent advancements in the translational research have facilitated extensive insights into the molecular pathophysiology of neurodegenerative diseases. Nonetheless, a number of compounds that suppressed the disease progression in cellular and animal models have not clearly shown efficacy in clinical trials. Various biological, medical, and methodological factors could be attributed to unfavorable results of clinical trials of such disease-modifying therapies. Primarily, the fact that pathological changes at molecular and cellular levels precede the clinical onset by several years underscores a pressing need for the initiation of interventions before the emergence of neurological symptoms. To identify a candidate biomarker reflecting biological changes during the preclinical progression of spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA), we analyzed longitudinal changes in biochemical indices obtained during health examinations before and after the diagnosis of SBMA. We estimated trajectories of clinical markers across years from the onset of weakness using linear mixed models and compared these trajectories with those estimated for male healthy controls and patients with other neurodegenerative diseases. Moreover, we examined the relationship between serum creatinine level and the onset of symptoms using Kaplan-Meier curves. The results showed that decreases in serum creatinine occurred approximately 15 years before the onset. The mean serum creatinine concentration was 0.56 mg/dl at the onset of weakness in SBMA patients. These findings suggest that serum creatinine begins to decrease prior to the onset of clinical symptoms, and is a biomarker for disease progression as well as the efficacy of therapeutics in preclinical SBMA.

【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 board member of Japanese Society of Neurology, a councilor of Japanese Society of Neurological Therapeutics, and an external evaluator of Ministry of Health, Labour, and Welfare (MHLW), Japan.

S-18-4 RISCA: preclinical cohort of spinocerebellar ataxia

○ Thomas Klockgether

Department of Neurology, University of Bonn, Germany

The preclinical stages of neurodegenerative diseases are attracting increasing research interest, because they could provide a window for early therapeutic intervention before irreversible brain damage has occurs. To study the preclinical stage of the polyglutamine spinocerebellar ataxias (SCAs), we enrolled 276 first degree non-ataxic relatives of patients with SCA1, SCA2, SCA3, and SCA6. Estimated time to ataxia onset ranged from 8 (SCA2) to 18 years (SCA6). Compared with non-carriers, SCA1 and SCA2, mutation carriers performed worse in coordination tests. Further, the prevalence of gaze-evoked nystagmus was increased in SCA3, and that of muscle cramps in SCA1 and SCA2. 251 of the individuals at risk were included in the longitudinal analysis. During the observational period of 4.4 ± 2.2 years, 52% of SCA1, 53% of SCA2, 40% of SCA3 and 13% of SCA6 mutation carriers converted to manifest ataxia. In SCA1, SCA2 and SCA3 mutation carriers, but not in non-carriers, clinical outcomes (SARA, SCAFI, CCFS, INAS) deteriorated. MRI studies in a subset of the RISCA cohort revealed mild cerebellar and brainstem volume loss that was more pronounced in individuals who were closer to the expected onset of ataxia. In non-ataxic SCA3 mutation carriers, the volume of the pallidum and mesencephalon was reduced, while the cerebellar volume and cervecal spinal cord cross-sectional area decreased only in SCA3 mutation carriers with manifest ataxia. Serum levels of the neurodegeneration marker neurofilament light chain (NfL) were increased to almost the same level in non-ataxic and ataxic SCA3 mutation carriers.

Our results require revision of the traditional view that the polyglutamine SCAs start with the manifestion of ataxia. Instead, manifest ataxia in these disorders is preceded by a pre-ataxia period of several years that is characterized by mild coordination deficits, manifestation of non-ataxia symptoms and abnormal imaging and biochemical biomarkers.

【Curriculum Vitae】

1974-1980	University of Göttingen, Medical School
1980	Promotion (summa cum laude)
1981-1983	Resident, Dept. of Medicine and Anaesthesiology, Oldenburg
1983-1987	Dept. of Pharmacology, Max-Planck-Institute for Experimental Medicine, Göttingen
1987-1991	Resident, Dept. of Neurology, University of Tübingen
1991-1998	Senior Physician, Dept. of Neurology, University of Tübingen
since 1998	Professor of Neurology and Clinical Director, Dept. of Neurology, University of Bonn
2008-2011	Dean of the Medical Faculty, University of Bonn
since 2011	Director of Clinical Research, German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE)

Cross-talk between myologists and cardiologists - from basic science to bed side

Chairs：Jun Shimizu
Department of Neurology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Japan
Masanori Takahashi
Department of Functional Diagnostic Science, Osaka University Graduate School of Medicine, Japan

≪Objective≫
Cardiac muscle and skeletal muscle have many in common since being a striated muscles. Due to genetic defects expressed in both organs, cardiomyopathy and conduction disturbance are often associated with myopathy. In addition, elucidating functional abnormalities of homologous genes expressed in cardiac muscle contributes to the understanding of the pathology of skeletal muscle diseases. In the era promoting translational research, dialogue and collaboration between muscle and cardiac specialists in clinical problems will become increasingly important. At this symposium, experts of skeletal muscle and cardiac muscle speak at various aspects from basic science to clinical medicine, aiming mutual understanding and collaboration.

後援：日本循環器学会、日本不整脈心電学会

S-19-1 Navigating the sea of channelopathies in muscle

○ Stephen C. Cannon
David Geffen School of Medicine at UCLA, USA

Mutations of voltage-activated ion channels have been associated with over 100 human disorders. Amongst the affected excitable tissues, our understanding of disease mechanism has advanced the most for disorders of skeletal muscle, heart, or peripheral nerve. Channelopathies are an import cause of CNS disorders as well, but the connection is less clear for why a specific mutation will cause epilepsy, migraine, ataxia, brain maldevelopment, or degeneration.

The rapid progress in understanding disease pathogenesis for channelopathies of skeletal muscle and heart is due, in part, to the tight coupling between altered cellular excitability and the expression of clinical symptoms. In muscle, enhanced excitability with myogenic after-discharges drives the involuntary persistent contraction of myotonia; whereas intermittent depolarization renders the fiber refractory from excitation to cause periodic paralysis. Similarly, in heart the altered function of a specific ion channel can be interpreted in the context of the highly orchestrated cardiac action potential to gain insight on conduction defects or arrhythmias.

These mechanistic details are now guiding diagnosis and disease management in channelopathies. For example, in hypokalemic periodic paralysis (HypoPP) all 11 reported mutations in the SCN4A sodium channel and 8 of 9 in the CACNA1S calcium channel are missense mutations at arginine residues in voltage sensor domains. Mechanistically, these mutations all cause mutant channels to become leaky and allow anomalous influx of cations at rest, which explains how mutations of sodium or calcium channels may cause HypoPP. This knowledge also impacts diagnosis, where recognition of this mutation pattern aids in the interpretation of variants in genetic screens. Finally, by viewing the consequences of an aberrant ionic current on muscle excitability, using computational models or genetically engineered mice, new approaches to symptom management have emerged.

【Curriculum Vitae】

Dr. Stephen Cannon is Professor and Chairman of the Department of Physiology at the David Geffen School of Medicine at the University of California in Los Angeles. He received his MD and PhD at the Johns Hopkins School of Medicine and then completed a neurology residency at the Massachusetts General Hospital. He served on the faculty at Harvard Medical School and UT Southwestern Medical Center, before coming to UCLA in 2015. His research program has focused on ion channelopathies of skeletal muscle. His group has elucidated fundamental mechanisms underlying myotonia and periodic paralysis that have guided approaches to disease management.

S-19-2 Clinical features of Andersen-Tawil syndrome and periodic paralysis

○ Norito Kokubun

Department of Neurology, Dokkyo Medical University, Japan

Periodic paralysis (PP) is the syndrome, which presents paralytic attacks based on the impairment of muscle ion channels function. I, here, introduce the clinical features in periodic paralysis and Andersen-Tawil syndrome.

Heterozygous mutations in *CACNA1S* are known as the cause of hypo-karemic PP (hypoPP1). The duration of paralytic attacks in hypoPP1 ranges approximately 1 to 3 days. Some of elderly patients develop permanent proximal weakness.

The mutations in *SCN4A* cause hyperkaremic PP (hyperPP) and hypokaremic PP (hypoPP2), as well as sodium channel myotonia or myotonia congenita. The onset of hyperPP is often in early teenage, and the duration of paralytic attack ranges 10 to 30 minutes, approximately. The patients without myotonia or paramyotonia symptoms do not have any specific clinical features. Therefore, the most of the patients do not have any clinical symptoms and signs, when they visit hospital. The detailed medical interview is the essential for the diagnosis. In hyperPP, the patients often show myotonic discharges on needle EMG, regardless of the presence of clinical myotonia. In hypoPP2, the paralytic attack is very similar to that of hypoPP1. They can also show myotonic discharges on needle EMG.

The heterozygous mutations in *KCNJ2*, which encodes an inward rectifier K^+ channel, Kir2.1, cause Andersen-Tawil syndrome (ATS). ATS is characterized by a triad of periodic paralysis, ventricular arrhythmia and dysmorphism. ATS can present hypo-, normo- and hyper-karemic PP. The hypertelorism or low-set ears are well known dysmorphic features,and bidirectional VT is one of the specific arrhythmia in ATS. However, they are rare. Moreover, the majority of ATS patients lack one or two features of a triad, and ATS can show intra-familial phenotypic variability. The combination of minor abnormalities, such as abnormal U wave on ECG or small mandible, can be key findings on the diagnosis of ATS.

【Curriculum Vitae】

Associate Professor, Department of Neurology, Dokkyo Medical University, Tochigi, Japan

Academic qualifications:
MD Dokkyo Medical University　1997
Assistant professor Department of Neurology, Dokkyo Medical University　1998
PhD Department of Neurology, Dokkyo Medical University　2008
Associate professor Department of Neurology, Dokkyo Medical University　2012
Board-certified neurologist of Japanese Society of Neurology
Board-certified clinical neurophysiologist (EMG/NCS section) of Japanese Society of Clinical Neurophysiology

Research interests: Clinical neurophysiology, Peripheral neuropathy, Immune-mediated peripheral nerve disorders, Muscle channelopathy

S-19-3 Cardiac ion channelopthy as systemic disease especially complicated with neurological disorders

○ Minoru Horie[1,2]

[1] Center for Epidemiologic Research in Asia, Shiga University of Medical Sciences, Japan, [2] Department of Cardiovascular Medicine, Shiga University of Medical Science, Japan

While thinking the inherited diseases, we often pay attention three profiles of a specific gene mutation, (1) penetrance, (2) expressivity, and (3) pleiotrophy. The latter term indicates the genetic condition where one gene variant leads to multiple or overlapping phenotypes. Though I have been pursuing cardiac channelopathies, some of responsible genes are known to show a considerable pleiotrophy. Some of **long QT syndromes** give typical examples. They are mainly autosomal dominant disease entities, characterized an extreme prolongation of QT interval on ECG and a peculiar form of ventricular tachycardia called **torsade de pointes**, which can degenerate to ventricular fibrillation and sudden death. To date 16 responsible genes have been reported, and several show extra-cardiac phenotypes.Among them, **LQT8** known as **Timothy syndrome** shows multiorgan involvement, frequent and severe ventricular arrhythmias and very poor in prognosis. The Timothy syndrome is characterized by not only cardiac arrhythmias but physical malformations, neurological and developmental defects, such as structural heart diseases, syndactatyly, and **autism spectrum disorders**. In 2004, Splawski et al. identified specific mutations in **CACNA1C** cause the syndrome. CACNA1C encodes the Cav1.2 alfa-subunit (L-type Ca channel). Since Cav1.2 is expressed ubiquitously in neurons, heart, pancreatic cells, and fibroblast, its genetic mutation may induce a considerable pleiotrophy. Recently we reported LQT8 cases without extra-cardiac phenotype carrying a variety of CACNA1C mutations. On closer observation, we found a highly frequent occurrence of autism or developmental defects. More recently, in the field of neurology research, large-scale genetic analyses have raised the possibility that CACNA1C is associated with **bipolar disorder**, **schizophrenia**, and autism. In this special session, I will review the cardiac ion channelopthy as a systemic disease especially focusing on Ca channel disorders.

【Curriculum Vitae】

Professor Minoru Horie obtained his M.D. at the Kyoto University, Japan, in 1978. He started his clinical training at the Shizuoka City Hospital under the direction of Dr. H. Yasue (later became Professor at the Kumamoto University). After obtaining his Ph.D. at the Kyoto University in 1988, he promoted to Assistant Professor at the Kyoto University and in 2000 to Lecturer. From 1990 to 1991, he spent one year for the collaboration research with Dr. DC Gadsby at the Rockefeller University in New York City, USA. He promoted to the full professor at the Shiga University of Medical Science in 2002. His area of interest is basic/clinical cardiac electrophysiology as well as the molecular/genetic basis of inherited arrhythmias such as the long QT and Brugada syndromes etc. He published more than 300 papers in peer-reviewed journals and serves as a reviewer in his scientific field for more than 10 top journals. Since 2018 he is a Research Professor at the same University.

S-19-4 Myopathies with cardiomyopathy: Pompe disease and Danon disease

○ Kazuma Sugie

Department of Neurology, Nara Medical University, Japan

Cardiomyopathy can be one of the most significant features in various muscle diseases, and it is very important to understand what kind of muscle diseases present with cardiomyopathy. In a number of muscle diseases, cardiomyopathy is the most prevalent symptom, rather than skeletal myopathy, and often requires early treatment. Of note, the presence of cardiomyopathy sometimes provides an essential clue to the diagnosis of muscle diseases. We should also recognize that some muscle disease patients remain undiagnosed, and instead observe only cardiomyopathy. Therefore, we should especially care for various muscular dystrophies and myopathies when observing cardiomyopathy in patients.

Here, I will introduce myopathies presenting with cardiomyopathy, especially Pompe disease and Danon disease. Both are classified as autophagic vacuolar myopathy, which is a new clinical entity.

1) Pompe disease is an autosomal recessive disorder caused by deficiency of the lysosomal α-1,4glucosidase leading to accumulation of glycogen and autophagic vacuoles. While the early infantile-onset form is characterized by severe hypertrophic cardiomyopathy with cardiac failure, mild cardiomyopathy seems to arise in the late-onset form.

2) Danon disease is an X-linked dominant cardioskeletal myopathy having autophagic vacuoles with sarcolemmal features (AVSF), caused by a primary deficiency of lysosome-associated membrane protein-2 (LAMP-2). We have revealed the triad of cardiomyopathy, myopathy, and mental retardation in men, but only cardiomyopathy in women. In addition, we have identified a total of 39 patients (17 men, 22 women) from 20 families in Japan. Since radical therapy has not been established, heart transplantation may be the most effective intervention.

We suggest that the severity and appearance of cardiomyopathy associated with myopathies is very different among the various kinds of myopathies. The first clinical manifestation of myopathies may be the occurrence of cardiomyopathy.

【Curriculum Vitae】

Professor and Chair
Department of Neurology, Nara Medical University School of Medicine
Education
1995 MD, Nara Medical University School of Medicine (NMU)
1997-2001 PhD, Graduate School of Medicine, NMU
Professional experiences
1995-1997 Resident, Department of Neurology, NMU Hospital
2001-2003 Research fellow, Department of Neuromuscular Research, National Center of Neurology and Psychiatry Hospital
2003-2004 Assistant Head Physician, Department of Neurology, Rinku General Medical Center
2004-2005 Assistant Professor, Department of Neurology, NMU
2006-2014 Lecturer, Department of Neurology, NMU
2014-2017 Associate Professor, Department of Neurology, NMU
2017-Present Professor and Chair, Department of Neurology, NMU
Vice Director, Stroke Center, NMU Hospital
Awards
2007 The Kanae Foundation for the Promotion of Medical Science
2014 The Saichi Nakajima Scholar Award from NMU
2015 The World Muscle Society Congress Fellowship Award

S-19-5 Cardiac Transplantation for patients with muscular dystrophy

○ Osamu Seguchi[1], Kensuke Kuroda[1], Yuto Kumai[1], Seiko Nakajima[1], Takuya Watanabe[1], Masanobu Yanase[1], Yorihiko Matsumoto[2], Satsuki Fukushima[2], Tomoyuki Fujita[2], Norihide Fukushima[1]

[1] National Cerebral and Cardiovascular Center, Department of Transplant Medicine, Japan, [2] National Cerebral and Cardiovascular Center, Department of Cardiac Surgery

Since the revision of the organ transplant act in July 2010, the number of heart transplantation (HTx) has gradually increased and total of over 400 patients with advanced heart failure received HTx in our country. Among them, 11 patients (2.7%) with Becker muscular dystrophy (MD) have been reported to undergo HTx so far, which estimated the higher percentage of patients with muscular dystrophy in total cohort of HTx compared to those in United States.

Because of still the extreme shortage of the number of brain-dead donors, patients with advanced heart failure have to wait for over 3 years and more than 90% of candidates for HTx have to receive left ventricular assist device (LVAD) implantation for bridge to transplantation. Given these backgrounds, regarding patients with MD, both independent ambulation and independent respiration are required to obtain qualification for HTx eligibility and 14 patients (average 36.4 ±9.2 years old, 12 males) with various types of MD such as Becker MD, Emery-Dreifuss MD, and female Dystrophinopathy have been listed as HTx candidates in our institution of which 9 patients have successfully undergone HTx through a couple of years of LVAD support. Their outcomes after LVAD implantation and HTx are comparable to non-MD patients in terms of both survival and adverse events. Furthermore, ambulation capacity of the patients with MD improved after HTx.

Due to the systemic involvement of skeletal muscle disease in patients with MD, it has been considered that patients with MD are relatively contraindicated for HTx. However, in our series of MD patients, clinical outcomes after HTx are comparable to those with non-MD patients. These results strongly indicate that HTx may be a safe and effective alternative for selected MD patients with advanced heart failure who do not respond to conventional therapies.

【Curriculum Vitae】

Education and Residencies:
1998 M.D. Faculty of Medicine University of Miyazaki, Miyazaki, Japan
1998-2001 Medical Trainee, Miki City Hospital, Hyogo, Japan
2001-2004 Cardiology Resident, National Cardiovascular Center, Osaka, Japan
2008 Ph.D. (Doctor of Medical Science) Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan
Postdoctoral Training and clinical activity:
2008.4-7 Postdoctoral Research Associate of National Cardiovascular Center Research Institute
2008.8-2009.6 Postdoctoral Research Fellow of the Japan Health Science Foundation
2009.7-Present Attending Cardiologist. Department of Transplantation, National Cerebral and Cardiovascular Center
Memberships:
1998~ Japanese Circulation Society
1998~ Japanese College of Cardiology
1998~ Japanese Society of Internal Medicine
2012~ International Heart and Lung Transplantation

S-19-6 Natural history study for preventative medicine for cardiac involvement of Becker muscular dystrophy

○ Akinori Nakamura

Department of Neurology, National Hospital Organization, Matsumoto Medical Center, Japan

Duchenne muscular dystrophy (DMD) and Becker muscular dystrophy (BMD), are X-linked muscle diseases caused by the lack of the subsarcolemmal protein, dystrophin, due to mutations in *DMD* (*dystrophin* gene). DMD is typically diagnosed between 2-5 years of age because of an abnormal gait and whole-body skeletal muscle wasting, which progress due to a marked increase in serum creatine kinase (CK), typically resulting in the inability to walk before the age of 16 years. These patients often die around 30 years of age due to respiratory or heart failure. In general, DMD is first perceived as a retardation of motor development, but family history or an unexpected discovery of high serum CK levels in blood tests allows for the diagnosis of this disease even when it is still in the early, asymptomatic stage. Genetic counseling is difficult because approximately 1/3 of the patients have DMD due to a *de novo* mutation. Whilst, BMD is a milder variant of DMD and also shows motor development retardation, hyper-CKemia, calf hypertrophy, and dilated cardiomyopathy (DCM). Its severity is markedly variable among patients, ranging from asymptomatic to those who experience early death due to cardiac failure without overt skeletal muscle involvement. However, the regular cardiac follow-up studies have not been fully conducted in the patients with BMD. To date, many patients with BMD have been diagnosed by a presence of high serum creatine kinase levels and genetic analyses before the onset, but the genotype-phenotype correlation remains unknown and the benefit of early diagnosis has not been relevant. Thus, to reveal the genotype-phenotype correlation by a large-scale natural history of BMD and to establish the preventive medicine for cardiac involvement of BMD patients, we have retrospectively and prospectively surveyed through multicenter including in Muscular Dystrophy Clinical Trial Network and revealed the genotype-phenotype correlations based on the obtained data, since 2018.

【Curriculum Vitae】

1991-1993	Residence, Third Department of Medicine, Shinshu University and Department of Medicine, Iida Municipal Hospital
1993-1997	Clinical fellow, Third Department of Medicine, Shinshu University Hospital
1998-2005	Assistant in Medicine, Third Department of Medicine, Shinshu University School of Medicine
1999-2000	Postdoctoral Research Fellow, Department of Human Anatomy and Genetics, University of Oxford
2005-2009	Section Chief, Department of Molecular Therapy, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry (NCNP)
2012-2016	Professor of Intractable Disease Care Center, Shinshu University Hospital
2016-present	Director of Department of Neurology, National Hospital Organization, Matsumoto Medical Center and Specially-appointed Professor. Third Department of Medicine, Shinshu University School of Medicine

5月24日（金）8：00 ～ 9：30　第5会場(大阪国際会議場10F 会議室1005-1007)

Duropathyの臨床－その多様な病態－

座長：山脇　健盛　広島市立広島市民病院 脳神経内科
櫻井　圭太　帝京大学医学部放射線科学講座

≪ねらい≫
Duropathyとは，2012年Kumarにより提唱された概念で，脊柱管内硬膜の欠損または損傷により神経症状を呈する疾患のことであり，特発性脳脊髄液減少(漏出)症，脳表ヘモジデリン沈着症，特発性脊髄ヘルニア，多髄節性筋萎縮症，などが含まれる．近年注目を浴びている疾患であるが，Duropathyとしてまとまった検討がされたことはあまりない．
本シンポジウムでは，まずDuropathyに詳しい柳下先生より，その概念と放射線診断について解説いただき，その後比較的頻度の高いDuropathy 2疾患（脳脊髄液漏出症，脳表ヘモジデリン沈着症）について解説いただく．また，平山病は，頸部前屈により下部頸髄後部硬膜が前方へ移動して後部硬膜外静脈叢が拡大することが知られている．Kumarは平山病もDuropathyの一つとしているが，平山病がDuropathyであるか否かは議論の別れるところであり，その点から解説いただく．

後援：日本神経放射線学会

S-20-1　Duropathiesの概念と画像診断

○柳下　　章
東京都立神経病院神経放射線科

1　duropathiesの概念

2012年、Kumarは脊柱管内硬膜の欠損あるいは損傷により神経症状を呈する疾患に対してduropathiesという概念を提唱した。病名からは硬膜に関係した広い範囲の病態が考えられるが、実際には硬膜損傷あるいは硬膜欠損（特に前部硬膜）があり、そこから髄液が硬膜外に漏出することに伴って生じた疾患が含まれる。特発性脳脊髄液漏出症（特発性低髄液圧症)、脳表ヘモジデリン沈着症、特発性脊髄ヘルニア、多髄節性筋萎縮症、平山病、硬膜外くも膜嚢胞が含まれている。平山病が入っているが、平山病では硬膜欠損も、脊柱管内の前部硬膜外に液貯留を認めず、duropathiesに入れないのがよいと私は考えている。

duropathiesの基本は，種々の原因による脊柱管内硬膜の欠損あるいは損傷で脳脊髄液(髄液)が漏出し，それに伴って特発性脳脊髄液漏出症(特発性低髄液圧症候群)が起こる．また，脊柱管内硬膜外静脈叢の拡大などが生じ，そこからの出血がくも膜下腔に入ることで，脳表ヘモジデリン沈着症となる．硬膜欠損部より髄液が漏出し，続いて脊髄が硬膜外に突出することによって，特発性脊髄ヘルニアになる．さらに，液貯留が長い間に脊髄を圧迫して，脊髄前角に異常を示し，多髄節性筋萎縮症になる．硬膜外くも膜嚢胞は液貯留による嚢胞形成と考えられる．

脳表ヘモジデリン沈着症を初めとするduropahtiesの原因とその治療法が発見されたのは大きな進歩です。このシンポにより、この進歩が多くの神経内科医師に周知されることを期待しています。

2　duropathiesの画像

duropathiesを画像から考えると，脊柱管内硬膜の描出が必須であり，矢状断像ではT2強調像およびFIESTA法〔あるいはCISS法〕，横断像では薄いスライス〔東京都立神経病院では1 mm厚〕が可能なFIESTA法が最も有効である.硬膜欠損を描出するにはFIESTA横断像が必須である.矢状断像から硬膜外の液貯留部位をみつけ,横断像の部位を絞ることが必要となる。

以下、神経内科に関係が深い、脳表ヘモジデリン沈着症、特発性脊髄ヘルニア、多髄節性筋萎縮症、特発性脳脊髄液漏出症(特発性低髄液圧症候群)について、最近の画像所見を提示する。

【略歴】

1973年　3月慶應大学医学部卒業、4月同放射線科
　76年　同放射線診断部
　78年　フランス　マルセーユ大学医学部神経放射線科に留学
　80年　帰国、慶應大学医学部放射線診断部
　82年　都立広尾病院放射線科
　84年　都立神経病院神経放射線科
2013年　定年となり、以後、同病院　神経放射線科医師として勤務

シンポジウム 20

公募 Jp

5月24日（金）8：00～9：30　　第5会場(大阪国際会議場10F 会議室1005-1007)

S-20-2　脳脊髄液漏出症の診断と治療

○光藤　　尚
埼玉医科大学病院 神経内科

脳脊髄液漏出症とは国際頭痛分類にはその名はなく、国際頭痛分類第3版では低髄液圧による頭痛に分類される。脳脊髄液漏出は低髄液圧の原因に注目した疾患概念と考えられる。本症は、Marfan症候群やEhlers-Danlos症候群など結合組織の脆弱性を認める疾患に多いとの報告もある。治療に関しては、硬膜外腔自家血パッチが保険収載された。

しかし、神経内科においてはブラッドパッチを施行されて漏出が改善したにもかかわらず起立性頭痛が持続する症例をしばしば認める。我々は脳脊髄液漏出症に体位性頻脈症候群を合併したために髄液漏出の改善後に起立性頭痛が再燃する症例があることを見出した。

体位性頻脈症候群は髄液漏出の鑑別診断として挙げられるが、両者の合併に関しても留意すべきである。

髄液漏出症のバイオマーカーとして脳型トランスフェリンが注目されているが、体位性頻脈症候群を合併した脳脊髄液漏出症においては、髄液産生の指標とされる脳型トランスフェリンの値は健常コントロールに近いことから、代償性の髄液産生が低下していることが示唆される。

本発表は「脳脊髄液減少症における自律神経機能異常の関与の検討(研究代表者：荒木信夫)」の一環として行う。

【略歴】

2006年 3月　埼玉医科大学医学部卒業
2006年 4月　熊本市民病院臨床研修医
2008年 4月　熊本市民病院神経内科医院補
2010年10月　埼玉医科大学神経内科助教
学会活動
脳脊髄液減少症研究会世話人
2018年 2月　第17回日本脳脊髄液減少症研究会会長

S-20-3　脳表ヘモジデリン沈着症の診断と治療

○山脇　健盛
広島市立広島市民病院 脳神経内科

脳表ヘモジデリン沈着症（superficial　siderosis：SS）は，主として40歳以降に発症し，進行性の感音性難聴，小脳失調，錐体路徴候を主徴とする．2013年に厚生労働省の研究班により診断基準が提唱され，古典型SSと限局型SSに分類されている．そのうち「古典型SS」は2015年からは，特定疾患（指定難病）の一つに指定されている．

SSの病態としては，持続性あるいは反復性に脳脊髄腔への出血があり，赤血球中の鉄がヘモジデリンとして脳や脊髄の表面に沈着する．何らかの基礎疾患が存在することが多く，外傷，腫瘍，血管奇形などが報告されている．一方で，原因不明のものも多いとされていたが，それらの多くでは脊髄での脳脊髄液貯留がみられることが指摘され，「duropathy」という概念が提唱されている．その局在は硬膜外，硬膜下，硬膜内と様々であり，髄膜瘤，偽性髄膜瘤，硬膜外嚢胞，くも膜嚢胞，あるいは単に"脳脊髄液貯留"と呼ばれる．これらは，多くが脊髄の腹側優位に存在する液体貯留であり，しばしば硬膜欠損を介してくも膜下腔と交通している．硬膜の欠損部あるいは損傷部付近の脆弱な血管による慢性出血が本症の原因とされている．

SSの診断は，以前は剖検や外科手術により診断されていたが，MRIの登場により生前診断が可能となった．MRIでは，T2強調画像（T2WI）やT2*強調画像（T2*WI）で脳表を縁取るような線状の低信号として描出される．さらにはsusceptibility weighted image（SWI）では，さらに磁化率効果を強調した画像を得ることが可能である．前述の脊髄硬膜欠損部位の検出には，MRIの水強調画像（FIESTA，CISSなど）やdynamic myelo CTが有用である．髄液検査では，赤血球の増加やキサントクロミーが見られる．細胞数，蛋白，鉄，フェリチンの上昇がみられることもある．

「古典型SS」では，一度症状が出ると改善することは難しい場合が多い．SSの治療は，まず出血源を検索し，それに対する治療を行い進行を阻止することである．これまで原因不明とされた一部は，脳脊髄液貯留を基盤として発症しており，貯留部位，硬膜欠損部位，などを可能なかぎり探索し，手術治療を考慮する．出血源が明らかでない場合は，止血剤やキレート剤を投与することにより，進行が停止したり，改善したとする報告もある．

【略歴】

1980年　慶應義塾大学医学部卒業
1980年　慶應義塾大学医学部内科学教室入局
1984年　慶應義塾大学医学部内科学教室（神経内科）助手
1992年　水戸赤十字病院神経内科副部長
1997年　国立循環器病センター 研究所 脳循環研究室 室長
　　内科 脳血管部門 医長（併任）
2003年　名古屋市立大学大学院 神経内科学 准教授
2009年　広島大学大学院 脳神経内科学 准教授
2013年　広島市立広島市民病院 神経内科 主任部長
所属学会
日本内科学会（認定医，総合内科専門医，指導医，専門医試験委員神経部門世話人）
日本神経学会（専門医，指導医，元代議員）
日本頭痛学会（専門医，指導医，理事，専門医委員，編集委員）
日本脳卒中学会（専門医，評議員）　日本神経免疫学会（評議員）
日本認知症学会（専門医，指導医）　日本神経治療学会（評議員）
日本アフェレシス学会（専門医）　日本老年医学会（専門医，指導医）
日本救急医学会（専門医）　Movement Disorders Society，Japan
Movement Disorders Society

S-20-4　平山病は"duropathy"か？

○福武　敏夫
亀田メディカルセンター 脳神経内科

平山病（若年性一側上肢筋萎縮症）は（1）思春期の主に男性に発症し、（2）一側の手と前腕に限局する筋力低下/萎縮を呈し、（3）当初は進行性であるが、数年後には停止性となる、生命予後の良好な疾患として、1959年に平山らにより運動ニューロン疾患研究の中から抽出され、初めて報告された。その後1985年にやはり平山らにより初の神経病理学的検討がなされ、本症が神経変性疾患とは全く異なる発症機序、すなわち下部頚髄前角の循環障害による疾患であることが判明し、対応する治療法も提案された。しかし、循環障害をきたす機序としての頚部前屈時の下部頚髄硬膜管後壁の前方移動が何故生じるのかについてはまだ十分解明されていない。

硬膜前方移動の機序として、①思春期における身長/脊柱の発達に比して硬膜の発育が遅れることや②頚部前屈時にC5-C6椎体部で最も弯曲することが指摘されてきた。しかし、これだけでは、発症者が思春期小児のごく一部に限られることを説明できず、硬膜自体の検討（duropathy?）が必要である。本症の剖検例は2例しかなく、硬膜は異常なしとされた。平山・田代のモノグラフ(2013)によると、手術例においてコラーゲン線維の変性・増生と弾性線維の不均一性が報告されており、全国調査では硬膜が調査された5例中4例に弾性線維の減少がみられた。硬膜形成術例において、5例全てで正常の波状構造の直線化と弾性線維の減少が認められた（Konnoら、1997）とか、1例で硬膜切除直後に硬膜断端の垂直方向への著明な伸張が見られ、組織像にて硬膜のヒアリン様変性が著明であった（Fujimotoら, 2002）とかの報告がある。参考例として、前屈時に硬膜が脊髄を食い込むように圧迫する平山病類似の2例では、著明な肥厚と弾性線維の減少があり、伸展性の低下をきたしたと考えられている（Yoshiyamaら, 2010）。

全く違う角度から考えると、平山病患者が高率にアトピー素因（Kiraら、2001）や高IgE血症（同前；Itoら、2005）を伴うという報告が注目される。さらに、いくつかのケモカインが健常対照よりも有意に高いので、アレルギー性炎症が平山病の発症機序に関わっている可能性が指摘されている（Beppuら, 2017）。若年者においてアトピー性皮膚炎と軽度の頚椎症との関連が示唆されるという別の研究もあり、アトピー/アレルギーが硬膜や脊椎の物理的特性を変化させるのではないかと推測できる。

【略歴】

東京大学理学部数学科中退、医学系予備校講師を経て、
1981年3月、千葉大学医学部卒業
　同年5月、千葉大学神経内科（平山惠造教授）に入局
2000年6月、千葉大学神経内科助教授（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（2018年10月脳神経内科に改称）
2014年4月、同センター内科チェアマン兼務
学会活動：日本神経学会（用語委員会、教育小委員会、教育リソース事業小委員会査読部会）、日本頭痛学会（名誉会員）、日本脊髄障害医学会（名誉会員）、日本高次脳機能障害学会（特別会員）、日本神経治療学会（功労会員）、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－、第2版」（医学書院、2017）、「脊髄臨床神経学ノート－脊髄から脳へ－」（三輪書店、2014）、「しびれ感」（編著；医学書院、2017）、「Dynamic diagnosisに必要な脊椎脊髄の神経症候学」（編著；三輪書店、2017）

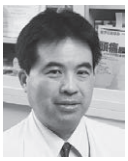
片頭痛病態解明への羅針盤

座長：竹島多賀夫　社会医療法人寿会　富永病院脳神経内科・頭痛センター
清水　利彦　荏原製作所藤沢事業所

≪ねらい≫
本シンポジウムは 片頭痛の病態解明をめざした研究から最新の知見を紹介することを主眼とします。「片頭痛病態解明へ -in vivo研究からの羅針盤」では遺伝子異常を含めた動物研究および臨床研究の片頭痛病態に関する最新の知見を、また「片頭痛病態解明へ -in vitro研究からの羅針盤」では細胞レベルでの片頭痛病態研究の最新知見について解説をお願いします。「神経生理学的研究からの羅針盤」では電気生理学的検討からの片頭痛の病態に関する最新の知見および「脳機能画像研究からの羅針盤」では、fMRIなどの神経機能画像から得られた結果に基づく片頭痛の病態についての解説をお願いします。以上の講演から神経学会会員皆様に片頭痛病態に関する最新の情報を提供し、神経内科診療に役立てていただくことを目的とした企画です。

後援：日本頭痛学会

S-21-1　片頭痛病態解明へ－in vivo研究からの羅針盤



○永田栄一郎
東海大学医学部 内科学系神経内科

片頭痛病態に関する研究は、脳血管が原因で起こるとする血管説、さらに、Leãoらが皮質性拡延性抑制現象（Cortical spreading depression, CSD）を提唱するようになると前兆のある片頭痛の病態説明には、神経を起源とした神経説が広く理解されるようになった。しかし、神経説では前兆のない片頭痛の病態を説明するのは困難であり、その後Moskowitzらにより三叉神経終末を中心とした血管や神経原性炎症が引き起こされ片頭痛が発症するという三叉神経血管説が提唱され、現在まで広く受け入れられている。また、片頭痛病態には、様々なニューロペプチドが病態に関与していることが報告されている。セロトニン（5-HT）は血管収縮作用があり、5-HTが血中に放出されると、血管の5-HT受容体に作用して、血管が収縮する。その後5-HT放出が枯渇し、血中濃度が減少し、血管拡張が起き、片頭痛発作が起きる。また、三叉神経周囲に存在する$5\text{-HT}_{1B/1D}$受容体作動薬がトリプタンであることから片頭痛病態に密接に関与していると考えられる。さらに、視床下部に存在するPACAP38や核内DNA結合タンパクで炎症性疾患との関連が報告されているHMGB1が片頭痛病態に関連していることが明らかとなり、血管拡張性物質であるカルシトニン遺伝子関連ペプチド（CGRP）を阻害する抗体製剤が臨床現場で治療薬として使用され、片頭痛予防効果を示している。また、片頭痛発生時期を従来は閃輝暗点などの前兆期と考えていたが、実はそれより数時間前（48時間以内）にあくび、疲労感、集中力低下などの予兆が存在することが明らかとなった。PETなどで予兆期にすでに視床下部異常が起こることが報告されている。さらに、片頭痛患者における光過敏の原因として内因性光感受性網膜神経節細胞（intrinsically photosensitive retinal ganglion cells; ipRGCs）が重要な役割を担っていることが明らかとなりつつある。頭痛研究において最大の欠点は、他の疾患と異なりモデル動物の作成が非常に困難なことである。それゆえに今までは、病態仮説の域を脱することができなかったが、近年の分子生物学および画像診断の目覚ましい進歩により、過去に提唱されていた病態仮説が次第に明らかとなりつつある。

【略歴】

現職：東海大学医学部内科学系神経内科・教授
略歴：
1989年3月　名古屋市立大学医学部卒業
1993年3月　慶應義塾大学大学院医学研究科（神経内科）博士課程修了
1999年4月　米国ジョンス・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
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
現在に至る
資格：博士（医学）、日本神経学会専門医、日本脳卒中学会専門医、日本内科学会認定医、日本頭痛学会専門医
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、内科地方会常任幹事）、日本神経学会（専門医、指導医、代議員）、日本脳卒中学会（幹事、専門医、指導医）、日本脳循環代謝学会（幹事）、日本自律神経学会（評議員）、日本頭痛学会（評議員、専門医、指導医）、日本神経科学会、日本神経化学会（評議員）

シンポジウム21

Jp

5月24日（金）8：00～9：30　　第9会場(大阪国際会議場12F 特別会議場)

S-21-2 片頭痛病態解明へ－in vitro研究からの羅針盤

○柴田　護
慶應義塾大学病院 神経内科

片頭痛は中枢神経系、三叉神経系、自律神経系の異常を呈する複雑な神経疾患であることから、従来*in vitro*研究は病態解明に有用でないと考えられていた。TRP（transient receptor potential）チャネルは非選択的カチオンチャネルであり、三叉神経節ニューロンを含む感覚性一次ニューロンに発現している。TRPV1は侵害性の刺激によって活性化され痛みシグナルを生じさせる。さらに、TRPV1活性化は片頭痛病態に深い関わりを持つCGRP放出を引き起こすことも知られている。一方、ボツリヌス毒素は慢性片頭痛の治療薬として用いられているが、その機序に関しては不明な点が多い。我々はTRPV1を安定発現した細胞株を樹立し、ボツリヌス毒素がTRPV1の細胞膜への輸送を阻害した結果、細胞内でプロテアソームによって分解されることを見出した。また、TRPM8は非侵害性の寒冷刺激やメントールによって活性化されて清涼感を引き起こす。片頭痛発作に際して頭部冷却によって症状が改善することは経験的に知られているが、メントールを始めとしたTRPM8刺激作用を有する成分の片頭痛発作に対する効果を検討した臨床研究も存在する。しかも、片頭痛患者を対象にした複数のゲノムワイド関連解析によってTRPM8遺伝子が重要な疾患感受性遺伝子であることが高い再現性をもって確認されている。我々は、TRPV1とTRPM8を共発現する培養細胞を用いて、c-Jun N-terminal kinaseリン酸化を指標にして両者の機能が拮抗関係を示すことも明らかにした。同時に動物実験によって、顔面へのTRPM8刺激が片頭痛モデルの疼痛に対して抑制的に作用することを観察した。このように、*in vitro*研究は片頭痛病態や治療効果の機序を探る上で有用な手段であると考えられる。

【略歴】

平成 4年 3月　慶應義塾大学医学部卒業
平成 4年 3月　慶應義塾大学大学院医学研究科修了
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
慶應義塾大学神経内科非常勤講師
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（学部内・神経内科）
平成26年 7月　慶應義塾大学医学部専任講師（神経内科）現在に至る

S-21-3 片頭痛病態解明へ－神経生理学的研究からの羅針盤

○柴田　興一
東京女子医科大学東医療センター 内科（脳神経内科）

片頭痛では、予兆期から光過敏が出現し前兆期に閃輝暗点が認められることから、発作間欠期に脳機能に変化が生じていることが推測される。脳波をはじめとする神経生理学的検査は、片頭痛のダイナミックに変化する病態を評価するのに有用な検査法であり、これまで多くの研究がなされてきた。本講演では、発作間欠期の片頭痛の視覚誘発電位（VEP）の研究を中心に述べる。

1）慣れの障害

Schoenenらは、図形反転刺激を50回ごと連続して250回施行し、５つのVEPを記録すると、健常者では各ブロックで振幅が低下し慣れが生じるが、片頭痛では振幅は増大し慣れの障害があることを見いだした。最初のブロックの振幅は低下しており、視覚野の活動性は、セロトニン系の異常に関連する視床大脳ネットワークの調節系の障害により低下しているものと推測されている。慣れの障害により、繰り返す刺激で皮質は過剰な反応を示し、皮質・皮質下のフィードバックを調整する視床と脳幹ではdown-regulationが生じていると考えられている。

2）視覚野の機能異常

演者のVEPの研究では、前兆のない片頭痛（MO）と前兆のある片頭痛（MA）を比較すると、MAにおいて振幅の増大がみられ、発作直後に振幅が増大する症例が認められた。VEPを正中後頭部に加え、左右の後頭部で記録すると、振幅の非対称が認められた。片頭痛において、異なるコントラストの刺激でVEPを記録し比較すると、高コントラストの条件で振幅の増大がみられた。片頭痛では、特にMAにおいて一次視覚中枢を中心に視覚野の興奮性の増大を示す機能異常が存在し、発作の時間経過によっても変化することが考えられた。

3）視覚情報処理系の異常

演者のsteady-state VEPを用いた研究において、MAでは低空間周波数の条件で、振幅の変動がみられるのが特徴であった。片頭痛の光過敏に注目した研究では、光過敏の程度は、網膜電図とVEPの振幅に相関するこが報告されており、片頭痛では、網膜レベルからの視覚情報処理系の異常があるものと推測される。

片頭痛のVEPでみられる慣れの障害と振幅増大の２つの所見は、視覚刺激に対する過反応を示すことが共通しており、網膜から視覚野に至る視覚情報処理系の機能異常に起因し、片頭痛でみられる特徴的な所見であると考えられる。

【略歴】

1983年3月　獨協医科大学医学部卒業
5月　東京女子医科大学脳神経センター神経内科（研修医）
1985年9月　太田熱海総合病院神経内科医員
1987年3月　東京女子医科大学脳神経センター神経内科助手
1991年5月　東京女子医科大学医学博士学位取得
2000年1月　オランダ・ライデン大学医学部神経内科留学
2002年4月　東京女子医科大学附属第二病院（現東医療センター）内科講師
2010年1月　同　内科准教授

S-21-4 片頭痛病態解明へ－脳機能画像研究からの羅針盤

○今井　昇
静岡赤十字病院 神経内科

片頭痛は中程度から重度の頭痛に音過敏、光過敏、臭い過敏などの過敏症状を伴う頭痛発作を特徴とする疾患であり、またprodromal phaseからpostdromal phaseまで多彩な症状が一連に起こる疾患である。このような複雑な片頭痛の病態を解明するため、fMRI（functional magnetic resonance imaging）やVBM（Voxel-based morphometry）などの脳機能画像診断を用いた片頭痛患者の機能的異常や微細な形態学的変化についての研究が次々となされている。
片頭痛の過敏症状は脳内の機能的変化により生じると推測されているが、過敏症状は発作間欠期にも存在している。fMRIにより、対照群に比べ片頭痛患者は発作間欠期でも、光、音、臭いなどの刺激に対して異なった部位の反応が認められ、また刺激による順応反応が欠除していることが示されている。また、安静時の脳機能結合状態を評価する安静時機能結合fMRIでは、他の慢性疼痛疾患と同様に安静時に最も高い活動を示すデフォルトモードネットワークの異常や、感覚処理のネットワークの異常が認められる。同一片頭痛患者を1ヵ月に渡り連日fMRI を行った検討では、発作の開始に先行して視床下部は活性化し叉神経脊髄路核との機能的結合性が増強していることや、痛覚および視覚刺激の統合が次の発作に向かって進展し、発作時にその統合が解除されるといったような周期的変化が示されている。自験例では慢性片頭痛は反復性片頭痛に比べ後頭極を中心とする機能的結合能の増強が認められている。機能的結合能のパターンより片頭痛を診断する研究が報告されており、fMRIは片頭痛の病態解明だけではなく今後は診断補助に用いられる可能性も示されている。VBMでは、片頭痛患者は健常人に比べ疼痛処理に関連した部位の体積減少が起こっていること、この体積減少は片頭痛のサイクルと関連してダイナミックに変化することが示されている。これらの既報の知見に最新の知見を交え片頭痛の脳機能画像研究について報告する。

【略歴】

1988年　産業医科大学卒業、北里大学内科（神経）入局
1994年　北里大学内科助手
1995年　清水市立病院神経内科医長
2001年　静岡赤十字病院神経内科副部長
2007年　静岡赤十字病院検査部長
2008年　静岡赤十字病院神経内科部長

資格、学会活動等
日本内科学会総合内科専門医
日本神経学会専門
日本頭痛学会専門医、理事、代議員
日本脳卒中学会専門医、代議員
International Headache Society Certificated Headache Master
慢性頭痛ネットワーク in Shizuoka 代表世話人
静岡市医師会 頭痛医療連携、脳卒中医療連携世話人
日本救急医学会認定ICLSコースインストラクター

脳神経と肝臓のクロストーク

座長：宮嶋　裕明　浜松医科大学内科学第一講座
関島　良樹　信州大学医学部脳神経内科，リウマチ・膠原病内科

≪ねらい≫
肝臓は，糖・脂質・タンパク質など様々な生体物質の代謝の中心的な役割を担う臓器であり，脳神経と肝臓との関連に関する理解は，代謝性脳神経疾患の病態解明および疾患修飾療法の開発に必須である．本シンポジウムでは，疾患頻度や治療などの側面から特に重要な４疾患（ウイルソン病，シトリン欠損症，脳腱黄色腫症，遺伝性ATTRアミロイドーシス）の肝･脳神経関連に焦点をあて，それぞれの疾患の病態解明･治療法開発に関する最新の研究を発信する．

S-22-1　ウイルソン病の高精度診断

○松浦　晃洋、杵渕　　幸
藤田医科大学　医学部

ウィルソン病は特異な神経症状を示す家族歴のある神経変性疾患に肝硬変を伴うものを1群の関連した病気としてKinnier Wilsonが報告してから100年以上が経過しました。錐体外路徴候（レンズ核変性），肝硬変，Kayser-Fleischer角膜輪を三主徴とし、当初は進行性かつ致死性の疾患と認識されていましたが、キレート剤治療の導入により治療可能な最初の肝臓病となりました。その後、常染色体潜性遺伝形式の銅トランスポーター蛋白の機能異常により肝に銅が蓄積し、さらに漏れ出た銅が脳、腎、角膜などに蓄積し、細胞・組織傷害による多彩な 臨床徴候が引き起こされる。早期発見と早期治療開始が予後改善と生活の質の向上に貢献する。

しかしながら、臨床実地でのウィルソン病診断は必ずしも容易ではありません。特に、小児科領域では、典型的 な三主徴を呈して初診する方は少なく、風邪や扁桃腺炎など他の病気で来院し、偶然見つかった軽度の 肝機能異常が遷延し、ウイルス・薬剤・自己抗体等の明らかな原因がなく、セルロプラスミンを測定しウィルソン病を疑い、ようやく詳しい銅代謝関連検査を施行するという症例か増えている。

ウィルソン病確定診断のGold Standardは、生検による肝組織内銅の生化学的定量とAP7B 遺伝子変異 の検出である。自覚症状がないか極めて軽度の場合、侵襲性の高い肝楔状切除を行うことは本人・保護者のみならず、医師にとっても躊躇される。そこで、針生検を行って定量を試みるも微量のため疑問値や測定不能となることも多い。生検組織の病理標本を銅染色して陽性となることは進行した肝硬変でさえ少ない。遺伝子検査は約10- 15%において病原変異が検出されないと報告されている。結果として確定診断がつかないまま治療されることも少なくない。

正確な診断に重要な銅蓄積の証明と遺伝子解析に潜むいくつかの問題点の解決方法を模索してきた。新しい原理のアプローチとして、シンクロトロン光を利用し、高感度・高解像度・十分な観察範囲を保持しつつ病理組織内の銅の可視化法を開発した。通常診療の残余生検組織検体の検索を行い、統合的な高精度診断を行うことが可能となった。本シンポジウムでは忌憚のないご批判意見を伺いたく、背景・原理・実際について紹介したい。

【略歴】

札幌医科大学医学部助手　1982
米国New York Memorial Sloan-Kettering がんセンター　1984
(Cellsurface Immunogenetics, EA Boyse)
札幌医科大学医学部病理学助手　1988
同　講師　1990
同　助教授　1995
藤田保健衛生大学医学部第2病理教授　2000.9
同　動物実験委員会委員　2001.4（委員長2010.4 - ）
同　大学院医学研究科 専攻委員　2000.9 -
同　疫学・臨床研究倫理審査委員会委員長　2005.4-2015.3
同　遺伝子治療・ヒト幹細胞臨床研究倫理審査委員会副委員長　2010.9 -
藤田医科大学（校名変更）　医学部病理学教授
同　医学研究倫理審査委員会委員長　2018.10 -
同　臨床研究審査委員会委員長　2018.4 -
【学会など】
病理学会会員 評議員、免疫学会会員 評議員
ウイルソン病研究会会員（幹事2012-）、分子生物学会会員、小児科学会会員、先天性代謝異常学会会員
American Association of Immunologists, Active member
The New York Academy of Sciences, member
医学系大学倫理審査委員会連絡会議　法人化検討委員会委員

シンポジウム 22

Jp

5月24日（金）8：00 ～ 9：30　　第10会場(大阪国際会議場12F グラントック)

S-22-2 成人型シトルリン血症（CTLN2）の分子病態とこれまでの治療法開発への取り組み

○矢崎　正英[1,2]

[1]信州大学バイオメディカル研究所神経難病学部門、[2]信州大学医学部保健学科検査技術科学専攻

成人型シトルリン血症（CTLN2）は、*SLC25A13*遺伝子変異によるミトコンドリア膜蛋白であるシトリンの欠損あるいは機能不全に起因する疾患であり（シトリン欠損症）、高アンモニア血症を伴う代謝性脳症を発症する。臨床的に多くの患者で、ピーナッツ、大豆、乳製品などの高蛋白・高脂質食を好み、糖質を忌避する特異な食嗜好で有名な疾患である。尿素回路酵素のアルギニノコハク酸合成酵素（ASS）の低下を伴うが、*ASS*遺伝子異常に起因する古典型シトルリン血症（CTLN1）とは異なり、肝細胞中のASSの低下は後天的である。シトリンはミトコンドリア内膜上で、アスパラギン酸―グルタミン酸輸送蛋白（AGC）として機能しており、ミトコンドリア内のアスパラギン酸を細胞質へ供給し、尿素回路で尿素合成に使われる。また糖質代謝で生じたNADHをミトコンドリア内へ移送する機能も有しており、このNADHは電子伝達系に運ばれATP産生に使われる。このためシトリン欠損状態下では、尿素回路機能不全と細胞質でのNADH/NAD比のアンバランス、ひいては肝細胞でのエネルギー不足が引き起こされる。現在推奨されているCTLN2の治療法であるが、肝移植に加えて、食事療法（炭水化物制限食）、アルギニン製剤、MCT（中鎖脂肪酸）、ピルビン酸ナトリウムが標準的治療法としてガイドラインに記載されている。信州大学では約30年以上前から本疾患に着目し、これまで肝移植療法と炭水化物制限食等の有効性を確立し、脳浮腫治療薬であるグリセロールの危険性を提唱した。現在は非肝移植療法の確立を目指している。本シンポジウムでは、主に当大学のこれまでの取り組みと今後の治療法の展望ついて発表する。

【略歴】

1992年　信州大学医学部　卒業、信州大学医学部第三内科入局
1993年　厚生連富士見高原病院内科　研修医
1998年　信州大学大学院修了
1999-2002年
　米国Indiana大学病理学・検査医学　研究員
2011年　信州大学医学部脳神経内科、リウマチ膠原病内科 准教授
2014年　信州大学バイオメデイカル研究所神経難病学部門　准教授（部門長）
2017年　信州大学バイオメデイカル研究所神経難病学部門・信州大学医学部保健学科　教授

S-22-3 脳腱黄色腫症の分子病態と疾患修飾療法

○小山　信吾

山形大学医学部第３内科

脳腱黄色腫症（cerebrotendinous xanthomatosis；CTX）（OMIM 213700）は、新生児期の黄疸・胆汁うっ滞、幼児期発症の慢性的な下痢、若年性白内障、腱黄色腫、若年性動脈硬化症、骨粗鬆症などの全身症状や多彩な精神・神経症状を臨床的特徴とする常染色体劣性遺伝形式をとる先天性代謝性疾患である。1991年、*CYP27A1*遺伝子が原因遺伝子として同定され、本疾患の病態は*CYP27A1*遺伝子がコードする27-水酸化酵素の機能障害による胆汁酸合成経路の障害であることが明らかとなった。中間代謝産物である7α-hydroxy-4-cholesten-3-oneを経て血中コレスタノールが上昇し、脳、脊髄、腱、水晶体、血管など全身臓器に沈着し、様々な臓器障害を惹起する。さらにはケノデノデオキシコール酸（CDCA）の著明な減少、胆汁・尿中の胆汁アルコール上昇などが生化学的特徴として挙げられる。CDCAの合成低下は胆汁酸合成経路の律速酵素である7α-水酸化酵素に対するネガティブフィードバックの減少をきたし上述の代謝異常はさらに助長される。*CYP27A1*遺伝子変異は多岐にわたり、現在まで80種類以上の変異が報告されている。

著者らは、本邦の疫学調査をふまえてCTXの病型を、①知的障害、錐体路症状、錐体外路症状、小脳失調、てんかん、末梢神経障害など多彩な症状を呈する古典型、②痙性対麻痺を主症状とする脊髄型、③症状が腱黄色腫、白内障など非神経系にのみに限局する非神経型、④新生児胆汁うっ滞型に分類した。さらに早期診断に重きを置いて診断基準の見直しを図り、脳腱黄色腫症診療ガライン2018として公開している。

CTXの疾患修飾療法は、CDCAの補充療法が中心となる。これにより7α-水酸化酵素へのネガティブフィードバックが正常化し、血清コレスタノールの上昇などの生化学的所見は改善する。CDCAとスタチン製剤との併用療法の有効性も報告されているが、長期的な予後改善効果については明確なエビデンスは確立されていない。LDLアフェレーシスにより血清コレスタノールの低下作用が報告されているが、LDLアフェレーシスの2週間後には血清コレスタノールは前値に戻るとされており長期的管理という観点からは選択しにくい。CTXは治療可能な代謝性疾患であるが、精神・神経症状が確立してしまうと、CDCAによる治療によっても症状の改善は限定的あるいは治療後も神経症状が進行することが相次いで報告されており、早期の治療介入が望まれる。

【略歴】

1999年　山形大学医学部医学科卒業
1999年　山形大学医学部第3内科
2000年　鶴岡市立荘内病院
2001年　山形大学医学部第3内科
2004年　山形大学大学院医学系研究科医学専攻卒業
2006年　東京大学薬学部臨床薬学教室
2008年　山形大学医学部第3内科
2009年　山形大学医学部第3内科　助教
2017年　山形大学医学部第3内科　講師

S-22-4 遺伝性ATTR型脳アミロイド血管症と肝移植

○山下　太郎[1,2]、植田　光晴[1]、安東由喜雄[1]

[1]熊本大学病院 脳神経内科、
[2]熊本大学 神経難病診療体制構築事業

遺伝性ATTR型脳アミロイド血管症（cerebral amyloid angiopathy: CAA）とは、トランスサイレチン（TTR）遺伝子変異により、致死性の脳葉型出血や、急速進行性認知機能低下、一過性局所性神経脱落徴候などの中枢神経症候をきたす疾患群である。軟膜アミロイドーシスや眼アミロイドーシスを伴うことが多く、家族性ATTR型眼軟膜アミロイドーシス（oculo-leptomeningeal amyloidosis）ともよばれる。TTRの遺伝子変異による全身性アミロイドーシスは、遺伝性ATTRアミロイドーシス（ATTR型家族性アミロイドポリニューロパチー：ATTR-FAP）としても知られている。ATTR-FAPでは、アミロイドが末梢神経や、自律神経、心臓、腎臓、眼、全身の血管などに沈着し、臓器障害をきたす。

TTRは95%以上が肝臓で産生されることから、異型TTRの産生臓器を入れ換える肝移植が、特に末梢神経障害を主徴とするV30M型ATTR-FAPに対する長期的エビデンスを有する疾患修飾療法として確立している。さらに、肝移植は、Y114C型変異によるATTR型CAAに対しても、生存率の改善（$p<0.05$）のみならず、脳葉型出血の阻止（$p<0.05$）、脳出血の頻度、血腫の体積（$p<0.05$）、進行性認知症の出現頻度減少などの効果を有することが報告されている。しかし、肝移植のATTR型CAAに対する効果は、そのV30M型ATTR-FAPにおける末梢神経障害に対する効果と比較して十分ではない。肝移植後長期経過したY114C型ATTR-CAAにおいて、緩徐進行性認知症や、微小脳出血の出現などが問題となっている。さらに、従来中枢神経症候を来すことは稀とされたV30M型ATTR-FAPにおいても、肝移植後長期生存例において、一過性局所性神経脱落徴候などの中枢神経症候の出現や、ピッツバーグコンパウンドBによるPET画像における軟膜へのアミロイド沈着が報告されている。これらの症候は、肝移植後のATTR-FAPにおけるの新たな病態の出現として注目されている。異型TTRが、肝臓以外に脳の脈絡叢からも髄液中に産生されていることが、本病態に関与していると考えられている。

近年、肝臓由来のTTR産生を抑制するRNAiによる遺伝子サイレンシングが、ATTR-FAPの末梢神経障害に対して実用化されつつある。今後、本疾患修飾療法の、ATTR型CAAに対する影響や、ATTR-FAPにおける中枢神経症候の出現に対する影響に関する、長期的エビデンスが待たれる。

【略歴】

免許・資格：医学博士, 日本神経学会専門医, 日本神経学会指導医, 日本内科学会認定内科医
学歴・職歴
平成 3年 3月　熊本大学医学部卒業
平成 6年 4月　熊本大学大学院入学
平成11年 7月　米国Indiana大学医学部 研究員
平成13年 3月　熊本大学医学部附属病院神経内科 医員
平成16年 2月　熊本大学医学部附属病院神経内科 助手
平成19年 4月　熊本大学医学部附属病院神経内科 助教
平成20年12月　熊本大学医学部附属病院神経内科 診療講師
平成24年 4月　熊本大学大学院生命科学研究部神経内科 講師
平成25年 4月　国立病院機構熊本南病院 神経難病センター長
平成26年 4月　熊本大学医学部附属病院アミロイドーシス診療体制構築事業 特任教授
平成28年 4月　熊本大学医学部附属病院神経難病診療体制構築事業 特任教授
所属学会：日本神経学会, American Academy of Neurology, 日本アミロイドーシス学会, International Society of Amyloidosis, 日本神経治療学会
受賞：The XVIth International Symposium on Amyloidosis President Award (2018), Best Neuroscientist of the Year (平成24年度熊本大学神経内科), 平成24年度熊本医学会奨励賞

5月24日（金）8：00～9：30　第11会場(大阪国際会議場12F 会議室1202)

災害のとき，あなたは神経内科医としてどうする？

座長：溝口　功一　静岡医療センター 脳神経内科
　　山村　　修　福井大学医学部附属病院 神経内科

≪ねらい≫
2011年東日本大震災以降も，2016年熊本地震，2017年九州北部豪雨，2018年大阪北部地震などの大きな災害が発生している．私たち脳神経内科は，こうした災害を通して，何を教訓としてきたのだろうか．日本神経学会災害対策委員会では，2017年「災害対策マニュアル」を出版し，災害に対する「備え」から，発災後の対応について，日本神経学会が実践できる体制構築に努めてきた．発災後，各都道府県に神経難病災害ネットワークを構築し，ネットワーク長とリエゾンをおき，情報収拾・発信，医療調整，保健活動の実践が記されている．本シンポジウムでは災害医療のプロフェッショナルとともに，脳神経内海がどのような役割を果たし，神経疾患患者をサポートできるかについて，みなさんと一緒に考えていきたい．

S-23-1　DMATによる災害医療の現場

○小井土雄一
国立病院機構災害医療センター

DMATによる災害医療は災害を経験するたびに進化している。DMATは1995年阪神・淡路大震災（以下、1.17）において超急性期に現場で活動する医療チームがなかったことにより防ぎ得た災害死（Preventable Disaster Death :PDD）が生じたという教訓のもとにその必要性が問われ,最終的には2004年の新潟中越地震が契機となり、2005年から隊員養成研修が始まった。現在では約1,500チーム、12,000人の隊員が全国に存在する。DMATの歴史も25年ということになるが、そのコンセプトと活動内容も変遷を重ねてきた。災害を経験するたびに新たな課題が生じ、その対応策をとることにより進化してきたと言ってよい。DMATの当初のコンセプトは、1.17の外傷によるPDDを如何に無くすかということに軸足が置かれていたのでDMATの活動内容も急性期の外傷治療に重きが置かれていた。活動期間も基本的には72時間であり、その後は一般的な医療救護班に引き継ぐというコンセプトであった。しかし、2011年東日本大震災（以下、3.11）では、DMATは約380チームが派遣され活動したが、医療ニーズは1.17とは全く異なり、外傷患者はほとんどいなかった一方で、亜急性期以降の慢性疾患の悪化、感染症などへの対応が課題となった。その教訓を受けて、DMATにおいては活動期間の延長、また、外傷だけでなく内科的な疾患にも対応していくことが改めて確認され、医療救護班に引き継ぐまでのあらゆる医療ニーズに対応するという方針となった。また、3.11の医療全体の課題としては、避難所等の公衆衛生的な活動が遅れたこと、災害時要配慮者への対応が遅れたことである。厚労省は対応策として、3.11以降、災害医療コーディネーターの整備を始めた。平成28年熊本地震では、災害医療コーディネーターが中心となり、多機関・多組織連携が行われ、公衆衛生的な活動も早期から行われ、実績も残した。しかし、熊本地震の大きな教訓は、現場レベルで保健と医療が乖離してしまったことである。厚労省は、今後は保健と医療を合体させる方針である（大規模災害時の保健医療活動に係わる体制の整備について：平成29年7月5日厚労省発出）。このように、平成30年で災害医療は大きく進歩したが、平成でやり残したこと、次の元号でやるべきことについて今回のシンポでは言及したい。

【略歴】

昭和59年　3月	埼玉医科大学卒業
昭和59年　6月	日本医科大学救急医学教室入局
昭和63年～平成　2年	クイーズランド肝移植機構留学（オーストラリア）
平成　9年10月	日本医科大学講師
平成19年　4月	川口市立医療センター救命救急センター部長
平成20年　4月	独立行政法人国立病院機構　災害医療センター臨床研究部長
平成21年　4月～29年　3月	災害医療センター　救命救急センター長　併任
平成22年　4月	厚生労働省DMAT事務局　事務局長　併任
平成27年　2月	日本災害医学会　代表理事
平成28年　4月	国際緊急援助隊支援委員長

シンポジウム 23

公募 Jp

5月24日（金）8：00～9：30　　第11会場(大阪国際会議場12F 会議室1202)

S-23-2　災害医療の実際：小児周産期リエゾンの活動

○岬　　美穂
NHO 災害医療センター

東日本大震災時に小児周産期医療と災害医療との連携がうまくいかなかったことが課題として指摘された。そして、小児周産期医療と災害医療をつなぎ、災害時の小児周産期医療に関わる調整役として、災害時小児周産期リエゾン（以下、リエゾン）の設置についての検討が国で進められてきた。平成28年熊本地震時には初めてリエゾンが熊本県庁で活動をおこない、その有用性について検証された。同年より国でのリエゾン養成研修が開始され、平成29年度末までに259名のリエゾンが養成された。リエゾンの活動内容は、「情報収集と発信」「医療支援調整」「母子保健活動」を３本柱としており、災害急性期より活動することになっている。平成29年度末に厚生労働省から発出された「災害時における医療体制の構築に係る指針」の中でもリエゾンについて記載されており、地方自治体としてもリエゾンを中心とした災害時の小児周産期医療体制の検討が進みつつある。また実災害においては、平成30年に発生した大阪府北部地震、西日本豪雨災害、北海道胆振東部地震で各道府県のリエゾンが災害発災後より活動をおこない、小児周産期領域の災害時医療保健活動に大きく貢献した。

このようにリエゾンを中心とした体制が国レベル、また学会レベルでも検討が進められてきている中で、今後の課題として各地域における災害時の小児周産期医療ネットワークの強化、またリエゾン間での連携強化が挙げられている。小児周産期医療分野における災害医療体制に関わるこれまでの取り組み、現状、そして課題について述べたい。

【略歴】

平成15年　大阪医科大学卒業
大阪赤十字病院救急部、小児科、大阪市立総合医療センター救命救急センターでの勤務を経て
平成22年　東京都立小児総合医療センター　救命救急科
平成25年より国立病院機構災害医療センター臨床研究部医師、厚生労働省DMAT事務局

平成25年　フィリピン台風被害時には国際緊急援助隊医療チーム1次隊として派遣
平成28年　熊本地震では本震の日の夜より熊本県庁DMAT調整本部で活動

日本小児科学会災害対策委員会委員
日本小児救急医学会災害医療委員会委員
東京都災害時周産期医療体制検討部会委員
千代田区災害医療連携会議委員

救急科専門医、小児科専門医、小児科指導医

S-23-3　災害医療の実践：避難所で出会う神経疾患の患者像

○山村　　修[1]、榎本　崇一[1]、
佐々木宏仁[2]、神澤　朋子[3]、
井川　正道[1]、濱野　忠則[1]

[1]福井大学医学部附属病院 神経内科、
[2]杉田玄白記念公立小浜病院　内科、
[3]福井県済生会病院　神経内科

【目的】避難所における神経疾患患者の現状を紹介し，災害医療支援において脳神経内科医が関与すべき事案を抽出する．
【方法】過去4災害の避難所で演者が関わった被災者を中心に，支援上の問題点を列挙する．
【結果】〔症例1〕東日本大震災，宮城県亘理町，発災7日目．30歳代男性．てんかん患者．自宅が流され処方薬とお薬手帳を紛失．調剤内容が不明．〔症例2〕関東・東北豪雨，茨城県つくば市，発災3日目．40歳代女性，日本語会話が困難な外国人．脳卒中後遺症にて右不全片麻痺あり，部分介助．市が福祉避難所の設置を見送ったため一般避難所に長期滞在となり，ADL低下が懸念された．〔症例3〕関東・東北豪雨，茨城県常総市，発災10日目．40歳代男性．脊髄小脳変性症（以下，SCD）．救護班に病名を告げなかったため存在が把握されず，タルチレリンの残薬はわずか2日分であった．〔症例4〕熊本地震，熊本県阿蘇市，本震後11日目．70歳代男性．脳出血後遺症にて左片麻痺あり，部分介助．発災後11日間，巡回医師の診察も投薬も受けていない．〔症例5〕西日本豪雨，岡山県倉敷市，発災9日目．70歳代男性．SCDで部分介助．市が福祉避難所の設置を見送ったため自主避難所から一般避難所へ移動となり，ADL低下が懸念された．〔症例6〕西日本豪雨，岡山県倉敷市，発災9日目．60歳代男性．重症筋無力症（以下，MG）で自立．MGの増悪はないが腎障害を併発しており，避難食による栄養障害の進行が懸念された．〔症例7〕西日本豪雨，広島県広島市，発災17日目．40歳代女性．構音障害と記憶障害にて近医脳神経内科を通院中．病名は不明．抗てんかん薬内服中．避難所内に申し送り情報なし．
【結論】災害時要援護者には神経疾患が多く含まれており，脳神経内科医によるリエゾン活動は以下の問題点を解決するために重要である．①積極的に病名を公表せず，救護所に受診しない患者がいる（災害対策本部に把握されにくい）．②ADL低下を前提とした支援が少ない（福祉避難所や福祉的スペースの開設など）．③専門性の高い薬剤は入手困難な場合がある．これらの問題への対処には脳神経内科医による災害対策本部（保健医療調整本部など）への働きかけが肝要であり，巡回診療を通じて直接的に避難所の状況を把握することが望ましい．なお，災害関連疾患としての神経疾患の実態は不明な点が多く，保健所等と連携した避難所や在宅被災者の実態調査が必要である．

【略歴】

平成06年　兵庫医科大学医学部 卒業
福井県立病院診療部 臨床研修医
平成12年　国立循環器病センター 内科脳血管部門 任意研修生
平成16年　福井県済生会病院 脳神経センター 神経内科医長
平成18年　福井大学・第2内科 助手（助教）
平成22年　福井大学医学部 地域医療推進講座 講師（現職）
平成28年　福井大学医学部附属病院 地域医療連携部 副部長（兼任）
〔学位・資格〕
平成13年　医学博士
平成15年　日本神経学会専門医，日本内科学会認定医
平成17年　日本脳卒中学会専門医
平成20年　日本脳神経超音波学会認定検査士
平成29年　社会医学系専門医
〔社会活動〕
福井県災害医療コーディネーター、地域医療構想アドバイザー（福井県）、福井県医療審議会 脳卒中医療体制検討部会 委員、社団法人日本脳卒中協会・福井県支部 副支部長、福井脳卒中連携協議会 事務局担当

シンポジウム 23

公募 Jp

5月24日（金）8：00～9：30　　第11会場(大阪国際会議場12F 会議室1202)

S-23-4 「要援護者避難支援計画」の仕組み：難病患者の「個別避難支援計画」について

○和田　千鶴
国立病院機構あきた病院 脳神経内科

災害発生後の被災リスクを軽減する（減災）ためには、平常時からの自助・共助の備えが重要である。自助は「自らの安全は、自らが守る」であり、共助は「近隣や地域で助け合いお互いを災害から守る」である。在宅の医療現場ではこれまでの多くの災害の経験をもとに、個々の患者に対し自助を中心とした災害対策が進みつつあるが、特に、停電が命に直結する在宅人工呼吸器装着難病患者に対しては、早急に災害対策に取り掛かる必要がある。停電対策のみならず、搬送する医療機関やその際の複数のルート、複数の支援者など事前に確認しておく必要があるが、特に大災害の場合は、その自助のみでも不十分であり共助や公助との連携がその後のさらなる減災につながることを患者に理解を促すことも重要である。

現在、内閣府（防災担当）・総務省（消防庁）・厚生労働省（社会・援護局）合同での「災害時要援護者の避難支援ガイドライン（平成18年3月）」にそって策定されている避難支援計画では、各自治体が全体計画を作成し、災害時に避難支援が必要な住民の名簿（災害時避難行動要支援者名簿）を作成する。その後、その名簿にそって、その地域のコーディネーターと呼ばれる避難支援等関係者（民生委員など）が「個別避難支援計画」を作成する。このような自治体主導の共助としての「要援護者避難支援計画」が全国で策定されつつある。発災時以降も医療の継続が必要となる難病患者もこの対象者として当然含まれる。しかし、一方で、難病に対する知識のない地域住民が、難病患者の個別避難支援計画を立案するのには限度があり、実効性のある個別避難支援計画の策定が進んでいない状況が続いている。難病患者の特性にあった個別避難支援計画を立案するためには、日頃からその患者に関わっている医療関係者の協力が必須である。近年、特に在宅人工呼吸器装着難病患者の災害対策は、医療関係者や保健師を中心に自助の中である程度は準備されつつある。まずは、その計画を自治体主導の「要援護者避難支援計画」に結びつけ、関係者間で定期的に協議する場を設け、避難訓練まで計画・実行できる体制を早急に整える必要がある。そのためにも、今回のシンポジウムでは、まずはこの自治体主導の仕組みを皆様に知って頂き、それぞれの現場でうまく活用し、今後の難病患者の災害対策の一助としていただければ幸いである。

【略歴】

1989年3月　東京女子医科大学医学部卒業
1989年6月　東京女子医科大学附属病院神経内科
1993年6月　公立昭和病院神経内科
1994年3月　東京女子医科大学大学院修了
1994年9月　秋田大学医学部附属病院第一内科
2007年6月　秋田大学医学部医学教育センター　助教
2011年4月　国立病院機構あきた病院　神経内科部長

S-23-5 日本神経学会の災害対策：神経難病リエゾンの活動

○溝口　功一
静岡医療センター 脳神経内科

みなさんは日本神経学会ホームページにある「災害支援ネットワーク」のページをご覧になったことはありますか？

2011年3月東日本大震災が発生し、福島県、宮城県、岩手県、青森県を中心に大きな被害を被りました。この時を契機に、日本神経学会は、災害対策委員会を立ち上げました。
これまで、災害対策委員会では、学会内に災害対策本部を設置する発動要件の決定、地域を結ぶネットワークの整備、災害支援ネットワークのページと会員専用災害支援ネットワーク掲示板の開設、災害時神経難病患者受け入れ施設のデータベース作成、大規模災害訓練の実施などを行ってきました。そして、2017年には、災害時に神経内科医として、被災された神経難病患者の支援を行う目的で、「日本神経学会　災害対策マニュアル（2017年）」を策定しました。
災害対策マニュアルでは、都道府県の難病診療連携拠点病院の神経内科長が「神経難病ネットワーク長」となり、複数の「神経難病リエゾン」を設置するよう示されています。
神経難病リエゾンは、平常時には、災害対策の啓発活動、災害時調整会議の開催などを行います。また、災害時には、患者、および医療機関の被災情報を収拾し、発信すること、都道府県災害対策本部や日本神経学会災害対策本部等と連携し、神経難病患者の患者移送を支援すること、さらに、避難所等への「難病医療チーム」の派遣などを主な役割としています。
こうした業務を遂行するためには、まだまだ多くの課題があります。こうした課題を克服し、災害時に神経難病患者を支援できるよう体制作りを進めていきたいと考えています。

日本神経学会会員のみなさまのご協力をよろしくお願いいたします。

【略歴】

昭和55年 3月　浜松医科大学卒業
昭和55年 4月　浜松医科大学　第一内科
昭和56年12月　藤枝市立志太総合病院　内科
昭和57年 6月　東京女子医科大学　神経放射線科
昭和57年12月　浜松医科大学　第一内科
昭和63年 4月　国立静岡病院　神経内科
平成13年10月　国立療養所　静岡神経医療センター　神経内科
平成16年 4月　国立病院機構　静岡てんかん・神経医療センター　神経内科
平成25年 4月　国立病院機構　静岡富士病院　神経内科
平成29年10月　国立病院機構　静岡医療センター　脳神経内科

Potential disease modifying therapies for Parkinson disease

Chairs：Atsushi Takeda
National Hospital Organization, Sendai-Nishitaga Hospital, Japan
Kenya Nishioka
Juntendo University School of Medicine, Japan

≪Objective≫
The concept of “disease modification” encompasses intervention types ranging from those designed to slow the underlying degeneration to treatments aiming at compensating lost neuronal functions. It is the ultimate goal of Parkinson disease treatment, although all attempts to develop effective disease-modifying therapy have failed to date. Many reasons have been proposed for these failures including our poor understanding of disease pathogenesis and the lack of sensitive surrogate markers of PD. Moreover, several observations suggest that the PD is not a single disease, but syndrome based on a variety of pathophysiological mechanisms. However, recently several promising new approaches have been reported and attracted attentions. The aim of this symposium is to elucidate true possibilities and real limitations of such novel trials.

S-24-1 Therapies for PD via modifying actions of extracellular alpha-synuclein

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

Synucleinopathies are neurological disorders, characterized by neuronal and glial deposition of a-synuclein aggregates. These disorders include Parkinson's disease (PD), dementia with Lewy bodies, and multiple system atrophy. Cell-to-cell transmission of these aggregates are thought to be the underlying mechanism of aggregate spreading in patients' brain and perhaps of clinical progression. Interfering with the aggregate transmission can thus be a potential strategy for halting the disease progression. However, the mechanism by which a-synuclein aggregates spread remains undefined. Here, I present the evidence that a-synuclein aggregates are perpetually transmitted through a continuous cycle involving uptake of external aggregates, co-aggregation with endogenous a-synuclein, and exocytosis of the co-aggregates. One of the important issues regarding the aggregate propagation is the identification of receptors that mediate the propagation process. Recently, my lab identified toll-like receptor 2 (TLR2), an innate immune receptor, as the receptor for neuron-released a-synuclein oligomers in microglia. I will show evidence that TLR2 plays an important role in cell-to-cell transmission of a-synuclein aggregates, regulating both secretion and uptake of the aggregates. Furthermore, administration of a neutralizing antibody for TLR2 interferes with the intercellular transmission of a-synuclein and thus, alleviates synucleinopathy lesions and neuroinflammation. I propose the anti-TLR2 treatment as a therapeutic strategy for Parkinson's disease and related synucleinopathies.

【Curriculum Vitae】

POSITIONS:
2015- Professor, Department of Biomedical Sciences, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea
2011-2015 Professor, Department of Biomedical Science and Technology, Konkuk University, Seoul, Korea
2006-2011 Associate Professor, Department of Biomedical Science and Technology, Konkuk University, Seoul, Korea
2000-2006 Assistant Professor, The Parkinson's Institute, Sunnyvale, CA
1998-2000 Instructor in Neurology, Center for Neurologic Diseases, Harvard Medical School and Brigham and Women's Hospital, Boston, MA
1996-1998 Postdoctoral Fellow, Center for Neurologic Diseases, Harvard Medical School and Brigham and Women's Hospital, Boston, MA
1995-1996 Postdoctoral Fellow, Laboratory of Molecular Cardiology, NHLBI, NIH, Bethesda, MD
EDUCATION:
1992-1995 PhD Department of Life Science, Pohang University of Science and Technology, Pohang, Korea
1990-1992 M.S. Department of Life Science, Pohang University of Science and Technology, Pohang, Korea
1985-1989 B.S. Department of Biology Education, Seoul National University, Seoul, Korea
AWARDS AND HONORS:
1995-1997 NIH Postdoctoral Fellowship from Fogarty International Center
2000 International Parkinson's Research Award (Parkinson's disease foundation)
2010, 2014 Excellence in Basic Research (Ministry of Education, Science, and Technology)
2012, 2014 Excellent paper award in science and technology (The Korean Federation of Science and Technology Societies)
2013 Research Grand Prize, Konkuk University
2016 Research Excellence Award, Seoul National University College of Medicine
EDITORIAL
2010- Experimental Neurobiology (Associate Editor)
2011- Journal of Parkinson's disease
2016- Brain Research (Senior Editor)
2017- Experimental Molecular Medicine (Associate Editor)

S-24-2 Challenges in trials of disease modifying therapies in Parkinson disease

○ Camille Carroll[1,2]

[1] University of Plymouth Faculty of Medicine and Dentistry, UK, [2] University Hospitals Plymouth NHS Trust, UK

Despite many pharmacological agents showing promise pre-clinically, none has been shown to slow Parkinson's disease (PD) progression. This failure in translation may in part be due to the unique challenges posed by the design and delivery of neuroprotective trials in PD. The current 'gold standard' measure of progression (off state UPDRS III) requires long duration studies (2 years, with attendant risk of drop-out) and poses difficulties for study teams and patients. The process of setting up studies is costly and time-consuming. With the unprecedented increase in the number of therapeutics (both novel and repurposed) being developed, there is a need for more efficient trial methodologies with more intelligent design.

Adaptive trial delivery platforms (such as multi-arm, multi-stage (MAMS)) have been developed in other neurodegenerative diseases (Alzheimer's disease and multiple sclerosis) to improve trial delivery efficiency. Such an approach requires an agreed core protocol. A systematic evaluation of phase 2 and 3 trials in PD has revealed the lack of consensus amongst the clinical research community with regard to core design features, highlighting the difficulties of this approach for such a heterogeneous disease. Beyond the trial delivery platform, further considerations in trial design are: enrichment of the study population with those more likely to demonstrate a response; identification of parameter most likely to be sensitive to disease progression, with evaluation of its means of measurement; and identification of potential responders. Current and future trial innovations will address these issues and centre on patient selection, including stratification by phenotype or genotype, developing and evaluating novel outcome measures (particularly patient-reported outcomes and those involving novel technologies), and inclusion of biomarkers.

These exciting innovations in trial design and delivery offer the best hope for a successful neuroprotective trial in PD.

【Curriculum Vitae】

Dr Carroll is associate professor and consultant neurologist at University of Plymouth Faculty of Medicine and Dentistry. She leads Parkinson's clinical research and the Parkinson's service in Plymouth. Dr Carroll undertook her preclinical medical training at the University of Manchester, where she also completed an intercalated PhD (1994) investigating NMDA receptor antagonists in models of Parkinson's disease (PD). She completed her clinical training at the University of Oxford in 1997 and undertook specialist neurology training in the South West and West Midlands. In 2007 Dr Carroll was awarded a Medical Research Council fellowship which allowed her to develop research interests investigating neuroprotective mechanisms in cell culture models of Parkinson's disease. Her current focus is on clinical trials of neuroprotective interventions in Parkinson's disease, currently being the chief investigator of a multi-centre clinical trial of simvastatin as a potential neuroprotective therapy in PD (PD-STAT). She also has an interest in the use of technology (wearable sensors and apps) for early disease detection, personalising therapy and monitoring disease progression. She has overseen the development of a PD DNA bank (2700 samples) and a regional PD clinical research register. She was appointed Clinical Research Network National Specialty Lead for Neurodegenerative Disease in 2017.

S-24-3 In silico drug screening by using GWAS-data for Parkinson's disease

○ Tatsushi Toda

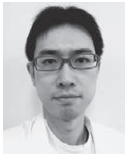
Department of Neurology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Japan

The common form of Parkinson's disease (PD) is a multifactorial disorder, and previous genome-wide association studies (GWASs) have identified several genetic loci as genetic risks for sporadic PD, although their clinical significance remains uncertain. The discovery of new drugs is an expensive and time-consuming process. Under such circumstances, drug repurposing, which is the identification of new indications for existing drugs, is thought to be a promising strategy for intractable diseases such as PD. Recently, a new method of drug discovery utilizing risk genes from GWAS and computational databases was developed for rheumatoid arthritis. Here, we report the identification of candidate drugs for PD by this method using GWAS-data and *in silico* databases. We identified 57 Food and Drug Administration (FDA)-approved drug families as candidate neuroprotective drugs for PD. Among them, dabrafenib, which is known as a B-Raf kinase inhibitor and is approved for the treatment of malignant melanoma, showed remarkable cytoprotective effects in neurotoxin-treated SH-SY5Y cells and mice. Dabrafenib inhibited apoptosis, enhanced the phosphorylation of extracellular signal-regulated kinase (ERK), and inhibited the phosphorylation of c-Jun NH_2-terminal kinase. Dabrafenib targets B-Raf, and we confirmed a protein-protein interaction between B-Raf and Rit2, which is coded by *RIT2*, a PD risk gene in Asians and Caucasians. In *RIT2*-knockout cells, the phosphorylation of ERK was reduced, and dabrafenib treatment improved the ERK phosphorylation. These data indicate the potential of dabrafenib as a disease-modifying drug for PD. By using animal model, we confirmed the effectiveness of this *in silico* screening method. Furthermore, our results suggest that this *in silico* drug screening system is useful in other neurodegenerative diseases, such as Alzheimer's disease and amyotrophic lateral sclerosis.

【Curriculum Vitae】

2018-	President, Japanese Society of Neurology
2017-	Professor, Department of Neurology, Graduate School of Medicine, University of Tokyo.
2009-17	Professor, Division of Neurology / Molecular Brain Science, Kobe University Graduate School of Medicine
2000-09	Professor, Division of Clinical Genetics, Department of Medical Genetics, Osaka University Graduate School of Medicine
1996-2000	Associate Professor, Human Genome Center, Institute of Medical Science, University of Tokyo
1994-96	Assistant Professor, Department of Human Genetics, Graduate School of Medicine, University of Tokyo
1985-94	Medical Doctor, Department of Neurology, University of Tokyo
1985	graduated from University of Tokyo, Faculty of Medicine
	Member of the Science Council of Japan
1999	Award of Japanese Society of Human Genetics
2002	Award of Societas Neurologica Japonica
2008	Asahi Award
2009	Award from Japanese Minister of Education, Culture, Sports, Science and Technology
2012	Tokizane Memorial Award
2017	Japan Academy Prize

S-24-4 Cholinesterase inhibitor may improve PD prognosis



○ Toru Baba

Department of Neurology, Sendai-Nishitaga National Hospital, Japan

Parkinson's disease-associated dementia (PDD) greatly contribute to the poor prognosis of Parkinson's disease. Although cholinesterase inhibitors including donepezil are effective for the treatment of PDD, the average life-expectancy of patients who developed PDD remains considerably short. An early therapeutic intervention that can prevent the onset of PDD may enable to improve the long-term prognosis of Parkinson's disease substantially. Previously, we reported that olfactory dysfunction could be a predictive indicator of the development of PDD.

To investigate whether early administration of donepezil to PD patients with severe olfactory dysfunction can reduce risk for the subsequent development of dementia, we recently conducted a multi-center, randomized, double-blind, parallel group, placebo-controlled clinical trial.

PD patients with severe hyposmia who had not yet developed PDD were recruited from 21 hospitals in Japan. A total of 204 patients underwent randomization: 104 patients were allocated to the donepezil group and 100 patients to the placebo group. Patients were followed up every 6 months until the onset of PDD or for a maximum of 4 years (208 weeks). Primary endpoint was the onset of PDD.

In this symposium, we will present the key results of our trial and discuss future preventive strategies for dementia in PD.

【Curriculum Vitae】

Education:

2012	Ph.D., Department of Neurology, Tohoku University Graduate School of Medicine
2003	M.D., Gunma University School of Medicine

Work Experience:

2018	Chief Neurologist, Sendai-Nishitaga National Hospital
2016	Lecturer, Department of Behavioral Neurology & Cognitive Neuroscience, Tohoku University Graduate School of Medicine
2012-2016	Assistant Professor, Department of Behavioral Neurology & Cognitive Neuroscience, Tohoku University Graduate School of Medicine

New drug development and the change of treatment strategy in MG

Chairs：Tomihiro Imai
Sapporo Medical University School of Health Sciences, Japan
Hiroyuki Murai
International University of Health and Welfare, Japan

≪Objective≫
We are now experiencing the drastic changes in treatment strategy against MG. The Japanese clinical guidelines recommended lower dose of chronic steroids and early fast-acting treatment strategy. Recently, clinical trial of eculizumab was performed and the drug has been approved. Even after the proposal for these new strategies, nearly half of the MG patients do not achieve minimal manifestations status with prednisolone ≤5mg/day (a treatment target in Japan). Substantial number of patients are still administered insufficiently reduced oral steroids which hamper patients' quality of life. Therefore, treatment status of MG is still far from our satisfaction. Fortunately, several new drugs are under development presently. In this symposium, we will discuss over the new drug development and adaptation status in real world clinical setting in United States, Europe and Asia.

S-25-1 Overview: Why is the development of new treatment necessary in MG area?

○ Tomihiro Imai
Sapporo Medical University School of Health Sciences, Japan

Myasthenia gravis (MG) is an autoimmune neuromuscular disorder characterized by fatigable muscle weakness. Disease-modifying therapies for MG include immunosuppression with oral prednisolone (PSL), azathioprine, cyclosporine, or tacrolimus. More aggressive exacerbation of generalized MG often requires additional immunomodulatory treatments with intravenous immunoglobulin (IVIg), plasma exchange (PE)/plasmapheresis (PP) and steroid pulse therapy. In the Japanese clinical guidelines, the first goal in MG treatment is minimal manifestations (MM) with PSL 5 mg/day or below (MM-or-better-5mg). Immunotherapy should be initiated from early stages in order to shorten the period of time during which MG symptoms interfere with daily activities. One suggested strategy to increase success rate is reduction of oral steroid dose and early initiation of calcineurin blockers, followed by fast-acting treatments such as IVIg, PE/PP and steroid pulse therapy to resolve remaining symptoms quickly. Despite the availability of an increasing variety of disease-modifying therapies for use in the new strategy, the proportion of patients with generalized MG who achieved MM-or-better-5mg remained approximately 50-60% in our latest survey. Therefore, we need further development of new treatment to increase the success rate of generalized MG patients to achieve MM-or-better-5mg as a practical treatment goal. Patients with refractory MG are usually referred to physicians or centers with expertise in MG management in each country. In this symposium, MG experts from all parts of the world discuss new drugs and/or strategies to reach the treatment target in individual countries. In addition to the conventional immunosuppressive agents, the following therapies for refractory MG may also be discussed: chronic IVIg/PP, cyclophosphamide, rituximab and other molecular targeted agents.

【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

S-25-2 New Drug Development for Myasthenia Gravis

○ Henry J. Kaminski

George Washington University, USA

Myasthenia gravis (MG) is an autoimmune neuromuscular disorder with no cure and conventional treatments limited by significant adverse effects and variable benefit. Despite the pathophysiological diversity appreciated by variations of clinical subtypes based on age, gender, thymic pathology, autoantibody profile, and other poorly defined factors, therapeutic development has blossomed in the last decade. Treatments recently approved for use and under development range from those designed for elimination of circulating autoantibodies or inhibition of effector mechanisms to a broad spectrum of approaches from cytokine blockade to B cell elimination. The benefits of a long-standing therapy, thymectomy, were only recently confirmed and the factors contributing to treatment response are being defined. A summary of therapeutics for MG will be provided and questions raised on how the MG scientific community should guide therapy development given limited resources for this rare disease.

【Curriculum Vitae】

Henry J. Kaminski, MD serves as the Meta A. Neumann Professor and Chair of the Department of Neurology at the George Washington University School of Medicine and Health Sciences. Dr. Kaminski's research focuses on therapeutic development for myasthenia gravis, in particular complement mechanisms in mediating the neuromuscular junction injury. His investigations led to the targeting approach to enhance complement inhibition to the neuromuscular junction as a treatment for patients with myasthenia gravis and is moving the invention forward as CEO of ARC Biotechnology. He is a member of the Myasthenia Gravis Foundation of America Task Forces, which established standards for performance of clinical trials in myasthenia gravis that have now been internationally accepted. Dr. Kaminski and his close colleague led an international consortium to develop standards for preclinical research for myasthenia gravis. He is a regular member of the NSD-K study section which evaluates clinical trial applications for the NIH. Dr. Kaminski has served as a consultant in early stage drug development in myasthenia gravis for Alnylam, Akari Therapeutics, UCB, RA Pharmaceuticals, GT Biopharma, Kiniksa, and BioCatalyst.

S-25-3 Challenges and developments in MG care in Europe

○ Maria I Leite[1,2]

[1] University of Oxford, UK, [2] Oxford University Hospitals NHS Foundation Trust, UK

Myasthenia gravis (MG) is a very well recognised autoimmune disease of the neuromuscular junction. MG may be classified according to the autoantibody associated with the illness, among which those against acetylcholine receptor and against muscle specific kinase are the most commonly found in any MG population. The disease can also be classified according to the muscles affected, the age at its clinical presentation and thymic histology. There may be distinct factors (e.g. genetic, demographic, geographic) and immunopathologic mechanisms underlying, and leading to, the autoimmunity (from the production of autoantibodies to clinical disease presentations and response to treatments). One of the main challenges in management of MG patients is the co-morbidities, some of them related to autoimmunity (e.g. associated autoimmune disorders and malignancies), others related to complications of MG treatments (e.g. long-term steroid therapy) and the increased incidence of MG in older adults, regardless the age at MG onset.

Despite of our knowledge of the immunopathogenesis of the different subtypes of MG, the identification of different subgroups of patients affected and their co-morbidities, the standard treatment regimens for MG have remained the same for decades. In Europe, we are now witnessing advances in the utilization of the ever-growing repertoire of therapeutic agents that have been used in other autoimmune conditions, and which are now being used cautiously, particularly in refractory MG. Clinical trials with new agents have shown limited efficacy in some advanced and severe forms of MG. Further developments in MG care are required, including the use of newly developed agents to act in the immune pathways relevant to the initiation and maintenance of autoimmunity.

In this presentation, I will examine challenges and developments in the care of MG patients, at distinct stages of the disease, aiming to provide relevant clinical benefit and to optimise quality of life.

【Curriculum Vitae】

Maria Isabel Leite, MD, DPhil, is Consultant Neurologist and Senior Clinical Research Fellow at the Oxford University Hospitals NHS Foundation Trust and University of Oxford, UK.
Dr Leite has worked on the field of neuroimmunology since 1992, while Consultant Neurologist in Porto, Portugal. She moved to Oxford, UK, in 2002, to work with Prof Vincent, Prof Willcox and Prof Newson-Davies, where she completed her DPhil in myasthenia gravis, by the University of Oxford. After that, her clinical and research activities broaden and she developed further her interests and expertise across all the antibody mediated diseases of the nervous system, with particular emphasis on those that affect older adults; they include myasthenia gravis, LEMS, neuromyelitis optica spectrum disorders, autoimmune encephalitis and others even rarer conditions. She focuses on the understanding immunopathogenic mechanisms, identification and meaning of clinical patterns, the role of co-morbidities, finding new treatments and improving outcomes.
Dr Leite's academic activities, which cover undergraduate and post-graduate teaching, complement her clinical and research work and contribute to the dissemination of knowledge within the field of autoimmune neurology.

シンポジウム 25

En

5月24日（金）13：45 ～ 15：45　　第4会場(大阪国際会議場10F 会議室1001-1002)

S-25-4 The innovative treatment strategy for patients with myasthenia gravis in Taiwan

○ Hou-Chang Chiu[1,2,3], Yeh Jiann-horng[2,3], Wang Yuan-ching[2], Su Ling-chih[2]

[1] Fu-Jen Catholic University Hospital, Taiwan, [2] Shin Kong WHS Memorial Hospital, Taiwan, [3] College of Medicine, Fu-Jen Catholic University, Taiwan

In Taiwan, the prevalence of myasthenia gravis (MG) is around 200 per million people. In our MG center, we had enrolled more than 3000 cases with the annual outpatient visits of 4500. The treatment strategies aim at improving the clinical symptoms, ameliorating immune reaction and achieving good quality of life (QoL). In our MG Clinic, we adopt an integrated approach, patient will visit specialist for the medication adjustment, then visit case manager for QMG score assessment and disease counseling.

For medical treatment, we start pyridostigmine first and add on corticosteroid, if response do not meet objectives. Azathioprine will add on mostly if corticosteroid is not satisfactory. Around 80% of patients achieved satisfactory results. The unsatisfactory patients will be tried other drugs such as mycophenolate or tacrolimus.

Stabilization of the patients' emotion is the core policy for MG care, we had conducted two studies to explore the relationship of QoL among social support and resilience in MG patients using self-administered questionnaire. The first study included 116 questionnaires involving the QoL collected in 2014. The results revealed that join patient support group (PSG) could enhance the QoL of patients. The second study done in 2017 collected 150 valid questionnaires including: MGFA classification, post-intervention Status, Quantitative MGscore, MGQOL questionnaire, the stress scale, the social support scale, and the Connor-Davidson Resilience Scale. The results showed social support (family, friends, medical staff, and caring cadres of PSG) could be explained on the resilience by 46.0%, 47.3%, 48.5% and 45.7%, respectively.

The illness stability can be affected by emotional stress with resultant transient exacerbation. In our experience, encouraging patient to join PSG will improve emotional stability and help patients convert the sick role to become an active person of delivering care for other patients increase resilience and QoL of MG patients.

【Curriculum Vitae】

Hou-Chang Chiu is at present the Director of Neuromedical Center of Fu-Jen Catholic University (FJU) Hospital , Chair professor of FJU. He graduated from National Taiwan University (NTU) medical college and became an attending neurologist and associate professor in NTU Hospital. He was a research associate in Royal Free Hospital London UK (1984-85) working with Prof. Newsom-Davis and Prof. Angela Vincent in study of myasthenia gravis (MG). His major research interests are directed at the treatment of MG including classification of clinical state, diagnosis,new drugs and patient support group (PSG) for MG to improve the quality of life in patients with MG. In 1992-2018 He worked in Shin Kong WHS Memorial Hospital as vice superintendent for teaching and research, where he set up the special clinics for MG patient and MG center for PSG and registered more than 3000 MG patients in Taiwan. He was also served as the vice president and professor of FJU medical college from 2008-16 and taught medical ethics in medical college and received a research grand from Department of Science ROC Taiwan for 6 years (2012-18) to set up a new tool for assessment of ethics education in medical school.

S-25-5 A possible new treatment for MG: Fc fusion protein, AChR-Fc

○ Akiyuki Uzawa

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

Myasthenia gravis (MG) is an autoimmune-mediated inflammatory disease affecting the neuromuscular junction. Autoantibodies against the nicotinic acetylcholine receptor (AChR) and complement are likely to be of major importance in the pathogenesis of seropositive MG. Although steroids, immunosuppressive agents, thymectomy, plasmapheresis, high-dose intravenous immunoglobulin, and cholinesterase inhibitors are used as conventional treatments for MG, development of novel drugs is desired because existing treatments cannot always obtain long-term remission in patients with MG. Therefore, aiming to develop a novel therapeutic agent for patients with MG, we made a fusion protein named AChR-Fc comprising the extracellular domain of the human AChR α1 subunit and human IgG1. AChR-Fc bound to anti-AChR antibodies and exhibited cytotoxicity against antibody-producing B cells. Additionally, dose-dependent improvement in clinical severity was observed in passive and active rat experimental autoimmune MG models. Specifically, AChR-Fc exhibited dual functions based on novel concepts: neutralizing anti-AChR antibodies through a decoy effect and enhancing cytotoxicity against autoantibody-producing B cells by antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity. Notably, this novel treatment is specific to MG without suppressing overall immune function. Consequently, greater efficacy and fewer side effects than those associated with conventional immunosuppressive treatments are expected. AChR-Fc shows promise as a novel therapeutic biomolecule for patients with MG and could potentially overcome this disorder with minimal adverse effects.

【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
2005-2006 Department of Neurology, Chiba Municipal Aoba Hospital
2006-2007 Department of Neurology, Chiba Rosai Hospital
2007-2008 Department of Neurology, Matsudo Municipal Hospital
2008-2012 Department of Neurology, Chiba University Hospital
2012- Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Chiba University

SPECIALITY
Neuroimmunology (myasthenia gravis; multiple sclerosis; neuromyelitis optica)

AWARDS
2018 Best Oral Presentation Award, Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology
2012 Asian Oceanian Congress of Neurology, Young Investigator Encouragement

免疫性神経疾患患者の妊娠・出産・授乳ー診療の最前線

座長：河内　泉　新潟大学脳研究所神経内科学分野
藤原　一男　福島県立医科大学

≪ねらい≫
近年，生物製剤をはじめとした様々な疾患修飾薬が開発され，実地臨床に応用されている．しかし若い女性に好発する多発性硬化症をはじめとした免疫性神経疾患における妊娠･出産･授乳を取り巻く問題は周知されていないことが多い．そこで本シンポジウムでは，免疫性神経疾患と妊娠，薬剤と妊娠を焦点に論じていただく．さらに近年，進歩し続けている体外受精医療は，悪性腫瘍だけでなく，疾患修飾薬による治療が必要な難病の女性に対しても妊娠・出産の機会を与える重要な医療になりつつあることから，その倫理的側面や適応についても論じていただく．

S-26-1　多発性硬化症と視神経脊髄炎患者の妊娠・出産

○清水　優子
東京女子医科大学病院 脳神経内科

多発性硬化症（multiple sclerosis: MS）と視神経脊髄炎（neuromyelitis optica:　NMO）・視神経脊髄炎スペクトラム障害（neuromyelitis optica spectrum disorder: NMOSD）はいずれも女性に多い疾患で、妊娠可能な年代に発症し、日常臨床ではつねに患者の妊娠・出産を念頭におき、診療をおこなわなくてはならない。

MSでは、母体内のTh2シフトによる免疫寛容が、妊娠期の病勢安定化に作用するため、妊娠後期に再発率は顕著に低下するが、出産後３カ月はホルモンの急激な変化、育児ストレス、環境の変化により再発率が有意に上昇することが特徴である。本邦では、５種6製剤の疾患修飾薬（disease modifying drugs: DMD）が保険適用となり、すでに多くの妊娠可能な患者にDMDが投与されている。挙示希望の患者には妊娠に備え、最適なDMDの継続・変更、出産後の再開、授乳、そして不妊治療も含めマネージメントの課題は多い。

NMO・NMOSDの妊娠・出産による再発の影響については，出産後3か月の再発リスクは高く，その年間平均再発率はMSよりも高い．そして、流産，子癇前症のリスクが高くなる可能性がある．

MS, NMO・NMOSDの挙児希望の患者には、まず疾患活動性を安定させ出産後の再発リスクを軽減することが重要で、そのためには妊娠前から、治療を開始し、寛解期を維持し、妊娠の準備に備える。

また、免疫抑制薬を投与している妊娠可能なMS, NMO・NMOSD患者の場合、胎児へのリスクを考慮しなくてはならない。免疫抑制薬は、これまで、多くの薬剤で「妊婦への投与は禁忌」と記載されており、妊娠をあきらめていた患者も多かった。しかし2018年6月厚生労働省は、「タクロリムス」「アザチオプリン」「シクロスポリン」の3剤を、妊婦への使用を認め、添付文書には「妊婦への使用を禁忌」ではなく、「妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の 有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。」と記載されるようになった。

本講演ではMS, NMO・NMOSDの妊娠・出産に備えDMDの継続・変更、出産後の再開、授乳、不妊治療へのマネージメント、免疫抑制薬の母体・胎児への影響など自験例をふまえ、わかりやすく解説したいと思います。

【略歴】

1987年3月　東京女子医科大学医学部卒業
1987年5月　同　神経内科学教室入局(研修医)
1989年4月　同　医療練士
1991年6月　東京女子医科大学　神経内科　助手
1992年2月～1993年12月
Department of Rheumatology and Allergy-Clinical Immunology,
Cornell University Medical College、Research fellow
1994年3月　医学博士学位取得
2004年5月　東京女子医科大学　神経内科　准講師
2005年5月～2007年4月
東京都板橋区板橋中央総合病院　神経内科部長
2007年8月　東京女子医科大学　神経内科　講師
2012年5月　同　准教授
2013年4月～　上智大学大学院外国語学科研究科言語学専攻非常勤講師　兼務
2018年8月　東京女子医科大学　脳神経内科　特命担当教授
現在にいたる

シンポジウム 26

Jp

5月24日（金）13：45 ～ 15：45　　第5会場(大阪国際会議場10F 会議室1005-1007)

S-26-2 重症筋無力症患者の妊娠・出産

○鈴木　重明
慶應義塾大学医学部神経内科

重症筋無力症（myasthenia gravis, MG）患者が妊娠あるいは出産した場合には3分の1はMGの症状に変化なく，3分の1が軽快し，残りの3分の1が増悪すると言われている．妊娠あるいは出産後のどの時期にMGが増悪するかは報告により異なる．近年，MGの治療の選択肢が多くなり，より適切な管理がおこなわれるようになってきた．そのため，MG患者であっても妊娠・出産が安全に行われることが望まれる．妊娠・出産に際して，MGの経過が安定している場合には，従来行われていた治療がそのまま継続される．ピリドスチグミンとプレドニゾロンについては，ヒト胎児への有害性の証拠はなく妊娠の場合でも使用可能である．またカルシニューリン阻害薬である，タクロリムスとシクロスポリンはこれまで妊婦に対して禁忌であったが，治療上の有益性がある場合には使用可能となった．免疫グロブリン静注療法についても安全性は確立されていないものの，妊娠中に使用可能である．

MGが妊娠経過に及ぼす影響として，早期破水が起こる危険性が高いものの，重大な影響をもたらさないと考えられている．一方，分娩時には，随意筋である腹壁筋の易疲労性をきたして第2期が遷延化するおそれがある．このため，非MG妊婦に比較して吸引あるいは鉗子分娩や帝王切開が行われる確率が高い．分娩時，MGの急性増悪を予防する目的で何らかの治療を追加する必要があるか否かは一定の見解はない．クリーゼに備えて挿管や人工呼吸器の準備は必要であり，神経内科医が併診の上MGの状態を観察することが望まれる．また帝王切開はMGの存在とは関係なく，産科的適応に基づいて判断される．無痛分娩や帝王切開の際に行う硬膜外麻酔は安全に実施すること可能である．アジア人MGに関して台湾における163名のMG患者の妊娠・出産を，815名の非MG妊婦と比較した報告がある．出産時低体重児，早期産，帝王切開施行率，small for dates infantのいずれも両群間で有意差はなかった．

MGの母親から出生した新生児の周産期死亡率は2.4％で，非MG出産における1.4％との間に有意差はなかった．MGの母親が出産した新生児の10～30％に一過性の筋無力症状が認められる．また抗MuSK抗体陽性MGの母親から生まれた新生児にも，筋無力症状が一過性に出現する可能性がある．

【略歴】

職歴：
1993年　慶應義塾大学内科学教室入局
1997年　慶應義塾大学医学部助手
2003年　ニューヨーク医科大学Department of Cell Biology and Anatomy留学
2007年　慶應義塾大学専任講師(内科学・神経)
学会活動：
日本内科学会，日本神経学会，日本脳卒中学会，日本脳循環代謝学会，日本神経免疫学会，日本神経治療学会，日本神経感染症学会，日本頭痛学会，日本臨床神経生理学会
専門領域：重症筋無力症，炎症性筋疾患，免疫チェックポイント阻害薬による免疫関連有害事象
受賞：
2006年　慶應医学三四会奨励賞
2009年　内科学会奨励賞
2014年　日本神経免疫学会創世賞
2016年　日本神経治療学会活動賞

S-26-3 神経症候を持つ膠原病患者の妊娠・出産

○村島　温子
国立成育医療研究センター，周産期・母性診療センター，妊娠と薬情報センター

医学の進歩は多くの疾患の治療成績を向上させた．その先にあるのはQOLの向上である．疾患を持つ若い女性にとってのQOLの向上の具体的目標として，妊娠・出産・子育てが挙げられるのではなかろうか．それは膠原病においても同様で、重要な課題である。神経症候を呈する可能性がある膠原病というと、ほとんどの膠原病が該当するが、患者数、性差、好発年齢などを考慮し、ここでは全身性エリテマトーデス（SLE）、抗リン脂質抗体症候群、シェーグレン症候群を中心にお話ししたい。

当該分野に限らず，慢性疾患を持つ女性が妊娠する際の必要条件は母児ともに害のない薬剤で，妊娠中も含めて寛解状態を維持できていることである．SLE患者においても寛解状態で妊娠することは良好な妊娠結果を得るための必要条件である．そのためには治療すべき時にしっかり治療することが大切であり、卵巣機能障害のリスクがあるシクロホスファミドの使用も例外ではない。また、妊娠自体が骨粗鬆症のリスクなので、将来の妊娠を考えるならばステロイド性骨粗鬆症対策を行うことが重要である。

妊娠中はステロイド剤のみで治療するのがこれまでのスタンダードであったが，ステロイド剤は妊娠糖尿病や妊娠高血圧症，感染症，前期破水などのリスクを上げるので減量を心がける．その際には免疫抑制剤やヒドロキシクロロキンの併用も有用である．免疫抑制剤のうち，アザチオプリン，シクロスポリン，タクロリムスは動物実験で催奇形性を認めたため添付文書では妊婦禁忌となっているが，移植患者の経験を根拠として2018年7月に禁忌解除となった．なお，免疫抑制剤のひとつであるミコフェノール酸モフェチルは催奇形性が明らかであり，使用中は避妊を指導する必要がある．

抗リン脂質抗体保有者の妊娠管理についてはエビデンスが少ないが，現時点でベストと考えられる対応について呈示する．

【略歴】

昭和57年　筑波大学医学専門学群卒
【職歴】
昭和57年　虎の門病院内科研修医
昭和60年　順天堂大学膠原病内科入局
平成 7年　順天堂大学膠原病内科講師
平成14年　国立成育医療センター母性内科医長
平成20年　妊娠と薬情報センター長併任
平成22年　(独立法人)国立成育医療研究センター母性医療診療部長
平成25年　(国立研究開発法人)国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター主任副センター長
【専門領域】
リウマチ学、母性内科学、周産期薬理学
【主な著書】
薬物治療コンサルテーション・妊娠と授乳、膠原病とリウマチの治し方

S-26-4 免疫性神経疾患患者の不妊治療と体外受精の最前線 生殖医療医の立場から

○加藤　恵一
加藤レディスクリニック

不妊治療における体外受精および胚移植は、近年の晩婚化およびそれに伴う治療患者の高齢化に伴い年々増加の一途をたどっている。本邦において2016年には255,828周期の採卵および新鮮胚移植が実施され、更に凍結胚移植191,962周期も含めその結果として、年間で合計54,110人の児が誕生している（日本産科婦人科学会報告,2018）。

体外受精および胚移植は他の一般不妊治療とは異なり、より高度な技術および事前の準備が必要となることが多い。治療手順を概説すると、治療周期の月経発来後に（方法によっては前周期の黄体期から）薬剤の投与を開始し排卵誘発を行う。超音波検査および血清ホルモン値の測定を行い卵胞の発育をモニタリングし、十分な発育を確認したのちに採卵を行う。回収された卵子は体外受精または顕微授精を行い、正常な受精を確認したうえで胚培養を行う。一定期間の胚培養後、胚発育の評価を行い、子宮内に移植する。ここまでが治療の一連の流れであるが、胚凍結技術の進歩によって、胚培養後にいったん胚凍結を行い、翌月以降に胚移植を行う方法も一般的になってきており良好な成績が得られている。

胚凍結を行うことで採卵と胚移植を異なる周期に行うことが可能となり、理論的には妊娠する時期を自由に選択できることになる。この技術を利用した妊孕性の温存が、近年がん患者を中心として注目を浴びている。この場合、原疾患の治療前に胚凍結を行い、治療後の妊娠可能時期に胚移植を行うことになるが、適応の選択は慎重に行う必要がある。具体的には原疾患の治療によって将来的に医原性の不妊となるリスクがどの程度あるのか。排卵誘発とそれによるホルモン動態の変化、および侵襲的な医療行為である採卵に伴うリスクが許容しうるのか。更には将来的に妊娠を成立させる場合の対応などを、開始前に十分に検討したうえで決定していく必要がある。

今回のシンポジウムでは妊孕性温存の対象疾患として最も症例数の多い若年性癌、および遭遇する機会の多い膠原病と今回のメインテーマである免疫性神経疾患を中心に、実際の治療方法とこれまでの臨床成績を提示させていただき、治療適応の考察および症例に応じた排卵誘発方法の選択とその注意点、その後の妊娠・出産まで含めた、不妊治療を行う上での問題点についてお話をさせていただく。

【略歴】

2000年　金沢大学医学部医学科　卒業
2000年　金沢大学医学部付属病院
2001年　国立金沢病院
2002年　国立病院東京災害医療センター
2004年　金沢大学医学部付属病院
2004年　NEW HOPE FERTILITY CENTER（ニューヨーク）
2005年　金沢大学医学部付属病院
2009年　加藤レディスクリニック
2013年　加藤レディスクリニック院長
現在に至る

所属学会
American Society for Reproductive Medicine
European Society of Human Reproduction and Embryology
日本産科婦人科学会
日本人類遺伝学会
日本生殖医学会代議員
日本受精着床学会理事

資格
医学博士
日本産科婦人科学会認定医
日本生殖医学会生殖医療専門医
日本人類遺伝学会認定臨床遺伝専門医

シンポジウム 27　公募 En

5月24日（金）13：45 ～ 15：45　第6会場(大阪国際会議場10F 会議室1009)

Current topics in Guillain-Barré syndrome - from pathophysiology to clinical features

Chairs：Kenichi Kaida
Division of Neurology, Department of Internal Medicine, National Defense Medical College, Japan
Atsuro Chiba
Departemnt of Neurology, School of Medicine, Kyorin University, Japan

≪Objective≫
This symposium is designed to introduce novel international studies of clinical and basic research from leading laboratories as well as to discuss current topics in the field of Guillain-Barré syndrome (GBS). The International GBS Outcome Study (IGOS) which has been just accomplished is a worldwide prospective, collaborative study of GBS, results of which will be global standards and provide evidence about a new clinical guideline of GBS. In addition, recently-reported new observations of antibody-mediated pathophysiology in GBS are expected to improve diagnostic approach, change the concept of electrophysiological categories, and develop promising immunotherapies and treatment strategy. This symposium will stimulate neurologists to absorb such novel knowledge and to put it to a practical use without regard to their specialty.

S-27-1 Recent advances of anti-glycolipid antibody research in GBS

○ Hugh Willison
University of Glasgow, Scotland

Guillain-Barré syndrome (GBS) is the prototypic autoimmune neuropathy and the foremost cause of neuromuscular paralysis worldwide. In human disease, studies conducted during the last 20 years have focused on humoral effector arms, mainly serum anti-ganglioside antibodies. Gangliosides are a family of ~50 structurally distinct sialic acid-containing glycosphingolipids that perform essential biological functions. Anti-GM1 and -GD1a antibodies characterise the motor axonal form of GBS and anti-GQ1b/GT1a antibodies characterise Miller Fisher syndrome (MFS). Some antibodies react with complexes of two or more gangliosides, indicating the importannce of steric constraints on anitbody binding. Antibodies arise through molecular mimicry with sialic acid containing bacterial lipopolysaccharides (LOS) and are the principle pathogenic mediators of the disease. Using *in vivo* and *ex vivo* mouse model systems, we have shown complement-dependent destructive effects induced by anti-ganglioside antibodies at clinical, physiological and morphological levels. Neural injury can be exaggerated or attenuated by manipulating the levels of the ganglioside target, and complement inhibition can attenuate the pathological procession. Historic work has focused on novel complement therapeutics, now available for use in man. Recent studies have focused on pathways of axonal degeneration and mehtods for combatting these. These studies are helping us to unravel the pathophysiological events mediated by anti-ganglioside antibodies in models of GBS and thereby design and test improved treatments. The major unsolved question for the future remains the nature of the antigen (s) that mediate the common-or-garden demyelinating forms of GBS that typify the usual clinical and pathological phenotype, and much effort is being put into this exciting area. This presentation reviews some of the experimental highlights in this field.

【Curriculum Vitae】
Professor Hugh J. Willison directs the Neuroimmunology Research Group at the University of Glasgow, Scotland. He also practices clinical neurology and directs a routine Diagnostic Neuroimmunology service within the South Glasgow University Hospitals. He has a specialist clinical interest in the diagnosis and management of patients with autoimmune peripheral nerve disorders. His research on autoimmune neuropathy involves pathogenesis studies and novel treatment strategies for the severe paralytic disorder, Guillain-Barré syndrome, which was first described 100 years ago, in 1916. He teaches widely, being a founding board member and co-director of the European School of Neuroimmunology (http://www.esni.isniweb.org/) which recently expanded to organise teaching courses worldwide. In 2015, he was awarded the Alan J Gebhart Prize for Excellence in Peripheral Nerve Research by the Peripheral Nerve Society. He is a Fellow of the Royal Society of Edinburgh. His research is principally funded by the Wellcome Trust and the European Union. He collaborates widely with colleagues throughout the world. For further details: http://www.gla.ac.uk/researchinstitutes/iii/staff/hughwillison/
A free pdf version of The GBS 100 Centenary Book can be downloaded here: https://www.dropbox.com/sh/9mb8tbaf4j8mtx9/AAAbQl9ATMnoHci-1s7_HNKOa?dl=0

シンポジウム 27

公募 En

5月24日（金）13：45 ～ 15：45　　第6会場(大阪国際会議場10F 会議室1009)

S-27-2 Ca2+-dependent anti-GQ1b antibody: From a new assay method to an insight for paranodal gangliosides

○ Atsuro Chiba

Department of Neurology, Faculty of Medicine, Kyorin University, Japan

Paranodal aggregation of ganglioside GQ1b-oligosaccharide in the human ocular motor nerves would be a potential target of anti-GQ1b antibody in Fisher syndrome and its related disorders (FS-RD). However, the biolochemical reasons of the localization have been unrevealed. In patients clinically diagnosed as FS-RD, the positive ratio of serum IgG anti-GQ1b antibody is relatively high, but 10-30% of them are still negative for the antibody in both conventional and lipid-complex assays (GQ1b-seronegative). In such GQ1b-seronegative FS-RD, we recently found a new type of antibody, which required Ca^{2+} cation for binding with GQ1b (Ca^{2+}-dependent anti-GQ1b antibody). The Ca^{2+}-dependent anti-GQ1b antibody covered 70% of the GQ1b-seronegative patients in our series, and anti-GT1a activity was also detected Ca^{2+}-dependently in all the cases. Comparing between the Ca^{2+}-non-dependent (i.e., conventional) and -dependent groups, there were no significant differences in other clinical and immunological parameters examined. The Ca^{2+}-dependent antibody titers increased depending on Ca^{2+} concentration and reached over positive level enough in the physiological Ca^{2+} concentration, suggesting that the Ca^{2+}-dependency would not affect the pathogenic character of the antibody in patients. Ca^{2+}-dependent antibodies are known in other antigens and generally recognize Ca^{2+}-bound form of the antigens. To reveal Ca^{2+}-gangliosides interaction, we set up a new quantitative binding assay method and found that a disialosyl residue, [NeuNAc (α2-8) NeuNAc (α2-)], in gangliotetraose gangliosides acted like as a Ca^{2+}-specific chelator, in which not only binding, but also dissociation and substitution easily occurred. Aggregation of molecules with such a property might control Ca^{2+} microenvironment around the node of Ranvier. In this talk, I would like to present our data in more detail, and further discuss on biological meanings of the paranodal gangliosides.

【Curriculum Vitae】

Education/Degrees:
1985 M.D. Tokyo University, Tokyo, Japan, General Medicine
1994 Ph.D. Tokyo University, Tokyo, Japan, Neurology

Positions:
1985 Resident, Tokyo University Hospital, and Showa General Hospital
1990 Clinical staff, Departments of Neurology, Tokyo University Hospital
1993 Post-doctoral fellow, Department of Biochemistry, Institute of Medical Science, University of Tokyo, and Section for Glycobiology, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology
1995 Clinical staff. Departments of Neurology, Tokyo University Hospital
1996 Research fellow, Department of Pharmacology, New York Medical Center
2000 Lecturer, Departments of Neurology, Kyorin University
2002 Associate Professor, Departments of Neurology, Kyorin University
2007 Professor, Departments of Neurology, Kyorin University

S-27-3 New observations from the International GBS Outcome Study (IGOS)

○ Bart Jacobs

Departments of Neurology and Immunology, Erasmus University Medical Center, The Netherlands

The International Guillain-Barré syndrome Outcome Study (IGOS) is a prospective observational multicenter cohort study of the Guillain-Barré syndrome (GBS). The study aim is to identify the clinical and biological determinants and predictors of disease onset, subtype, course and outcome of GBS and to facilitate the conduct of treatment trials. Patients fulfilling the diagnostic criteria for GBS, regardless of age, disease severity, or variant forms, can participate if included within 2 weeks of onset. Data and biosamples are collected during a follow-up of 1-3 year. IGOS started in May 2012 and by January 2019 more than 1700 patients are included by a Consortium from 150 hospitals from 20 countries across 5 continents, including: Argentina, Bangladesh, Brazil, Belgium, Canada, China, Denmark, France, Germany, Greece, Italy, Japan, Malaysia, South Africa, Spain, Switzerland, Taiwan, Netherlands, UK and USA.

Analysis of the first 1300 patients provided detailed information on the epidemiology, clinical presentation, key diagnostic findings, clinical course and outcome of GBS word wide. Comparative studies showed that regional origin is an important determinant of subtypes of GBS. IGOS provided detailed information on the current treatment practice, especially on critical decisions made for treatment of mild forms of GBS, treatment-related fluctuations and treatment failures. Prognostic models for predicting respiratory failure and disability and clinical outcome measures for GBS are currently validated and improved. First serological studies on preceding infections and anti-glycolipid antibodies are planned this year. IGOS has shared its study protocol with other projects to support the international collaboration and standardization of data collection. In IGOS dedicated substudies have been initiated in children (IGOS-Kids) and areas affected by arbovirus outbreaks (IGOS-Zika). An update of IGOS will be presented at the congress on behalf of the IGOS Consortium.

【Curriculum Vitae】

Bart C. Jacobs, is a professor of Neurology and Immunology at Erasmus University Medical Center in Rotterdam, the Netherlands. His specialty interests are inflammatory neuropathies, including Guillain-Barré syndrome (GBS) and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). As a clinical neurologists he is involved in the diagnosis, treatment and care of these patients at the expertise center at Erasmus MC. As a researcher he has a special interest in the epidemiology, pathogenesis and treatment development of GBS and CIDP. He received his MD in 1992 and his PhD in 1997 from Erasmus MC. He worked as a research fellow at Leiden University Medical Center, Netherlands, and at University of Glasgow, UK. His neurology residency was completed at Erasmus MC in 2003 and since then he worked at the departments of Neurology and Immunology at that center. In 2012 he initiated the International GBS Outcome Study (IGOS) in which he is currently involved as chair of the steering committee and as country coordinator for the Netherlands. Dr. Jacobs is a member of the Inflammatory Neuropathy Consortium Board and the GBS-CIDP Foundation Global Medical Advisory Board. He is the principle coordinator of the Erasmus MC Center of Neuro-Inflammation.

S-27-4 Nodopathy: The third electrophysiologic category in Guillain-Barré syndrome

○ Satoshi Kuwabara

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

Peripheral neuropathies are conventionally classified as axonal or demyelinating. "Nodopathy" has been recently proposed as microstructural changes restricted to the nodal/paranodal regions responsible for the pathophysiology of axonal Guillain-Barré syndrome with anti-ganglioside antibodies. Findings based on nerve conduction studies, axonal excitability studies, and nerve pathology in animal models, indicate the involvement of the nodal region in the pathogenesis. For such condition, the classification as axonal or demyelinating is misleading. Therefore the third new category of "nodopathy" is proposed, and characterized by (1) rapidly reversible nerve conduction block due to paranodal myelin detachment and nodal sodium channel disruption, (2) the absence of excessive temporal dispersion associated with remyelination; and (3) eventual complement-mediated axonal degeneration depending on the severity. This review focuses on electrophysiologic evidence of nodopathy, and a new treatment option by complement inhibition.

【Curriculum Vitae】

Professor Kuwabara is the Chair of Neurology at Chiba University. He is a clinical neurologist, Deputy Editor of the Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, and Chief Reviewer of Cochrane Database Systematic Review; “Treatment for POEMS syndrome”.
He graduated from Chiba university in 1984 (MD), and completed his neurology residency at Japanese city hospitals (1986-1993) and studied clinical neurophysiology under Prof. David Burke at University of new South Wales (1999-2000). Dr. Kuwabara has extensively studied clinical neurophysiology and neuroimmunology through the interpretation and treatment of neuromuscular disease such as Guillain-Barre syndrome, CIDP, and POEMS syndrome. He has published 450 peer reviewed articles.

S-27-5 Guillain-Barré syndrome in Japan; clinical features and prediction of prognosis

一般演題から採用

○ Yuko Yamagishi[1], Motoi Kuwahara[1], Hidekazu Suzuki[1,2], Makoto Samukawa[1], Japanese GBS study group[3], Susumu Kusunoki[1]

[1] Department of Neurology, Kindai University, Faculty of Medicine, Japan, [2] Department of Neurology, Ikuwakai Memorial Hospital, [3] Japanese GBS study group

<Objective>Guillain-Barré syndrome (GBS) is an acute monophasic immune-mediated neuropathy. The Erasmus GBS group developed the modified Erasmus GBS outcome score (mEGOS), the Erasmus GBS respiratory insufficiency score (EGRIS), and the increase in serum IgG 2 weeks after IVIg treatment (ΔIgG). We prospectively validated mEGOS, EGRIS, and ΔIgG and investigated the clinical features and poor prognosis factors in Japanese GBS patients. <Methods>Our cohort comprised 73 patients with GBS (70 patients of whom clinical data were available at 6 months). We evaluated mEGOS and EGRIS in 70 patients and ΔIgG value in 47 patients. Poor outcome was defined as the inability to walk independently (FG ≧ 3) at 6 months from onset. <Result>Linear regression analysis revealed that higher mEGOSs on admission and higher mEGOSs on day 7 of admission were significantly correlated with poorer outcomes ($p < 0.01$). Scores on EGRIS were higher in patients with mechanical ventilation (MV) than in those without MV ($p < 0.01$). Linear regression analysis showed lower ΔIgG was significantly related with poorer outcomes ($p < 0.01$). The cut-off value was 948 mg/dl by using ROC curve. Higher age, lower MRC sum score on admission and on day 7 of admission, and need of MV were independently associated with poor outcome ($p < 0.01$). Of 73 patients, 42 (58%) patients were treated with a single cycle of IVIg, 25 (34%) patients were treated with IVIg combined other immunotherapies. <Conclusion>This prospective study indicated that mEGOS, EGRIS, and ΔIgG are useful for prediction of prognosis in Japanese patients.

【Curriculum Vitae】

Dr. Yamagishi is currently an assistant professor in the department of Neurology, Kindai University, Faculty of Medicine, Osaka, Japan.
Dr. Yamagishi graduated from Kindai university Faculty of Medicine in 2009 and obtained her PhD degree in 2017. She had worked in Toyonaka municipal hospital from 2011 to 2014 as a resident staff. She has engaged in clinical neurology and basic research in Kindai university from 2017 to 2018. She then engaged in research of Guillain-Barre syndrome as a research associate in Prof. Jacobs's lab, Department of Immunology, Erasmus MC, Rotterdam, Netherlands. After returning to Kindai University, she engaged in clinical neurology. Her research interest focuses on the clinical characteristics of Guillain-Barre syndrome and Parkinson's disease.

New concepts of glia and brain homeostasis: key missing pieces in the puzzle of neurological disorders

Chairs：Koji Yamanaka
Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya University, Japan
Makoto Higuchi
National Institutes for Quantum and Radiological Science and Technology, Japan

≪Objective≫
During the last few years, novel concepts of glia and glymphatic system have dramatically yielded unexpected results that challenge the traditional view of neurological disorders including Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases. They also play a crucial role in maintaining brain homeostasis. This symposium will highlight the latest developments in the reserch of glia and glymphatic system for the CNS in health and disease.

S-28-1 Overview: glia as therapeutic targets for neurodegenerative diseases

○ Koji Yamanaka
Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya University, Japan

Accumulating evidence indicate that glial cells are not just supporting cell type, but playing key roles in maintaining the brain environment in health and disease. Contrary to the traditional understandings of gliosis in neurodegenerative diseases, recent research elucidated that glial cells play active roles in pathomechanism of neurodegenerative diseases including amyotrophic lateral sclerosis（ALS）and Alzheimer's disease.
In this regard, we previously demonstrated that glial cells are actively involved in "non-cell autonomous" neurodegeneration, using floxed SOD1-ALS transgenic mice. Here, we summarize the evidence that astrocytes are playing profound roles in the disease process of ALS. ALS astrocytes overexpress several proinflammatory factors linked to disease. We have identified TGF-beta1 as one of such factors accelerating disease progression in ALS models. In addition, we also found that aberrantly activated astrocytes in ALS rodents express microglial molecular markers and provoke toxicities to accelerate disease progression. TRIF-dependent innate immune pathway in astrocytes has a novel function in terminating glial activation and neuroinflammation. Through accumulating knowledges of the phenotypic and functional diversity of astrocytes, these cells will become more attractive therapeutic targets for neurodegenerative diseases.

【Curriculum Vitae】

Education: MD, Kyoto University, 1992, PhD, Kyoto University, 2000

Positions:
1992-1996　Medical Residency in neurology
2001-2006　Postdoctoral Fellow, University of California, San Diego
2006-2009　Unit Leader（Principal Investigator）, RIKEN Brain Science Institute
2009-2014　Laboratory head, RIKEN Brain Science Institute
2013-current　Professor, Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya University
2016-current　Director, Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya University

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

シンポジウム 28

公募 En

5月24日（金）13：45 ～ 15：45　　第7会場(大阪国際会議場10F 会議室1008)

S-28-2 Regulatory T cell modulation of neuroinflammation and progression in amyotrophic lateral sclerosis

○ Bradley Turner[1], Rebecca Sheean[1], Fiona Mckay[2], Erika Cretney[3], Christopher Bye[1], Nirma Perera[1], Doris Tomas[1], Stephen Nutt[3], Matthew Kiernan[4], Steve Vucic[2]

[1] Florey Institute of Neuroscience and Mental Health, University of Melbourne, Australia, [2] Westmead Institute for Medical Research, University of Sydney, Australia, [3] Walter and Eliza Hall Institute of Medical Research, Australia, [4] Brain and Mind Centre, University of Sydney, Australia

Objective: Neuroinflammation mediated by the innate and adaptive immune systems is strongly implicated in disease progression in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). Although previously viewed as deleterious to motor neurons, there is increasing evidence that infiltrating $CD4^+$ T cells attenuate activation of inflammatory glial cells, promoting neuroprotective and neurotrophic responses in spinal cord. We aimed to assess the role of Tregs in regulating the pathophysiology of ALS.

Methods: We undertook comprehensive Treg immunophenotyping in 33 ALS patients and 38 healthy control participants. We next implemented a novel approach to amplify the endogenous Treg population in mutant superoxide dismutase 1 ($SOD1^{G93A}$ mice) using peripheral injections of interleukin-2/interleukin-2 monoclonal antibody complexes (IL-2c).

Results: Rate of progression in ALS patients was inversely correlated with total Treg, $Foxp3^+$ and effector subsets. Co-treatment of $SOD1^{G93A}$ mice with IL-2c and rapamycin significantly elevated circulating $CD4^+Foxp3^+$ Tregs with a suppressive phenotype, compared to rapamycin and vehicle groups (n=10 mice per group). Effector Treg expansion was associated with a slowing of disease progression and improved survival of $SOD1^{G93A}$ mice. Importantly, IL-2c treatment resulted in increased T cell infiltration into the spinal cord, neuroprotection, suppression of astrocyte and microglia activation, correlating with increased FoxP3, Th2 and M2 marker expression in spinal cord and sciatic nerve.

Conclusions: These results confirm a neuroprotective effect of Tregs, possibly mediated by suppression of astrocyte and microglial activation in the spinal cord. Our findings suggest strategies aimed at enhancing the endogenous Treg population and neuroprotective activity from the periphery may prove therapeutically useful for patients with ALS.

【Curriculum Vitae】

Associate Professor Bradley Turner is a Principal Research Fellow and Head of the Motor Neuron Disease Laboratory at the Florey Institute of Neuroscience and Mental Health, University of Melbourne, Australia. He obtained his PhD in biochemistry and molecular biology at the University of Melbourne in 2005. He completed postdoctoral training with Professor Dame Kay Davies and Professor Kevin Talbot at the University of Oxford in mouse functional genetics as an Australian NHMRC CJ Martin Fellow in 2008. He was recruited back to the Florey Institute and established his own independent research group in 2011. Supported by a Stafford Fox Senior Research Fellowship and NHMRC Dementia Research Leadership Fellowship, he is a molecular neurobiologist who leads a team investigating the molecular basis of pediatric and adult motor neuron diseases, spanning spinal muscular atrophy (SMA) and amyotrophic lateral sclerosis (ALS), with an emphasis to develop effective drug, immune and gene-based treatment approaches for these disorders. His team's recent achievements include the discovery of intercellular misfolded protein transmission in ALS mediated by exosomes, demonstrating the preclinical efficacy of survival motor neuron (SMN) gene therapy for ALS, and defining a neuroprotective role of endogenous regulatory T cells in ALS.

S-28-3 Reactive Astrocytes, MAO-B, GABA, Hydrogen Peroxide, and Alzheimer's Disease

○ C. Justin Lee

Institute for Basic Science, Korea

Although pathological contributions of reactive astrocytes have been implicated in Alzheimer's disease (AD), their in vivo functions remain elusive due to the lack of appropriate experimental model. Here, we have developed an animal model of reactive astrocytes, in which the reactivity of astrocytes can be manipulated as mild or severe. Intriguingly, we found that only severe reactive astrocytes caused tauopathy, neuronal death, brain atrophy, cognitive impairment and eventual death via oxidative stress. Mechanistically, excessive H2O2 originated from monoamine oxidase B (MAO-B) was the initial factor to turn on astrocytic iNOS and microglial NOX-2, which precipitated nitrotyrosylation and irreversible neurodegeneration. These were significantly prevented by AAD-2004, a potent H2O2 scavenger. These neurodegenerative markers were consistently observed in 3D culture AD model, virus-infected APP/PS1 mice and human AD brain. Our study identifies the severe reactive astrocytes, but not mild reactive astrocytes, as a key determinant of neurodegeneration in AD.

【Curriculum Vitae】

Education
Undergraduate:
The University of Chicago, Chicago, IL, USA
B.A. in Chemistry, June 1990

Graduate:
Columbia University, New York, Graduate School of Arts and Sciences
Department of Physiology and Cellular Biophysics
PhD, May 16th, 2001
Thesis advisor: Dr. Amy B. MacDermott
Dissertation Title: The Expression and Function of Kainate and AMPA Receptors in Nociceptive Dorsal Root Ganglion Neurons.

Post Doctoral:
Emory University, Atlanta, GA, USA, Department of Pharmacology
Post Doctoral Fellow, Mar 2001 ~ Aug 2004
(Sponsor: Dr. Stephen Traynelis)
Project Scope: Modulation of NMDA receptors by protease activated receptors (PAR).

Selected Recent Publications:
1. Proc Natl Acad Sci U S A. 2018 Apr 24.
2. Molecular Psychiatry. 2018 Apr;23 (4):1021-1030.
3. Nat Med. 2014 Aug;20 (8):886-96
4. J Physiol. 2014 Nov 15;592 (22):4951-68.
5. Nat Commun. 2014 Feb 5;5:3227
6. Cell 2012 Sep 28;151 (1):25-40
7. Science. 2010 Nov 5;330 (6005):790-6
8. Cancer Research, 2010 Feb 1;70 (3):1173-83
9. J of Neuroscience, 2009 Oct 14;29 (41):13063-73

S-28-4 Novel function of lipid mediators for the microglial fate determination of injured neurons

○ Hiroshi Kiyama

Dept. of Functional anatomy & Neuroscience, Grad. Sch. Med., Nagoya University, Japan

Microglia are the resident myeloid cells in the central nervous system (CNS), and considered as a brain immune-cells, which survey brain environment under healthy condition and become activated in response to brain disorders such as injury and inflammation. We are studying functional significance of microglia, which respond to traumatic nerve injury, and have demonstrated that the interaction between injured neurons and microglia are critical for the fate determination of injured neuron. To reveal the signaling between injured neurons and microglia, we have carried out transcriptomic analyses including the G-protein coupled receptor (GPCR) mRNA screening using motor nerve injury model, and recently revealed that expressions of some receptors for lipid mediators such as TREM2/DAP12, GPR84 and GPR34 were induced by microglia in response to nerve injury, suggesting lipid mediators could be critically involved in the microglial regulation. In fact, some lipid mediators such as phosphatidylserine and apolipoprotein E (ApoE) were reported to bind directly to TREM2 and induced microglial activation with increased expression of pro-inflammatory cytokines. Most of the receptors we identified are associated with prolongation of inflammatory responses, phagocytosis, and chemokinesis. In this talk I would like to introduce recent perspectives on the role of these lipid mediators expressed by microglia in the fate determination of injured neurons.

【Curriculum Vitae】

Education:

1979-1982	Osaka Univ. Faculty of Scientific Engineering
1982-1984	Osaka Univ. Graduated School for Medical Science. (awarded M. Med. Sci.)
1984-1986	Osaka Univ. Graduated School for Medical Science.
1992	Awarded D. Med. Sci. (Osaka University)

Employment:

1986-1988	Research Associate, Dept. of Neuroanatomy, Osaka Univ. Med. Sch.
1988-1990	Visiting Researcher, The Babraham Institute, Cambridge. England.
1991-1997	Associate Prof. Department of Neuroanatomy, Osaka Univ. Med. Sch.
1997-2000	Professor, Dept. of Anatomy, Asahikawa Medical College.
2001-2011	Professor, Dept. of Anatomy, Osaka City University, Grad. Sch of Medicine
2011-present	Professor, Dept. of Anatomy, Nagoya University, Grad. Sch of Medicine
2017-present	Vice Dean, Graduate School of Medicine, Nagoya University

S-28-5 Novel homeostatic function of glial cells in health and disease

○ Makoto Higuchi, Hiroyuki Takuwa

National Institutes for Quantum and Radiological Science and Technology, Japan

Fibrillary assemblies of misfolded proteins, exemplified by amyloid-β (Aβ), tau and α-synuclein (Asyn), are known to accumulate in the brain with aging, and are mechanistically implicated in neurodegenerative disorders represented by Alzheimer's and Parkinson's diseases. It has also been demonstrated that abnormal conformers of these proteins are released from neurons, but are cleared from the brain in a normal physiological condition. The glymphatic system is a recently discovered pathway responsible for water flows, nutrient supplies and waste clearance in the brain, and has been demonstrated to play critical roles in the elimination of extracellularly diffusing Aβ and tau. Using intravital two-photon laser microscopy, we have found that macromolecular aggregates of tau and Asyn injected into the brain are taken up by perivascular astrocytes, followed by excretion to the glymphatic channels. Our observations also indicate that these protein fibrils are subsequently phagocytosed by macrophages in the perivascular and subarachnoid spaces, and are eventually transferred to blood streams and dural lymphatic flows. Moreover, it has been revealed by two-photon microscopy and macroscopic positron emission tomography that mechanical blockade of the glymphatic pathway leads to markedly enhanced accumulation of tau in neurons of tau transgenic mouse models. Notably, the same experimental procedure induces neuronal Asyn depositions in wild-type mice, implying that misfolded Asyn is constantly produced in normal neurons, is exocytosed from these cells and undergoes homeostatic drainage via the glymphatic system. Preliminary results of our in-vivo assays have additionally indicated that movements of waste proteins from neurons to the glymphatic space, which are presumably mediated by microglial and astroglial relays, could be reversed under the blockade of the glymphatic flows, accelerating pile-up of pathological protein aggregates in neurons.

【Curriculum Vitae】

1987-1993	Tohoku University School of Medicine
1993-1997	Tohoku University Graduate School of Medicine
1997-1999	Staff Physician, Department of Geriatric Medicine, Tohoku University School of Medicine
1999-2003	Postdoctoral Researcher, Center for Neurodegenerative Disease Research, University of Pennsylvania School of Medicine
2003-2005	Staff Scientist, Laboratory for Proteolytic Neuroscience, RIKEN Brain Science Institute
2005-2016	Team Leader, National Institute of Radiological Sciences
2016-2018	Team Leader, National Institutes for Quantum and Radiological Science and Technology
2018-	Deputy Department Director, National Institutes for Quantum and Radiological Science and Technology

Specialty and research interest: clinical and non-clinical molecular imaging of neuropsychiatric disorders

シンポジウム 29　Jp

5月24日（金）13：45～15：45　第9会場(大阪国際会議場12F 特別会議場)

製薬企業とのオープンイノベーションによる革新的な創薬研究

座長：横田　隆徳　東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学分野
三澤　園子　千葉大学大学院医学研究院脳神経内科学

≪ねらい≫
アカデミアの基礎研究の成果を患者に届ける最大の出口である創薬において、産学のギャップ（Death valley）をバイオベンチャーが埋めるという社会構造が推進され、アカデミアでもトランスレーションをサポートするURAが設立、多くのトップ企業はオープンイノベーションの方向性を示して、日本政府も文部科学省、厚生労働省、経済産業省を統合した日本医療研究開発機構（AMED）を設立した。そのような各界の努力により産学連携に進捗がみられるが、日本のアカデミア発のシーズが創薬に結び付く成功確率は欧米に比較してかなり低いという現実がある。その原因は、日本の産官学のいずれにおいてもPublic-Private Partnership（PPP）やオープンイノベーションの概念の理解と、それを実現するための基礎知識が不足していることが指摘される。そこで、本シンポジウムでは産学共同の創薬研究を進めたい神経学会員を対象に、1）グローバルな創薬に必要な基本概念や具体的な知識の啓蒙、2）創薬の流れの実際、3）グローバルな神経系創薬のupdateを盛り込んだ企画を行った。（この検討は将来構想委員会で横田、勝野先生で行っており、今年8月にはじめて、この趣旨でサマースクールを企画したが、神経学会でも定期的に開催されることが望まれる）

S-29-1　産学連携創薬の流れと基礎知識

○飯田香緒里
東京医科歯科大学　統合研究機構　イノベーション推進本部　教授・産学連携推進センター長　オープンイノベーション機構　副機構長

近年、創薬をめぐる近年の産業競争は、人工知能などの急速な技術革新、再生医療やゲノム研究等の進展に伴い激化する傾向が強い。国際競争において我が国発の革新的創薬を創出し続けていくためには、従来以上に産学が本格的に連携し、スピード感のある協働に強い期待が寄せられている。
そのような要請に呼応して、現在産業界・大学等アカデミアとも、パートナーシップの設計方法の多様化、プロジェクト管理体制の確立、知的財産管理の強化等、産学連携の在り方自体が深化する傾向にある。
その一方で、医学研究の実施、とりわけ産学連携含む外部との連携の際には、その適正な実施、信頼性維持に向けて、関連法令の遵守、契約マネジメント、利益相反への対応と行ったリスクマネジメントへの慎重な対応が求められる。
本セッションでは、昨今の創薬を目指した産学連携の傾向を振り返りながら、産学連携をめぐるコンプライアンスの基礎知識についても紹介する。

【略歴】

国立大学法人東京医科歯科大学
統合研究機構　イノベーション推進本部　教授
産学連携研究センター長
オープンイノベーション機構　副機構長

中央大学法学部卒
2005年　国立大学法人東京医科歯科大学　入職
2008年　同大知的財産本部 特任助教
2010年　同大特任講師
2011年　同大研究・産学連携推進機構 准教授
　　同大産学連携研究センター長に就任
2013年　現職
2018年　同大オープンイノベーション機構　副機構長に就任

○行政・学会等での委員等活動
国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター　顧問（TMC）（2011~）
経済産業省産業構造審議会特許制度小委員会・弁理士制度小委員（2014~）
全国医学部長病院長会議　臨床研究・利益相反検討委員（2015~）
産学連携学会　副会長　理事（2015~）
日本内科学会　利益相反委員（2016~）
日本小児科学会　利益相反委員（2016~）
大学・公的研究機関複数にて、利益相反外部委員・外部講師を務める

シンポジウム 29

Jp

5月24日（金）13：45 ～ 15：45　　第9会場(大阪国際会議場12F 特別会議場)

S-29-2 加速する創薬モダリティの多様化におけるアカデミアへの期待

○梶井　靖
ノバルティスファーマ株式会社メディカル本部中枢神経メディカルフランチャイズ部

1950年代の抗ヒスタミン薬創生以降、創薬は長らく低分子医薬に牽引されて来たが、1990年代に入ると抗体医薬／高分子医薬へとその中心がシフト、近年は核酸医薬／中分子医薬が実用化され、さらには細胞・遺伝子医薬（いわば超高分子医薬）の本格的登場を迎えるに至っている。この創薬モダリティの多様化は同時に、1つの医薬品がより多くの患者に処方されることを前提としたready-made medicineから、個々の患者の分子病態生理に基づくorder-made medicineを指向する戦略への転換を創薬現場にもたらしている。つまり、従来の診断基準では1つの疾患として括られていた患者集団であっても、分子病態生理や病因を反映したバイオマーカーによって患者集団を特定し、その患者集団に対して最適な治療戦術を模索する方向性であり、さらには、希少疾患に対する精力的なアプローチである。こうした創薬戦略を支える基盤として、疾患の病態生理や病因を分子的に理解し、症状緩和のみならず、病因の除去・修正・補完による根本解決策を提示するためのアカデミアとの協同アプローチがますます重要となって来ている。前述のように製薬企業サイドでは多様な創薬モダリティが用意されるに至ったが、そこに乗せるべき治療戦術の有効性・信頼性を如何に早期に見極め、治療薬としての具現化プロセスのロードマップを全体としてどれだけ短縮できるかが成功のキーと言える。企業サイドから見て、臨床現場を起点としたアカデミアの研究成果には具体的な症例の理解と直結していることが期待され、その特定症例群の解析から導かれた個々の創薬シードに対して企業側は自身が持つ創薬モダリティ・プラットフォームとのマッチングを検討した上で、治療薬として具現化する上でクリアすべき戦略上の課題を特定する必要がある。さらに、その治療戦術がイノベーティブであればあるほど、現状の医療実践に乗せて治療機会を広く提供する上での課題も早期に特定し、その対策を戦略に組み込む必要がある。臨床現場を起点としたアカデミア発の創薬シーズを具体的な治療薬として花開かせるためには、こうした創薬戦略全体像と個々のニーズを共有した上で相互理解を深め、信頼に基づくパートナーシップを構築し、共通のゴール設定を持つことが成功のキーと考えられる。

【略歴】

東京大学農学部農芸化学科卒業、同大学院農学生命科学研究科修了、農学博士。1995年より国立精神・神経センター疾病研究第3部（西川徹部長）にて覚せい剤行動感作の分子生物学的研究に6年間従事した後、国内製薬企業（現田辺三菱製薬）において精神疾患治療薬研究に従事、この間、米国メリーランド大にて統合失調症中間表現型の分子遺伝学解析等に参加（Prof R. Schwarcz、Prof G. Thaker）。2012年よりAbbVie、2014年よりNovartisの日本法人にてメディカル本部の中枢神経領域責任者として神経精神疾患の治療最適化に多角的に取り組む。

S-29-3 医療イノベーションの担い手としてのライフサイエンスベンチャー

○芦田　耕一
株式会社ＩＮＣＪ

革新的な医薬品の研究開発において産学連携やベンチャー活用を含むオープンイノベーションの重要性が指摘されて久しい。その背景には医薬品産業の事業環境の変化がある。創薬の対象疾患がアンメットメディカルニーズの高い分野にシフトするにつれ、新薬開発の難度が高まり、研究開発費が上昇している。また、かつて医薬品市場の中心は低分子化合物であったが、近年は抗体医薬をはじめとするバイオ医薬品の成長が著しい。さらに核酸医薬、細胞医薬、遺伝子治療といった新しい治療技術（モダリティー）の研究開発も進められ、まだ数は少ないもののそれらの製品が上市され始めている。これらの事業環境の変化の中で製薬企業のビジネスモデルは、研究から治験、製造、販売に至るまでのバリューチェーンを一気通貫で自社が行うモデルから、組織の壁を越えて協働するオープンイノベーション型に移りつつある。既に米国においてはアカデミア、ベンチャー、製薬企業らからなる創薬エコシステムが確立している。例えば、米国食品医薬品局が近年承認した新薬の半数以上がアカデミアまたはベンチャーを起源としている。さらに、核酸医薬、細胞医薬、遺伝子治療といった新しいモダリティーの技術開発および創薬研究・開発の主役はベンチャーといってよい。日本企業を含む製薬企業の多くはベンチャーとの提携または企業買収によって新たなモダリティーの事業化を進めている。近年、日本においてもアカデミアの研究成果に基づいた画期的な新薬が一定数生まれている。また、日本の創薬ベンチャーは、米国のように製薬業界の中で存在感を示すまでには残念ながらまだ至っていないものの、日本発の医療技術に基づいて創薬研究から始めて臨床開発を進めている事例や国内外の大手製薬企業と提携を行っている事例が増えつつある。シンポジウムでは、革新的な新薬開発を中心に医療イノベーションを起こす担い手としてのベンチャーの概観を紹介するとともに、日本のベンチャーへの期待と課題について触れたい。

【略歴】

米国戦略コンサルティング会社ベイン・アンド・カンパニー、アマシャム ファルマシア バイオテク株式会社（現在の GE ヘルスケア・ジャパン株式会社）、日本モンサント株式会社 サール事業部（現在のファイザー株式会社）などの後、ヘルスケアに特化したベンチャーキャピタルである株式会社ファストトラックイニシアティブの共同創業者・取締役パートナーを経て、2012 年 10 月より株式会社産業革新機構（現在の株式会社INCJ）。現在、株式会社INCJ 執行役員マネージングディレクター ベンチャー・グロース投資グループ 健康・医療チーム リーダーのほか、INCJ の投資先であるメガカリオン、NapaJen Pharma、レナセラピューティクス、スコヒアファーマ、MedVenture Partners の社外取締役を兼務している。
東京大学大学院 理学系研究科 生物化学専門課程修了。理学修士。

シンポジウム 29

Jp

5月24日（金）13：45～15：45　　第9会場(大阪国際会議場12F 特別会議場)

S-29-4　厚生労働省における産学連携の創薬支援について

○伯野　春彦
厚生労働省医制局　研究開発振興課長

平成25年８月２日付けで、医療分野の研究開発の司令塔の本部として「健康医療戦略本部」が閣議決定により設置された。また、医療の分野における基礎から実用化までの研究開発が切れ目なく行われ、その成果が円滑に実用化されるよう、大学や研究機関等が行う研究を支援することを目的として、平成27年4月に、AMEDが設立された。

「健康医療戦略（平成26年７月22日閣議決定、平成29年２月17日一部変更）」においては、世界最高水準の技術を用いた医療の提供、経済成長への寄与が謳われており、基礎研究の成果を臨床現場につなぐ方向に加え、臨床現場で見出した課題を基礎研究に戻すリバースTRや、基礎医学研究・臨床研究を含む「循環型研究開発」を推進するとともに、知的財産を確保しつつオープンイノベーションを実現する取り組みを図ることとされている。

厚生労働省においては、AMEDの９つの連携プロジェクトの一つである「オールジャパンでの医薬品創出プロジェクト」において、創薬支援ネットワークの構築により、大学や産業界と連携しながら、新薬創出に向けた研究開発を支援するとともに、創薬支援のための基盤強化を図っているところである。具体的には、企業も一定の研究費を拠出し、産学連携による創薬標的探索・バイオマーカー探索などを行う研究を支援するGAPFREE（産学官共同創薬研究プロジェクト）の実施や、創薬支援ネットワーク協議会による連携・協力体制を形成し、大学などの基礎的研究成果（シーズ）を革新的医薬品として実用化に導くため、新薬創出に向けた研究開発を支援している。

また、効率的な臨床開発のための環境整備を進める「クリニカル・イノベーション・ネットワーク」（CIN）構想の取り組みを進めており、全国の疾患登録システムに関する調査を実施しつつ、疾患登録システムの構築などに関する相談対応等を行い、疾患登録情報の質の向上や利活用の促進を図り、あわせて、医薬品・医療機器開発にも利活用が可能な疾患登録システムを有する医療機関等と企業との間の共同研究を支援・補助する取り組みなどを行っている。

こうした厚生労働省のこれまでの取り組みや現状について、あらためて紹介し、我が国の産学連携による創薬の在り方について、皆さんと一緒に考えていきたい。

【略歴】

慶應義塾大学医学部卒業
平成17年　厚生労働省入省　健康局結核感染症課　配属
厚生労働省　健康局疾病対策課、医薬食品局血液対策課等に勤務
（途中、広島県庁、国立がん研究センター、岡山県庁へ出向）
平成26年　厚生労働省医政局地域医療計画課　医師確保等地域医療対策室長
平成29年　厚生労働省大臣官房厚生科学課　医療イノベーション企画官
平成30年7月　厚生労働省医政局研究開発振興課　課長
現在に至る

S-29-5　グローバルな神経系創薬の潮流

○山本　恵司
武田薬品工業株式会社 リサーチニューロサイエンス創薬ユニットイノベーティブバイオロジー研究所

中枢神経疾患領域の創薬は他の疾患領域に比べて一般に成功確率が低く、多くの製薬会社が相次いで撤退を表明している一方で、アンメットニーズの大きな疾患領域でもある。2015年1月に米国のオバマ元大統領が提唱したPrecision Medicineによるアプローチは、がん領域を中心として遺伝子情報、環境、ライフサイクルなどの要因と疾患の関係を明らかにすることで、病因を共有する患者群に対して有効な治療あるいは予防法を提供するものであるが、これを基礎としたリバーストランスレーショナルリサーチの創薬アプローチは、中枢神経疾患領域の創薬にも応用されつつある。例えば、ビッグデータの解析から患者の遺伝的背景と疾患との因果関係が明確になれば、その患者由来の細胞あるいは遺伝子改変を加えたiPS細胞を駆使してヒト病態を再現し、Phenotypic screeningの手法により有効性が期待できる薬の研究を開始できる。

しかし、より複雑な病因を有する疾患においては、疾患原因と症状の間を繋ぐ、「中間表現型」を特徴付けるバイオマーカーの開発と、その変化を中心とした病因の解明が不可欠である。そのため、製薬企業は患者レジストリーを有するアカデミア等との連携を強め、患者の様々な情報（症状、遺伝子、環境、ライフサイクル、イメージングやリキッドバイオプシーから得られる中間表現型、薬剤反応性など）を集積し、病因を共有すると思われる患者層を特定した上で創薬標的の探索と最適な薬剤の開発を進めようとしているが、世界的に見ても中間表現型バイオマーカーの開発もレジストリーの整備も不十分であり今後の開発が待たれる。これらに加え、例えば血液脳関門を通過しうる抗体や核酸などの新モダリティの開発や、ヒト疾患を模倣できる病態モデルの作成などの技術分野においても、製薬会社だけでなく様々なプレーヤーがアカデミアと共に新しい創薬標的の探索と治療オプションの提供を目指しており、今後益々オープンイノベーションの推進が革新的創薬の鍵となろう。

本発表では、中枢神経疾患領域の患者様とそのご家族のためのライフチェンジングメディシンの創薬に向けて、アカデミアと製薬企業がどのように協力できるのか紹介したい。

【略歴】

武田薬品工業株式会社：
1992-2013　武田薬品工業株式会社　薬剤安全性研究所
2013-2013　同社　先端科学研究所　所長
2013- 同社　基盤技術研究所　所長
2017- 同社　ニューロサイエンス創薬ユニットイノベーティブバイオロジー研究所　所長
社外活動：
1999-2000　ニューヨーク州立大学 Visiting Scientist
2001-2005　日本製薬工業協会 ICH S7B 専門家会議委員
2001-2005　日本製薬工業協会 QT PRODACTコンソーシアムリーダー
2006-2009　日本製薬工業 ICH M3(R2) 専門家会議委員
2009-2011　日本安全性薬理研究会会長
2014-2017　再生医療イノベーションフォーラム理事
2016-2018　同フォーラム多能性幹細胞安全性評価委員会長

シンポジウム 30

公募 Jp

5月24日（金）13：45～15：45　　第11会場(大阪国際会議場12F 会議室1202)

脳可視化研究の大海原を目指して

座長：渡辺　宏久　藤田医科大学脳神経内科
島田　　斉　量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所 脳機能イメージング研究部

≪ねらい≫
脳の構造、ネットワーク、タンパク質、機能をはじめとした可視化技術の進歩には目覚ましいものがある。特に7T MRIを用いた高解像度MRIは詳細なミエリンマップを提供し、高感度タンパク質PETはタウ、TDP-43、α-シヌクレインの可視化に迫っている。また、コンピュータサイエンスは、ヒトの脳ネットワークから見た脳機能の理解を飛躍的に進めている。さらに、脳画像というビッグデータの収集体制とハードウェア技術の革新は、ディープラーニングを含めた人工知能を用いた新しい脳画像研究領域を生み出そうとしている。一方で、これらの革新的技術を用いて神経疾患の研究を進めるには、脳神経内科医による解析の目的の明確化と、仮説立てが益々重要になっている。本シンポジウムでは、脳の可視化研究をリードする我が国の研究者の講演を通じて最新の到達点を知るとともに、これらを活用した新機軸の神経疾患研究への展開を考えたい。

S-30-1　7テスラMRIが切り拓く脳可視化研究最前線

○福永　雅喜[1,2]、菅原　　翔[1]、
山本　哲也[1]、丸山　修紀[1,2]、
定藤　規弘[1,2]

[1] 自然科学研究機構 生理学研究所心理生理学研究部門、
[2] 総合研究大学院大学 生命科学研究科

磁気共鳴画像法（MRI）による生体計測は、装置要因としての空間分解能、信号雑音比（SNR: signal to noise ratio）とともに、組織由来のパラメータである緩和時間およびコントラストに依存する。また、MRI装置に使用されるマグネットの磁場強度の上昇は、SNRの改善に加え、磁気共鳴の物理パラメータである共鳴周波数の上昇をもたらし、組織コントラストの根源となるMR信号の位相分散や周波数シフトが増強する。しかし、従来装置では問題とならなかった比吸収率（SAR）の上昇や静磁場・送信波不均一の増強が顕著となるため、その対策には注意が必要である。現在、7テスラ以上のヒト用超高磁場MRIは、国外で70台以上、国内で5台の装置が稼働しており、頭部のみならず全身応用を目指した研究開発が進められている。臨床分野で広く普及する3テスラMRIに比較して、2.3倍程度の磁場強度の上昇であるが、計測現場に於いて享受できる恩恵は大きく、十分なSNRにより実用的な時間内でサブミリメーターオーダーの形態画像計測が実現されたり、T2*緩和時間の短縮により脳機能MRI（fMRI: functional MRI）の原理であるBOLD（blood oxygenation level dependent）効果の感度改善が得られるなどのアドバンテージをもたらす。近年、磁化率効果を利用した脳MRIが注目されているが、超高磁場MRIでは、組織内（灰白質内、白質内）コントラストがさらに増強されるため、サブミリメーター空間分解能との相乗効果により、主としてミエリン密度分布を反映する大脳皮質内の層構造の画像化や、基底核の微細構造描出が可能となった。一方、fMRIの高解像度化は、従来の機能マップの細分化・再構築を、生体ヒト対象に探索出来る段階にあり、近年のポストプロセス技術の発展により、従来型の大局的な脳構造（脳回、脳溝）を越えた、個体ベースでの脳の機能・構造関連解析への応用が期待される。

【略歴】

大学共同利用機関法人 自然科学研究機構 生理学研究所 心理生理学研究部門、総合研究大学院大学 生命科学研究科 准教授。鍼灸師、鍼灸学博士。明治鍼灸大学（現 明治国際医療大学）卒・同大学院博士課程修了、2000年 明治鍼灸大学 医療情報学教室 助手、2003年 米国 NIH・NINDS・Lab. of functional and molecular imaging・Advanced MRI section（Dr. Jeff H. Duyn）・Visiting Fellow、2007年 同・Reserach Fellow、2010年 大阪大学 免疫学フロンティア研究センター 生体機能イメージング 特任助教、2014年より現職。中枢神経系を対象に磁気共鳴法（magnetic resonance）による脳機能研究、計測法開発に従事。とくに高磁場MRIによるヒトおよび小動物への機能・代謝・分子イメージングを専門とします。

シンポジウム 30

公募 Jp

5月24日（金）13：45～15：45　　第11会場(大阪国際会議場12F 会議室1202)

S-30-2 ネットワーク解析から見た高次脳機能

○佐光　亘
徳島大学大学院 臨床神経科学分野

脳全体を一つの総体として考え、機能的・構造的な各脳部位間のつながりを評価する方法として、神経画像を用いたネットワーク解析が注目されている。それに用いられる具体的な神経画像としては、水の拡散性を評価することにより、それと関連する神経線維の走行を可視化する、拡散テンソルモデルに基づく拡散強調画像、オキシヘモグロビンとデオキシヘモグロビンの磁化率の差をもって動脈血流量を見積もる機能的MRI（fMRI）、さらには18Fでマーキングしたフルオロデオキシグルコースを用いて、その代謝を評価するpositron emission tomography（FDG-PET）などがある。一方、ネットワーク解析として、principal component analysis、independent component analysis、graph theoryに基づく方法などがこれまで用いられてきた。前二者は脳全体から共通のパターンを持って動いている部位を同定する方法であり、後者はnodesとlinksの二つの基本構造から導かれるネットワーク自体が持つ多くの指標を評価する方法である。このような神経画像・解析方法を組み合わせて、神経疾患におけるネットワークレベルでの変化が多く報告されてきたが、これらはあくまで各画像の解像度が許すレベルの部位間におけるネットワークであり、皮質の層構造や線条体のマトリックス・ストリオゾームのような画像上同一部位に見えても、明らかに異なった線維連絡・機能的意義を持つ構造を無視した大まかな解析方法であることは心にとどめておきたい。さて、こうして同定されたネットワークは、正常ネットワークと疾患に関連するネットワークという二つに大きく分類される。前者で最も有名なものこそ、多くの高次脳機能の基盤となるdefault mode network（DMN）である。DMNは元々安静時fMRIで同定されたが、後にFDG-PETでも発見され、さらに多くの疾患においてその発現に異常をきたすことが報告されてきた。また、疾患に関連するネットワークで高次脳機能に関連する代表的なものとして、Parkinson's disease-related cognitive pattern（PDCP）がある。このネットワークは、アルツハイマー型認知症と関連するAlzheimer disease-related patternとも異なり、独立してパーキンソン病の認知機能に関与することが知られている。正常ネットワークと疾患に関連するネットワークという概念を踏まえた神経画像のネットワーク解析と、そこから見た高次脳機能について概説したい。

【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
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）

S-30-3 疾患修飾療法開発に直結する次世代型PET研究

○島田　斉
量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所 脳機能イメージング研究部

多くの神経変性疾患においては，脳内タンパク質のミスフォールディングに端を発する神経細胞内外の異常タンパクの蓄積が起こり，これが脳内炎症や神経伝達機能異常などのさまざまな脳内環境異常を惹起し，最終的な神経細胞死や臨床症状発現に至るとするとする病態カスケードモデルが提唱されている．このような病態カスケードを構成する各病的変化は，診断ならびに治療上の重要な標的となる．身近な臨床例としては，ドパミントランスポーターイメージングを用いたドパミン神経伝達機能異常の評価によるパーキンソン病関連疾患の診断や，コリンエステラーゼ阻害薬を用いた脳内アセチルコリン神経系の賦活化によるアルツハイマー病やレヴィ小体型認知症の治療などが挙げられる．

既述のような神経伝達機能異常を標的とした診断ならびに治療は，これまでに一定の成果をあげてきた．一方で神経変性疾患における病態を抑止し経時的な進行を抑制する治療法（いわゆる疾患修飾薬）は本稿執筆時点でいまだに実現しておらず，次世代治療の旗手としてその登場が切望されている．疾患修飾薬開発においては，病態カスケードのより上流に位置する病的変化である異常タンパクの蓄積や脳内炎症がその治療標的として有望視されている．これらの病的変化を対象とした病態抑止治療を開発する上では，その脳内環境異常を定量的に可視化するイメージング技術を確立することが不可欠である．

本講演では病態抑止治療薬開発を進める上で基盤的な技術となるイメージング研究の中で，近年神経病理イメージングをはじめとする技術の進歩が目覚ましいPET研究について，その背景と現状ならびに近未来展望を交えて概説する．

【略歴】

2003年　千葉大学医学部卒業、同神経内科入局
2005年　千葉大学大学院入学、放射線医学総合研究所（放医研）客員協力研究員
2009年　千葉大学大学院卒業
2005年　放医研　分子イメージング研究センター　博士研究員を経て研究員
2014年　同、主任研究員
2016年　原研との独法統合に伴い、現所属（量研・放医研）の主任研究員
2017年　同、主幹研究員
現在に至る

[研究テーマ]
『認知症性神経変性疾患の機能画像解析』

[社会活動]
アミロイドイメージングガイドライン作成ワーキンググループメンバー
日本神経学会代議員，認知症学会代議員，日本脳循環代謝学会幹事＆学術委員会委員
ほか

[受賞等]
1. Young Investigator Award, the International College of Geriatric Psychoneuropharmacology, 2014
2. de Leon Prize in Neuroimaging（年間最高論文賞/Senior Scientist部門），Alzheimer'e Imaging Consortium, 2014
3. Travel Scholarship, Human amyloid Imaging Conference, 2014
4. Best Poster Award, Alzheimer's Imaging Consortium, 2013
5. Young Investigator Encouragement Grant, the 13th Asian Oceanian Congress of Neurology, 2012

ほか国内での受賞8件.

シンポジウム 30

公募 Jp

5月24日（金）13：45～15：45　　第11会場(大阪国際会議場12F 会議室1202)

S-30-4 人工知能を活用した医療画像診断支援技術“EIRL（エイル）”

○副田　義樹
エルピクセル株式会社

近年、人工知能分野ではニューラルネットワークの多層化と効率的な学習手法の研究開発をはじめ、深層学習技術の発展が著しい。これは当然、医療画像も対象となっており、従来の手法を上回る判定精度が数多く報告されている。世界最大の放射線学会であるRSNA（Radiology of Society of North America）の2017年会の展示フォーラムでは、初めてMachine Learningエリアが設置され、我々を含む約50の企業・団体がブースの展示を行うなど、業界でも注目を集めている。

我々は人工知能を活用した医療画像診断支援技術の総称として"EIRL（エイル）"を発表した。この技術は特色として、(1)医師のダブルチェック・トリプルチェックによって品質が担保された教師データを使用していること、(2) 教師データが少なくても効率的・高精度に学習する独自技術を活用していること、(3) 主要な画像診断装置および撮影プロトコルで得られる医療画像に対応していること、(4)PACSシステムと連携可能であること、を備える。高精度な診断支援を達成する上で重要なものは教師データである。その生成を独自の教師データ作成用のシステムを活用することで効率化し、ベテランの専門家のダブルチェック・トリプルチェックを重ねて質も担保している。それでも良質な教師データの数は限られるため、ディープラーニング（深層学習かどちらかに統一するべき）に加えて他の画像処理技術を活用し、より少ない画像で精度の高いアルゴリズムの開発を可能にしている。汎用的な製品化に当たっては、多様な画像に対応するロバスト性を担保するために、複数の医療機関から多様な画像を集めて開発を行っている。また、研究の成果物を実際に現場で利用いただくためには現在のワークフローに無理なく追加することも重要であり、容易に他社のビューワーに連携できるように設計されている。本講演では、EIRLの中でも脳動脈瘤、白質病変、正常圧水頭症に対する我々の取り組みを紹介する。

現段階では画像を活用し疾患場所を検出することを主としているが、画像以外のデータと組み合わせ学習を進め、今までにないような診断や治療方法を提供することでの医療貢献が期待される。

【略歴】

東海大学理学部在学中から、PSP株式会社にて医療系画像解析ソフトの開発に従事。カスタマーサポート部の立ち上げに関わった後、営業部でエリアマネジメントを経験、後に販売促進部部長を務め、販売戦略の立案、新製品の企画・仕様策定、複数の開発プロダクトマネジメントを行いながら、全国の大型商談の販売支援、学会講演を行う。のちに現職。

S-30-5 MRI異常のない神経疾患（NINJA, ME/CFS）に対する拡散MRI解析の意義

○木村有喜男
国立精神・神経医療研究センター病院放射線診療部

近年のMRIの発展は目覚ましく、先進的な装置・撮影法・解析法が次々に登場している。その代表である拡散MRIは生体内の水分子の拡散を観察することで、通常の画像で検出できない微細な異常の描出を可能にし、様々な疾患での報告がなされている。一般臨床に広く用いられている拡散強調像（diffusion weighted image：DWI）は、急性期脳梗塞の診断に不可欠なものとなっている。DWIを応用した拡散テンソル画像（diffusion tensor image; DTI）は、白質線維路の画像化（tractography）や白質線維路による拡散異方性の程度を定量化（異方性比率、fractional anisotropy: FA）できる。通常の神経線維では、水分子はミエリンや軸索の存在により線維に沿った方向に拡散しやすく、FA値が大きくなるが、逆にFA値が小さいほど白質の統合性が低下していると評価することができる。
しかし、DTIは正規分布を前提とした水分子の挙動を測定するものであり、実際の生体内では、細胞膜などの様々な空間的障壁が存在し、非正規分布となっている場合が多い。近年登場した拡散尖度画像（Diffusional Kurtosis imaging：DKI）は、非正規分布の拡散モデルを用いた解析方法であり、水分子の拡散の正規分布からの逸脱の程度を定量化することができ、神経変性疾患への応用が試みられている。DKIでは、DTIで評価できなかった灰白質の評価が可能となり、神経線維の交差部位で値が低下する問題点も克服している。ただし、DKIにも問題点があり、より多くの撮像データが必要となるため、撮像時間が長くなり、臨床での普及を妨げている。また、生物物理学的モデルがないために得られた指標を直感的に把握しがたい点や拡散尖度の上昇が意味するものが具体的には明らかではない点がある。これに対する解決法としてNeurite Orientation Dispersion and Density Imaging（NODDI）と呼ばれるDKIデータの後処理の手法が登場し、軸索・樹状突起の密度や方向のばらつきの推定が可能となった。本講演ではNINJAやME/CFSの研究で用いたこれらの拡散MRI技術の概要や結果の解釈などについて解説する。

【略歴】

2004年3月　秋田大学医学部医学科卒業
2004年4月　自治医科大学附属病院初期研修医
2006年4月　自治医科大学附属病院内科後期研修医
2007年4月　自治医科大学附属病院放射線科後期研修医
2010年4月　国立精神・神経医療研究センター病院放射線科レジデント
2012年4月　自治医科大学放射線科助教
2015年4月　国立精神・神経医療研究センター病院放射線科医長
現在に至る

シンポジウム 31

Jp

5月25日（土）8：00 ～ 10：00　　第5会場(大阪国際会議場10F 会議室1005-1007)

遺伝性ニューロパチー診断と治療の最前線

座長：髙嶋　博　鹿児島大学　脳神経内科・老年病学
小池　春樹　名古屋大学大学院医学系研究科脳神経内科

≪ねらい≫
近年の遺伝性ニューロパチー分野における進歩は著しく、新たな遺伝子変異の発見に伴い疾患概念が広がり、新規に診断される患者数が増加しているだけでなく、変異によって引き起こされるニューロパチーのメカニズムの解明とともに病態に即した治療法の開発が急速に進んでいる。　この分野の知識をアップデートすることは重要であり、本シンポジウムではこの分野の権威に最新の話題を講演していただく。遠位型遺伝性運動ニューロパチーに関しては我が国においても新規の患者が見いだされるようになっており、疾患概念の広まりとともに新規の診断件数が今後増加すると予測されることから、臨床像や運動ニューロン疾患との異同も含めて明らかにしていただく。また、遺伝性ニューロパチーにおいて遺伝カウンセリングが大切であることは言うまでもないが、FAPなどの治療可能な疾患における無症候性キャリアのフォローアップも重要であり、これらの話題に関しても解説していただく。

S-31-1　遺伝性トランスサイレチン型アミロイドーシスの病態と治療

○植田　光晴
熊本大学病院 脳神経内科

遺伝性トランスサイレチン（TTR）アミロイドーシスは、TTR遺伝子変異により生じる代表的な遺伝性全身性アミロイドーシスである。現在までに150種以上の変異が報告されており、末梢神経や心臓、消化管、眼など全身諸臓器の細胞外にアミロイド沈着を生じ､多様な症状の原因となる。また、遺伝子変異のない野生型TTRも加齢とともに各種の靭帯や腱、心臓、末梢神経などにアミロイド沈着を形成し、野生型TTRアミロイドーシスを生じる｡これらのTTRアミロイドーシス患者の組織に沈着したアミロイドを生化学的に解析すると、全長のTTRに加えて、N末端側が欠如した断片化TTRが検出され、本症の病態との関連性が議論されている。
TTRの遺伝子変異が原因となり生じる遺伝性TTRアミロイドーシスに対しては、変異TTRの産生臓器である肝臓を置換する肝移植療法が実施され治療効果が確認されてきたが、適応となる症例が限定されること、ドナー不足、移植後も症状が進行する症例があることなどが問題であった。近年、TTR四量体を安定化させるタファミディスやsiRNAやアンチセンスオリゴによるgene silencing療法が新たな治療法として考案され、治験で良好な治療効果も確認されている。これらの治療法は病初期により高い効果が期待できるため、本症の早期診断が重要である。我々はアミロイドーシス診療センターを設立し、全国から依頼を受け、質量分析法などを活用した本症の診断サポートを行っている。また、各種の早期診断法を開発し、本症の早期診断実現に向けて研究を行っている。さらに、本症の根治療法を確立するために、すでに組織に沈着したアミロイドを除去できるアミロイド・ブレイカーの開発研究を行っている。我々は、アミロイド原性の高いTTRフラグメントを用いた病態モデルを開発し、本症の病態解析および治療法の開発に用いている。本症の診療および研究の現状と今後の展望に関して概説する。

【略歴】
1999年　熊本大学医学部　卒業
同年　　熊本大学医学部附属病院　神経内科　入局
2007年　熊本大学大学院博士課程　卒業、医学博士　取得
同年　　熊本大学大学院医学薬学研究部 病態情報解析学分野（臨床検査医学）助教
2011年　米国インディアナ大学　臨床病理学　客員研究員
2012年　熊本大学医学部附属病院　中央検査部　講師
2013年　熊本大学医学部附属病院　脳神経内科　講師
現在に至る

シンポジウム 31

Jp

5月25日（土）8：00 ～ 10：00　　第5会場(大阪国際会議場10F 会議室1005-1007)

S-31-2　遠位型遺伝性運動ニューロパチーの臨床遺伝学的特徴

○橋口　昭大、吉村　明子、
岡本　裕嗣、髙嶋　　博

鹿児島大学病院 脳・神経センター　脳神経内科

遠位型遺伝性運動性ニューロパチー（distal hereditary motor neuropathy: dHMN）は臨床的遺伝的に多様な疾患である。遠位型脊髄性筋萎縮症（distal spinal muscular atrophy：dSMA）とも呼ばれる場合もある。二次運動ニューロン障害により遠位筋萎縮と筋力低下を主症状とするが、軽度の感覚性ニューロパチーを有するものも多く、dHMNの原因遺伝子には*HSPB1, GARS, AARS,* などのように軸索型シャルコー・マリー・トゥース病（Charcot-Marie-Tooth disease:CMT）と重なるものが複数見られる。また、錐体路徴候が見られる場合は運動性ニューロパチーを伴う痙性対麻痺（spastic paraplegia[SPG] with motor neuropathy）や家族性筋萎縮性側索硬化症（familial amyotrophic lateral sclerosis: FALS/ALS）と共通の原因遺伝子も見出されている。家族歴や発症年齢は多様であり臨床像のみで確定診断行うことは困難である。鹿児島大学脳神経内科では2007年よりCMTを中心に遺伝性ニューロパチーの遺伝子解析を実施してきた。これまでに遺伝子学的に確定診断した症例は600例を超える。その中には、*HSPB1*変異によるdHMN2B：9例、*GARS*変異によるdHMN5A:3例、*DYNC1H1*変異によるdHMN-phenotype：3例などが含まれた。当科で遺伝子変異を検出したdHMN症例およびdHMN-phenotype症例について臨床的特徴を報告する。

【略歴】

平成10年3月　鹿児島大学卒業
　　同年4月　鹿児島大学神経内科入局
平成12年6月　国立療養所沖縄病院神経内科
平成15年7月　鹿児島大学神経内科
平成20年8月　藤元早鈴病院神経内科部長
平成22年4月　鹿児島大学神経内科
平成27年4月　鹿児島大学病院　脳・神経センター神経内科　助教
平成29年4月　鹿児島大学病院　脳・神経センター神経内科　講師

学会
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
日本内科学会総合内科専門医・指導医

S-31-3　シャルコー・マリー・トゥース病における最新の話題

○中川　正法

京都府立医科大学附属北部医療センター 病院長

シャルコー・マリー・トゥース病（CMT）および関連疾患の原因遺伝子は90種類以上報告されている．AMED研究費「シャルコー・マリー・トゥース病の診療向上に関するエビデンスを構築する研究 」班では、わが国におけるCMTの分子疫学とCMT患者の診療状況・自然経過を明らかにし、エビデンスに基づいた診療と臨床試験体制の整備を目的に研究を進めている．CMT患者登録システムCMT Patient Registry（CMTPR）を運用し（cmt-japan.com）、2018年12月末で登録患者394名、回答アンケート478件となった．169名が遺伝子検査を受けており、その内訳はPMP22重複75例、GJB1変異15例、MFN2変異13例などであった．CMT の自然経過や新規のバイオマーカー研究は，アジア・オセアニア諸国のCMT 研究者（Asia-Oceanic Inherited Neuropathy Consortium: AOINC）と連携して行っている．iPS細胞を用いた研究も進んでおり、患者末梢血由来iPS細胞から分化誘導した神経細胞を用いて、ミトコンドリア機能の解析、薬剤スクリーニング、CMTの病態解明などの研究が行われている．また、ショウジョウバエを用いた病態解明研究も成果を上げている．バイオマーカーの研究では、神経超音波検査、高密度電極を用いた表面筋電図法を用いた研究がある．CMT1A患者15人のCMTNSは5年間で15.8点から18.9点に有意に増加（p <0.01）したが、正中神経、腓腹神経の神経断面積は有意な変化を認めなかった．表面筋電図はCMT1A患者13人に施行し、個々の運動単位の発火頻度が収縮開始後初期、中期、終期ともに低下していた（p <0.01）．今後、CMT1A患者の運動単位の発火頻度の経時的変化を明らかにしていく必要がある．CMTの治療に関しては、2016年4月に下肢装着型補助ロボット「HAL-HN01」がCMT などに対する医療機器として承認された．薬物療法では、PXT3003（バクロフェン、ナルトレキソン、ソルビトールの合剤）のCMTへの適応申請がFDAに出されている．TGFβ阻害薬の第一相試験が米国で行われ、安全性が確認された．本シンポジウムでは、CMT研究の最新の動向をレビューする．

【略歴】

現　職
京都府立医科大学　副学長
京都府立医科大学附属北部医療センター病院長
京都府立医科大学大学院医療フロンティア展開学　教授
京都府立医科大学付属病院　遺伝子診療部　遺伝相談室室長
専門領域　神経内科学　臨床遺伝学

1978 年　　鹿児島大学医学部卒業
1978 年　　鹿児島大学医学部附属病院第三内科（井形昭弘教授）（研修医）
1980～1981 年　国立療養所南九州病院（神経内科医）
1982～1984 年　コロンビア大学（アメリカ合衆国）医学部神経学教室研究員
1987～1990 年　国立療養所沖縄病院（神経内科医）
1993～2002 年　鹿児島大学医学部附属病院第三内科（納　光弘教授）（講師）
2002 年10月～2013 年 3 月
　　京都府立医科大学大学院医学研究科　神経内科学　教授
2013年 4 月～　京都府立医科大学附属北部医療センター病院長
2013年11月　京都府立医科大学大学院医療フロンティア展開学　教授
2015年 4 月～　京都府立医科大学　副学長

所属学会・役員等
日本認知症学会専門医　　日本神経学会専門医
臨床遺伝学会専門医・指導医　　日本臨床薬理学会指導医

平成8年11月　南日本文化賞　受賞（連名）、西日本文化賞　受賞（連名）

S-31-4 遺伝性神経疾患の発症前診断と遺伝カウンセリング

○関島　良樹

信州大学病院 脳神経内科，リウマチ・膠原病内科

発症前診断は，無症状の個人を対象に数年ないしは数十年先の将来を予見するという特殊性ゆえに，その是非に関しては大きな議論がある．特に，有効な治療法のない遺伝性神経難病の発症前診断への対応は難しい問題を含んでいる．一方で，発症前診断を希望するクライエントが多数存在することは厳然たる事実である．クライエントは医療従事者が積極的に発症前診断に関する情報を提供しなくても，家族から聞いたり，インターネットなどのメディアから情報を入手したりして発症前診断が可能であることを知る場合が多い．このような状況を踏まえ，脳神経内科医として発症前診断に対する正しい考え方を整理しておく必要がある．

まず，基本的な考え方として，at riskのクライエント自身に自分の遺伝情報を「知る権利」と「知らないままでいる権利」が存在することを認識する必要がある．更に，遺伝カウンセリングを通して，①正確で偏りのない遺伝学的情報，②実現可能な選択肢，③自発的な意志決定に至るプロセスの支援，を提供する必要がある．遺伝カウンセリングでは時間をかけてクライエントの要望・不安・悩みを受け止め，結果が陽性であった場合，陰性であった場合のそれぞれについて，自身の気持ちや生活がどのように変化するのか，検査結果をその後の人生に生かすことができるのかを事前に十分に検討する必要がある．

発症前診断への対応に際しては，日本医学会の「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」が発表されている．本ガイドラインでは，すでに発症している患者を対象とした遺伝学的検査と，未発症者を対象とする発症前診断とは明確に区別されている．すなわち，発症者に対する検査は脳神経内科などの主治医が中心となって行われるべきであるが，発症前診断の実施には遺伝子医療部門の専門家による遺伝カウンセリングが必須であることが明記されている．医療保険の面でも，すでに多くの神経疾患に対する遺伝学的検査と遺伝カウンセリングが保険収載されているが，これらは総て発症者を対象にしたものである．未発症者は，保険診療の対象になっておらず，自由診療となっている．

遺伝性ATTRアミロイドーシスなど有効な疾患修飾療法が存在する疾患では，積極的に発症前診断を行い早期診断・治療に結びつける取り組みが始まっており，今後の遺伝性神経疾患におけるゲノム医療のモデルになると考えられる．

【略歴】

1991年　信州大学医学部卒業
1991年　信州大学医学部附属病院　研修医
1992年　飯田市立病院　内科
1994年　長野県厚生連佐久総合病院　神経内科
1997年　豊科赤十字病院　神経内科
1999年　東京都精神医学総合研究所分子生物研究部門　研究員
2001年　信州大学医学部　脳神経内科，リウマチ・膠原病内科　助手
2002年　米国Scripps研究所　post-doctoral research fellow
2005年　信州大学医学部　脳神経内科，リウマチ・膠原病内科　講師
2006年　信州大学医学部附属病院　遺伝子診療部　准教授
2013年　信州大学医学部　脳神経内科，リウマチ・膠原病内科　准教授
2018年　信州大学医学部　脳神経内科，リウマチ・膠原病内科　教授

神経難病医療における神経内科医と患者／患者団体の連携

座長：小森　哲夫　国立病院機構箱根病院　神経筋・難病医療センター
菊地　誠志　国立病院機構北海道医療センター　神経内科

≪ねらい≫
当事者として医療ニーズの発生地点であり、治療選択における最終決定者である患者さんと神経内科医の連携は、神経難病医療を進めるに当たっては必須のことです。「難病」がNanbyoとして世界で用いられるようになったのは、日本において患者・患者団体と神経内科医の協力のもと先駆的な実践があったことによります。日本における患者団体活動について歴史的な観点を含めての基調講演を患者さんから発表していただきます。次いで、患者団体が中心的な役割を担っている国際学会（特にパーキンソン病（WPC2019年は京都で開催予定））について、ガイドライン作成（パーキンソン病）への患者さんの参加について、それぞれ講演していただきます。最後に、治験の計画・実施における患者さんの参画について欧米・日本の現況を発表していただきます。政策決定・難病指定における連携、および世界における患者団体・神経内科医の連携についても情報提供が期待されます

S-32-1　日本における患者団体活動と医療の連携について

○伊藤たてお
日本難病・疾病団体協議会（JPA）

医療と患者会・患者団体との連携とはどのようなものを指すのだろうか。
医療の世界の中にあって、その恩恵を受ける患者あるいは消費者としての立場にあって、個人ではできないことも団体としてなら、医師や医療機関に対してあるいは行政に対しての様々な要請や協力・連携についての申し入れや話し合うこともできる立場を確保することができる。
患者会は戦後の社会において結核やハンセン病の療養所から生まれ、最新の治療を求めるとともに人権の擁護を主な目的として活動した。
その後国の経済の発展に伴ってより良い治療と、医療費の助成や療養環境の整備など国の施策の改善を求めて様々な疾病ごとの団体の誕生へとつながり、さらには高度経済成長のひずみである水俣病やイタイイタイ病などの公害による大規模な健康被害や、スモンなどの薬害の被害者の救済と被害の補償活動へとつながっていく。患者団体の活動も国への働きかけなど患者家族が住む地域での多様な活動にも注目されるようになり、その中から難病患者・家族への差別と偏見に目を向けた社会活動の必然性も生まれていった。そこから神経内科と患者会の連携が日本の難病医療の中核となっていった。
医療講演とその内容を機関誌に掲載して会員へ配布することや、専門医療過疎地での集団無料検診、医療相談会などの開催とともに、地域の行政や議会への働きかけ、国への陳情や国会に対する請願、報道等々患者個人ではでき得なかったものばかりといえる。
それらの経験と社会への働きかけの積み重ね、患者会・患者団体の活動と専門医療との連携が難病法を作った原動力となっていった。

患者会・患者団体とは何か、何をするところなのか。
患者会の役割とは次の三つに集約できると考えている。
1．病気の科学的把握と正しい知識を持つこと
2．生きる勇気と気概を持つこと
3．難病患者が安心して生きていくことのできる社会を目指すこと
「難病法」は、原因の究明と治療法の開発を目指すだけではなく、患者や家族が生活者としていかに尊厳をもって生きることができるのか、どのような仕組みでそれを支援するのかという、目的や理念をもって誕生した。その多様な支援が十分に理解されていない現実にどう対応するかが今後の課題となっている。
医療の世界とその組織が、いっそう国民に開かれたものとなるための患者と医療の連携の橋渡しとして「患者と医療連連携プラットホーム」づくりはどうだろう。

【略歴】

1972年　全国筋無力症友の会入会、北海道支部を設立
1973年　北海道難病団体連絡協議会設立（1982年より財団法人北海道難連）
1986年　日本患者・家族団体協議会（JPC）設立
2003年　全国難病センター研究会設立　事務局長
2005年　日本難病・疾病団体協議会（JPA）設立（一般社団法人）
2007年　難病支援ネット北海道設立（2018年NPO難病支援ネット・ジャパンと改称）
難病・慢性疾患全国フォーラム　実行委員長

一般社団法人日本難病・疾病団体協議会理事会参与
特定非営利活動法人難病支援ネット・ジャパン代表理事
一般社団法人全国筋無力症友の会監事

全国難病センター研究会事務局長
難病・慢性疾患全国フォーラム実行委員長

厚生科学審議会疾病対策部会難病対策委員会委員（2016年まで）
内閣府障害者政策委員会委員（2016年まで）
社会保障審議会障害者部会委員（2016年まで）
（内閣府）総合科学技術・イノベーション会議生命倫理専門調査会「ヒト胚の取り扱いに関する基本的考え方」見直し等にかかるタスク・フォース」構成員
他

シンポジウム 32

Jp

5月25日（土）8：00～10：00　　第6会場(大阪国際会議場10F 会議室1009)

S-32-2 世界パーキンソン病学会における連携

○織茂　智之[1]、岡田　芳子[2]、
宇山　恵子[3]

[1]関東中央病院 神経内科、[2]日本パーキンソン病友の会、
[3]東京医科歯科大学

世界パーキンソン病学会（WPC: World Parkinson Congress）は，運動障害の専門家，脳神経内科医，内科医，神経科学者，看護師，リハビリ専門家，パーキンソン病の人とその家族や介護者が一堂に会する国際学会である．運営母体はWorld Parkinson Coalitionで，2004年Fahn医師により設立された．第1回WPCは2006年にワシントンで，第2回は2010年にグラスゴーで，第3回は2013年にモントリオールで，第4回は2016年にポートランドで開催され，第5回は2019年6月に京都で行なわれる．WPC のプログラムをみると，パーキンソン病の基礎研究，臨床研究，運動療法，パーキンソン病の人の生活・ケアなど，幅広い分野の話題が扱われている．一般の学会と大きく異なるところは，医師，パーキンソン病の人・介護者とその支援者などが一体になって会を運営し参加するところである．

日本パーキンソン病コングレス（JPC: Japanese Parkinson Congress）は日本版WPCで，第1回は2015年6月に水戸で，第2回は2017年4月15-16日に東京で開催された．第2回JPCの内容をみると，テーマは，"狭い道"をどう歩く？～パーキンソン病患者の歩く"道"～とし，大会長の岡田芳子氏は，パーキンソン病の患者人口は社会の高齢化に伴って増加しており，パーキンソン病が未だ完治の見込まれない難病である限り，今後もさらに増加するものと思われます．パーキンソン病患者の歩く"道（人生）"は先すぼまりの"道"と言わざるを得ません．その"道"を患者はどう歩けばいいのか一緒に考えたいと思います，と述べられていた．二日間の日程で開催されたその内容は，6つのシンポジウム，2つのラウンドディスカッション，3つのランチョンセミナー，2つのイブニングセミナーなどと盛りだくさんであった．シンポジウムCではパーキンソン病と介護，ラウンドディスカッションBでは若年性患者の抱える問題がとりあげられ，まさにJPC独自の取り組みが感じられた．

現在，日本で開催される第5回WPCに向けて，着々と準備が進められている．運営資金，講演の言語，ボランティア，学会運営などについてまだ解決しなくてはならない問題が残っている．これらを解決し，アジアで初めて開催されるWPC京都を成功させるために，World Parkinson Coalition，本邦の患者団体，医師のさらなる連携が必要である．

【略歴】

学歴	1980年3月信州大学医学部卒業
勤務歴	1980年4月東京医科歯科大学神経内科医員 1981年10月都立広尾病院循環器科医員 1982年4月東京医科歯科大学神経内科医員 1983年1月関東逓信病院神経内科医員 1994年1月関東中央病院神経内科医長 1999年5月ロチェスター大学神経内科客員助教授 2001年4月関東中央病院神経内科部長 2017年4月関東中央病院神経内科統括部長
専門	臨床神経学，レビー小体病の臨床・基礎的研究
所属学会	日本内科学会，日本神経学会（代議員），日本神経治療学会（理事・創薬国際化委員），MDSJ（次期総務），日本自律神経学会（評議員），MDS
資格	医学博士，日本内科学会認定内科医，神経内科専門医
兼務	東京医科歯科大学臨床教授，東京医科歯科大学非常勤講師，昭和大学併任講師，東邦大学非常勤講師
賞罰	平成11年度上田記念心臓財団賞 平成19年度日本神経学会楢林賞 平成20年度東京都医師会医学研究賞 平成20年度松医会賞（信州大学同窓会）など

S-32-3 ガイドライン作成への患者さんの参加

○服部　信孝

順天堂大学医学部附属順天堂医院 脳神経内科

2018年にパーキンソン病診療ガイドラインが刊行された。本ガイドラインは日本神経学会監修による「パーキンソン病診療ガイドライン」作成委員会が中心となって作成した。このガイドライン改訂は、従来同様、evidence based medicineの考え方に従い、「Minds診療ガイドライン作成の手引き」2007年版、および2014年版が作成において利用出来たものに関しては2014年版に準拠して作成された。特に2014年版では、患者やメディカルスタッフもclinical question作成に参加するパネルディスカッションを取り入れたGRADEシステムの導入を推奨しているため、本システムを一部導入している。患者が参加してコストパーフォーマンスや患者自身の処方された経験なども会議で議論し、推奨順位を決定した。本講演では、診療ガイドラインにおける患者参加のあり方を議論したい。

【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11年07月	順天堂大学医学部神経学講座臨床講師
平成13年05月	順天堂大学医学部神経学講座専任講師
平成15年05月	順天堂大学老研センター・神経学教室助教授
平成18年07月	順天堂大学医学部脳神経内科教授、老研センター副センター長
平成29年07月	東京都難病相談支援センター・センター長兼務

賞罰：

平成13年度	順天堂大学同窓会学術奨励賞受賞
平成13年度	財団法人長寿科学振興財団理事長奨励賞受賞
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19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	文部科学大臣表彰科学技術賞（研究部門）
平成29年度	スペイン神経学会名誉会員授与
平成29年度	楢林賞

S-32-4 米国FDAにおける患者の声を医薬品開発に反映させるための取組み

○佐久嶋　研

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

近年、医薬品開発に患者の声・視点を活用していくことの意義が認識されつつある。国内外の様々な取組みのなかで、米国食品医薬品局（Food and Drug Administration: FDA）はPatient-Focused Drug Development（PFDD）という取組みを2013年度より実施しており、PFDDでは患者の声を医薬品開発に活用していくための具体的な活動や考え方の整理が進められている。本講演では、米国FDAでPFDDの公開ミーティングを傍聴した経験を踏まえ、概要を紹介する。

PFDDは、Prescription Drug User Fee Act V（PDUFA V）で米国FDAが患者の視点を規制当局の判断に活用することを達成目標の一つに掲げられて以降、具体的な活動が開始されている。その中の取組みとして、公開ミーティングがあり、2013年度から2017年度にかけてパーキンソン病、ハンチントン病、末梢神経障害による神経障害性疼痛などを含む24の疾患領域について実施されている。公開ミーティングでは、患者及び患者支援団体に加えて、アカデミア、米国FDA職員等も参加し、ウェブ経由でも視聴できる形式で行われており、そこで検討された内容は報告書として米国FDAのウェブサイトで公開されている。

これらのPDUFA Vでの取組みを踏まえ、PDUFA VIでは2018年度から2022年度までにワークショップの開催とガイダンス作成を行うことが新たな達成目標として設定されている。ガイダンスは4種類作成される予定であり、2018年6月には1つ目として「Patient-Focused Drug Development: Collecting Comprehensive and Representative Input」のガイダンス案が公開された。同ガイダンス案では、患者自身が疾患を通じて得た経験、視点、ニーズ等の情報について、基本的な考え方や収集方法などが示されている。2018年10月には、2つ目のガイダンスとして予定されている患者にとって重要な情報を特定する方法と3つ目のガイダンスとして予定されている目的にあわせた臨床評価指標（Clinical Outcome Assessments）の選択・作成等に関するワークショップが開催された。

米国FDAによるPFDDの取組み及び成果物は、患者の声・視点を活用するという観点において、今後の米国の医薬品開発の動向を把握するのに有用と考えられる。

【略歴】

2003年　札幌医科大学医学部卒業、北海道大学神経内科入局し北海道大学病院及び北海道内の病院にて研修
2009年　京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻専門職学位課程MCR（臨床研究者養成）コース修了（医療疫学分野、MPH取得）
2012年　北海道大学大学院医学研究科博士課程修了（神経内科学分野、Ph.D取得）
2013年　北海道大学大学院医学研究科レギュラトリーサイエンス部門評価科学分野 特任助教、革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業の人材交流にて（独）医薬品医療機器総合機構に出向
2015年　（独）医薬品医療機器総合機構に入職
2016年8月～2017年8月に米国FDAへ派遣
現在に至る

シンポジウム 33　Jp

5月25日（土）8：00 ～ 10：00　第9会場(大阪国際会議場12F 特別会議場)

神経リハビリテーションにおける神経可塑性とその誘導法

座長：中島　孝　独立行政法人国立病院機構新潟病院神経内科

荻野美恵子　国際医療福祉大学医学部医学教育統括センター

≪ねらい≫
今まで、神経細胞やシナプスは一度成長しきると変化せず、再生・変化しないというドグマが神経科学を支配してきた。そのため、神経機能再生は不可能であり、機能代償や他の機能を使った機能再建しかできないと考えられてきた。神経リハビリテーションが目指すものは、機能代償ではくく、impairmentを直接改善する方法であり、その治療メカニズムは神経可塑性である。本シンポジウムでは神経可塑性を誘導するための手法とその可視化について議論し、BMI, NIRS, 磁気刺激など医療機器による神経リハビリテーション技術開発の最新情報をこのセッションで紹介する。

S-33-1　中枢神経回路の再編成を制御するメカニズムと治療法の確立

○山下　俊英
国立大学法人大阪大学大学院医学系研究科

中枢神経に障害をきたす疾患に対して、神経新生を促進する手法、神経回路の修復を促進する手法、あるいは外部から各種の細胞を補充する方法などにより、中枢神経を再生させようとする試みがある。神経機能再生を目指した細胞移植療法や神経再生治療法の開発が進んでおり、一部は臨床応用に至っている。中枢神経疾患に対してこれらの治療法が神経機能の回復を導くためには、複雑な神経回路が再建される必要がある。壊れた神経回路を再建するためには、生き残ったけれども軸索の損傷を受けた神経細胞、あるいは補充された神経細胞から軸索が伸長し、標的ニューロンに向かって誘導され、シナプスを形成しなければならない。さらに適切な回路は強められ、不適切な回路は刈り込まれることで、機能的な神経回路となりうる。傷ついた神経細胞や補充された神経細胞が機能回復に寄与するためには、このような複雑なステップを乗り越えていかなければならない。神経回路の形成は神経発生の段階では着実に進むにもかかわらず、成体になると困難となる。損傷された中枢神経の軸索は極めて再生しにくいためである。哺乳類の中枢神経は、この自己再生能力の低さのため、最も修復されにくい臓器の一つである。本講演では、神経回路の機能的な再生を実現するために何が障壁となりうるかという点と、それを克服するための治療法の開発について概説する。一方で、中枢神経障害に対する生物学的治療法が効果を発揮するためには、適切なニューロリハビリテーションが必要になると考えられる。ニューロリハビリテーションが、神経回路の再編に及ぼす効果のメカニズムおよび生物学的治療法との組み合わせの可能性について、我々の最近の知見を紹介したい。

【略歴】

大阪大学栄誉教授
大阪大学大学院医学系研究科　分子神経科学　教授
　　創薬神経科学共同研究講座　世話教授
　　大学院生命機能研究科　教授（兼任）
　　免疫学フロンティア研究センター　主任研究者（兼任）

学歴
1990年3月　大阪大学医学部医学科卒業
1994年4月　大阪大学大学院医学系研究科博士課程入学
1996年5月　同上退学

職歴
1990年～1994年　大阪大学医学部脳神経外科にて臨床に従事
1996年～1998年　大阪大学大学院医学系研究科機能形態学講座　助手
1998年～2000年　ドイツマックスプランク研究所研究員
2001年～2003年10月
　　大阪大学大学院医学系研究科ポストゲノム疾患解析学講座助教授
2003年11月～2007年11月
　　千葉大学大学院医学研究院神経生物学教授
2007年12月～現在　大阪大学大学院医学系研究科分子神経科学教授
　　（大阪大学大学院生命機能研究科　兼任）
　　（2017年4月より、大阪大学免疫学フロンティア研究センター　兼任）
2017年4月～現在　大阪大学栄誉教授
2018年7月～現在　大阪大学大学院医学系研究科　創薬神経科学共同研究講座　兼任

シンポジウム 33

Jp

5月25日（土）8：00 ～ 10：00　　第9会場(大阪国際会議場12F 特別会議場)

S-33-2 ニューロリハビリテーション技術を支える神経可塑性の多次元可視化

○花川　　隆
国立精神・神経医療研究センター脳病態統合イメージングセンター

有効性の高い脳卒中リハビリテーションの開発のためには，脳卒中後の神経可塑性の理解が重要である．このために有用な方法の一つは脳卒中回復期に縦断的に取得する神経画像の解析である．われわれは入院時，入院8週間後，及び退院時に取得されたMRI画像と運動障害の指標としてFugl-Meyer assessment（FMA）の解析を行った．三次元撮像T1強調MRIを用いて，voxel-based lesion symptom mapping（VLSM）と横断的・縦断的voxel-based morphometry（VBM）による灰白質容積（GMV）の解析を行った．VLSMではFMAが病側の深部白質と相関する集団であった．横断的VBMでは病側小脳のGMVが多いほど（保たれているほど）運動麻痺が軽かった．また，入院時と比較すると退院時で小脳，橋や運動前野のGMVが増加していた．安静時機能MRI（rsfMRI）と機械学習の一種であるLASSO（least-absolute shrinkage and selection operator）を組み合わせて機能結合の解析を行った．LASSOにより，病側半球内，両側半球間及び小脳に関わる機能結合指標を組み合わせて運動障害の程度を予測することができた．さらに，あるリハビリテーション介入前後で機能結合指標を評価すると，運動野・体性感覚野の結合性が変化していた．このように，脳卒中回復期の縦断MRIの解析により脳卒中後の神経可塑性の理解に寄与する情報を得ることが可能である．

【略歴】

国立精神・医療研究センター（NCNP）脳病態統合イメージングセンター（IBIC）先進脳画像研究部部長．1991年に京都大学医学部卒業．京都大学医学部附属病院、天理よろづ相談所病院で神経内科研修．1999年に京都大学医学研究科脳統御医科学系を特例早期修了（医学博士）．2000年にNIH intramural competitive fellowship awardを獲得し、米国国立保健研究所研究員として留学． 200年に京都大学医学研究科附属脳機能総合研究センター助教．2002年に国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第七部第一研究室長に着任．2008年に日本神経科学会奨励賞及び科学技術振興機構さきがけ「脳情報の解読と制御」領域に採択．2011年より脳病態統合イメージングセンター分子イメージング研究部・部長．2013年に組織変更により現職．現在の主な研究テーマは、統合的イメージング技術開発と精神神経疾患への応用およびブレイン・マシン・インターフェイス/AI技術開発．

S-33-3 NIRSを用いたニューロフィードバックリハビリテーションの可能性

○三原　雅史
川崎医科大学病院 神経内科学

数百億の神経細胞からなる脳は、機能局在を有する各領域が複雑なネットワークを構成することで、多くの情報を評価・判断し、適切な行動の選択と遂行を可能としている。脳卒中や神経変性疾患などによる脳組織の損傷は、脳組織の局在機能及びネットワーク機能の破綻を招き、運動機能、認知機能などの様々な機能障害、および日常生活動作（ADL）や生活の質（QOL）の低下を引き起こす。これらの機能障害に対する現在の中心的な治療はリハビリテーションであり、機能訓練や代償動作の訓練によって、損傷部位の機能を代償するネットワーク再構成を誘導し、脳損傷後の機能回復、特に亜急性期から慢性期にかけての機能回復を実現させている。近年、非侵襲的な電気・磁気などの刺激を与えたり、脳活動やネットワーク状態を被検者に提示することで、より望ましいネットワーク再構成を誘導するニューロモジュレーション技術を応用することで、機能回復が促進される可能性が示唆されており、臨床応用に向けた研究が積極的に進められている。

非侵襲的脳機能画像技術の一つである、近赤外分光法（NIRS）は近赤外領域の光が骨や皮下組織などに対して高い透過性を有する特徴を活かして、比較的簡便な装置で大脳皮質の神経活動を評価することの出来る機能的脳画像技術の一つである。NIRSは装置が簡便で被検者への負担が少ないことから、これまでもリハビリテーション分野への応用が進められてきているが、測定機器としてのみならず、得られた脳活動情報を被験者に提示するニューロフィードバック技術と組み合わせることでニューロモジュレーション技術としても応用が可能であり、健常者のみならず、脳卒中後患者や神経変性症患者などを対象とした臨床応用が進められてきている。

我々は主に上肢麻痺や歩行障害などの運動障害を中心に、運動想像を組み合わせて運動関連領野の脳活動を賦活するように介入を行うことで､リハビリテーション効果の促進効果を確認しており、これまでに脳卒中患者や神経変性疾患患者での安全性を確認し、さらに脳卒中後の上肢麻痺、並びに歩行・バランス障害での有効性も確認している。

本治療は外的刺激を用いず安全性が高く、多くの患者に適応可能な介入手段となりうるとともに、今後の再生医療などと組み合わせることで、その効果を最大化させることも可能と考えられることから、更なる臨床応用が期待される。

【略歴】

1999年3月　大阪大学医学部医学科　卒業
1999年6月　大阪大学医学部附属病院　神経内科研修医
2000年6月　市立泉佐野病院　神経内科レジデント
2002年6月　近畿大学医学部堺病院　神経内科　診療助手
2003年4月　大阪大学医学部附属病院　神経内科　医員
2004年4月　特定医療法人大道会 ボバース記念病院/森之宮病院　神経内科/神経リハビリテーション研究部研究員
2007年4月　大阪大学医学部附属病院　リハビリテーション科　医員
2008年4月　特定医療法人大道会 森之宮病院　神経内科/神経リハビリテーション研究部研究員
2012年4月　大阪大学大学院医学系研究科　神経内科　特任助教
2016年4月　大阪大学国際医工情報センター　臨床神経医工学寄附研究部門寄附研究部門講師（神経内科 兼任）
2017年4月　川崎医科大学　神経内科学　特任教授

シンポジウム 33

Jp

5月25日（土）8：00～10：00　　第9会場(大阪国際会議場12F 特別会議場)

S-33-4 神経疾患に対するロボティックウエアcurara®の実用化研究

○吉田　邦広
信州大学医学部 神経難病学講座　神経遺伝学部門

ロボティックウエアcurara®は信州大学繊維学部が中心となって開発された着脱型ロボットである。元々は、高齢者や障害者など身体が不自由になった方に対して日常生活での生活支援を目的に開発された。特に下肢型は歩行支援を目的にしたロボットである。その特徴は以下の3つである。①非外骨格型構造(各関節間をつなぐ剛体骨格を持たないため軽量、かつ小型であり、身体拘束感が少ない)、②相互トルク検出法(各関節部のアクチュエータに内蔵されたトルクセンサがロボットの動きとヒトの動きの関係から発生する相互作用トルクを計測し、ヒトの関節の動きを把握する)、③同調制御法(相互作用トルクに同調ゲインを加味して、神経振動子モデルに入力、各関節の軌道生成を行い、目標角度に見合った出力を行なう)。このように生体の電気信号は必要とせず、正確な関節角度情報とそれに伴う相互作用トルクの検出が肝である。同調ゲインとは、ヒトとロボットの同調性の指標であり、同調ゲインが高いとヒト優位、低いとロボット優位の補助となる。装着者の年齢、体力、障害の程度に応じて同調ゲインを変えることにより、よりヒトの動きに合った補助を実現しようとするものである。すなわちcurara®は装着者が本来、有していた、あるいは理想とする歩行・歩容(目標)を関節振幅、歩行周期という指標を用いて装着者に教示し、その目標に向けて補助を行なうロボットである。

私達はcurara®を神経疾患患者の歩行支援、ひいてはリハビリテーション支援機器として医療現場で活用できないかと考え、2014年からcurara®3号機を用いて臨床研究を始めた。具体的には、脳卒中(片麻痺)や神経難病患者(脊髄小脳変性症、筋ジストロフィー、脊髄性筋萎縮症、など)に対して短時間のcurara®装着下での歩行実験を行い、装着前と装着中での歩行指標を比較検討した。その目的はcurara®の適応となる疾患・重症度、制御条件(同調ゲイン、関節振幅、歩行周期）の設定方法、評価方法、などを探索するためである。この中で脳卒中、脊髄小脳変性症患者において、歩行・歩容を改善させる制御条件を見出した。これらの基礎的なデータを元に現在、AMEDからの支援を得て、curara®4号機を用いた一定期間のリハビリテーション利用による効果を検証している。本シンポジウムでは、curara®を用いた私達の取り組みを紹介したい。

【略歴】

1984年3月　信州大学医学部医学科　卒業
1984年5月～2000年4月　信州大学医学部附属病院　第三内科(脳神経内科、リウマチ・膠原病内科)
上記の期間内に飯田市立病院(1985年～1986年)、豊科赤十字病院(現、安曇野赤十字病院)(1988年～1990年)勤務。
東京都臨床医学総合研究所臨床遺伝学研究部門(1990年～1992年)、米国国立衛生研究所(1994年～1996年)に 留学。
2000年5月～2005年3月　信州大学医学部附属病院　遺伝子診療部
2005年4月～2009年5月　信州大学医学部大学院医学系研究科　加齢適応医科学系専攻分子細胞学(神経可塑性分野)
2009年6月～2010年3月　信州大学医学部附属病院　難病訪問診療センター
2010年4月～　現職

所属学会(認定医・専門医)：　日本内科学会(認定内科医・総合内科専門医)、日本神経学会(専門医・指導医)、日本人類遺伝学会(臨床遺伝専門医・指導医)、日本遺伝カウンセリング学会(臨床遺伝専門医・指導医)、日本認知症学会(専門医・指導医)、日本神経治療学会、日本神経病理学会

S-33-5 人工神経接続による神経可塑性の誘導

○西村　幸男
東京都医学総合研究所

脊髄損傷や脳梗塞などの神経損傷による四肢麻痺患者の願いは、"失った機能を取り戻したい"、それに尽きる。すなわち、自分の意思で自分の身体を思い通りに動かし、自分が何をしたかを感じ取れるように戻りたいのである。神経損傷による運動・体性感覚機能の消失は、大脳皮質と脊髄間を結ぶ神経経路が切断されてしまうことに起因するが、損傷の上位及び下位に位置する神経構造はその機能を失っているわけではない。本講演では、神経損傷後に残存した神経構造同士を、損傷領域を跨いでコンピューターインターフェイスを介して人工的に神経接続する"人工神経接続"により、失った四肢の随意制御の機能再建に成功した例を紹介する。人工神経接続は随意制御可能な生体信号(脳活動や筋活動)を記録し、それをリアルタイムに電気刺激へ変換し、物理的に離れた神経構造を電気刺激する、すなわち神経活動依存的電気刺激である。本講演では、この人工神経接続により、麻痺した上肢の随意運動制御、知覚及び随意歩行機能の機能再建と機能再獲得時に生じる大脳皮質及び脊髄における神経可塑性について議論する。

【略歴】

1991-1995　日本大学　文理学部
1996-1998　横浜国立大学　大学院　教育学研究科
1999-2003　千葉大学　大学院　医学研究科　医学博士
2003-2007　自然科学研究機構生理学研究所　ポスドク
2007-2010　ワシントン大学客員研究員
2009-2014　さきがけ研究員
2011-2016　自然科学研究機構生理学研究所　准教授
2016-2017　京都大学大学院医学研究科神経生物学　准教授
2017-現在　東京都医学総合研究所　認知症・高次脳機能研究分野　脳機能再建プロジェクト　プロジェクトリーダー

賞歴
2010　日本神経科学学会　奨励賞
2011　日本生理学会　奨励賞
2012　文部科学大臣表彰若手科学者賞
2013　経済産業省Innovative Technologies 2013特別賞
2015　日本学術振興会賞-JSPS PRIZE-

補体からみた神経免疫疾患の病態解明と治療の最前線

座長：錫村　明生　医療法人偕行会　城西病院
亀井　　聡　日本大学医学部内科学系神経内科学分野

≪ねらい≫
神経免疫疾患とは、脳・脊髄・末梢神経、神経筋接合部、および筋において、免疫性の病態が働いて引き起こされる疾患群であり、数多くの疾患が含まれる。補体系は自然免疫系の重要な生体防御機構であるが、本疾患群の中には、この補体活性の亢進がその病態形成の中心となる疾患がある。重症筋無力症、ギラン・バレー症候群、視神経脊髄炎関連疾患がその代表であり、近年、補体経路を直接抑制し得る抗C5モノクローナル抗体であるエクリズマブが開発され、日本でもこれらの疾患にその適応が広がりつつある。本セッションでは、補体介在性神経免疫疾患を中心とした最近の知見を議論する。

S-34-1　重症筋無力症に対するエクリズマブ治療：これまでにわかったこと、わからないこと

○村井　弘之
国際医療福祉大学 神経内科

近年、重症筋無力症（MG）の治療は大きく変化してきた。MG診療ガイドライン2014では、それまで全身型MGに対して一般的に行われてきた胸腺摘除術＋大量ステロイド内服に代わり、低用量ステロイド＋早期カルシニューリン阻害薬＋早期速効性治療を推奨することにより患者QOLを向上させることを提唱した。その結果、治療目標である「軽微症状以上で内服ステロイド5mg以下（MM-5mg）」を達成する患者の割合は増えてきている。

2017年12月に、抗アセチルコリンレセプター（AChR）抗体陽性で免疫グロブリンや血液浄化療法により症状がコントロールできない難治性全身型MGに対してエクリズマブの使用が認可された。MGでは抗AChR抗体がAChRに結合すると補体が活性化され、その結果産生されたmembrane attack complex（MAC）が後膜を平坦化するが、エクリズマブはC5がC5aとC5bに開裂するのを阻害し、MACの産生を抑制する。

エクリズマブの国際共同臨床試験（REGAIN）においてエクリズマブ群ではプラセボ群に比べMG-ADLおよびQMGスコアが速やかに改善し、その効果が長期間持続した。その効果は日本人においても白人と差はなく、人種差はないと考えられた。また、26週の時点におけるminimal symptom expression（MG-ADLスコア0-1またはMG-QOL15スコア0-3）の達成率はエクリズマブ群で21.4%、プラセボ群で1.7%と大きな差がついた。

エクリズマブ投与12週でresponderかnon-responderかを判断し、後者であれば原則投与を中止する。一方responderであった場合にいつまで投与を継続したらいいかについては、まだ解答はない。また、現時点でresponderかどうかを投与前に判定する手段はない。これらは今後の検討課題といえる。

2018年12月現在、エクリズマブは本邦では約80例のMG患者に使用され、髄膜炎感染症の報告はない。

【略歴】

1988年　3月　九州大学医学部卒業
1988年　6月　九州大学病院 研修医
1990年　6月　広島赤十字・原爆病院神経内科
1991年　6月　九州大学病院医員
1995年　1月　米国ロズウェル・パーク癌研究所留学
1998年　4月　九州厚生年金病院 神経内科医長
2000年　4月　九州大学病院 神経内科助手
2005年　8月　同 講師
2007年　4月　飯塚病院神経内科部長兼脳卒中センター長
2012年 10月　九州大学大学院医学研究院神経内科学准教授
2015年　7月　九州大学大学院医学研究院神経治療学寄附講座教授
2017年　4月　国際医療福祉大学医学部神経内科学主任教授　現在に至る

所属学会等：
日本神経学会（専門医、指導医）、日本内科学会（認定医、指導医）、日本神経免疫学会(理事)、日本神経治療学会(評議員)、日本脳卒中学会(評議員、専門医)、日本神経感染症学会（評議員）、日本認知症学会（専門医、指導医）、日本頭痛学会(指導医)、American Academy of Neurology (corresponding member)
Editor-in-Chief, Clinical and Experimental Neuroimmunology
日本神経学会 重症筋無力症／ランバート・イートン筋無力症候群診療ガイドライン作成委員会委員長

シンポジウム 34

公募 Jp

5月25日（土）8：00～10：00　　第10会場(大阪国際会議場12F グラントック)

S-34-2 ギラン・バレー症候群に対するエクリズマブ治療―対象患者像

○関口　縁
千葉大学病院 神経内科

エクリズマブは、補体C5に対するモノクローナル抗体であり、補体活性経路の最終産物であり細胞膜破壊作用のあるC5b-9（membrane attack complex）の産生を阻害する。発作性夜間ヘモグロビン尿症に加え、2017年には重症筋無力症への適応を取得し、今後脳神経内科領域の自己免疫性疾患にも応用が期待されている。

ギラン・バレー症候群（Guillan-Barré Syndrome：GBS）に対する標準治療には免疫グロブリン（IVIG）あるいは血漿交換があるが、最重症患者を救済できるeffect sizeの大きい新規治療は長年の課題であった。軸索型GBSの病態には補体の活性化とmembrane attack complex産生が関与することから本剤の有効性が期待され、2016年から2017年に重症GBSを対象としたエクリズマブ治療の医師主導治験が本邦で行われた（Japanese Eculizumab trial for GBS:JET-GBS study）。本治験ではエクリズマブ投与後24週で走行可能な症例の割合が、実薬群で74%、プラセボ群で18%（p=0.004）であり、本剤の有効性が示された。一方で人工呼吸器装着率、徒手筋力試験や重症度スケールの改善度では有意差を認めず、一部エクリズマブ不応例の存在も示唆された。

実薬投与群22例のうち、4週時点で独歩可能となった反応群（13例）と不応群（9例）でのサブ解析において、発症から投与までの期間、抗ガングリオシド抗体の有無、電気診断、IVIG再投与の有無に有意差を認めなかった。エクリズマブの血中濃度を測定した7例では、初回～2回目投与後に血中濃度が急激に減少し、3回目投与以降は血中濃度が保たれる傾向を認めた。Day 8のトラフ値が100 μg/mlを下回った2例のみ、24週時点でも走行不能であり、他症例と比較し予後が悪かった。超急性期における補体活性化に伴いエクリズマブが急激に消費され、エクリズマブ濃度が十分に維持できなかったことが神経障害の進展に寄与した可能性がある。

今後、本治療法の開発を次相へ進めるとともに、著効例の背景因子や補体値の変動、重症化する症例をより早期に正確に予測するための疫学研究を推進することが重要である。

【略歴】

【略歴】
2004年 3月　千葉大学医学部卒業
2012年 9月　千葉大学大学院医学薬学府研究科博士課程修了
2012年10月～　千葉大学大学院医学研究院神経内科学　特任助教
2014年 4月～　現職

【専門領域】
神経内科学、臨床神経生理学

S-34-3 補体阻害薬はNMOSD治療を変えることができるか

○藤原　一男[1,2]
[1]脳神経疾患研究所 多発性硬化症・視神経脊髄炎センター、[2]福島県立医科大学多発性硬化症治療学

視神経脊髄炎関連疾患（neuromyelitis optica spectrum disorders, NMOSD）は、視神経炎、脊髄炎と脳症候群を起こす中枢神経の炎症性疾患である。2015年の国際診断基準によりアクアポリン4（aquaporin 4, AQP4）抗体陽性NMOSDとAQP4抗体陰性NMOSDに分類され、特にAQP4抗体陽性NMOSDの早期診断に役立てられている。NMOSDの再発予防には、これまでステロイドや種々の免疫抑制剤などが投与され有効と考えられてきたが、いずれもオープンラベル投与によるデータだった。その後NMOSDの免疫病態の解析が進み、最近3つのモノクローナル抗体製剤（補体C5に対するeculizumab、IL-6受容体に対するsatralizumab【SA237】、CD19に対するinebilizumab【MEDI-551】）の国際多施設二重盲検プラセボ対照試験が行われた。それぞれ若干治験デザインは異なるが、2019年初頭の段階ではいずれもプラセボ対照試験は終了している。

AQP4抗体陽性NMOSDでは、AQP4抗体が主にIgG1サブクラスに属し、補体を活性化してAQP4を密に発現しているアストロサイトを補体依存性細胞傷害により破壊することが主な病態と考えられている。eculizumabはこの機序を阻害することによりNMOSDの病態を抑制することが期待される。実際、AQP4抗体陽性NMOSD症例に対するeculizumabの第3相国際治験（PREVENT試験）は、プレスリリースによればeculizumab群ではプラセボ群に比較して再発リスクを94.2%減少させた。一方有害事象については従来報告されているものと同様であった。

本講演では、NMOSDの病態、PREVENT試験の成績、他の国際治験や従来の治療薬の効果などとの関連について紹介し、NMOSD治療におけるeculizumabの意義を解説したい。

【略歴】

昭和59年　九州大学医学部医学科卒業
平成 3年～ 6年　ロズウェルパーク癌研究所神経内科，ニューヨーク州立大学バッファロー校神経内科Fellow
平成19年～27年　東北大学教授（多発性硬化症治療学寄附講座）
平成27年～現在　福島県立医科大学教授（多発性硬化症治療学講座）、
一般財団法人脳神経疾患研究所 多発性硬 化症・視神経脊髄炎センター長
他の役職 日本神経治療学会理事、日本神経免疫学会理事、President, PACTRIMS, Board member, European Charcot Foundation, Executive Committee member of International Medical and Scientific Board, Multiple Sclerosis International Federation

シンポジウム 34

公募 Jp

5月25日（土）8：00 ～ 10：00　　第10会場(大阪国際会議場12F グラントック)

S-34-4　補体と神経感染症

○亀井　聡
日本大学医学部内科学系神経内科学分野

従来、補体活性化カスケード前半を構成する分子（C1q, C1r, C1s, C4, C2,　およびC3）の欠損症では常染色体劣性の自己免疫疾患を発症することが知られている。一方、C2やC3欠損症では莢膜を持った細菌（肺炎球菌やインフルエンザ菌）に対し易感染性を示す。これに対して後半を構成する分子（C5, C6, C7, C8α, C8β, C9）の欠損ではナイセリア属（淋菌、髄膜炎菌）の細菌感染症が好発し、特に髄膜炎菌による髄膜炎が重要な問題となることが知られていた。

最近、補体タンパク質C5 に対して特異的に結合する終末補体阻害剤エクリズマブが開発され臨床承認された。本薬は発作性夜間血色素尿症（PNH）、非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）、重症筋無力症（MG）の治療薬として認可されている。本薬のMGに対する機序は、終末補体複合体C5b-9 産生を抑制することにより神経筋接合部における運動終板の破壊を抑制することによる。一方で、本薬使用により髄膜炎菌をはじめとする莢膜形成細菌による感染症を発症しやすくなる。エクリズマブは、髄膜炎菌感染症の発生率を1000～2000倍増加させることが知られており、米国の予防接種実施に関する諮問委員会からは、患者が本薬を使用する治療の前に、4価の髄膜炎菌ワクチン（MenACWY）と血清群B（MenB）ワクチン（本邦未承認）の両方の接種が推奨されている。なお､ワクチン接種をしていても、本薬使用患者は髄膜炎菌感染症に対して発症リスクが高く、ワクチン接種患者での髄膜炎菌感染症も報告されている。以上より、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤投与の是非を慎重に検討し、適切な対象患者に対し投与を開始することが必要で、本剤投与に際しては、緊急な治療を要する場合等を除いて、本剤投与開始の少なくとも2週間前までに髄膜炎菌に対するワクチンを接種することが必要である。

髄膜炎菌感染症を発症した場合の治療方法については、細菌性髄膜炎診療ガイドライン2014に準拠し、セフォタキシム：2.0g、4～6時間毎に静注又は点滴静注（1日最大投与量12g、保険適用は4g）または、セフトリアキソン：2.0g、12時間毎に静注又は点滴静注（1日最大投与量4g）が必要となる。髄膜炎菌感染症は、転帰の上から早期の適切な治療が必要であり、症候の理解と本薬のリスクについて十分な情報を患者に事前に説明しておくことが、患者の安全管理の上から重要である。

【略歴】

●職歴：
昭和55年 6月　日本大学医学部神経学（神経内科）教室入局
昭和61年10月～63年 1月　米国Emory大学およびCDCに留学。
平成 9年 3月～平成14年2月　日本大学医学部神経内科講師
平成14年 3月～平成19年3月　同 助教授
平成19年 4月～平成22年2月　同 准教授
平成22年 3月～現在　同 主任教授・附属板橋病院 脳神経内科 部長
●主要学会：
日本神経学会（前理事・代議員・ガイドライン統括委員会委員長・前診療向上委員会委員長・編集委員会委員・広報委員会幹事等），日本神経治療学会（理事・評議員・治療指針作成委員会委員・医療保険委員会委員），日本神経感染症学会（理事長・理事・代議員・編集委員会委員長），日本脳卒中学会（代議員），日本臨床神経生理学会（代議員），日本内科学会（代議員），XXIII World Congress of Neurology (Scientific Program Committee)
●診療ガイドライン作成委員長
日本神経治療学会・日本神経学会・日本神経感染症学会の3学会合同による単純ヘルペス脳炎および細菌性髄膜炎の診療ガイドライン
●その他活動:
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構専門委員
内科系学会社会保険連合　運営委員・神経関連領域委員会委員長
日本医学教育評価機構　評価委員

S-34-5　補体update

○木下タロウ
大阪大学微生物病研究所

補体は、活性化経路成分[古典経路、レクチン経路、第2経路（副次経路､代替経路とも呼ばれる）の３経路]､後期経路成分、補体レセプター群、補体制御因子群の計３０以上のタンパク質から構成されるシステムで、異物の標識、免疫系細胞の動員、膜傷害による微生物の破壊を主たる機能とする自然免疫系の重要な要素である。補体の機能欠損は、易感染性または全身性エリテマトーデスなどの自己免疫疾患を引き起こし、一方、補体の制御異常は、自己組織傷害による各種疾患を引き起こす。本講演では、補体系を概説し、近年注目されている抗補体医薬による補体関連疾患の治療について紹介する。

【略歴】

学歴
昭和49年 3月　東京大学農学部農業生物学科卒業
昭和52年 3月　同大学院農学系研究科修士課程修了、農学修士
昭和56年 3月　大阪大学大学院医学研究科博士課程修了、医学博士

職歴
昭和56年 4月　日本学術振興会、奨励研究員
昭和57年 2月　大阪大学医学部細菌学、助手
（昭和57年8月から60年8月、ニューヨーク大学医学部にて海外研修）
昭和63年 4月　大阪大学医学部細菌学、講師
平成 2年10月-平成29年 3月　大阪大学微生物病研究所、免疫不全疾患研究分野、教授
平成15年10月-平成19年10月　大阪大学微生物病研究所、所長
平成19年11月-平成29年 3月　大阪大学免疫学フロンティア研究センター、副拠点長、糖鎖免疫学研究室、教授
平成29年 4月-現在　大阪大学微生物病研究所、鍛本難病解明寄附研究部門、寄附研究部門教授

受賞歴
平成13年　第19回大阪科学賞
平成19年　大阪大学教育研究功労賞
平成22年　文部科学大臣表彰（科学技術賞：研究部門）
2015年　IGO Award（International Glycoconjugate Organization Award）
平成29年　武田医学賞
平成29年　日本免疫学会ヒト免疫研究賞
平成30年　紫綬褒章
平成30年　大阪大学栄誉教授

シンポジウム 35　公募 En

5月25日（土）8：00 ～ 10：00　第11会場(大阪国際会議場12F 会議室1202)

Progressive multifocal leukoencephalopathy in the era of disease-modifying therapies

Chairs：Motohiro Yukitake
Kouhoukai Takagi Hospital, Division of Neurology, Japan
Nobuo Sanjo
Department of Neurology and Neurological Science, Tokyo Medical and Dental University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Japan

≪Objective≫
Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) is a rare and severe demyelinating disease of the white matter in the central nervous system caused by JC virus. Multiple sclerosis (MS) treating with disease-modifying therapies (DMT) is newly coming underlying disease of PML. In MS, DMT have recently been shown to reduce the frequency and severity of clinical relapse. Although freedom from disease activity has become the primary aim of the treatment of MS, these DMT increase the risk of PML.
In this symposium, latest information of DMT induced PML, characteristics of MRI in DMT induced PML, development of JC virus DNA detection in the cerebrospinal fluid, and newly aspects of PML will be presented.

S-35-1 Progressive multifocal leukoencephalopathy in the era of disease-modifying therapies

○ David B. Clifford
Washington University in St Louis, USA

Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) is a dangerous demyelinating viral disease that has historically been associated with chronic immune suppressed patients and was rapidly lethal. Knowledge about PML has increased in recent years, primarily because of the vast experience acquired during the AIDS epidemic, and more recently as it has emerged as an important complication of natalizuamb therapy for multiple sclerosis. Natalizumab, a monoclonal antibody directed against a4-integrin, and highly effective in suppression of multiple sclerosis, has resulted in emergence of risks of PML similar to those experienced by untreated AIDS patients. Emerging knowledge including use of JC antibody status, JC antibody index, therapy history, dosing interval and duration of treatment provide treating physicians with critical tools to reduce the risk of PML in their patients. Furthermore, while specific therapies for the JC virus itself have been elusive, appropriate monitoring including appropriate MRI safety monitoring can now often detect pre-symptomatic PML lesions, and substantially improve the prognosis for patients. Approaches for prompt immune reconstitution and management of the immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) appear to be important avenues to reducing the threat of PML. Knowledge gained in this setting is also of importance in consideration of other immune modulating therapies used in multiple sclerosis as well as other disorders. Particular attention will be given to dimethyl fumate, rituximab, ocrelizumab and other immunotherapies in relation to PML monitoring and risk.

【Curriculum Vitae】
David B Clifford, MD, Melba and Forest Seay Professor of Neuropharmacology in Neurology, Department of Neurology and Medicine, Washington University in St Louis (USA)
Dr Clifford's career has focused on improving therapeutics for neurological disorders. With the HIV epidemic, he turned his attention to HIV and its complications, working in the AIDS Clinical Trials Group, an NIH funded international group developed to address the AIDS epidemic. In 1993, he developed the Neurologic AIDS Research Consortium, an NIH funded national research group designed to develop improved therapy for neuroAIDS complications. He is also the Principal Investigator for the Washington University NeuroNEXT trial unit, one of 25 centers funded by NIH (NINDS) and designed to accelerate Phase 2 clinical trials for neurological disorders. Recently, he has turned attention to therapeutic trials for Alzheimer disease, serving as Medical Director for the Dominant Inherited Alzheimer Disease Treatment Unit (DIAN-TU and a Primary Prevention Study). Finally, he has had an interest in progressive multifocal leukoencephalopathy since the AIDS epidemic. When PML was associated with natalizumab use for multiple sclerosis, he participated in adjudication of this complication, and has since been in international leader in diagnosis and management of PML as a complication of immune modulation.

S-35-2 A controlled inflammation and a regulatory immune system are associated with better prognosis of PML

○ Nobuo Sanjo[1], Yukiko Shishido-hara[2], Yurie Nose[1], Takanori Yokota[1]

[1] Department of Neurology and Neurological Science, Tokyo Medical and Dental University, Japan, [2] Department of Anatomic Pathology, Tokyo Medical University

PML is an untreatable demyelinating disease induced by the opportunistic JC virus infection to the CNS. Host immunological inflammatory reactions are rarely observed in the brains of patients with classic PML. However, following anti-retroviral therapy for HIV infection, fatal PML- immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) may occur, and severe inflammatory reactions could destroy uninfected brain parenchyma, leading to a poor prognosis. However, patients with natalizumab-associated PML exhibit a relatively favorable prognosis. Although the precise distinctions between favorable and unfavorable inflammatory reactions remain to be clarified, previous studies have suggested that the immunological circumstances typically differ between patients with PML exhibiting a controlled inflammatory response and those with fatal PML-IRIS showing destruction.

To clarify the difference, we analyzed the inflammatory profiles of fixed brain tissues of 7 patients obtained from patients with PML. A larger number of JC viral load in the CSF in the poor prognosis (PP) group. Pathological analysis revealed infiltration of lymphocytes, a significantly larger number of CD4-positive T-cell infiltrations, a relatively larger number of CD8-positive T cells, along with a preserved CD4:CD8 ratio in patients in the good prognosis (GP) group. Larger numbers of CD138-positive plasma cells were also observed in the GP group than in the PP group. Linear regression analyses revealed a significant association between the numbers of CD138-positive plasma cells and PD-1-positive cells.

Viral loads in the cerebrospinal fluid, a controlled inflammatory response mediated by CD4- and CD8-positive T cells, and plasma cells are associated with PML prognosis. Our findings further indicate that regulatory plasma cells may regulate inflammatory T-cell activity via a PD-1/PD-L1 immuno-checkpoint pathway, thereby protecting the uninfected brain from excessive immune-mediated damage.

【Curriculum Vitae】

2016/Aug-present: Professor, Tokyo Medical and Dental University
2016/Apr-Aug: Senior Associate Professor, Tokyo Medical and Dental University
2011/Feb-2016/Mar: 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

S-35-3 Characteristics of MR imaging on progressive multifocal leukoencephalopathy and recent advance

○ Masafumi Harada, Takashi Abe, Yuko Sakamoto

Department of Radiology, Tokushima University, Japan

MR imaging is sensitive to detect the abnormalities of the brain in patients with progressive multifocal leukoencephalopathy (PML). Typical findings of classical PML are 1) patchy lesion with iso- or hypo-intensity on T1-WI and hyper-intensity on T2-WI and FLAIR image, 2) without mass effect, 3) showing scalloped lateral border (involvement of U-fiber but not cerebral cortex) and 4) usually with no or very slight enhancement by the infusion of Gd-contrast medium. The lesions are sometimes multifocal and its predilection areas are frontal and parietal subcortical white matters, corpus callosum, cerebellum and spine.

However different imaging patterns of PML are recently found in patients treated by biological therapeutic agents such as natalizumab, which are hyperintensity on the deep gray matter in the cerebellum and basal ganglia etc, in addition to the deep white matter, showing moderate ～ strong enhancement in the lesions and scattered punctate patterns. Sometimes edematous changes are shown in the parenchyma of surrounding lesions. Non-classical patterns of specific PML are also found in cases of immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS). T2/FLAIR imaging is useful screening method for the early diagnosis of PML onset.

In addition, diffusion weighted imaging has been reported to be useful for the evaluation of inflammation activity of PML lesions. And increases of lactate and Choline detected by proton MR spectroscopy are also useful for the detection of pathological activity. Furthermore, several new technologies of MRI are recently introduced to evaluate white matter, and tissue specific map concerning with myelin or axon can be generated by clinical MRI. We would like to introduce these new techniques which can be applied for PML evaluation in this session.

【Curriculum Vitae】

1980-1986 School of Medicine, Tokushima University, BSc and Medical license
1986-1990 Graduate School of Medicine, Tokushima University, Ph.D. in Radiology
1991 Board certification of Radiology,
1990-1992 Research Associate, Department of Radiology, School of Medicine, University of Tokushima
1992-1993 Department of Biochemistry and Biophysics, University of Pennsilvania
1993-1996 Assistant Professor, Department of Radiology, Tokushima University
1996-1997 Center for Magnetic Resonance Research, University of Minnesota
1998-2001 Associate Professor, Department of Radiology, Tokushima University
2002-2010 Professor, Department of Medical Imaging, Institute of Health Biosciences, Tokushima University
2010-present Chair and Professor, Department of Radiology, Tokushima University
2013-present Specially-appointed professor, Fukushima Medical University
2013-present President of TDI Network Organization
2016-2018 President of Japan Society of Magnetic Resonance in Medicine

シンポジウム 35

公募 En

5月25日（土）8：00 ～ 10：00　　第11会場(大阪国際会議場12F 会議室1202)

S-35-4 JC virus detection methods in the cerebrospinal fluid for PML-diagnosis; past, present, and future

○ Masayuki Saijo, Kazuo Nakamichi

Department of Virology 1, National Institute of Infectious Diseases, Japan

Progressive multifocal encephalopathy (PML) is a demyelinating disease of the central nervous system (CNS) caused by JC polyomavirus (JCV) with high morbidity and mortality mostly in immunocompromised patients. JCV that causes PML has specific mutation in the non-coding control region (NCCR) of JCV genome (PML-type), which can be distinguished from the architype of JCV. According to our previous study on PML, one of one million people suffer from PML each year in Japan. The diagnosis of patients as having PML is based on the detection of JCV genome in the cerebrospinal fluid (CSF) with JCV genome amplification methods such as conventional (nested) PCR and real-time PCR, and/or detection of JCV antigen of CNS tissues with using immunohistochemistry. The underlining conditions in the PML patients are malignant diseases including the hematopoietic stem cell transplantation, HIV infections, and autoimmune diseases.

Accurate and rapid diagnosis is required for treating the patients with PML. Not only the detection of JCV genome in CNS, but also the quantification of the JCV genome in CSF is necessary. Furthermore, genome level is sometimes quite low in patients with PML, therefore the genome amplification with high sensitivity is required. JCV detected in the brain tissue or CSF of PML patients has mutations within the NCCR of the JCV genome. We developed not only the JCV genome amplification system with high sensitivity and the quantification capacity, but also the high-resolution melting (HRM) assay to distinguish each patient-specific NCCR patterns of JCV DNA variants in clinical specimens.

We have continued accepting JCV genome test for patients suspected of having PML for more than 10 years.

In this presentation, we wish to present the clinical aspects of PML patients diagnosed as having PML virologically in Japan, the methods of virological assays developed, and wish to discuss on the issues, which should be addressed in the future.

【Curriculum Vitae】

Educational carrier:
Graduated from the Asahikawa Medical University in 1987 (MD)
Graduated from the post graduate school, Asahikawa Medical University (Ph D) in 1991

Occupational carrier:
April 1991-March1994: Department of Pediatrics, Nayoro City General Hospital, Nayoro, Japan
April 1994-March 1997: Department of Pediatrics, Asahikawa Medical University Hospital, Asahikawa, Japan
[June 1995-May 1996: JICA expert for the Infection Control Project in Zambia, JICA (University Teaching Hospital, University of Zambia), Lusaka, Zambia]

April 1997-October 2007: Researcher in the Department of Virology 1, National Institute of Infectious Diseases (NIID)
November 2007-September 2010: Chief ofNeurovirology Laboratory, Department of Virology 1, NIID
October 2010-present: Director of the Department of Virology 1, NIID

Research fields: Virus infections . Specific areas of the research are antiviral agents, development of diagnostics, preventive measures including vaccine development and therapeutics.

S-35-5 Genetic backgrounds of Japanese MS and JC virus antibody

○ Noriko Isobe

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

Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) is a demyelinating disease of central nervous system caused by JC polyomavirus (JCV). PML is rare but it could be life-threatening once it occurs. In the era of emerging novel treatments which can modify disease progression, PML has been increasing in treating patients with autoimmune diseases, including multiple sclerosis (MS). PML development under a certain disease modifying therapies seems to be encountered more often in Japanese MS patients than those of other populations. It is quite important to investigate whether this tendency can be confirmed and what are the factors contributing the susceptibility to PML in Japanese MS.

While *HLA-DRB1*15:01* has the biggest genetic MS susceptibility in the world, *HLA-DRB1*04:05* allele also has susceptibility for Japanese and Sardinian MS. Recently, it was reported that JCV antibody-negative MS patients had higher frequency of *HLA-DRB1*15* haplotype than JCV antibody-positive MS patients in Scandinavia, suggesting *HLA-DRB1*15* haplotype to be resistant against JCV infection. We hypothesized that characteristic genetic backgrounds of Japanese MS may explain the vulnerability for JCV infection. We investigated JCV antibody positivity and the titers in our local MS cohort and assessed whether there are any effects of HLA alleles on the antibody status. We found that the patients with *HLA-DRB1*15:01* had lower JCV antibody positivity rates and lower JCV antibody titers than the patients without *HLA-DRB1*15:01*. Although it was of borderline significance, when we focused on the patients without *HLA-DRB1*15*, the *HLA-DRB1*04*-positive patients had higher JCV antibody positivity than *HLA-DRB1*04*-negative patients. Several studies have shown the possible immunological mechanisms how different genetic backgrounds in HLA alleles could be linked to distinct responses to JCV. In the talk, I will review those related studies and discuss how the findings can be utilized in clinical practice.

【Curriculum Vitae】

Education, Training and Professional Experience:
1997-2003　M.D., School of Medicine, Kyushu University
2003-2004　Resident, Kyushu University Hospital
2004-2007　Neurological Resident, Department of Neurology, Kyushu University Hospital and Saiseikai Fukuoka General Hospital
2007-2010　Ph.D., Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University
2010-2017　Postdoctoral fellow/Specialist, Department of Neurology, University of California, San Francisco, the United States
2017-present　Associate Professor, Department of Neurological Therapeutics, Kyushu University

Awards and Honors:
2011　Post-doctoral Fellowship, The Uehara Memorial Foundation
2012-2014　Postdoctoral Fellowship for Research Abroad, Japan Society for the Promotion of Science (JSPS)
2014-2015　Research Fellowship for Young Scientists (PD), JSPS

シンポジウム 36

Jp

5月25日（土）8：00～10：00　　第12会場(大阪国際会議場11F 会議室1101-1102)

女性医師の働き方の多様性を考えよう！

座長：飯嶋　睦　東京女子医科大学脳神経内科
木下　彩栄　京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻

≪ねらい≫
我が国は「少子高齢化に伴う生産年齢人口の減少」「育児や介護との両立など、働く方のニーズの多様化」などの問題に直面し、これらの解決のため、昨今「働き方改革を推進するための関係法律の整備に関する法律」案が衆院本会議で可決された。本シンポジウムでは、女性医師が働き続けるうえで現状の様々な問題点を汲み上げ、また歴代活躍した女性医師を支えた環境を学び、女性医師が意欲･能力を存分に発揮でき、個々の状況に応じ多様な働き方を選択できるための方策を議論したい。また、日本神経学会としてどのようなサポートができるのかを考えたい。

S-36-1　アジアの女性神経内科医師と本邦の大学女性教員の現状と問題点

○木下　彩栄
京都大学大学院医学研究科 人間健康科学系専攻

昨今、女性医師を取り巻く環境は社会的注目を集めている。女子医学生の急激な増加にもかかわらず､医師の働き方改革は進まず､診療科の偏在や地域格差などの問題とも相まって、複雑な様相を呈している。それらの対策を考慮するにあたって、現状を報告することは極めて価値があると考え、本講演では以下の3点についての調査内容を述べる。
（1）アジアの女性神経内科医の現状：日本、韓国、中国、タイ、ラオス、パキスタン、インドネシア、マレーシア、ベトナム、スリランカの女性神経内科医にアンケートを依頼。本邦では女性神経内科医の割合は20％であるが､29歳以下では35％を占めている。高齢になるほど率は低く、さらに、大学の教授職での女性の割合は４％、准教授では11％であった。タイ、韓国では男女比が７：３であるが、ここ20年で急速に女性医師の割合が増えている。ベトナムは男女比が半々、パキスタンでは医学生の大半が女性であるが、文化的に、医師を辞めて家庭に入る女医も多い。中国も女医の方が多いが、子育ては祖父母に依存している。インドネシアでは女医が7割、ミャンマーでは8割を占める。医療費が抑制されているため、医師の給料が安く、男性医師が減っている現状がある。いずれの国も、アジアの文化的な背景もあるため、女性医師が子育てとの両立に苦労している現状が示された。
（2）京都大学の教員（全学部）へのアンケート：近年導入された教員の任期制が問題として挙げられた。育休を取得しても任期の延長がなく、育休中は研究費が使用できないことなどが、研究職の困難な点として存在する。また、院生が出産した場合に保育所に預けることが難しい点も指摘された。
（3）神経内科医に対してのアンケート：京都大学同門会を通じてアンケートを行った。75%の職場で女性医師がいるが、産休・育休を容易に取れる職場は約3分の1であった。女性医師が産休・育休を取得しても、8割強の施設で、その業務を残りのスタッフがカバーしていた。そのため、残りのスタッフの負担が増加すると答えた割合は9割に上った。女性医師は、産休・育休を取得することに際し、他の医師に迷惑をかけると答えた人が100%であり、自分自身のキャリアにおいては、子育てにより女性医師の研究や博士号取得が犠牲になっていると多くの女医が答えていた。女性医師の増加により、急性期疾患（脳卒中など）に携わる医師が減ると答えた人は70%強にのぼった。

【略歴】

1989年　京都大学医学部卒業
1989年　京都大学医学部附属病院神経内科研修医
1990年―1992年　天理よろづ相談所病院神経内科　医員
1992年―1994年　都立神経病院神経内科　医員
1994年―1998年　京都大学大学院医学研究科博士課程
1998年　同修了、医学博士取得（京都大学）
1998年―1999年　学術振興会特別研究員
1999年―2002年　生理学研究所　助手　（2000年～2002年　同　休職）
2000年―2003年　ハーバード大学医学部神経内科　マサチューセッツ総合病院　博士研究員（2002年～instructor）
2003年―2005年　京都大学医学部先端領域融合医学研究機構　アルツハイマー病研究グループ　特任助教授
2005年より京都大学医学部人間健康科学科　教授
2013年～2018年3月　京都大学Medical Innovation Center SK Project　プロジェクトリーダー　兼務

シンポジウム 36

Jp

5月25日（土）8：00～10：00　　第12会場(大阪国際会議場11F 会議室1101-1102)

S-36-2　女性医師を本気で育てて活かす方法、教えます

○三澤　園子
千葉大学大学院医学研究院 脳神経内科学

平成8年以降、医学部入学者数に占める女性比率は3割強のまま、20年以上が経過していました。しかし、女性医師数は今後急激に増加する可能性があります。仮に、女性医師割合が5割になったら、何が起きるでしょうか。女性医師が生涯にわたり戦力であり続ける医療現場はいまだ実現されていません。このままの状況で何も手を打たなければ、医療は持ちません。また当然のことながら､診療体制が維持されなければ､研究へ割けるマンパワーもエフォートも低下します。
女性医師の成長と活躍の実現のために、学会ができることの一つは、女性医師を育てる側、活かす側にある医師の意識改革の促進です。一般的に、女性は男性と比較し、自己評価が低く、積極的に自らをアピールできにくいと言う特性があります。一方で、同じような仕事をしても、女性は男性より評価されにくい傾向が、評価者の性別を問わずあることが、心理学的な研究により示されています。その結果、様々なチャンスは女性より男性に多くもたらされます。成人の能力開発の7割は経験に基づくとされます。同等の能力があっても、機会に恵まれ、経験を積んだ人間が成長します。女性は意識して挑戦する勇気を持つこと､機会を与える側にいる人間は､無意識の偏見(アンコンシャス・バイアス)に囚われずに、正当な評価を心掛け､女性に積極的にチャンスを与えることが､若手女性の成長につながります。
また､育児中は｢楽な｣仕事が良いのではないかと言う配慮も､女性の効果的な活かし方に、必ずしもつながらないことがあります｡｢楽な｣仕事は､｢やりがいのない｣仕事に、時になりえます。育児と仕事の両立が過酷であることは事実です。そして、やりがいと責任がある仕事であるからこそ、大変な両立であっても、職業人としての矜持を持って全うできると言う側面があります｡育児中の女性医師が目指す本心はどこか､活かす側からもコミュニケーションを積極的に取り、やりがいのある仕事を任せることも、いきいきと働ける人材の増加につながります。
最終的な目標は、性別や育児・介護などのバックグラウンドを問わず、同じように活躍できる医療界の実現です。しかし過渡期である現在においては、上記のような女性の成長支援がまず必要です。神経学会が成長し続けるために、女性医師の成長と活躍の実現は必要不可欠です。他学会に遅れをとらないよう、私たちには｢今｣変化が必要です。

【略歴】
1999年 千葉大学医学部卒業
2006年 医学博士号取得(千葉大学大学院医学研究院)
2008年 千葉大学大学院医学研究院 神経内科学 助教
2014年 千葉大学大学院医学研究院 神経内科学 講師
2017年 千葉大学大学院医学研究院 神経内科学 准教授 現在に至る

S-36-3　女性医師の裏方たち

○岩田　　誠
メディカルクリニック柿の木坂 神経内科

わが国では、明治7年に医制が布達され、医師資格の国家試験が行われることが制度化され、翌明治8年から医師開業試験が行われるようになった。明治15年から16年にかけ、荻野吟子、生澤クノ、高橋瑞子、長井せい、岡田みす、および本田詮子の6名の女性が受験を希望したが、いずれも女性であるという理由で、受験請願が却下された。その後、女性にも受験の門が開かれることとなり、明治18年に、わが国初の女性公認医師である荻野吟子が誕生し、次いで生澤クノ、高橋瑞子、本田詮子も相次いで女性公認医師となった。このことは、ひとへに彼女たちの熱意と努力のたまものであったが、そのような彼女たちの強い意志に感じて、彼女たちの闘いを応援した人々がいたことも忘れてはならない。そのような人々の中から、石黒忠悳、長谷川　泰、佐藤　進、高木兼寛の4人を取りあげ、わが国における女性医師の誕生において彼らが果たした役割を紹介したいと思う。

【略歴】
1967年東京大学卒。仏、米に留学。1994年東京女子医科大学神経内科主任教授、2004年同医学部長。2008年同定年退職し名誉教授。2009年よりメディカルクリニック柿の木坂院長。中山賞、仏日医学会賞、毎日出版文化賞、時実利彦記念賞特別賞を受賞。日本神経学会、日本自律神経学会、日本神経心理学会、日本高次脳機能障害学会、日本認知症学会、日本頭痛学会各名誉会員。日本内科学会功労会員。米国神経学会外国人フェロー。仏国立医学アカデミー外国人連絡会員。日仏医学会名誉会長。音楽医療研究会名誉会長。中山人間科学財団理事。日本脳神経財団理事。臨床音楽協会代表理事。

S-36-4 働き方改革と医師：労働法の視点から

○小畑　史子

京都大学大学院　人間環境学研究科

2018年、働き方改革と呼ばれる一連の労働法改正が行われ、時間外労働の上限規制、労働者の年次有給休暇取得に関する使用者への義務づけ、高度プロフェッショナル制度の創設、産業医による面接指導の拡大等が規定された。

これらの中でも時間外労働の上限規制に関する改正は、協定中に特別条項を規定しておけば上限なく時間外労働させることができる現行法を大きく変更し、原則として月45時間、年360時間、例外的な場合（臨時的な特別の事情があると労使で合意した場合）にも月100時間未満、複数月平均80時間、年720時間を超えることはできないという上限を設ける内容で注目を集めた。その審議の過程では、労働側が、過労死や過労自殺の悲劇を起こさないために、可能な限り低い上限とすべきだと主張したのに対し、経営側が、取引先との関係や業務の性質上上限を規制すること自体不可能な場合も存在し、また強力な規制はかえって闇残業を増加させて問題を深刻化させる等と主張して対立した。結局、建設・運輸等に関する一部の例外を除き、前記の上限規制が導入されることとなった。

この改正については、労働者である医師に適用することは困難であるとの批判が相次いだ。批判の中で指摘されたのは、「医師には応召義務があり、診察を希望する患者がいる以上、労働時間の上限を超えるという理由であっても診察を拒むことはできない」、「今いるスタッフで地域医療を支えようとすれば、時間外労働の上限を遵守することは不可能である」、「医師という仕事はプロとして常に学び続けていく職業で、その自己研鑽と業務との境界が不明確で、どの時間を指して労働時間と見るのかを決めることも困難であることに加え、学び続ける時間に上限規制をかけられることもあり得ず、そのような規制を行えば、特に医師としてキャリアの浅い者はスキル不足に陥る危険がある」等であった。

法改正は既に行われたものの、医師の労働時間については特別に、厚生労働省における医師の労働時間に関する検討会で議論が継続されている。シンポジウムではその議論を紹介しつつ、一般の労働者と比較した場合の医師の業務の特殊性、及びそれが医師につき労働時間の特例を設けることをどの程度正当化するか、そして医師にとってどのような働き方が最も望ましくその理想に近づけるためにはいかなる方策が必要であるのかを、検討する。

【略歴】

1994年 1月　東京大学大学院法学政治学研究科博士課程修了
1994年 4月　富山大学経済学部経営法学科専任講師
1996年 4月　同助教授
2001年10月　京都大学総合人間学部助教授
2001年11月　京都大学大学院人間・環境学研究科助教授
2002年 4月　京都大学大学院地球環境学堂助教授
2013年 4月　京都大学大学院人間・環境学研究科教授
現在に至る

シンポジウム 37

公募 Jp

5月25日（土）15：00～16：30　　第10会場(大阪国際会議場12F グラントック)

膜ラフトと神経疾患

座長：武藤多津郎　藤田医科大学脳神経内科学
　　服部　信孝　順天堂大学医学部神経学講座

≪ねらい≫
細胞膜は、細胞の恒常性維持、膜輸送、シグナル伝達、細胞骨格構成、外界からの隔離などの重要な機能を司っている。細胞膜の脂質類とタンパクは膜上に均一に分布している訳ではなく、ある特定の脂質が互いに会合し、それらと親和性を有するタンパクが集簇してマイクロドメインを形成している。このドメインは、「膜ラフト（membrane rafts）」と呼ばれ流動的で、刺激に応じて必要な分子の再会合を繰り返している。
近年、膜ラフトは細胞の正常機能のみならず、種々の疾病の病態例えば、アルツハイマー病やパーキンソン病などの神経変性疾患、ギランバレー症候群や視神経脊髄炎などの神経免疫疾患、プリオン病の病態への関与も指摘されている。本会では、広く脂質類と膜タンパクが作り出す世界をリビューし、膜ラフトが神経細胞の正常機能発現や上記疾患の病態発現に如何に関与しているのかそれらの最新結果を紹介し、未来への展望・共同研究網の構築を考える機会としたい。

S-37-1　膜ラフトと神経疾患 イントロダクション

○武藤多津郎
藤田医科大学医学部 脳神経内科学

細胞膜は、細胞の恒常性維持、膜輸送、シグナル伝達、細胞骨格構成、外界からの隔離などの重要な生命維持機能を司っている。細胞膜の脂質類とタンパクは膜上に均一に分布している訳ではなく、ある特定の脂質が互いに会合し、それらと親和性を有するタンパクが集簇してマイクロドメインを形成している。このドメインは、「膜ラフト（membrane rafts）」と呼ばれ流動的で、刺激に応じて必要な分子の再会合などを繰り返している。

近年、膜ラフトは神経細胞の正常機能のみならず、種々の疾病の病態例えば、アルツハイマー病やパーキンソン病などの神経変性疾患、ギランバレー症候群や視神経脊髄炎などの神経免疫疾患、プリオン病の病態への関与も指摘されている。こうした神経疾患の病態を考察する上で、極めて重要な課題となっている「膜ラフト」を基礎から臨床に至るまでの総括的な理解を得る機会は未だほとんどないのが実情で、本学会ではこうした喫緊の課題に取り組むチャンスをシンポジウムという形で頂いた。

本シンポジュウムでは、広く脂質類と膜タンパクが作り出す世界をリビューし、膜ラフトが神経細胞の正常機能発現や上記疾患の病態発現に如何に関与しているのかそれらの最新結果を紹介して皆さまの理解の機会としたい。具体的には、アルツハイマー病との関係では、精神・神経研究機構の荒木亘先生に詳しくその実態をお話頂く。又、パーキンソン病との関係では現在精力的に当該分野攻略に取り組んでおられる順天堂大学の波多野琢先生にお話し頂き、最後に神経免疫疾患に関しては藤田医科大学の植田晃広先生に最新のデータも含め如何に「膜ラフト」機能の破綻が病態形成につながっているのかを詳しくお話頂く予定です。このように、本シンポジュウムではこのように糖脂質によって作り出される「膜ラフト」に関する研究が本学会の今後の重要な研究分野へと発展するための共同研究網構築の機会になればと願います。

【略歴】

1980年	名古屋大学医学部医学科卒業
1986年	名古屋大学大学院医学研究科　修了
1986年	国立福井医科大学医学部内科学第二講座　助手
1987－90年	米国国立衛生研究所（NIH）Section on growth factor, National Institute of Child Health & Human development （Gordon Guroff 博士、所長研究室）客員研究員
1990年	国立福井医科大学医学部内科学第二講座　助手復職
1995年	同上　講師
2002年	藤田保健衛生大学医学部神経内科学講座　准教授
2005年	藤田保健衛生大学医学部医学部脳神経内科学講座　主任教授
2018年	福井大学医学部客員教授 （1997年～現在まで　イタリア文部省科学研究費海外審査員併任）

シンポジウム 37

公募 Jp

5月25日（土）15：00 ～ 16：30　　第10会場(大阪国際会議場12F グラントック)

S-37-2　アルツハイマー病態と膜ラフト

○荒木　　亙
国立精神・神経医療研究センター 神経研究所
疾病研究第 6 部

膜ラフト(脂質ラフト)は、細胞膜のコレステロール、スフィンゴ脂質に富む微小ドメインとして知られ、輸送、ソーティング、シグナル伝達など様々な生理的役割を担っている。最近の研究から、アルツハイマー病（AD）の病態と膜ラフトの関連性が示唆されてきた。特に、ADの病原因子であるアミロイドβタンパク質（Aβ）と膜ラフトには深い関連がある。第一に、Aβ産生に必須なプロテアーゼであるβセクレターゼ（BACE1）の一部、γセクレターゼのほとんどが、膜ラフトに局在していることから、ラフトはAβの産生部位として重要である。第二に、膜ラフトに豊富な脂質（コレステロール、ガングリオシドなど)が、Aβの重合、凝集、蓄積に関係していることが示唆されている。第三に、膜ラフトに存在する受容体との結合を介して、Aβオリゴマーが毒性シグナルを伝達することが想定されている。以上のように、膜ラフトはAD病態の発現、進展に密接に関わっている可能性がある。本シンポジウムでは、上記の三点を中心に、AD病態と膜ラフトの関連に関する知見をレビューし、問題点について議論したい。

【略歴】

1985年京都大学医学部卒業。1992年京都大学大学院修了(医博)。国立精神・神経センター神経研究所、マサチューセッツ工科大学にてポスドクとして勤務。1998年より国立精神・神経医療研究センター神経研究所　疾病研究第6部　室長。2018年より同研究員。専門はアルツハイマー病を含めた神経変性認知症疾患。

S-37-3　パーキンソン病と脂質代謝異常

○波田野　琢、森　　聡生、
　王子　　悠、服部　信孝
順天堂大学医学部附属順天堂医院 脳神経内科

パーキンソン病（PD）は病理学的にレヴィ小体の存在が特徴的であり、この凝集体の主な構成タンパクはα-synuclein（AS）である事が知られている。すなわち、AS凝集はPD病態メカニズムの中心であると言える。
ASは両親媒性のタンパクであり、細胞内では脂質膜に弱く結合し機能していると考えられている。そして、家族性PDの原因となるAS病的変異は膜脂質との結合に変化が生じる事で凝集へ傾く事が示されている。さらに、ASは膜機能ドメインである脂質ラフトへ局在する事が示されているが、その他の家族性PD関連蛋白であるLRRK2、parkinもAS同様に脂質ラフトへの結合が示されている。脂質ラフトに重要な脂質はスフィンゴ脂質およびスフィンゴ糖脂質である。これらの糖脂質代謝の中心に位置するセラミドはGaucher病に関連するグルコセレブロシダーゼによりグルコシルセラミドから生成されるが、この酵素障害もPD発症にも強く関連している事が注目されている。また、リン脂質のアシル基を切断する酵素であるPLA2G 6の機能不全はPARK14の原因となる。PARK14の剖検脳ではレヴィ小体の出現が確認されている。すなわち、脂質代謝が変わり、膜脂質の構成が変化することでAS凝集が引き起こされる可能性が考えられる。我々は脂質代謝とAS凝集について焦点を当てて病態解明を目指しており、本シンポジウムでは脂質ラフト、リン脂質、糖脂質をキーワードとしてPD発症メカニズムについて議論する。

【略歴】

1999年4月　順天堂大学脳神経内科　入局
2007年3月　順天堂大学医学部大学院卒業
2007年4月　順天堂大学脳神経内科　助教
2011年4月　順天堂大学脳神経内科　准教授
　　星薬科大学　非常勤講師
所属学会　日本神経学会、神経治療学会、日本内科学会、日本認知症学会、日本パーキンソン病・運動障害疾患学会(MDSJ)、International Parkinson and Movement disorder society。
専門医；神経内科専門医，指導医、総合内科専門医，内科認定医、認知症専門医
BMC Neurology Associate Editor、神経治療学会評議員、2016 member of LEAP in MDS

S-37-4　神経免疫疾患と膜ラフト

○植田　晃広、武藤多津郎
藤田医科大学病院 神経内科

神経細胞やグリア細胞、免疫細胞などの細胞膜には、スフィンゴミエリン、セラミド、中性糖脂質、GM1などのガングリオシドを、コレステロールが糊の様にして固めた「筏（いかだ）：rafts」のような膜ラフトが存在する。この膜ラフトには、細胞内外のシグナル伝達を行うチロシンキナーゼ型受容体などの重要な分子や、神経免疫疾患で重要な分子となるAQP4、NMDA受容体、PLPなどの蛋白質が局在している。

神経細胞の生存と機能に必須である神経成長因子（NGF）や脳由来神経栄養因子（BDNF）等の受容体であるTrkは、膜ラフトに局在する場合のみ、その機能を十分に発揮する。オリゴデンドログリアでは、ミエリン脂質がミエリン膜の膜ラフトの主要な構成成分の一つとなりコレステロールと結合することが、正常なミエリン形成に必要である。また、ミクログリアや、末梢血のリンパ球や好中球の細胞膜にも膜ラフトは存在し、これらの分化・生存や活性の制御の一部は、シグナル伝達分子の膜ラフトと非膜ラフトでの局在変化の調整によって行われる。このように、神経細胞のみならず、他の細胞でも重要な機能を司っている膜ラフト機能の破綻が、神経免疫疾患の病態形成に重要な役割を担っている可能性が予測される。今回GBS、NMOの病態に如何に関わっているか紹介したい。

GBS患者血清中に存在する抗GM1抗体が、補体の活性化を介して末梢神経を障害している可能性が報告されているが、我々は膜ラフトに関連した病態として、抗GM1抗体によってNGFに対するTrk機能が抑制されてしまうことを見出した。膜ラフトを構成するGM1に対する本抗体が、細胞膜中の中性スフィンゴミエリナーゼの活性を低下させ、細胞膜の脂質の構成を変化させ得ることを示し、これによって膜ラフト画分から非膜ラフト画分へTrkの局在変化が起きることを証明した（Mol Cell Neurosci 2010、MolCell Neurosci 2018）。一方NMOでは、AQP4は膜ラフト上に局在する事、薬剤で膜ラフトが破壊すると、抗AQP4抗体の細胞毒性が著明に抑制された。（Brain Res. 2014）

今後、神経免疫疾患の病態を考える上で、膜ラフト上に疾患の鍵となる分子が存在し、膜ラフトの脂質組成を改変させることで、病態が促進又は抑制される可能性を追求する研究の推進が重要であると考える。

【略歴】

2003年　3月　藤田保健衛生大学　医学部　卒業
2003年　5月　藤田保健衛生大学病院　研修医
2005年　4月　藤田保健衛生大学　医学部　神経内科　医師
2007年　4月　藤田保健衛生大学　医学部　脳神経内科学　助教
2011年 10月　藤田保健衛生大学　医学博士取得
2012年　4月　藤田保健衛生大学　医学部　脳神経内科学　講師
2016年　4月　藤田保健衛生大学　医学部　脳神経内科学　准教授

シンポジウム 38

公募 Jp

5月25日（土）15：00～17：00　　第11会場(大阪国際会議場12F 会議室1202)

脳と心は利己的免疫システムに支配されるのか？

座長：横山　和正　順天堂大学医学部脳神経内科
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≫
人体において記憶・学習が可能であるのは中枢神経系（脳神経）と免疫系のみである。自然選択や生物進化を遺伝子中心で理解する利己的遺伝子論は記憶に新しいが、「記憶」をもつが故に免疫が可塑性のある「脳」「心・啓（導く）」にも影響し生態系進化をとげるという利己的免疫論を提唱する。まず①免疫と脳の個体発生と系統発生を人類史とからめ、それぞれの「記憶」の役割、分化と文化、クローン選択と進化、その両面性と利己的免疫システムが脳の可塑性、神経細胞死を利用していることを示す。その際、②自然免疫の特異性のない記憶はエピゲノム変化に伴っており、獲得免疫と異なることの意味、③情動や記憶への免疫、特に自己抗体など液性因子への関与と病態解明、④実臨床で診断・治療に難渋する自己抗体が関連する脳症について記憶、情動を含めた脳の可塑性への利己的免疫システムによる影響の両面性の一端としてとらえ、今後の治療展望を明らかにする。

S-38-1　利己的免疫システムと記憶

○横山　和正[1,2]、服部　信孝[1,2]
[1]順天堂大学医学部 脳神経内科、[2]多発性硬化症および神経難病治療・研究講座

人体において記憶・学習が可能であるのは中枢神経系と免疫系のみである。脳は生存のために外的情報のセンサーとして嗅覚、触覚、味覚、視覚、聴覚、固有受容感覚を備えて記憶と学習を生涯継続する。Kipnisらは「免疫系は第7の知覚である」と提唱し、局所の感染情報のみならず、体内の傷害された神経細胞の恒常性維持のため100兆のシナプスをもつ脳と密接にクロストークしているとした。さて、自然免疫の始まりは10億年前からで、異物の成分と型を認識する。一方獲得免疫は5億年前から抗原特異的な反応を遺伝子再構成で獲得し、クローン選択という脳とは異なる記憶・学習システムを備えている。無顎類と軟骨魚類の間のどこかの段階で、1匹の魚の生殖細胞中の、ある免疫グロブリンファミリー遺伝子のエクソン部分にトランスポゾンが感染し、エクソンは引き離された。このトランスポゾンは、Rag遺伝子と、Ragで切り貼りされるときに認識されるシグナルシークエンスを有する環状DNAであったと考えられ、このたった一度の遺伝子上の出来事が脊椎動物の運命を大きく変え、人類は免疫の「記憶・学習」とともに繁栄したのである。さて「利己的」とは遺伝子の世界では「自己の成功率（生存と繁殖率）を他者よりも高めること」と定義されるが、Ragに始まり利己的目的をもった免疫システムによる脳と心への影響は、獲得免疫を欠損することでALS、Alzheimer病のモデルマウスの悪化、PTSDマウスの発生率上昇、さらには空間学習や、社会的行動障害など相継いで報告されている。上記獲得免疫における利己的免疫システムの事実以外に、脳在住の自然免疫の担い手のミクログリアがドーパミンD2受容体を含めた神経伝達物質の受容体を持ち、外的センサーとしてストレス時に過剰に活性化して働くだけではなく、内的免疫情報の伝え手としても振る舞う事も判明してきた。生存と繁殖力に重要な内外の免疫情報は免疫細胞のもつ記憶と照合され、BBBのない最後野などの正中部位、迷走神経を介した神経伝達経路、meninges周囲の免疫細胞からのサイトカイン、ケモカインがグリンパティックシステムを介してneurotransmitter類似の影響を脳に及ぼす。第7知覚である免疫システムの揺らぎがニューロンの活性を変え、神経回路の機能変化やそれに起因するbehavioral変化をもたらすのである。最近の知見およびシンポジストの最先端の研究を理解するためのレビューを提供したい。

【略歴】

1988年 3月 順天堂大学 医学部 卒業
1993年 3月 国立精神神経センター武蔵病院研究所 疾病研究第1部
1994年 6月 国立精神神経センター武蔵病院研究所 疾病研究第6部
1996年11月 日本MS協会医学助成金、吉田育英会奨学金を得て米国Stanford University Microbiology and Immunology部門 研究員(Professor Emeritus Hugh O. McDevitt)
1999年11月 客員研究員
2000年12月 順天堂大学 脳神経内科 助手
2006年 4月 順天堂大学 脳神経内科 講師
2011年 1月 日本在宅医学会 事務局長併任
2012年 3月 日本在宅医学会 理事
2014年11月 多発性硬化症および神経難病治療・研究講座講師併任 多発性硬化症ガイドライン作成委員
2016年 AMED難治性疾患実用化研究事業「多発性硬化症に対する新規免疫修飾薬の実用化に関する研究」分担研究開発者
2017年 神経免疫疾患のエビデンスによる診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者QOLの検証研究班研究協力員
2018年
第59回日本神経学会学術大会 年次学術大会学術委員臨床免疫
第30回日本神経免疫学会学術集会プログラム委員
第60回日本神経学会学術大会 年次学術大会学術委員自己免疫性疾患臨床（2019年）

シンポジウム 38

公募 Jp

5月25日（土）15：00～17：00　　第11会場(大阪国際会議場12F 会議室1202)

S-38-2 自然免疫におけるエピゲノム変化と記憶

○石井　俊輔
理化学研究所開拓研究本部

ヒトの免疫系には、先天的に備わった「自然免疫」と生後獲得していく「獲得免疫」がある。自然免疫は、マクロファージなどにより病原体に対して初期防御を行い、一方、獲得免疫は、B細胞やT細胞などのリンパ球により一度侵入した病原体を認識し、排除する。このようにヒトの体は、一度侵入した病原体が再度侵入した時、より早くその病原体を認識し排除するため、「免疫記憶」と呼ばれる病原体を記憶するメカニズムを持っている。これまで、記憶は獲得免疫のみに存在するとされていたが、自然免疫しか持たない植物や昆虫にも記憶が存在することや、脊椎動物でヘルペスウイルス感染がバクテリアに対する抵抗性を上昇させることなどから、自然免疫にも記憶が存在するのではないかと議論されていた。しかし、その記憶メカニズムが不明なため、自然免疫系の記憶の存在を疑問視する声もあった。

私達は自然免疫に記憶が存在し、病原体感染によるエピゲノム変化の持続がその記憶メカニズムであることを明らかにした。グラム陰性菌の細胞壁外膜成分のリポ多糖（LPS）をマウスに投与すると、ストレス応答性転写因子ATF7を介して免疫系遺伝子のエピゲノム変化が誘導され、その状態が長期間持続すること、そして、これによりグラム陽性の黄色ブドウ球菌に対する抵抗性が上昇することを明らかにした。したがって、自然免疫の記憶は特定の抗原の情報を特異的に認識する獲得免疫の記憶と異なり特異性がない、という特徴を持つことが分かった。

本研究により自然免疫の記憶メカニズムが明らかになり、自然免疫にも記憶が存在することが示された。自然免疫に記憶が存在するかどうかは、免疫学の根本的な重要課題であると共に、衛生仮説やワクチンに必要なアジュバントの性質にも関わっている。このため、この結果はアレルギー発症機構の解明や、効率的なワクチンの開発にも役立つことが期待できる。

【略歴】

1974年 3月　静岡大学理学部卒業
1977年11月　大阪大学大学院理学研究科生物化学専攻単位取得退学
（1980年12月 大阪大学　理学博士）
1977年11月　神戸大学理学部生物学科　助手
1982年 6月　理化学研究所分子遺伝学研究室　研究員
（1983年8月～1985年10月 米国NIH, NCI, Visiting Fellow）
1987年 8月　同上　副主任研究員
1989年 5月　同上　主任研究員
（1992年4月～現在　筑波大学連携大学院教授）
2012年 4月　同上　上席研究員
2014年12月　理化学研究所　副理事
（2018年4月～現在　理化学研究所・開拓研究本部・副本部長兼務）

S-38-3 ストレスによる情動変容と脳内炎症反応

○古屋敷智之
神戸大学大学院医学研究科薬理学分野

社会や環境から受けるストレスは心身に多様な影響を与える。適度なストレスはストレスへの順化や抵抗性を促すが、過度なストレスはうつや不安など情動変容を引き起こし、精神疾患をはじめ多様な疾患のリスク因子となる。しかしストレスの生物学的基盤やストレス関連疾患の病態には不明な点が多い。うつ病など精神疾患では末梢血での炎症関連分子の上昇や脳内炎症の存在が報告されてきたが、病態との関連は不明であった。我々はマウスの社会挫折ストレスモデルを用い、短期的なストレスが内側前頭前皮質ドパミン系を介してストレス抵抗性を高める一方で、長期的なストレスがプロスタグランジンPGE_2とその受容体EP1を介して内側前頭前皮質ドパミン系を抑制し、うつ様行動を誘導することを見出した。また、長期的なストレスは自然免疫受容体TLR2/4を介して内側前頭前皮質のミクログリアを活性化し、TNFαやIL1αといった炎症性サイトカインを介して内側前頭前皮質神経細胞の樹状突起退縮やうつ様行動を誘導することも明らかにした。これらの結果は、長期的なストレスによる脳内炎症反応が特異的な神経回路に作用して情動変容を誘導することを示唆している。本シンポジウムでは、ストレスによる情動変容を促す脳内炎症反応に関する最新の知見を紹介し、生体の防御反応であるはずの炎症反応が脳機能・病態に与える影響について議論したい。

【略歴】

平成 3年 4月～平成 9年 3月　京都大学医学部医学科
平成 9年 4月～平成13年 3月　京都大学大学院医学研究科博士課程
平成13年 4月～平成15年 3月　日本学術振興会特別研究員PD
平成15年 4月～平成16年 8月　京都大学大学院医学研究科助手
平成16年 9月～平成20年 3月　Johns Hopkins大学脳心理学分野准研究員
平成20年 4月～平成24年10月　京都大学大学院医学研究科助教
平成24年11月～平成26年 4月　京都大学大学院医学研究科特定准教授
平成26年 5月～現在　神戸大学大学院医学研究科教授

シンポジウム 38

公募 Jp

5月25日（土）15：00 ～ 17：00　　第11会場(大阪国際会議場12F 会議室1202)

S-38-4　精神疾患と神経炎症

○篠山　大明
信州大学医学部精神医学教室

神経系と免疫系には複雑な相互調節機能が存在する。脳が自律神経系や内分泌系を介して免疫系に影響を及ぼす一方で、免疫系はサイトカインや神経ペプチドを介して脳に情報伝達を行う。とくに免疫細胞から放出されるサイトカインは中枢神経系に作用してさまざまな行動変化を引き起こすことが知られている。例として、感染症により炎症性サイトカインの産生が増加すると、活動性低下、睡眠障害、食欲低下、倦怠感などの症状が出現する。サイトカインによって生じるこのような一連の行動変化をsickness behaviorと呼ぶ。この一連の行動変化はうつ病の症状に酷似しており、インターフェロン治療の副作用として生じるうつ病は、まさにこのsickness behaviorによると考えられる。

一方で、慢性的な炎症が神経発達に負の影響を及ぼして精神疾患の発症につながる可能性も考えられる。動物実験では胎生期におけるサイトカイン産生の増強により神経発達の異常が生じることが示されており、一部の精神疾患の発症がこのような神経発達の障害に起因することが示唆されている。これを裏づける疫学的データとして、胎児期の母体感染が統合失調症や自閉症のリスクを高めることが報告されている。

うつ病、双極性障害、統合失調症、自閉スペクトラム症の患者において血液中や脳脊髄液中で炎症性サイトカインの濃度が高いことは、すでにメタ解析で確認されている事実である。しかし、精神疾患の違いによってサイトカイン濃度の上昇パターンに明らかな差が認められるわけではないことから、サイトカイン変化の疾患特異性は低いと考えられる。また、それぞれの疾患において一部の患者でしかサイトカイン濃度の変化は観察できないことから、異種性に富む精神疾患の多様な原因の一つに過ぎないと考えられる。サイトカイン濃度の上昇が原因で精神疾患が発症するだけではなく、発症をきっかけにサイトカイン濃度が上昇する場合もあり、サイトカインと精神疾患との関係の全容を明らかにするまでの道のりは遠い。

精神疾患においてサイトカイン濃度が上昇するメカニズムについてはまだ推測の域を出ないが、現存するエビデンスは、うつ病、双極性障害、統合失調症、自閉スペクトラム症の少なくとも一部の患者においては、病態に免疫系の異常と神経炎症が関与していることを示している。今後の研究アプローチの方向性と精神科臨床に及ぼす影響についての議論が求められる。

【略歴】

平成 6年 3月　東京学芸大学附属高等学校　卒業
平成10年 3月　東京大学理学部地球惑星物理学科　卒業
平成16年 3月　信州大学医学部医学科　卒業
平成16年 5月　信州大学医学部附属病院　臨床研修医
平成17年 4月　長野赤十字病院　臨床研修医
平成18年 4月　信州大学医学部附属病院　精神科　医員
平成19年11月　信州大学医学部附属病院　精神科　診療助教
平成21年 4月　信州大学大学院医学系研究科　博士課程　入学，飯田病院　精神科
平成21年10月　国立精神・神経医療研究センター 神経研究所　疾病研究第3部　研究生
平成24年 4月　信州大学医学部附属病院　精神科　助教
平成24年 8月　信州大学医学部精神医学講座　助教
平成25年 3月　信州大学大学院医学系研究科　博士課程修了
平成28年 5月　信州大学医学部精神医学教室　准教授

日本生物学的精神医学会　評議員
日本児童青年精神医学会　学会誌「児童青年精神医学とその近接領域編集部」編集委員
PLOS ONEジャーナルEditorial board member
日本精神神経学会専門医・指導医
精神保健指定医

S-38-5　自己抗体による脳炎・脳症と記憶・情動

○高松孝太郎、中根　俊成、
安東由喜雄
熊本大学 脳神経内科

2007年、DalmauらがNMDA 受容体（NMDAR）に対する自己抗体が卵巣奇形腫に合併する辺縁系脳炎12症例において血清、髄液に存在することを発見した。抗NMDAR抗体陽性脳炎の登場が「自己免疫性脳炎・脳症」という病名、疾患概念の確立に大きく貢献した。自己免疫性脳炎・脳症は従来、非ヘルペス性辺縁系脳炎とされてきた疾患群であり、先行症状として発熱、頭痛などの非特異的な感冒様症状の後に無気力、無感動、抑うつ、不安などの感情障害や記銘力低下が出現、それまで可能だった日常の単純な行為ができなくなる。興奮、幻覚、妄想などの統合失調様症状があると精神科を受診、統合失調症と診断されて入院するケースもある。慢性期には記憶障害、見当識障害、性格や行動の異常、認知障害、失語、てんかんが後遺症として起こりうる。その診断には、自己抗体の有無と免疫療法による自己抗体の産生抑制・除去に対する治療反応性に依存するところが大きい。抗NMDAR抗体の病態への関与に関しては、脳内におけるIgGの沈着と細胞表面のNMDARの減少が報告されている。一方で細胞傷害性T細胞や補体沈着は認めないことも報告されており、抗体が直接NMDA受容体に作用している可能性がある。血管周囲、脳間質、Virchow-Robin 腔内に形質細胞、形質芽球が多数認められ、抗体が髄腔内で産生されていることが予想される。抗NMDAR抗体は、NMDARに架橋結合することで、受容体を細胞質内への内在化を引き起こし、受容体数の減少を引き起こすこと、抗体が長期増強誘導を抑制することがマウス海馬スライス標本を用いた実験で証明されている。

自己免疫性脳炎・脳症の発症には、腫瘍による自己抗原の提示、通常は免疫学的特権部位とされる中枢神経細胞における自己抗体の産生、感染因子抗原と自己抗原の相同性、ウイルス感染や薬物による自己反応性B 細胞の活性化による自己抗体の産生、血液脳関門の破綻などによる髄液中へ自己抗体移行などが必要となると考えられている。このように免疫異常を引き起こす分子プレイヤーは確認されているが、近年はこれらがどのようにして精神症状や記憶障害を起こしているかに注目が集まっており、解析が進んでいる。本発表では自己免疫性脳炎・脳症における症状発現機序解析の現況を概説する。

【略歴】

熊本市出身、熊本高校卒業
2003年 3月　熊本大学医学部医学科　卒業
2003年 5月～2004年 3月　熊本大学医学部附属病院　神経内科
2004年 4月～2004年 9月　熊本市民病院　内科
2004年10月～2005年 3月　独立行政法人機構　熊本医療センター　内科
2005年 4月～2006年 3月　熊本市民病院　神経内科
2006年 4月～2007年 3月　大牟田天領病院　神経内科
2007年 4月～2008年 3月　独立行政法人機構　再春荘病院　神経内科
2008年 4月～2009年 3月　独立行政法人機構　熊本医療センター　神経内科
2009年 4月～2013年 3月　熊本大学大学院　医学研究科博士課程
大学院では
'iPS細胞由来マクロファージによるアルツハイマー病治療法の検討'を研究。
2013年 4月～2013年10月　熊本大学医学部付属病院　神経内科　医員
2013年11月～　熊本大学医学部附属病院　神経内科　特任助教
2016年 4月～　神経難病診療体制構築事業　特任助教

特別プログラム　Jp

5月23日（木）8：50～9：30　第10会場(大阪国際会議場12F グラントック)

座長：廣瀬源二郎　浅ノ川総合病院脳神経センター脳神経内科

SP-1

世界初の女性神経内科医オーギュスタ・クルムケ

岩田　誠
メディカルクリニック柿の木坂 神経内科

女性に対して大学の門戸を世界最初に公式に開放したフランスは、1868年に女性の医学部入学を許可した。そして、1882年には、我が国の初期臨床研修に相当するエクステルヌの受験資格が、1885年には、後期臨床研修に相当するアンテルヌの受験資格が、女性にも認められるようになった。パリ大学医学部において最初のエクステルヌ、次いで最初のアンテルヌとなり、世界初の神経内科専門医となったのは、アメリカ生まれのオーギュスタ・クルムケである。彼女は、エクステルヌ時代にオテルディユー病院の産科で、今日クルムケ麻痺と呼ばれている下部腕神経叢麻痺を見つけ、師のヴュルピアンの指導の下に学位論文にまとめた。彼女は、学生時代に配属されたシャリテ病院内科で出会ったジュール・デジェリーヌと結婚し、二人の間には、のちに神経内科医となる一人娘のイボンヌが生まれた。神経内科のおしどり夫婦として知られたデジェリーヌ夫妻は、『中枢神経系の解剖学』と『神経疾患の症候学』という不朽の大著を完成させた。しかし、サルペトリエール病院神経病クリニックの第3代主任教授を務めた夫の急逝後、その後任として赴任したのは、夫妻と極めて仲の悪かったピエール・マリーであったため、オーギュスタはサルペトリエールから追い出されることになってしまった。今回の講演では、オーギュスタとその家族の歴史を紹介するとともに、臨床神経学における彼女自身の業績について振り返ってみたいと思う。

【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（代議員、前理事）、日本神経免疫学会（理事長）、日本末梢神経学会(理事長)、日本神経治療学会(理事)、日本内科学会(評議員、元理事)、American Neurological Association（Corresponding fellow）、International Inflammatory Neuropathy Consortium（Organising Committee member）など

受賞
2017年　Alan J. Gebhart Prize for Excellence（Peripheral Nerve Society award)
2017年　日本神経学会賞(診療部門)

Editorial board
Neurology and Clinical Neuroscience（Editor-in-Chief)
Journal of Neuroimmunology
JMA journal

その他
厚生労働省免疫性神経疾患調査研究班班長(2008年～2014年)
ギラン・バレー症候群診療ガイドライン作成委員長(2011年～2018年)
Steering committee member of International GBS Outcome Study（IGOS)

NeuroCPC

座長：村山　繁雄　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）
和泉　唯信　徳島大学病院神経内科

≪ねらい≫
日本において神経病理学を専門とする施設は少なく、神経内科医がBrain cuttingやNeuroCPCに参加する機会も少ないと思われる。そこで、NeuroCPCを企画した。症例としては剖検例２例を予定している。

SS-01-1　歩行時ふらつきと易転倒性で発症した 83 歳女性ブレインバンク生前同意登録例

○渋川　茉莉[1]、仙石　錬平[1,2]、
○松原　知康[2]、石井　賢二[3]、
徳丸　阿耶[4]、金丸　和富[1]、
村山　繁雄[1,2]

[1] 東京都健康長寿医療センター 神経内科、[2] 東京都健康長寿医療センター 神経病理・高齢者ブレインバンク、[3] 東京都健康長寿医療センター研究所 神経画像研究チーム、[4] 東京都健康長寿医療センター 放射線診断科

【症例】剖検時83歳女性【現病歴】74歳頃から物忘れを認め,徐々に集中力が低下した.77歳頃より方向転換時に著明な歩行時ふらつき,突進歩行を認めた.字がまっすぐ書けず,ボタン留めが苦手になり,話しにくさを自覚した.その後,血糖コントロール目的で他院入院中に認知症と診断されドネペジル内服が開始された.退院後,銀行に通帳や印鑑を忘れてくる,人の名前をすぐに思い出せない,鍋を焦がす等がみられるようになった.78歳時,腰椎圧迫骨折で他院入院中に不穏となり,退院後も易怒性を認め当院物忘れ外来初診となった.MMSE 19点（3/3),HDS-R 20点（6/6),頭部CTで前頭葉,両側海馬の軽度萎縮,基底核･両側深部白質に散在性ラクナ梗塞を認め血管性認知症の診断でドネペジル5mgが継続された.徐々に歩行時ふらつきが目立つようになり,79歳時,神経内科外来初診となった.構音障害は明らかではなく,歩行も可能だったがantero pulsionに加え,垂直方向の眼球運動障害を認めた.頭部MRIでは正中矢状断中脳被蓋面積が80mm^2（正常>100mm^2）と萎縮を認めた.ドネペジルの内服を中止し,L-dopa 200mg内服で自覚的にふらつきは改善,L-dopa 300mgで杖なしで歩行が可能となった.脳血流シンチグラフィでは左頭頂葉～側頭葉に血流低下を認めた.MIBGで異常所見を認めず,ドパミントランスポーターシンチグラフィは右優位に中等度SBR低下を認めた.ApoE 33,髄液Aβ42 693.6 pg/ml（当センター基準値>500),髄液tau 242.7 pg/ml（同基準値<300),髄液p-tau 49 pg/ml（同基準値<55).その後,徘徊が出現しリバスチグミン4.5mgの貼薬を開始した.その2か月後には言葉の出にくさや時間的な見当識障害を認めるようになった.80歳時,歩行時ふらつきあり,眼球運動はわずかに上方視が可能だった.4か月後,歩行速度低下,構音障害を認めた.その2か月後には突発的な動きを認めるようになり,頻回に転倒を繰り返した.さらに4か月後,頸部筋強剛著明で自発的な会話はなく,応答時の発語はexplosiveだった.眼位は正面やや上方で固定した.上肢挙上や指折りは右のみ指示に従った.81歳時,発語は著明に低下,MMSE 5点（0/3),HDS-R 2点（0/6）だった.83歳時,誤嚥･窒息で当院入院し経口摂取は困難と判断,胃瘻管理となった.2か月後に療養型病院に転院,その7か月後に永眠された.当院に搬送し剖検となった.【既往歴】74歳 帯状疱疹後神経痛,78歳 糖尿病,左眼瞼内反,腰椎圧迫骨折【学歴･職業歴】高等学校卒業,18～60歳 菓子店勤務やパート

【略歴】

（渋川　茉莉）
2013年　東海大学医学部医学科卒業
2013年　東京都健康長寿医療センター初期研修医
2015年　東京都健康長寿医療センター神経内科 専修医
2018年　東京都健康長寿医療センター神経内科 入局

（松原　知康）
2011年　広島大学医学部医学科 卒業
2011年　飯塚病院 初期研修医
2013年　飯塚病院 後期研修医
2014年　広島大学病院 脳神経内科
2017年　東京都健康長寿医療センター 高齢者バイオリソースセンター

SS-01-2　パーキンソン病と筋萎縮性側索硬化症の合併例

○和泉　唯信[1]、○村山　繁雄[2]

[1]徳島大学病院神経内科、[2]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）

死亡時80歳女性。既往歴:右肺がん手術後、狭心症。家族歴:特記事項なし。現病歴：X年から右手のふるえが出現した。X+1年3月当科でパーキンソン病と診断し、レボドパ製剤を少量試みたが著変なかった。X+4年10月頃から左優位に上肢の筋力低下が出現した。さらに両上肢の筋力低下が進行し、左上肢遠位の筋萎縮、両上肢の腱反射の亢進を認め筋萎縮性側索硬化症（ALS）と診断した。X+5年5月には発声障害、構音障害が出現、同年7月には呼吸苦が出現、増悪した。同年7月に非侵襲的陽圧換気の導入目的で他院に入院した。同年12月には呼吸苦緩和のため麻薬も開始した。その後、内服不能となったので、X+6年2月からモルヒネ、ハロペリドールの経静脈的投与を開始し、鎮静・鎮痛を得た。その後、誤嚥性肺炎、尿路感染症、無石性胆嚢炎、カンジダ膣炎を発症したが、治療により改善した。開閉眼はあるものの、意思疎通は困難となり、X+7年10月に全身状態の悪化により死亡した。大学病院に搬送し剖検を実施した。経過はパーキンソン病発症から94か月、ALS発症からは39か月だった。

【略歴】

（和泉　唯信）
1989年3月　北海道大学理学部数学科卒業
1995年3月　徳島大学医学部医学科卒業
1995年4月　広島大学医学部附属病院第三内科（中村重信教授）
1996年1月　翠清会梶川病院脳外科
1996年4月　財団法人住友病院神経内科（亀山正邦院長）
1998年8月　微風会ビハーラ花の里病院神経内科
2001年4月　徳島大学医学部附属病院神経内科（梶　龍兒教授）
2004年1月　徳島大学医学部感覚情報医学講座神経情報医学分野　講師
2011年4月　徳島大学病院神経内科　臨床教授
2018年4月　徳島大学病院神経内科　特任講師

（村山　繁雄）
臨床病理カンファランスは神経学教育において重要とされてきました。本邦ではドイツ方式が伝統ですが、本学会では米国方式の、臨床情報を提示し、鑑別診断を提供いただくかたちを採用しています。
今回の症例はどちらも、神経病理学会が推進している、献脳同意登録、生前剖検同意取得による、オールジャパンブレインバンク構築に対応する症例です。発症の最初から最後まで患者に寄り添い、介護者を含む生活の質を高め、亡くなられた時確定診断による最期の貢献をし、剖検で得られたリソースを元に根治療法の開発を目指す、理念に沿った症例です。

特別セッション 02

Jp

5月23日（木）8：00 ～ 9：30　　第12会場(大阪国際会議場11F 会議室1101-1102)

難病法の５年後見直しと神経難病の総合的支援を考える

座長：小森　哲夫　独立行政法人国立病院機構箱根病院　神経筋・難病医療センター

溝口　功一　静岡医療センター脳神経内科

≪ねらい≫

難病法が施行されて５年目を迎え、法の見直し作業が進んでいる。各都道府県の医療提供体制も固まってきた。この時期に、難病の中でも医療と福祉の連携を必要とする神経難病に必要とされる総合的な支援を専門医集団として共有し、神経難病の視点で法の見直し及び期待される具体的施策を考えるきっかけとする。

SS-02-1　神経難病にとっての難病医療提供体制

○宮地　隆史

国立病院機構　柳井医療センター 脳神経内科

平成27（2015）年1月1日に「難病法（難病の患者に対する医療等に関する法律）」が施行され、同年9月に「難病の患者に対する医療等の総合的な推進を図るための基本的な方針（難病対策基本方針）」が示された。基本方針の第3項「難病の患者に対する医療を提供する体制の確保に関する事項」の中で「国は、難病の各疾病や領域ごとの特性に応じて、また、各地域の実情を踏まえた取組が可能となるよう、既存の施策を発展させつつ、難病の診断及び治療の実情を把握し、医療機関や診療科間及び他分野との連携の在り方等について検討を行い、具体的なモデルケースを示す」としている。また、「都道府県は、難病の患者への支援策等、地域の実情に応じた難病に関する医療を提供する体制の確保に向けての必要な事項を医療計画に盛り込むなどの措置を講じるとともに、それらの措置の実施、評価及び改善を通じて、必要な医療提供体制の構築に努める」としている。一方、平成10（1998）年度より難病特別対策推進事業として、重症難病患者入院施設確保事業及び難病患者地域支援対策推進事業が創設・実施されてきた。重症難病入院施設確保事業の実施主体は都道府県であり、難病医療連絡協議会を設置するとともに概ね二次医療圏ごとに1カ所ずつ難病医療協力病院を整備し、原則としてそのうち1カ所を難病医療拠点病院として指定し、重症難病患者のための入院施設の確保を行うものとした。難病医療拠点病院は相談連絡窓口を設置し難病医療専門員（平成27年度以降は難病医療コーディネーターに名称変更）を配置した。現在、平成30（2018）年度以降、難病特別対策推進事業として新たな難病医療提供体制の構築が推進されている。新体制では都道府県に設置された難病医療連絡協議会による検討を踏まえ、都道府県は難病診療連携拠点病院や難病診療分野別拠点病院、難病医療協力病院を指定し、拠点病院等に難病診療連携コーディネーター及び難病診療カウンセラーを配置することとなっている。難病法による指定難病は神経難病が多くを占め、これからも脳神経内科医の果たす役割は大きい。本シンポジウムでは新難病医療提供体制についての現状と課題を検討する。

【略歴】

1992年　広島大学医学部医学科卒業
同年　広島大学医学部附属病院第3内科研修医
1993年　東京都老人医療センター（現　東京都健康長寿医療センター内科）
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
同年　国立大竹病院（現　国立病院機構広島西医療センター神経内科）
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　広島大学大学院医歯薬学総合研究科　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

専門医等：日本神経学会認定専門医・指導医，日本内科学会認定総合内科専門医・指導医，日本老年医学会認定老年病専門医・指導医，日本認知症学会認定認知症専門医・指導医

代議員等：日本神経学会代議員，日本内科学会中国支部評議員，日本老年医学会代議員，日本認知症学会代議員，日本脳血管・認知症学会代議員、日本ボツリヌス治療学会代議員

厚労科研指定研究班：難病患者の総合的支援体制に関する研究班（研究代表者　箱根病院　小森哲夫院長）分担研究員

特別セッション 02

Jp

5月23日（木）8：00 ～ 9：30　　第12会場(大阪国際会議場11F 会議室1101-1102)

SS-02-2 難病診療における多職種連携サポートチームについて

○阿部　達哉
国立病院機構箱根病院　神経筋・難病医療センター　神経内科

【目的】国は平成30年度から新たな難病医療供給体制の構築を目的に、難病診療の中核的医療機関として難病診療連携拠点病院(以下、拠点病院)の設置を進めている。難病の診療には複数の医療関連職の関わりが必要となる場合があり、実際に多職種の関与した診療活動が行われているが、その内容は多彩である。今回、多職種連携診療・サポートチーム（多職種連携サポートチーム）の実態を把握する目的で、平成30年10月時点で拠点病院に指定された医療機関を対象にアンケート調査を行った。
【方法】難病診療における多職種が連携した診療・ケアに関するサポートチームの実態、必要性などに関するアンケートを作成し、拠点病院に指定された25医療機関を有する14都道府県を対象に、厚生労働省を通じて拠点病院へアンケートを送付し、都県の難病担当課よりアンケートを回収した。
【結果】平成31年1月時点で8都県より回答が得られた（回収率57%)。全ての拠点病院で、難病診療における多職種連携サポートチームの活動実績はなかった。一方で、難病診療における多職種連携サポートチームの必要性に関する質問に対して、「必要あり」(5都県)、「必要なし」(2都県)という回答が得られた。1都県は無記入であった。多職種連携を必要とする理由については、「難病には複雑な病態が係るため」(5都県)、「難病診療には、様々なケア・サポートが必要であり、多職種の連携が必要である」（5都県)、「地域診療にも積極的な貢献ができる」（3都県)、「医師のみでは難病患者の診療における評価やケアが不十分である」（5都県)、「多職種が関与することで、より良い難病診療が行える」(5都県)であった。
また、アンケート以外の自由記載で得られた意見は6都県で「難病を対象とした多職種連携サポートチームの必要性は感じているが、他業務も多忙であり、診療報酬算定の対象とならなければメリットがなく、病院の理解も得がたい」という内容が多かった。
【考察】今回、アンケートを行った時点で回答が得られた拠点病院の多くでは、難病診療における多職種連携サポートチームの関与は有意義と考えられているが、現実的には医療現場に係る負担も鑑みた上で、診療報酬算定等の医療機関へのメリットが必要という意見が大半であった。新たな難病医療供給体制を構築する中で、医療現場への有益性を担保することを検討していくことが重要と思われた。

【略歴】
1997年　埼玉医科大学医学部卒
2001年　同　大学院医学研究科卒
　　埼玉医科大学神経内科　助教
2002年　東京都立神経病院脳神経内科　医員
2004年　埼玉医科大学神経内科　助教
2006年　University of Iowa, Division of Clinical Electrophysiology, Department of Neurology: Visiting research fellow.
2007年　埼玉医科大学神経内科　助教
2009年　同　講師
2010年　国立病院機構箱根病院神経内科　医長
2016年　国立病院機構箱根病院　神経筋・難病医療センター　診療部長
現在に至る

SS-02-3 神経難病患者の仕事と治療の両立支援について考える

○植竹　日奈
国立病院機構 まつもと医療センター

人生におけるさまざまなイベント、たとえば、妊娠、子育て、介護、高齢などの事情と「働く」ことを両立させるための支援は、少子高齢化が進む日本社会にとって非常に重要であり、それが思いがけない傷病、特に「難病」と言われる疾患への罹患であっても例外ではない。がん分野においては、がんの告知を受けた患者が誰にも相談できずに尚早に離職してしまうことが指摘されているが、重篤な病気の診断を受けて混乱している人が、支援を受けることなく、受けようとすることなく働くことをやめてしまう、あきらめてしまうというようなできごとは、難病においても同様に起こっていることが推測される。
もちろん「難病」は治らない重篤な疾患というイメージは医療技術の発達、支援の充実によってすでに過去のものであり、多くの状況下において適切な支援を得られれば、就労継続またはいったん中断した職業生活の再開(再就職)が可能との前提に基づいて、特定求職者雇用開発助成金、難病患者就職サポーター、難病患者の雇用管理に関する情報提供の実施事業、職場適応援助者(ジョブコーチ)支援事業などの支援施策が展開されてはいる。とはいうものの難病にせよ、がんにせよ、罹患し発症した患者がまず訪れるのは医療機関である。その医療機関において、早期に患者の就労への悩みを拾い上げ、支援することが、両立支援の最初の一歩と考えられるが、実際には医療機関での両立支援が十分に行われているとは言い難いのが実情であろう。背景には、治療に関わる職種、特に医師にとっては二次的なフォーカスである就労支援にまでなかなか視野が広がらないことにより就労支援に関するニーズが発信されにくいこと、さらに医療機関の機能分化により治療に関わる職種が患者に継続的に関わることが難しくなったこと、本来就労という社会的課題に関わるべき医療ソーシャルワーカーが退院支援にその業務の多くを割かざるを得ないことなど、さまざまな状況が考えられる。
今回、厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））において検討作成した医療機関における両立支援モデルおよび両立支援に活用できるツール(仕事と治療の両立お役立ちノート・ガイド)を紹介しながら、難病患者への就労支援のあり方について考えてみたい。

【略歴】
国立病院機構まつもと医療センター
包括医療支援センター　ソーシャルワーカー　（主任医療社会事業専門職）
認定医療社会福祉士
1986年　上智大学大学院文学(社会学)修士
1986年　信州大学医学部付属病院ソーシャルワーカー
1997年　国立療養所中信松本病院(現・国立病院機構まつもと医療センター)ソーシャルワーカー
2012年～2015年
　　厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)研究分担者
2018年　厚生労働行政推進調査事業費補助金(難治性疾患等政策研究事業)研究分担者
長野県医療ソーシャルワーカー協会会長
国立病院ソーシャルワーカー協議会副会長
日本難病医療ネットワーク学会編集委員副委員長

特別セッション 02

Jp

5月23日（木）8：00 ～ 9：30　　第12会場(大阪国際会議場11F 会議室1101-1102)

SS-02-4 難病に対するリハビリテーションの全体像

○中馬　孝容
滋賀県立総合病院 リハビリテーション科

神経難病リハビリテーションに関して、平成28年度に神経内科医に、平成29年度にリハビリテーション科医を対象として、アンケート調査を行った。また、平成30年度においては、滋賀県において地域リハビリテーションについてアンケート調査を行った。

神経内科医、リハビリテーション科医ともに神経難病（パーキンソン病、脊髄小脳変性症、筋萎縮性側索硬化症について調査を行った。）感謝に対するリハビリテーションは必要と回答し、診断後早期に必要と考えているものは多かった。しかし、実際には、症状が進行した場合や、転倒や肺炎などにより病院に入院した場合、リハビリテーション処方される場合が多いようであった。発症早期からのリハは、教育的指導が含まれ、機能やADLの低下を予防でき、就労を含め社会参加を維持できるようにサポートする側面があり、さらに、進行にあわせたリハビリテーション指導により、機能やADLを維持し、安全に在宅での生活や社会参加の維持をサポートする側面があると考える。

リハビリテーションを行っている場所については、自院入院で行っているとの回答が最も多かったが、外来で行っていると回答した者も、3疾患とも約20%にみられた。介護保険を利用している場合も34～39%であり、一定の割合を占めている。地域リハビリテーションにおける神経難病に関する教育的配慮が必要と推測された。

一方、滋賀県の地域リハビリテーションを担っている施設での回答では、難病患者へのリハビリテーションを行っている施設は３０%にみられ、自院外来でのリハビリテーション、介護保険での訪問リハビリテーション、介護保険での通所リハビリテーション、医療保険での訪問リハビリテーションの順に多かった。リハビリテーションの有益な点としては、現状維持、ADLの改善、運動症状改善、精神的賦活であった。課題としては、難病について知識がない、対応が難しいとの意見がみられた。地域ケアシステムの中で、難病患者に必要なシステムとして、「専門的な内容を相談できる病院・施設とのネットワーク」、「急変時に対応できる医療機関」、「レスパイト入院」の意見があった。

診断後長期にわたり病状にあわせた在宅生活・社会生活のサポート体制が必要で、早期から、情報共有も含め、地域リハビリテーションとの連携が必要であると考える。

【略歴】

奈良県立医科大学附属病院　神経内科　研修医　平成2年5月1日～
奈良県リハビリテーションセンター　神経内科　平成3年7月1日～
奈良県立医科大学附属病院　神経内科　医員　平成5年7月1日～
北海道大学医学部　リハビリテーション医学講座　助手　平成8年4月1日～
北海道大学病院　リハビリテーション科　助手　平成15年4月1日～
北海道大学病院　リハビリテーション科　助教　平成19年4月1日～
滋賀県立成人病センター　リハビリテーション科　副部長　平成20年4月1日～
滋賀県立成人病センター　リハビリテーション科　部長　平成21年4月1日～
滋賀県立総合病院　リハビリテーションセンター医療部部長(兼)リハビリテーション科　科長　平成30年4月1日～

資格：日本リハビリテーション医学会専門医・指導医、日本神経学会専門医、日本臨床神経生理学会認定医
学会活動
日本リハビリテーション医学会リハビリテーション科女性医師ネットワーク(RJN)委員会委員長(平成20年4月1日～)
日本リハビリテーション医学会社会保険・障がい者福祉委員会委員(平成29年4月1日～)
日本リハビリテーション医学会近畿地方会幹事(平成20年4月1日～)

SS-02-5 我が国の難病対策の現状と課題

○田中　彰子
厚生労働省健康局難病対策課

我が国の難病対策については、1972年のスモンへの対応に始まり、数回にわたる見直しを経て、2017年1月1日に施行された「難病の患者に対する医療等に関する法律」（以下「難病法」という）に基づいて行われている。この中で、難病の定義は、発病の機構が明らかでなく、かつ治療方法が確立していない希少な疾病であって、当該疾病にかかることにより長期にわたり療養を必要とするものとされている。

難病法の下における難病対策は、これまでの研究中心的な制度から、福祉的な側面も含めた総合的な難病対策へと変化し、以下の3つの柱を中心として施策が講じられることとなった。

①効果的な治療方法の開発と医療の質の向上
②公平・安定的な医療費助成の仕組みの構築
③国民の理解の促進と社会参加のための施策の充実

難病法が施行され、難病対策は充実してきているが、医療費助成の対象疾病が拡大する中で、今後研究の推進、早期診断を行うための医療提供体制の整備や、難病患者がその状態に応じて就労し、仕事を継続していけるような支援体制など、さらなる難病対策の充実が求められている。

【略歴】

2016年4月　厚生労働省健康局結核感染症課エイズ対策推進室　室長補佐
2017年8月　厚生労働省健康局難病対策課　課長補佐
現在に至る

International tele-education on neurology: how to actively join tele-conference

Chairs：Yasushi Kisanuki
Department of Neurology, The Ohio State University Wexner Medical Cente, USA
Noriko Isobe
Department of Neurological Therapeutics, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Japan

≪Objective≫
The importance and needs of tele-conference are rapidly gowing in the world. There is a considerable barrier for non-native speakers including Japanese to actively join such international or even local tele-conferences in English. In this symposium, examples of international case conferences and tele-education are presented by experienced experts. We would like to discuss the future plans of tele-conference and tele-education which the Japanese Society of Neurology should promote. Furthermore, we would like to encourage young colleagues to join this symposium to learn some tips of acively participating in such tele-meetings.

＊質疑・討論は、日本語でも受け付けます。

SS-03-1 The Role of Teleneurology between Indonesia and Japan in Improving Neuroimmunology Knowledge

○ Riwanti Estiasari[1], Darma Imran[1,2], Kartika Maharani[1,2], David Pangeran[1], Nopa Krismanto[4], Aria Kekalih[3]

[1] Department of Neurology, Faculty of Medicine Universitas Indonesia, Indonesia, [2] Cipto Mangunkusumo Hospital Jakarta, Indonesia, [3] Department of Community Medicine, Faculty of Medicine Universitas Indonesia, Indonesia, [4] IT Division, Faculty of Medicine Universitas Indonesia, Indonesia

In Indonesia, many of Neuroimmunology disease still consider as a rare disease which not many neurologists interested to deal with. In neurology education, neuroimmunology is not a topic that widely discussed. The increase of health facilities in Indonesia such as the increasing number of MRI makes the finding of Neuroimmunology cases more common. Indonesian Neurologists need to improve their knowledge to answer these challenges. Telemedicine has been known in Indonesia since the beginning of 2000. It has many potential benefits including continuing medical education for the physician. With the increase of broadband internet connection in Indonesia, telemedicine becomes more popular and easy to access. Telemedicine becomes our choice to increase our knowledge in neuroimmunology. However, telemedicine in Neurology or teleneurology is still not available. Faculty of Medicine Universitas Indonesia collaborate with Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate school of Medical Sciences Kyushu University develop the Indonesian Neuroimmunology Teleconference which facilitates by Telemedicine Development Center of Asia (TEMDEC) Kyushu University. In this activity, we discuss neuroimmunology case that considers as difficult cases. We start with 3 Indonesian Neurology institutes and Kyushu University. As a counterpart, Kyushu University gives much advice that helps Indonesian Neurologist to improve their knowledge and motivate Indonesia to be able to provide better facilities for Neuroimmunology patients. The numbers of our participant are increased now, involving 6 Indonesia Neurology Institute. The discussion always involving not only neurologists but also neurology residents which become good learning for them.
Indonesia Neuroimmunology Teleconference is a promising method to increase Indonesian Neurologist knowledge and provide better service and education in Neuroimmunology.

【Curriculum Vitae】

Riwanti Estiasari, MD, PhD. Currently working as a medical lecturer in Faculty of Medicine Universitas Indonesia and Medical staff in Universitas Indonesia Hospital and Cipto Mangunkusumo Hospital Jakarta. Field of interests is Neuroinfection and Neuroimmunology. Graduate from doctoral program in biomedical field in 2018. In 2010 became visiting researcher in Neurology Institute Kyushu University, learning Multiple Scelerosis. Recent publication:
Low vitamin D-25 (OH) level in Indonesian multiple sclerosis and neuromyelitis optic patients. Multiple Sclerosis and Related Disorders 25 (2018),
Factors affecting cardiovascular health in Indonesian HIV patients beginning ART.Karim B, Wijaya IP, Rahmaniyah R, Ariyanto I, Watters S, Estiasari R, Price P. AIDS Research and Therapy. 2017.
Cognitive Impairment Among Indonesia HIV Naïve Patients. Estiasari R, Imran D, Lastri DN, Prawirohardjo P, Price P. Neuro Asia. 2015.
Barrier to diagnosis and management of CNS infection in Indonesia. Imran D, Satiti S, Sugianto P, Estiasari R, Maharani K, et al. Neurology 2019.
Since 2018, actively join with the Indonesia Neuroimmunology Teleconference activity with 6 other Indonesia Neurology Departement and Kyushu University.

特別セッション 03

En

5月23日 (木) 8：00 ～ 9：30　　第14会場(大阪国際会議場7F 会議室701-702)

SS-03-2 Monthly teleconference on neuroimmunological diseases with Indonesia institutes: from Japanese side

○ Noriko Isobe

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

It is getting more popular to communicate with people in other sites utilizing multiple tools enabling conversation without traveling to see in person. It is also same in the field of medicine.

Since February 2017, we regularly have monthly neuroimmunology case teleconference between 7 institutes in Indonesia and our department. The aim is to share the experiences of neuroimmunological cases that are rare or informative for future clinical settings. Case presentation is conducted from 2 facilities (one each) and each case is presented and discussed in about 45 mins. For the successful conference, technical engineering teams at each site go through connection test a day before meeting, utilizing VidyoDesktop system, and check whether imaging and sounds quality is acceptable. By this regular international teleconference, the attendees at each site have an opportunity to learn those rare cases and difference in prevalence of some infectious diseases. It is very important to understand the difference in the coming era of globalization when we may have more chances to see patients of different populations. Additionally, the conference provides us valuable chances to improve their presentation skills and learn how to make constructive comments.

In the talk, another monthly teleconference of the International Multiple Sclerosis Genetics Consortium will be introduced which I also join every month representing our group for genetic research on multiple sclerosis.

In conclusion, international teleconference makes it easy to discuss clinical cases and research with clinicians and researchers abroad. Multidirectional skills are required for the successful conference but at the same time those skills are expected to be obtained through the consecutive teleconference.

【Curriculum Vitae】

Education, Training and Professional Experience:

1997-2003	M.D., School of Medicine, Kyushu University
2003-2004	Resident, Kyushu University Hospital
2004-2007	Neurological Resident, Department of Neurology, Kyushu University Hospital and Saiseikai Fukuoka General Hospital
2007-2010	Ph.D., Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University
2010-2017	Postdoctoral fellow/Specialist, Department of Neurology, University of California, San Francisco, the United States
2017-present	Associate Professor, Department of Neurological Therapeutics, Kyushu University

Awards and Honors:

2011	Post-doctoral Fellowship, The Uehara Memorial Foundation
2012-2014	Postdoctoral Fellowship for Research Abroad, Japan Society for the Promotion of Science (JSPS)
2014-2015	Research Fellowship for Young Scientists (PD), JSPS

SS-03-3 International education program from my experience: JSN, IFCN, MDS

○ Yoshikazu Ugawa

Department of Neuro-Regeneration, Fukushima Medical University, Japan

In this talk, I would like to summarize my experience of international education programs I have been involved in, and talk about my impression of the international education. My conclusion is simple as follows. Education is education, **no difference between international and Japanese**, the level of education depends on **how eager to study of the mentee and how prudently considered by the mentor** about the program, **some mismatch of two of them often makes the session unsuccessful**.

Japanese Society of Neurology (JSN): JSN has provided several educational or cooperative programs especially for supporting or leading countries of Asian Oceanian Section, such as East Asian Neurology Forum and cooperating ASNA (ASEAN (Association of South East Asian nations) Neurological association). In addition to these activities, in 2014, we began to organize a nation to nation joint symposium every two years between the successive biennial ASNA meetings. Nation to nation joint symposiums are that with Indonesia in 2014, with Myanmar in 2016, and with Malaysia in 2018. Between them, ASNA in Singapore in 2015, in Manila in 2017. I summarize these activities.

International Federation of Clinical Neurophysiology (IFCN): I gave many lectures on neurophysiology in more than 20 countries. The most important issue we mind in these situations, we should talk about what the audience would like to know and not what we would like to talk about, the same as the Japanese programs.

Center to Center Education Program of Movement Disorder Society (MDS): We got a fund from MDS for promoting movement disorders in Indonesia and hopefully to launch the movement society of Indonesia. I have given lectures on basic movement disorders knowledge and consult patients with difficult cases in Video conferences once a month.

In these all activities, I did live demonstration or hands-on session in which we should know the machines and small equipment precisely, and other actual settings before the presentation.

【Curriculum Vitae】

Professor and Chairman, Department of Neuro-regeneration, School of Medicine, Fukushima Medical University

PROFESSIONAL EXPERIENCE

1978	Graduate from School of Medicine, University of Tokyo
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- March, 2018	Professor and Chairman, Department of Neurology, School of Medicine, Fukushima Medical University
April 2018	Professor and Chairman, Department of Neuro-regenration, School of Medicine, Fukushima Medical University

特別セッション 03

En

5月23日 (木) 8：00 ～ 9：30　　第14会場(大阪国際会議場7F 会議室701-702)

SS-03-4 International education on muscular diseases

○ Ichizo Nishino

Department of Neuromuscular Research, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry, Japan

Although muscle disaeses are rare, expertise and specific skills are often necessary to make a diaganosis of muscle disdases. For example, usually pathological specimens are fixed with formalin but muscle biopsy samples need to be fixed by freeze fixation technique. Even though special instruction and training are necessary to learn this technique, it is often difficult for physicians in developing countries where muscle diseasease are much less prioritized than common diseases and there are only a limited number of experts in the world. Luckily, muscle disease has been one of the strongest fields in Japan and thus we are in a leading position in the field, thaks to the efforts of neurologists in earlier generations. This means we are not only responsible for further advancing the myological sciences but also responsible for disseminating the knowledges and skills to underserved areas and elevate the level of medicine as a whole. For this, we have been taking several approaches: 1) We have been accepting young doctors from various countries for training in myology field and keep assisting them establishing their own system even after thery return to their own countries; 2) We visit other countries to provide education by giving lectures, seeing patients, and discussing findings on muscle pathology; and 3) We have been providing diagnostic analyses when necessary. Nevertheless, probably it is still not enough to widely disseminate the knowledge and skills because of our own capacity. We therefore recently created teaching videos for muscle biopsy, freeze fixation and transportation of the samples in collaboration with Siriraj Hospital in Bangkok, Thailand. These videos have been accessed from 68 countries and there were more than 20,000 views in 2018, which clearly shows the strong demand for such education. In my talk, I will further discuss our role for the international education in the field.

【Curriculum Vitae】

Dr. Ichizo Nishino, is Director of Department of Neuromuscular Research, National Institute of Neuroscience (NIN), NCNP. He is also serving as a Visiting Professor in 4 universities, including those in Taiwan and Thailand.

Dr. Nishino obtained his M.D. in 1989 from Kyoto University. After 5 years of neurology training, he started muscle disease research. He was appointed to Section Chief in NIN, NCNP in 2000, and to the current position in 2001. By now, he has published >480 PubMed-listed papers in the field.

His laboratory functions as a referral center for muscle disease, providing diagnostic service for muscle pathology and genetic analysis, collecting more >70% of muscle biopsies performed in Japan (1093 cases in 2018). Not surprisingly, his muscle repository is one of the largest collections in the world

Dr. Nishino is a corresponding Fellow of AAN and ANA; Vice President of Asian and Oeceanian Myology Center; and an Executive Board Member for a number of academic societies.

SS-03-5 How to join English teleconference on neurologicial diseases

○ Yasushi Kisanuki

Department of Neurology, The Ohio State University Wexner Medical Center, USA

Advanced IT (information technology) has made significant impacts over medical fields. We cannot overemphasize the importance of "tele-" on neurologic patient care and research. Examples are a) remote access of electronic medical records (EMR) "away" from clinics, b) "tele"-stroke managements, and c) "live" teleconferences. We have noticed significant improvement on EMR in the USA last 15 years so that we can review limited, but significant portion of previous medical records across the country online, which can substantially eliminate redundant/duplicated diagnostic tests and papers. We can send-in all the prescriptions to the designated pharmacies on-line with tracking of receipts. HIPAA (Health Insurance Portability and Accountability Act)-compliant secure messaging system linked to EMR enables detailed updates/communications between physicians/nurse practitioners and patients (Mychart® on EPIC® EMR). We can even manage EMR-based patient care away from clinics by remote access (telemedicine/teleneurology).

Since the distance between patients' residence and tertiary stroke center can be quite far, we have been utilizing "tele-stroke" on some acute stroke patients who would benefit from thrombolytic therapy without delays.

We routinely invite/attend teleconferences among intra-institutional, multi-centers, or international levels. Topics can be ranged among multidisciplinary care conferences, Grand Rounds, Webinars on new therapies/diagnostics, or discussions on research projects/grant proposals over multi-centers/international groups. Through teleconferences, we can reduce travel/commute requirements significantly and set up live conferences in "virtual meeting room" without reserving physicial locations, however, without proper preparations, the outcome of such meetings could be suboptimal and less effective than traditional "face-to-face" meetings. I will review/present tips for how to join teleconferences more effectively and more fruitfully.

【Curriculum Vitae】

March 1994: MD, Faculty of Medicine, University of Tokyo
June ~ November 1994: Internship, Department of Gerontology, University of Tokyo Medical Hospital
November 1994 ~ June 2001: Postdoctoral Fellow, University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas (Mentor: Dr. Masashi Yanagisawa; Research projects - 1) generation/characterization of tissue-specific endothelin-1 knockout mice, 2) generation/characterization of orexin receptor 1 knockout mice)
July 2001 ~ June 2002: Intern (Preliminary Medicine), St. Joseph Mercy Hospital at Ann Arbor.
July 2002 ~ June 2005: Resident, Department of Neurology, University of Michigan.
July 2005 ~ December 2008: Lecturer, Department of Neurology, University of Michigan.
January 2009 ~ present: Assistant Professor (Clinical), Department of Neurology, The Ohio State University Wexner Medical Center (Neurogenetic Disorders Clinic/Spasticity Clinic: specializes in neurogenetic disorders of central nervous system, management of intrathecal baclofen pump).

ANA Session

Chairs：Susumu Kusunoki
Department of Neurology, Kindai University Faculty of Medicine, Japan
Ryosuke Takahashi
Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan

≪Objective≫
In 2017, four delegates from JSN,Prof. Hidehiro Misusawa, Prof.Susumu Kusunoki, Prof.Yoshikazu Ugawa and Prof. Ryosuke Takahshi were intvited to the annual meeting of American Neurological Association to promote the interaction and collaboration of the two societies. To further promote the collaboration, we would like to invite three delegates from ANA and hold an ANA Session. The speakers are selected by ANA.

SS-04-1 The Future Practice of Neurology: Coordinated, Team-Care Models to Improve Outcomes in Populations

○ Barbara G. Vickrey
Icahn School of Medicine at Mount Sinai, USA

Research on the delivery of health care services has the goal of completing the translation of basic science research into measurable improvements in population health. This research develops and tests models for translating clinical trial evidence about what works under optimal conditions into actual practice settings. Patients in these settings are usually sicker than those who enroll in clinical trials and have broader social and economic contexts to their health and health care. The Chronic Care Model, a theoretical model of ideal chronic care delivery developed three decades ago, has been the basis of novel care coordination models that have been tested in randomized trials for the care of dementia, Parkinson's disease, and other neurological conditions. Additional research has focused on understanding how to adapt and refine such models, so that - like efforts to develop biomarkers to predict who will benefit from specific drug or surgical therapies - scarce resources can be allocated to those who will benefit from them. Critical issues in building sustainable, population care models include the role of specialists, how to improve access to subspecialty care when needed, and how to optimize coordination of subspecialty care within a population health care team. For example, access to subspecialists for complex pediatric epilepsy has many non-clinical (eg, parent, provider, payer) barriers. The benefits of neurological care will increasingly be judged by the patients' perspective: we will use patient outcomes to drive quality of care not just to judge it. We also have to ensure scale-up and commercialization of patient experience measures yields the intended goals. Process-of-care measures for outpatient neurological care needs to be refined so they are not a piecemeal reflection of care quality but meaningfully reflect optimal outcomes. Population health care approaches are necessary to improve outcomes for chronic diseases and to constrain costs.

【Curriculum Vitae】

Barbara G. Vickrey is the Henry P. and Georgette Goldschmidt Professor and Chair of the Department of Neurology at the Icahn School of Medicine at Mount Sinai in New York. She received her MD from Duke University. After neurology residency, she earned an MPH from UCLA School of Public Health and completed post-doctoral research fellowships in the Robert Wood Johnson Clinical Scholars Program and the RAND/UCLA Center for Health Policy Study. The overarching goal of her research is to create and implement effective and sustainable, evidence-based interventions to improve access, quality, and outcomes for persons with neurological conditions. For several decades, her scholarship has focused on implementation research, translating evidence from clinical trials into routine medical practice and improved patient outcomes. She has received research funding from NIH, VA, state agencies, and multiple foundations. Currently, she leads a cooperative agreement from NINDS for a stroke prevention/intervention research program in health disparities. Dr. Vickrey has provided extensive national service including the NINDS Advisory Council and the American Neurological Association, for which she is immediate Past President. In 1998, she received the Alice S. Hersh Young Investigator Award from AcademyHealth, and in 2011, she was elected to the National Academy of Medicine.

特別セッション 04

公募 En

5月23日 (木) 15：35 ～ 17：05　　第1会場(大阪国際会議場5F 大ホール)

SS-04-2 Emerging neurological infections

○ Justin C. McArthur[1,2]

[1] Sheikh Khalifa Stroke Institute, Johns Hopkins University, USA, [2] Department of Neurology, Johns Hopkins University School of Medicine, USA

Reviews the drivers of the emergence of the major types of neurological infections, including climate change, globalization and conflict. Susceptibility to opportunistic organisms are associated with immunosuppression, either from HIV/AIDS or the increased use of immunosuppressive therapeutics for transplants, rheumatological diseases, and neurological diseases. Advancements in molecular diagnostic techniques, eg next-gen sequencing, have led to increased precision and improved the rates of successful diagnosis for meningitis, encephalitis and autoimmune encephalitis. For zika virus (ZIKV), specific neurological complications have been identified, GBS in which molecular mimicry between glycolipids and surface molecules of ZIKV appears to be the cause. The USA is experiencing biannual epidemics of acute flaccid myelitis (AFM). Etiology includes non-polio enteroviruses, particularly enterovirus D68 and enterovirus A71. Coccidioides meningitis represents an interesting example of how climate change, and exposure of a susceptible population (through incarceration, or travel) can lead to increased prevalence rates. Borrelia miyamotoi (BM) species are emerging in the USA as potential causes of relapsing fever and meningitis in patients with false negative Borrelia serology. Incidence rate of PML is 2.3 per 100,000 PYs in patients exposed to biological agents vs. 0.8 in those not exposed, ie, a 3-4x higher incidence rate. Several biological therapeutics have been linked to PML. Therapeutic strategies are limited at this time, although promising avenues are being explored, eg immunization strategies both passive and active, eg 3rd-party, partially HLA-matched BK viral-specific T-cells (NEJM, 2018). HIV re-emerges as a major health issue in certain demographic groups in USA despite highly effective antiretroviral agents. These deployment challenges will need to be addressed for the persistently high new infection rates of HIV in the USA to be controlled.

【Curriculum Vitae】

2008-present	Director, Department of Neurology, Johns Hopkins University Schoolof Medicine
2008-present	Director, Johns Hopkins/NIMH Center for Novel Therapeutics of HIV-associated Cognitive Disorders
2018-present	Director, Sheikh Khalifa Stroke Institute, Johns Hopkins University

SS-04-3 Emerging genetic and cellular insights into HSP pathogenesis

○ Craig Blackstone

Neurogenetics Branch, NINDS, US National Institutes of Health, USA

Voluntary human movement is mediated by the pyramidal motor system, a long, tortuous CNS pathway comprising cortico-spinal and lower motor neurons, ultimately innervating skeletal muscles throughout the body. The hereditary spastic paraplegias (HSPs) are a large, heterogeneous group of neurologic disorders with the common feature of lower extremity spasticity, resulting from a length-dependent axonopathy of corticospinal upper motor neurons. HSPs exist in "pure" forms as well as "complex" forms that are associated with additional neurologic and extra-neurologic features. They are among the most genetically diverse neurological disorders, with over 80 distinct genetic loci for which over 60 mutated genes have been identified. Numerous studies elucidating the cellular pathogenesis underlying HSPs have highlighted the importance of basic cellular functions, especially membrane traffic, organelle shaping and biogenesis, and axon transport and lipid/cholesterol metabolism in axon development and maintenance. A small number of converging cellular pathogenic themes have been identified for the most common HSPs, and the most compelling pathways have been assessed extensively in a variety of in vivo and cellular model systems, paving the way for future therapies.

【Curriculum Vitae】

Craig Blackstone is Senior Investigator and Cell Biology Section Chief within the NINDS Neurogenetics Branch and Director of the NIH MD-PhD Partnership Training Program. He received B.S./M.S. degrees from the University of Chicago (1987) and M.D./Ph.D. degrees from Johns Hopkins (1994). After a neurology residency in the Harvard-Longwood Neurology Program, Dr. Blackstone pursued clinical fellowship training in movement disorders at Massachusetts General Hospital and postdoctoral research training in neurobiology with Dr. Morgan Sheng at Harvard Medical School and HHMI. In 2001, Dr. Blackstone joined the NINDS. His laboratory investigates the cellular and molecular mechanisms underlying inherited neurological disorders, particularly hereditary movement disorders and spastic paraplegias. He is an elected member of the American Society for Clinical Investigation (ASCI) and an elected Fellow and past Vice President of the American Neurological Association (ANA). He has held numerous other leadership positions in the ANA, including on its Executive Council and Professional Development Committee, and as Director of its Translational and Clinical Research Course and Chair of its Web Governance Committee. He currently serves on the editorial boards of the Journal of Clinical Investigation and Journal of Neuromuscular Diseases. He received the NIH Director's Ruth L. Kirschstein Mentoring Award in 2012.

学会プレジデントに聞く－今からでも遅くない、そして臨床経験を積んだ今だからこそ、基礎研究をやってみよう

座長：戸田　達史　東京大学大学院医学系研究科・神経内科学

望月　秀樹　大阪大学大学院医学系研究科神経内科学

≪ねらい≫

神経学を学ぶ臨床医にとって､基礎研究の一端を学ぶことは、将来の臨床に大きな影響を与える。疾患の発症機序、治療薬の選択、世界の動向なども目にすることによりより一層新たな視点で診療ができるようになる。実際には、忙しい臨床の中で基礎研究に触れることは少なくない。今回は、日本神経科学学会、日本神経化学会と日本神経学会の共催セミナーを開催し、それぞれのプレジデントにご後援を頂き若手研究者との討論会も企画する。それぞれ、最新のトピックスについても紹介する。神経学会将来構想委員会共催。

後援：日本神経化学会、日本神経科学学会

SS-05-1　基礎研究の魅力

○戸田　達史

東京大学大学院医学系研究科・神経内科学

基礎研究は、神経内科医とは関係が無い、敷居が高い、と思っていないだろうか？実は現在、神経領域の基礎研究で成果を挙げている人のかなりは、臨床医出身である。基礎研究の魅力について若い人にメッセージを送りたい。

最初に言いたいことは、幅広い視野をもって欲しいということである。基礎教室に携わったときに思うことは、基礎医学というのは、細胞死とか免疫のメカニズムのような研究が大前提で、そこに登場した分子が偶然疾患に関係していたらラッキー、というスタンスである。それが基礎医学で、振り返って自分はやはり、最初に○○病の研究または診療ありきである。私は病気を扱うのに臨床研究とか基礎研究とか区別するのは好きではなく、例えば、私はPD遺伝子の研究をしているが、一般的にはこれは基礎研究だと思われている。先ほどの基礎医学的立場から見れば、私はPD遺伝子というのは臨床研究だと思う。画像と症状解析が臨床研究で、分子が基礎研究かというと、そういうものではなくて全体として一つの疾病研究ではないだろうか。それぞれがまだ成熟していないので、基礎だとか臨床だとか分けざるを得ないが、例えば遺伝子の研究をやりながらも、病理、生理、臨床症状、画像にも目を光らせる、というようなスタンスをもっていてほしい。一人の神経内科医が幅広い視野をもつことが大切ということが、最初のメッセージである。つまり基礎研究･臨床研究と分けずにそれは疾患の研究である。次のメッセージは、「何がやれるか」より「何をやるか」が大切であるということである。私には福山型筋ジストロフィーの遺伝子を解明したいという強い信念があり、近親婚の患者を集めて連鎖解析を行いたいと思った。しかし、当時の東京大学神経内科の生化学グループには遺伝子を扱える人がほとんどいなくて、上司に相談したら「何がやれるかよりも､何をやるかのほうが重要だよ」と言われて、私にとってこの言葉は非常に重いものであった。そこで、「何をやるか」のために癌研に修行に出かけた。若い先生方には自分の分野に固執して、そのなかで何がやれるかで留まって欲しくない。ベッドサイドで生じた疑問をベンチで研究し（from bedside to bench)、ベンチで得られた成果をもとに治療をベッドサイドで実現させるよう（from bench to bedside)、神経疾患の解明、克服をめざした研究を推進していきたい。

【略歴】

昭和60年　東京大学医学部卒業、内科研修後
昭和62年　東京大学医学部　脳研神経内科・医員
昭和63年　国立療養所下志津神経内科・医師
平成 元年　東京大学医学部　脳研神経内科・医員
平成 6 年　東京大学大学院医学系研究科　人類遺伝学・助手
平成 8 年　東京大学医科学研究所　ヒトゲノム解析センター・助教授
平成12年　大阪大学大学院医学系研究科　臨床遺伝学・教授
平成21年　神戸大学大学院医学研究科　神経内科学／分子脳科学・教授
平成29年　東京大学大学院医学系研究科　神経内科学・教授
平成30年　日本神経学会　代表理事

日本学術会議会員
Journal of Human Genetics編集委員
日本神経学会代表理事、日本小児神経学会理事、日本人類遺伝学会理事長補佐、日本筋学会理事、日本内科学会評議員
平成11年　日本人類遺伝学会・学会賞
平成13年　長寿科学振興財団・財団会長賞
平成14年　第1回日本神経学会・学会賞
平成20年　朝日賞
平成21年　文部科学大臣表彰
平成24年　時実利彦記念賞
平成29年　日本学士院賞
を受賞

特別セッション 05

公募 Jp

5月24日（金）8：00～9：30　　第4会場(大阪国際会議場10F 会議室1001-1002)

SS-05-2 基礎研究の魅力　日本神経科学会会長から

○伊佐　　正[1,2,3]

[1]京都大学医学研究科神経生物学、
[2]京都大学ヒト生物学高等研究拠点、[3]京都大学医学研究科脳機能総合研究センター

3年目ほど前に生理学研究所からほぼ20年ぶりに大学に戻ってきて、若手の医師や医学部生と接する機会が急に増えた。京都大学の場合、幸いなことに、「できれば研究をやってみたい」医師や学生が多いと感じるが、実際に何を、どこまで、ということになると、個々人の考えは実に多様であることに気づかされる。そこで、研究所にいた頃は自明なこととして普段はもう考えることのなかった、「医学部で基礎研究をすることの意味・意義」を今一度考えるようになった。

実際の医療現場で接する患者は年齢、病歴・合併症の有無など、背景が実に多様で、研究対象としては「ほとんど統御されていない」群と言えるだろう。さらにそこで使用できる検査法は自ずと様々な制約を受ける。それに対して基礎研究は、条件の統御が第一に要求され、さらに徹底的に還元的な分析を行っていくことになる。そのような基礎研究の経験・知見が前者のような臨床現場にどれだけ役に立つのか？という疑問を持たれる人もいるかもしれない。その気持ちもわからなくはないが、一方で、医療現場ではわからないことだらけであることに対するフラストレーションから、少しでも「わかってみたい」という欲求から基礎研究を目指す医師もいる。私としては、科学的な考え方とその手法を一度、それが検証可能な基礎研究の環境で経験し、そしてその結果を論文としてまとめて発表する経験をすることが、臨床現場で出くわすような複雑な対象を目の前にしたときに、それを少しでも分析に検討し、理解していくことに役に立つということを述べたいと思う。特に現代の神経科学の基礎研究は、分子・遺伝子だけでなく、形態学、生理学、多様なイメージング技術、行動科学、計算論的など、多様な研究手法を組み合わせることでなされている。そのように自分の世界を広げてみることも重要だ。現在日本神経科学学会は会員数6000名を擁する国内最大の神経科学の基礎系の学会で、毎年の年会はほぼ全ての発表を既に10年以上前から英語化し、さらに米国、欧州に次ぐ神経科学の世界の第3極となることを目指して、北米神経科学会、欧州神経科学会連合、中国、韓国、カナダなど諸外国の神経科学学会などとの国際連携を積極的に推進してきた。このような日本神経科学学会が目指してきたものについても述べさせていただきたい。

【略歴】

学歴
1985年　東京大学医学部医学科卒業、医師免許取得
1989年　東京大学大学院医学系研究科単位取得済退学、医学博士号取得

職歴
1988－1990年　スウェーデン王国イェテボリ大学生理学教室客員研究員
1989－1993年　東京大学医学部付属脳研究施設　助手
1993－1995年　群馬大学医学部生理学第二講座　講師
1995年　同助教授
1996年　岡崎国立共同研究機構生理学研究所教授（愛知県岡崎市）
2004年　改組により自然科学研究機構生理学研究所教授
2015年10月　京都大学大学院医学研究科教授
2017年　京都大学大学院医学研究科脳機能総合研究センター長
2018年10月　京都大学医学研究科副研究科長
2018年11月　京都大学高等研究院ヒト生物学高等研究拠点副拠点長

専門領域
運動制御の中枢機構（特に手の巧緻運動と眼球運動）
意識・注意の脳内メカニズム
脳・脊髄損傷からの機能回復機構

受賞歴
2000年　Human Frontier Science Program Group Grant受賞(PI)
2006年　ブレインサイエンス振興財団 塚原仲晃記念賞 受賞
2013年　文部科学大臣表彰、科学技術分野 受賞

社会貢献　現在、日本神経科学学会会長、第24期日本学術会議第二部会員

SS-05-3 基礎研究の魅力　日本神経化学会前理事長から

○和田　圭司

国立精神・神経医療研究センター 神経研究所

この抄録を読まれる皆さまは基礎研究についてどのようなイメージをお持ちでしょうか？　難しいという印象でしょうか？　よく分からないという印象でしょうか？　私自身の経験で言いますと、後者でした。40年も昔の話になりますが、将来臨床をやるにしても一度は基礎研究に触れておこうという軽い気持ちでこの世界に入りました。ただ一つきっかけがあるとするならば、臨床では病態メカニズムがよく分かっていないことが圧倒的に多いという現実に出くわしたことでした。こうだからこうなんだと理屈で説明をするのが当時は好きでしたので、理屈で説明できないことが多すぎるというのは何となく当時の自分にとっては居心地の良いものではありませんでした。ということで、理屈を知るために基礎研究を始めたわけですが、基礎研究について何か知っていたかというとまったくそういうことはありませんでした。ピペットの使い方すら知らない中で、なんとかなるだろう程度の気持ちで始めたわけです。Nature、Scienceなんて読んだこともなく、先輩の先生に「ここに載ればすごいんだよ」と言われても、「へぇそうですか」という程度でした。ただそれでも、毎日何か新しいことに出会うのが楽しかったという記憶があります。今振り返って思いますに、わくわく、ドキドキを味わっていたのだと思います。留学先も先輩の先生がお膳立てをしてくださいました。半年以上negative dataしか出ませんでしたが、当時最先端だった遺伝子クローニングに触れられると言うだけでしあわせでした。今では、研究者に必要なものは発想力と英語で論文を書くことだなんて偉そうなこと言っていますが、いろいろな人たちと出会い、いろいろな事象に触れることで後付けの結果として言っているだけに過ぎません。この道に身を置けばなんとかなるものです。研究者の夢はよく「自分の研究室を持つこと」と言われますが、たしかに、良い研究をすれば道が開ける世界でもあります。オリジナリティの高い研究は思いつきやひらめきから生み出されます。人と違った発想をしてみることが好きな方には向いている世界ではないでしょうか。脳は人間らしさを支えます。脳や神経の機能あるいはその病態を解明してみたいと思っておられる方は是非本シンポジウムでの話を聞きにお越しください。

【略歴】

【現職】国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター、神経研究所所長

学歴：
1973年大阪府立高津高等学校卒業、1979年大阪大学医学部医学科卒業、1984年大阪大学大学院医学研究科内科学専攻博士課程修了
職歴：
1985年ソーク研究所ポストドクトラルフェロー、1989年米国国立衛生研究所客員研究員、1992年国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第四部部長、2010年国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第四部部長、2015年同トランスレーショナル・メディカルセンターセンター長、2018年同神経研究所所長
他の主な役職（2018年12月現在）：
日本神経化学会理事長（2019年3月まで）、日本病態生理学会理事、Neurochemistry International誌Editor-in-Chief、Neuroscience Research誌Associate Editor
専門：
病態神経科学、現在は脳・臓器・環境ネットワークに興味を持つ
趣味：
遊び心での専門外の本の執筆

特別セッション 06

公募 En

5月25日（土）8：00 ～ 9：30　　第7会場(大阪国際会議場10F 会議室1008)

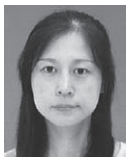
Neurology and ICD-11

Chairs：Raad Shakir
Imperial College of London University, UK
Hidehiro Mizusawa
National Center of Neurology and Psychiatry, Japan

≪Objective≫
One of the statutory duties of the WHO is to produce the International Classification of Diseases（ICD）. The classification has a pivotal global influence on health statistics and policies. The new version; ICD-11 is long overdue since the previous one is a generation old. The ICD 11 is at its final step for implementation following a decade of preparation and discussions. The World Health Assembly shall make the final approval in May 2019.
In this new ICD, stroke for the first time is recognized as a neurological disorder since 1955. However, many challenges remain in some areas such as dementia. Prof Shakir the immediate past President of WFN and Chair of the ICD 11 Neurology TAG（Topic Advisory Group）and others will explain this complicated story. It would be of great value for neurologists to understand the structure of ICD-11 and the position of neurology among other fields of medicine. In addition, Japan has been a crucial contributor throughout the ICD-11 process, which will be explained by Dr. Mori form MHWL.

共催：Nominal support: World Federation of Neurology（WFN）

SS-06-1 ICD-11 revision and the Japanese contribution



○ Kei Mori, Emiko Oikawa, Koki Abe, Kaori Nakayama
International Classification and Information Management Office to the Director-General for Statistics, Information Policy and Policy Evaluation, Ministry of Health, Labour and Welfare

The International Classification of Diseases and Related Health Problems（ICD）was originally adopted in 1900. It has been implemented in Japan since that time and applied to various statistical studies, including mortality statistics. In Japan, the "Statistical classification of diseases, injuries and causes of death" is stipulated as a statistical standard under the Statistics Act and is applied to producing official statistics, including Vital Statistics and Patient Statistics, and is used in management of medical records in medical institutions.

With global aging, where Japan especially is entering a high-mortality society, it is important to prepare effectively by constructing a sustainable health and medical system. A foundation of statistics and information constitutes the basis of this, and its maintenance and utilization will become even more required, while the newly ICD-11 and related international classifications are expected to fulfil its role to assist such a framework. From now on, we would like to verify the legal-system issues and the usage environment in cooperation with stakeholders and work toward smooth implementation in Japan.

【Curriculum Vitae】
2004 Graduated from Kyushu University, School of Medicine
2004 Kyushu University Hospital
2006 Tuberculosis and Infectious Diseases Control Division, Ministry of Health,Labour and Welfare
2010 Environmental Risk Assessment Office ,Ministry of the Environment
2012 Health Care Insurance Division, Medical Professions Division, Ministry of Health,Labour and Welfare
2016 present

特別セッション 06

公募 En

5月25日 (土) 8：00 ～ 9：30　　第7会場(大阪国際会議場10F 会議室1008)

SS-06-2 Neurology and Neurosurgery in ICD11

○ Raad Shakir
Imperial College London University, UK

The International classification of diseases is the backbone of recognition of various illnesses and disorders. The classification system in a primary function of the WHO, which started long before its establishment in 1948. The initial reporting was on causes of mortality, which evolved into mortality and morbidity. The aim of the revision was to produce a modern classification to replace ICD10 that was established in the 1980s. Our knowledge in genetics, microbiology, immunology, imaging, therapeutics and management has made our current medical practice totally different.

There are many highlights in ICD11, which makes it stand out, perhaps the most salient for Neurology is stroke. Since 1955 in ICD7, stroke was classified under the vascular system and hence in all the WHO statistics it was not counted as a brain disease. Stroke is the second cause of death and should be separated from cardiac disease. The neurology topic advisory group with the support of the World Stroke organization, worked for years to disentangle stroke and bring it to the neurology chapter. This was accomplished and in the future brain diseases will receive their rightful recognition as the second cause of death and the first cause of disability.

Other conditions, which were not recognised accurately, are Prion disease, which were labeled as "slow virus" infections in ICD10. We still have some unresolved issues such as placement of cognitive disorders between Neurology and Psychiatry, similarly functional/dissociative disorders and their accurate placement.

ICD11 is still being discussed at the WHO classification department and will hopefully be presented to the World Health Assembly for approval in May 2019. It is expected that implementation will start in January 2022.

【Curriculum Vitae】

Prof Raad Shakir FRCP. Division of Brain Sciences Imperial College London UK. Honorary consultant Neurologist Charing Cross Hospital London. President World Federation of Neurology 2014-18. Chair Neurology Topic Advisory Group WHO ICD11 2009-. Secretary- Treasurer General World Federation of Neurology 2006-2014. President South of England Neurological Association, EAN representative WHO. Honorary member Japan Society of Neurology, European Academy of Neurology,American Academy of Neurology, Indian Academy of Neurology, Sri Lanka Academy of Neurology.

SS-06-3 Reserach framework for Alzheimer's disease

○ Philip Scheltens
Amsterdam University Medical Centers, The Netherlands

In more than 100 years after the first description of Alzheimer's disease (AD), a lot has changed. The first case was not diagnosed clincally, only pathologically. Only after 1984 it was possible to diagnose AD clinically using criteria based on exclusion of other diseases. The first attempt to formulate inclusionary criteria came from the IWG in 2007, including biomarker information on top of the clinical assessment. After many years of finetuning and progress in biomarker research, in 2018 the NIA/AA work group published the research framework for AD, stating that a diagnosis is now made on a biological basis, not any more on clinical grounds. The conseqences and implications for research and ultimately clinical practive will be discussed.

【Curriculum Vitae】

Prof. dr. Philip Scheltens studied at the VU University Amsterdam, gaining his MD in 1984, and PhD (Magnetic Resonance Imaging in Alzheimer's disease) in 1993. Since 2000 he is Professor of Cognitive Neurology and Director of the Alzheimer Center Amsterdam. His main interests are AD, FTD, MRI, PET imaging and fluid biomarkers. He is active in the field of biomarkers and clinical trials and has been the national PI for many studies, including phase 1-3 multicenter clinical trials. He founded and directs the Alzheimer Center since 2000, from which over 65 PhD theses have appeared since then. In 2013, he co-founded the Dutch national plan against dementia and serves as vice-chair of the board since then. He has authored over 920 peer reviewed publications (H-factor is 103). In 2011, he was elected as member of the Royal Dutch Academy of Arts and Sciences (KNAW) and serves as Secretary General since 2015. In 2016 he was awarded the European Grand Prix for Alzheimer's Research

SS-06-4 Prion disease is moved from atypical infections of central nervous system to neurological disease

○ Hidehiro Mizusawa[1,2]

[1] National Center of Neurology and Psychiatry, Japan,
[2] Tokyo Medical and Dental University, Japan

In ICD-10, prion diseases are classified under A81 Atypical infections of central nervous system after the approval in October 1997 and the implementation in January 1999. A81.0 Creutzfeldt-Jakob disease is further classified into A81.00 Creutzfeldt-Jakob disease, A81.01 Variant CJD and A81.09 other CJD including Familial CJD, Iatrogenic CJD, Sporadic CJD and Subacute spongiform encephalopathy. Kuru, Gerstman-Straeussler-Scheinker syndrome (GSS) and Fatal familial insomnia (FFI) are under A81.8 Other atypical viral infection of central nervous system.

During these decades, a lot of investigations were done and the prion hypothesis has been widely accepted. That means prion disease is not a slow viral infection at all, which made Neurology TAG (Topic Advisory Group) consider prion disease should stand alone as a disease entity of the nervous system. After lots of discussions in the TAG and negotiation with WHO Statistics Department, a new section Human prion disease is allocated in 08 Diseases of the nervous system in ICD-11. Human prion disease is classified mainly into 3 categories 8E10 Sporadic CJD, 8E11 Acquired prion disease and 8E12 Genetic prion disease based on etiology. In addition, there are also 8E13 Variably protease-sensitive prionopathy and 8E1Y Other specified human prion diseases. We consider now prion disease has the right position. Correct classification is crucial for not only neurologists but also general practitioner and various medical staffs to appropriately understand, treat and care their patients. This is particularly important under the situation that pathomechanism of prion disease has not been elucidated yet. Moreover, many proteins related to other neurodegenerative diseases such as Alzheimer disease, Parkinson disease and so on have been proved to behave as prion. We believe the new classification would contribute to patients care with reduced discrimination and to researches to elucidate mechanism and develop treatments of prion disease.

【Curriculum Vitae】

Dr. Hidehiro Mizusawa is President of National Center of Neurology and Psychiatry since 2016 after 2 years of Director General, Hospital of the Center. He graduated with MD in 1976 from Faculty of Medicine, Tokyo University, where he received PhD in 1983. After he has been in Tsukuba University (1984-1988), he has been Professor and Chair of Department of Neurology, Graduate School, Tokyo Medical and Dental University (1996-2014), where he has been Directors of Center for Brain Integration Research, of School of Medicine and Vice Director of Medical Hospital.
He has contributed to researches on ALS, Pure Akinesia/PSP, SCA, mitochondrial neuropathy, distal myopathy and Prion disease. He has been Chairman of MHWL Research Committees on Prion disease (2002-) and on Ataxic Disorders (2014-) and PI of Initiative on Rare and Undiagnosed Disease (2015-). He served as President of Japanese Society of Neurology (2010-2014) and was President of Prion 2016, WCN 2017 and Vice President of ICN 2018.

教育プログラム

レクチャーマラソン

International Education Course

レクチャーマラソン 01

Jp

5月22日（水）13：20～14：20　　第2会場(大阪国際会議場5F 小ホール)

座長：水澤　英洋　国立精神・神経医療研究センター

LM-01-1

運動失調の診かたと鑑別の進めかた

池田　佳生

群馬大学大学院医学系研究科　脳神経内科学

運動失調は運動遂行のために関与する筋群が協調的に活動できない状態であり、責任病巣として小脳系、深部感覚系および前庭系がある。臨床的に頻度の高い運動失調症は小脳系の障害による疾患であり、その代表は脊髄小脳変性症（spinocerebellar degeneration: SCD）である。SCDは主として中枢神経系、特に小脳・脳幹・脊髄を中心とした部位に病変を生じる原因不明の神経変性疾患である。SCD病型は大きく遺伝性と孤発性（非遺伝性）に分類されるが、神経変性疾患の中では遺伝性の割合が全SCDの約30%と高いことを特徴とする。また遺伝性SCDには常染色体優性遺伝、常染色体劣性遺伝および伴性劣性遺伝形式の病型が存在するが、そのうち90％以上の症例が常染色体優性遺伝形式を示すことが知られている。多系統萎縮症（multiple system atrophy: MSA）は自律神経症状、小脳性運動失調、パーキンソン症状を特徴とする晩発性・孤発性の神経変性疾患である。MSA病型は大きく、小脳性運動失調を主症状とするMSA-Cとパーキンソン症状を主症状とするMSA-Pに分類され、本邦ではMSA-Cの頻度が高い。SCDおよびMSAは難病新法の下では共に指定難病に規定されている。現時点で、SCDおよびMSAに対する根本的治療法は存在せず､分子メカニズムに則した病態修飾療法の早期の開発が望まれている。

SCD・MSAに対する有効な治療薬の乏しい状況がある中で、徐々に進行する障害を抱えた目前の患者が残された機能を有効に活用し、より良く充実した毎日を生活する、つまり良好なADLおよびQOLをできるだけ保つためには、医師のみならず、看護師･薬剤師･理学療法士･作業療法士･言語聴覚士･栄養士･検査技師･介護士･医療ソーシャルワーカーをはじめとする医療に携わる多職種の介入と連携が特に重要である。本レクチャーでは、運動失調の診察法と運動失調症の病型（病名）診断の進め方、および個々の疾患の病態と治療について理解を深めて、患者さんにより良い療養環境を提供するため、基本的な事項から最近のトピックスまで解説を行います。

【略歴】

1992年3月　群馬大学医学部卒業
1996年6月　群馬大学医学部附属病院神経内科　助手
2002年8月　米国ミネソタ大学人類遺伝学研究施設　research associate
2007年4月　岡山大学病院神経内科　助教
2007年7月　岡山大学病院神経内科　講師
2013年7月　群馬大学大学院医学系研究科　脳神経内科学　教授
現在に至る

レクチャーマラソン 02

Jp

5月22日（水）14：20 ～ 15：20　　第2会場(大阪国際会議場5F 小ホール)

座長：長谷川一子　国立病院機構相模原病院神経内科

LM-02-1

不随意運動の診察・診断と治療

横地　房子

都立神経病院 脳神経内科

不随意運動（AIMs）の種類は多岐にわたり、診断が困難な場合が多い。
都立神経病院においてパーキンソン病、振戦、ジストニア、ミオクローヌスなど、不随意運動を呈する疾患・症状に対して、薬物治療、ボトックス治療、あるいは脳深部刺激治療 deep brain stimulation：DBSによる治療を行っている。
診察の手順：病歴・家族歴、症状の分布などからAIMSの特徴を把握する。
・臥位・座位時・立位時の姿勢、頚部・体幹・四肢の筋トーヌスの異常を診る。
・表情筋を含めた顔面の左右差などの異常の有無およびAIMsの有無
・歩行の診察：歩行時の姿勢、頭部の位置、前屈・後屈、脊柱変形など
・背筋のボリューム・左右差については背部を触って確認する。
ジストニアを呈する患者では、上半身の衣服を脱いで診察する。下肢は必要に応じてズボンを脱ぐ、あるいは膝までズボンの裾をあげる、また靴下、靴を脱いで歩行、ステッピングなど歩行時の様子、動作時の症状を診る。体幹の姿勢異常を呈する時には臥位姿勢で後弓反張の有無を確認する。
表面筋電図：診察の結果から実際に表面筋電図検査を行い、AIMSの出現部位、筋活動について検討を行う。筋活動をみることでより詳細なAIMSの診断が可能になる。
治療の方針：　上記の結果や患者本人の意向を合わせて治療の方向性を決める。

【略歴】

医学博士
日本神経学会専門医、日本内科学会専門医、日本リハビリテーション学会専門医、日本臨床神経生理学会専門医
日本定位機能神経外科学会名誉理事、機能的定位脳手術技術認定

1992年7月～2010年3月　東京都立神経病院　神経内科
医長、部長を経て、現在非常勤医員

所属学会
日本神経学会
日本内科学会
日本定位機能神経外科学会
日本パーキンソン病・運動障害疾患学会
World Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery
Movement Disorder Society
International basal ganglia society

LM-03-1

脳梗塞の治療 Update 2019

西山　和利

北里大学病院 脳神経内科

脳卒中は、国民の死亡原因の第３位を占め、寝たきり原因の第1位であり、脳神経内科が担当する主要疾患の一つである。今後の本邦における高齢者人口の増加に伴い、脳卒中患者は更なる増加が想定されている。脳神経内科医が最も積極的に取り組むべき分野であることは自明である。

脳卒中は虚血性脳卒中と出血性脳卒中に大別される。前者には脳梗塞、一過性脳虚血発作などがある。後者には脳出血やくも膜下出血がある。我々脳神経内科医は少なくともすべての型の脳卒中の初療には精通すべきであるが、一方で内科的治療の専門家である脳神経内科医の活躍の場は出血性脳卒中よりも虚血性脳卒中に広大な領域があるとも言える。虚血性脳卒中の治療は急性期治療から慢性期治療まで広範であるが、いずれにおいても進歩は著しい。

脳卒中対策は予防と急性期治療から構成される。予防には一次予防と二次予防があるが、抗血栓療法と危険因子の管理につきる。抗血栓療法、危険因子管理については脳卒中ガイドラインの整備によりエビデンスに基づいた診療が可能となっている。一方で発症後の1分1秒でも早い専門医療機関での治療が死亡率の低下や後遺症の軽減につながることも知られており、脳梗塞については発症後4.5時間以内であればrt-PA静注療法の対象となりえるし、症例を選別する必要はあるものの、発症後24時間までは経皮経管的脳血栓回収用機器による血栓回収療法が有効であることが示されるようになった。

昨今の脳卒中の診療や研究における動きも劇的なものがあるが、環境面でも大きな変化がある。法制面では2018年12月に「健康寿命の延伸等を図るための脳卒中、心臓病その他の循環器病に係る対策に関する基本法」が第197回国会最終日に成立した。また脳卒中センターの施設基準に改訂が現在進行形で検討されており、脳卒中を診る脳神経内科医にとっての環境は大きな激動の時期にある。

この講演では脳神経内科医が実地臨床の場で接する機会の多い虚血性脳卒中の治療についてその動向を解説することとするとともに、施設認定などの脳卒中を取ります諸問題についても最新の情報を提供する予定である。

【略歴】

1981年	兵庫県・灘高等学校　卒業
1987年	東京大学医学部　卒業
1989年	東京大学神経内科学教室へ入局
1989年～1990年	日赤医療センター神経内科　医員
1990年～1991年	国立療養所東京病院神経内科　厚生技官
1991年～1991年	日赤医療センター神経内科　医員
1991年～1992年	東京大学附属病院　医員
1992年	東京大学大学院医学系研究科　入学
1996年	同上　修了
1996年～2002年	海外留学(University of British Columbia、Harvard Medical School、Cleveland Clinic Foundation)
2003年	東京大学神経内科学教室へ帰国
2003年～2005年	杏林大学第一内科(神経)　助手
2005年～2010年	同上　講師
2010年～2012年	同上　准教授
2012年～	北里大学医学部神経内科学講座　主任教授
2013年～	北里大学病院脳卒中センター　センター長を兼務
2014年～	日本神経学会　総務幹事を兼務
2015年～2018年	北里大学東病院　副院長を兼務
2016年～2018年	日本神経学会　理事
2016年～	日本神経学会　広報委員会委員長を兼務
2018年～	北里大学病院難病治療研究センター　センター長を兼務

レクチャーマラソン 04

Jp

5月23日（木）8：45 ～ 9：30　　第2会場(大阪国際会議場5F 小ホール)

座長：勝野　雅央　名古屋大学大学院医学系研究科脳神経内科

LM-04-1

核酸医薬の基礎と臨床

横田　隆徳

東京医科歯科大学病院 脳神経病態学分野

核酸医薬は次世代分子標的治療の担い手として１９９０年代より期待されてきた。それは、相補RNA配列への１体１結合による高い特異性に加えて、分子標的治療の現在の主役である抗体医薬が細胞表面（細胞膜上）のエピトープしか標的にできないという大きな制限がある一方、核酸医薬は細胞内、細胞質、核内の標的核酸、タンパクを広く対象にできるという点において大きな優位性があって注目されてきた。

近年、脊髄性筋萎縮症（SMA）の治療薬としてヌシネルセンが欧米、日本で認可されついに核酸医薬による神経変性疾患の分子標的治療は幕をあけた。その効果は素晴らしく、ついに神経変性疾患の根本治療が核酸医薬によってブレイクされた。さらに、単一遺伝子の遺伝性神経変性疾患は今後次々に臨床治験に入っていくことは確実で、孤発性変性疾患でもタウを標的にしたアルツハイマー病の治験もphase Iに入る段階になり、コモンな神経変性疾患もすでに視野に入っている。

本レクチャーマラソンでは、核酸医薬の化学的、生物学的な基礎事項をオーバービューしつつ、核酸医薬の基本原理、臨床応用の実際と現在の問題点など先端の核酸医薬の状況を解説したい。

【略歴】

経歴

1984年 3月　東京医科歯科大学医学部卒業
1990年 3月　東京医科歯科大学大学院医学研究科卒業
1998年 4月　米国バーナム研究所リサーチフェロウ
1999年 7月　米国バック神経変性疾患研究所リサーチフェロウ
2014年 8月　東京医科歯科大学　脳神経病態学分野　主任教授

資格

1984年 5月　医籍登録（第280258号）
1988年 7月　日本神経学会 神経内科専門医（第1166号）
2004年 4月　日本内科学会 認定内科医（第82765号）
2006年10月　日本臨床神経生理学会認定医脳波分野（第86号）
2006年10月　日本臨床神経生理学会認定医筋電図・神経伝導分野（第48号）
2009年 5月　日本神経学会指導医（第1610号）

役員

評議員：日本臨床神経生理学会、日本神経治療学会、日本神経感染症学会、DDS学会
　　日本認知症学会、日本内科学会、日本核酸医薬学会、日本核酸化学会、
Bord　of Directors:Oligonucleotide Therapeutics Society
理　事：日本神経学会、日本神経免疫学会

受賞歴、表彰歴

2001年 5月　第42回日本神経学会　学会会長賞
2006年 2月　第20回日本神経免疫学会　学会賞

LM-05-1

レビー小体病の多様性は何処から生じるか？ -蛋白伝播メカニズムから判ってきたこと

長谷川隆文

東北大学病院 神経・感覚器病態学講座神経内科学分野

約200年前に出版されたJames Parkinsonの著書"An Essay on the Shaking Palsy"には、運動症状である古典的なパーキンソニズムに加え複数の非運動症状が記述されていたが、長らくの間その重要性に気づかれることはなかった。一方、近年の臨床・疫学・病理学的的研究の進歩と共に、パーキンソン病/レビー小体病では運動症状に加え、レム睡眠行動障害、自律神経症状、嗅覚障害、精神・認知機能障害など多彩な非運動症状が再認識される様になった。これらの一部は運動症状に先行して出現し、いわゆるprodromal symptomとなることが知られており、早期診断あるいは病期を反映する疾患サロゲートマーカーとして注目されている。この様なレビー小体病における臨床的多様性の背景要因として、個々の症例における中枢神経系でのレビー病理進展様式の違い、心臓交感神経、腸管神経、皮膚など末梢組織における病理変化の強弱、および細胞種による脆弱性の違いが関与している可能性が推定されている。レビー小体の主要構成成分であるαシヌクレインは点変異、酸化的ストレスあるいは蛋白品質管理機構の破綻などによる病的代謝下において凝集化し、オリゴマーとよばれる中間体を経てβ-pleated sheetsからなる難溶性の線維（fibril）を形成する。興味深いことに、ある種の高次構造をもつαシヌクレイン線維「株」が、特定の臨床・病理像の形成に関与している可能性や、細胞種特異的なαシヌクレイン取り込み機構の存在を示す細胞生物学的証拠が呈示されている。このほか、GBA1をはじめとしてシヌクレイノパチーに関連した複数の疾患感受性遺伝子が報告されており、αS以外のmodifier geneが病態進行に関与する可能性も指摘されている。本講演では、蛋白伝播メカニズムからみたレビー小体病/シヌクレイノパチーの表現型スペクトラムの多様性について、これまでの研究で判ってきた事実を提示しながら概説したい。

【略歴】

平成 7年 3月	東北大学医学部　卒業
平成 7年 4月	東北大学医学部神経内科　入局
平成 8年 4月	広南病院神経内科　医師
平成 8年10月	山形市立病院済生館神経内科　医師
平成12年 3月	東北大学大学院医学系研究科(神経内科学)　修了
平成12年 4月	東北大学附属病院神経内科　医員
平成13年 4月	大崎市民病院神経内科　科長
平成15年 8月	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
平成18年 4月～20年 9月	ドイツ・Tübingen大学・Hertie脳疾患研究所 留学(Alexander von Humboldt財団奨学生、Prof. Dr. Philipp J Kahleに師事)
平成20年10月	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
平成26年 5月	同　講師
平成29年 4月	同　准教授・副科長

<所属学会>

日本神経学会、日本内科学会、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)、日本神経科学学会、日本神経化学学会、日本生化学会、日本フンボルト協会東北支部、Movement Disorder Society、Society for Neuroscience

LM-06-1

神経伝導検査

花島　律子

鳥取大学医学部脳神経内科学分野

神経伝導検査は、末梢の運動神経および感覚神経の状態を客観的に評価できる方法であり、末梢神経障害の診断には必須な検査である。四肢の感覚障害や筋力低下を呈した患者において、神経学的診察から末梢神経障害が疑われたときに適応になる。神経伝導検査により、末梢神経障害の存在の有無が客観的に明らかにできるというだけではなく、末梢神経障害の種類を判定可能である。すなわち、末梢神経障害の種類が、軸索障害によるものか、脱髄によるものかを検査所見から判定する。また、いくつかの末梢神経を検査し、障害の分布を把握する。

神経を電気刺激した反応である複合活動電位の振幅が減少していた場合には軸索変性、神経伝導速度が遅れていて時間的分散が診られた場合には脱髄と判断される。この判定には運動神経刺激による複合筋活動電位の波形が有用である。感覚神経刺激による複合神経活動電位は持続が短く時間的分散は観察できず、脱髄であっても振幅が減少する。また、診断にはまず正しい方法で刺激し記録された波形を用いる必要がある。誤った方法による検査結果により、誤った診断が導かれることがあるため注意が必要である。

神経伝導検査では刺激部位と記録部位との間の情報が得られるが、近位部の神経伝導障害を診断するには、F波やH波などが用いられる。さらに、近年では磁気刺激を用いた神経根刺激による運動誘発電位も用いられている。

今回は、神経伝導検査の波形が何を反映しているのか改めて理解を深め、異常所見について電気生理の初心者にむけて説明し、近位部の神経伝導検査についても概説する。

【略歴】

1990年	横浜市立大学医学部卒業　虎の門病院内科ジュニアレジデント
1992年	東京大学医学部神経内科入局
1995年～1999年	東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻博士課程
2001年～2003年	トロント大学トロントウェスタン病院留学
2003年	東京大学大学院医学系研究科研究拠点形成特任助手
2007年	東京大学医学部神経内科助教
2014年	北里大学医学部神経内科講師
2016年	北里大学医学部神経内科診療准教授
2017年	鳥取大学医学部脳神経医科学講座脳神経内科分野教授

所属学会など

日本内科学会（認定内科医、中国支部協議会委員）
日本神経学会（専門医・指導医・代議員）
日本臨床神経生理学会（EMG分野　EEG分野認定医、理事）
日本パーキンソン病・運動障害疾患学会（MDSJ）（財務）
日本神経治療学会（評議員）
日本脳卒中学会、神経科学会、日本てんかん学会、日本認知症学会
International Parkinson and Movement Disorder Society

レクチャーマラソン 07

Jp

5月24日（金）8：00 ～ 8：45　　第2会場(大阪国際会議場5F 小ホール)

座長：赤松　直樹　国際医療福祉大学医学部神経内科

LM-07-1

ビデオ脳波で学ぶてんかん学

松本　理器

神戸大学大学院医学研究科 神経内科学分野

脳神経内科では、神経難病から脳卒中、認知症、頭痛、てんかんといったcommon diseaseまで、内科的専門知識と技術をもって幅広く脳神経疾患を診療することが社会から期待されている。若年者に多いと考えられていたてんかんは､超高齢社会となり高齢発症の患者も増加している。多種類の第2世代の抗てんかん薬で治療可能な現在、我々、脳神経内科医のてんかん診療における役割は益々大きくなっている。脳神経内科には、病歴とハンマー・音叉などを用いた神経学的診察から臨床診断にいたる醍醐味があるが、てんかんの領域では、外来で発作に遭遇することは少なく、てんかんの発作症候の詳細な知識に基づく病歴聴取が最も重要となる。本講演では、診断やてんかん外科の術前評価目的に施行したビデオ脳波モニタリングのデータを紹介しながら、典型的なてんかん発作から非けいれん性てんかん重積や自己免疫性てんかんの症候まで、症候を中心に概説する。

【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10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 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14年 7月　京都大学医学部附属病院神経内科医員
平成15年 3月　学位取得
平成18年 4月　国立病院機構宇多野病院神経内科医長
平成19年 4月　京都大学大学院医学研究科 臨床神経学助教
平成24年 8月　同　臨床神経学講師
平成25年 8月　同　てんかん・運動異常生理学講座特定准教授
平成28年 8月　同　臨床神経学准教授
平成30年12月　神戸大学大学院医学研究科内科学講座 神経内科分野教授

賞罰
Advanced International Clinical Fellowship Award（Cleveland Clinic）
第28回JUHN 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年度日本神経学会Excellent Teacher表彰　など

所属学会
日本内科学会、日本神経学会、日本てんかん学会、日本臨床神経生理学会
日本神経感染症学会、日本神経科学学会
北米神経学会、北米てんかん学会、北米神経科学学会

LM-08-1

免疫性神経疾患の最新のトピックス：新規自己抗体とモデルからみた病態の解明と治療

吉良　潤一

九州大学病院 医学研究院神経内科学分野

脳神経疾患は病態機序が不明で有効な治療法がないものが多い。一つの疾患名であっても様々な病態が含まれていて、治療の反応性が個々の患者で大きく異なることもよく経験される。脳神経疾患では、免疫性神経疾患は病態解明や疾患修飾薬導入が最も進んだ代表といえる。難治性の免疫性神経疾患の病態解明と治療法の開発において､アクアポリン4抗体などの自己抗体の発見と動物モデルが果たした役割は極めて大きい。自己抗体の発見は、新たな病態の解明とそれに基づいた治療薬選択を可能にした。また多発性硬化症（MS）の動物モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎（EAE）での有効性に基づいて、再発寛解型MSの再発を効果的に減少させ得る疾患修飾薬が臨床応用されるようになった。本講演では、難治性の免疫性神経疾患のアンメットニーズ解消につながる自己抗体の発見とモデル開発のトピックスを紹介する。

慢性炎症性脱髄性多発神経炎（CIDP）は、免疫グロブリン大量静注療法（IVIg）が有効で、在宅自己注射も含めた維持療法の開発が進んでいる。一方、IVIgが無効な症例も存在するが、その理由は明らかでなかった。最近、私たちと海外のグループとにより、paranodeに存在するneurofascin 155（NF155）に対するIgG4クラスの自己抗体がCIDPの一部で存在する（日本人CIDPでは約20%）ことが示された。IgG4 NF155抗体陽性CIDPは、感覚性失調や振戦、神経根肥大などユニークな病像を呈し、中枢神経病巣を合併しやすい。重要な点はIVIg単独療法への反応性が乏しいことである。IgG4 NF155抗体陽性CIDPは髄液蛋白が極めて高値となる特徴があり、髄液サイトカインプロフィールでも抗体陰性例と全く異なる。しかもIgG4 NF155抗体陽性CIDP患者は全て同一のHLAクラスII1アリルを保有する。つまり、heterogeneousなCIDPの中にあって、IgG4 NF155抗体陽性CIDPはHLAで規定された特異な免疫機序と病態をもつ、独立した一疾患単位といえる。他に神経障害性疼痛における抗PlexinD1抗体の発見、肥厚性硬膜炎のTh1型とTh2型線維化サブタイプとそのモデル、進行型MSのグリア炎症の新規デル開発を通じた治療の展望などをお話したい。

【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年に九州大学医学部を卒業し、米国NIH留学等を経て、1997年に同大学医学部神経内科学教授に就任。専門は神経内科学、神経免疫学。研究は多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症などの神経難病が専門。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の運営にあたっている。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のcorresponding member。Pan-Asian Committee for Treatment and Research in Multiple SclerosisのScience Program Committee Chairman。Multiple Sclerosis Journalなど多数の英文学術誌のeditorial boardを務めている。

LM-09-1

認知症について

森　悦朗[1,2]

[1] 大阪大学大学院連合小児発達学研究科　行動神経学・神経精神医学寄附講座、
[2] 東北大学　名誉教授

日本では人口の高齢化に伴い，現時点で600万人，つまりほぼ20人に１人が認知症を有し，この先も当分は増え続けると言われ，認知症は社会や医療の中でますます重要性を増してきている．脳神経内科は認知症性疾患に対する臨床の中心にある．

認知症というのは，「認知症」という病気を指すのではなく，様々大脳の病気で引き起こされた知的な能力の障害，つまり大脳疾患による「症状」，「認知行動障害」や「生活障害」を指す．認知症・認知行動障害という症状に対する一般的な介入の一方で，原因疾患によっては特異的治療がある．この講演では，現有の技術とエビデンスに基づいて，認知症に対する診断の進め方について，神経学的検査，認知機能評価法，画像検査を中心に解説し，次いでアルツハイマー病、レビー小体型認知症，前頭側頭葉変性症とその類縁疾患，特発性正常圧水頭症の病態と治療について概説する．さらに，認知症一般に対する介入として，運動，栄養，ディケアの利用について触れる．

【略歴】

現職　大阪大学大学院連合小児発達学研究科　行動神経学・神経精神医学寄附講座　教授
1977　神戸大学医学部卒業
1982　神戸大学大学院医学研究科博士課程終了(内科学系)・医学博士
1982　兵庫県立姫路循環器病センター神経内科医長
1990　Scripps Clinic and Research Foundation研究員
1993　兵庫県立高齢者脳機能研究センター附属病院診療部長兼臨床研究科長
2003　東北大学大学院医学系研究科高次機能障害学分野教授
2017　現職
日本神経学会　教育委員，専門医，指導医
日本神経心理学会　理事長

レクチャーマラソン 10

Jp

5月24日（金）14：45～15：45　　第2会場(大阪国際会議場5F 小ホール)

座長：野﨑　園子　関西労災病院神経内科

LM-10-1

神経筋疾患の嚥下障害　～基本から最新知見まで～

平野　牧人
近畿大学 神経内科学

嚥下障害は、誤嚥性肺炎、窒息、栄養障害の原因となるため、神経筋疾患の死因につながる重要な徴候である。パーキンソン病の死因は、半数以上が嚥下障害に関連する。死亡しなくても、誤嚥性肺炎は難治であり、相当の入院期間を要する。たとえ治癒しても、病前よりADLが悪化することをしばしば経験する。最近、トリプレットリピート病である球脊髄性筋萎縮症へのリュープロレリン治療が始まったが、臨床治験では、嚥下機能で有意な治療効果がみられ、臨床評価項目としても嚥下機能は重要である。これほど重要な徴候であるにもかかわらず、問診やアンケートによるスコア化では、嚥下障害を確実にとらえることは容易ではない。特に、パーキンソン病や関連疾患、それより頻度は低いかもしれないが筋萎縮性側索硬化症でもしばしば報告されている不顕性誤嚥（むせのない誤嚥）を呈する場合には、患者本人や家族が誤嚥に気づかないことがある。反復唾液嚥下テスト、改訂水飲みテスト、頸部聴診法といったスクリーニング検査は、誤嚥の検出には有用だが、日常診療において十分に普及しているとは言えない。耳鼻咽喉科医による嚥下内視鏡検査は、精密検査の一つであり、ベッドサイドでも行え、咽喉頭の感覚を直接検査できるが、口腔期や食道期などの状態は分からない。また、咽頭期でも通常、嚥下反射で咽頭が収縮すると、カメラが粘膜面に近接して観察画面が見えなくなるホワイトアウトが生じるため、嚥下の瞬間は観察できず、誤嚥の有無や程度を正確には把握できないことがある。一方、嚥下造影（VF）は、透視下で造影剤を嚥下して、口腔・咽頭・食道期の全てを観察でき、ビデオで録画するので後日詳細に解析が可能となる優れた検査方法である。嚥下障害を総合的に診断可能で、誤嚥量も観察できる。ただし、被ばくの問題や、指示による嚥下であるために日常の状態を示していない可能性も考慮する必要がある。ここでは、VFの正常所見を用いて、嚥下機能を概説後、種々の神経筋疾患の評価と治療前後での所見を、わかりやすく解説する。特に、最近私たちが同定した脊髄小脳萎縮症８型の原因遺伝子*ATXN8OS*に関連する筋萎縮側索硬化症や球脊髄性筋萎縮症、皮質下梗塞と白質脳症を伴う常染色体優性脳動脈症（CADASIL）、パーキンソン病および関連疾患、脊髄小脳変性症、Musk抗体関連重症筋無力症等のＶＦ動画を供覧し、最新の知見や介入方法も併せて提供する。

【略歴】

平成２年　大阪大学医学部卒業
同年　大阪大学第二内科　研修医
平成３年　東京大学神経内科　研究員
平成５年　大阪大学神経内科大学院
平成11年４月　米国ノースウェスタン大学(シカゴ) 神経内科　留学
平成14年４月　奈良県立医科大学助手
平成15年１月　同　講師
平成17年４月　同　助教授／准教授
平成22年４月　近畿大学医学部堺病院　神経内科准教授
平成29年４月　近畿大学医学部　神経内科准教授 現在に至る

免疫チェックポイント阻害薬と神経・筋疾患

座長：清水　潤　東京大学医学部附属病院神経内科

≪ねらい≫
近年、悪性腫瘍治療に免疫チェックポイン阻害薬が使われるようになり癌治療で劇的な効果が得られるようになった。その一方で、様々な種類の神経・筋有害事象の報告が増加している。本レクチャーマラソンでは、免疫の専門家に免疫チェックポイン分子の役割、腫瘍免疫と自己免疫について基礎的な内容を解説いただいた後、臨床の観点より自己免疫性神経筋疾患overviewをする。さらに、自己免疫性脳炎・髄膜炎・脊髄炎、末梢神経疾患、筋疾患の3つの分野にわたり自験例と共に最近の報告をレビューいただき、会員の免疫チェックポイント阻害薬による神経・筋疾患に関する理解を深めることを目的にする。

LM-11-1　抑制性免疫補助受容体 PD-1 によるがん免疫と自己免疫の制御

○岡崎　拓
徳島大学先端酵素学研究所

PD-1遺伝子は、細胞がプログラム細胞死により自らを殺す際に発現する遺伝子として1992年に京都大学の本庶佑博士のグループによって同定されたが、その機能は長らく不明であった。C57BL/6系統に戻し交配したPD-1欠損マウスが加齢によりループス様の腎炎や関節炎を自然発症したことから、PD-1が免疫応答の制御因子であることが示唆され、分子機序の解明によりPD-1が抗原受容体刺激を負に制御する抑制性の免疫補助受容体であることが明らかとされた。その後、がん細胞に対する免疫応答もPD-1により抑制されることがマウスを用いた解析により明らかとされ、免疫チェックポイント阻害療法の開発、さらには本庶佑博士のノーベル賞受賞につながった。

PD-1と同様に抑制性の免疫補助受容体であり、James P. Allison博士が標的としたCTLA-4をマウスにおいて欠損させると、リンパ球が非特異的に活性化し、全身諸臓器の炎症により全てのマウスが生後数週間で死亡する。一方、PD-1欠損マウスでは、限られた臓器のみが傷害されるとともに、マウスの系統により疾患の標的臓器と病態メカニズムが大きく異なるという特徴が認められる。マウスの遺伝子背景により異なる病態を示すことは、PD-1が自己免疫寛容において普遍的に重要な役割を担うとともに、他の免疫制御分子と協調して自己免疫疾患の発症を制御していることを示唆する。

これまでにPD-1阻害療法の免疫関連副作用として様々な自己免疫疾患が報告されているが、興味深いことに、それらの多くがPD-1欠損マウスでも確認されている。特に、PD-1欠損マウスが特定の条件において末梢神経炎や心筋炎を発症することが確認されており、今後、モデルマウスを用いた基礎研究と臨床研究が融合し、神経内科領域における各種疾患の発症制御に関する新たな知見が生み出されるものと期待される。

【略歴】
1999年3月　京都大学医学部　卒業
2003年3月　京都大学大学院医学研究科　修了
2003年4月　日本学術振興会特別研究員
2003年8月　京都大学大学院医学研究科　分子生物学　助手
2004年1月　京都大学大学院医学研究科　21世紀COE　特任助教授
2008年4月　徳島大学疾患ゲノム研究センター　ゲノム機能分野　教授
2016年4月　徳島大学先端酵素学研究所　免疫制御学分野　教授(組織改編)

レクチャーマラソン 11

Jp

5月25日（土）8：00～10：00　　第2会場(大阪国際会議場5F 小ホール)

25日

教育プログラム

LM-11-2 免疫チェックポイント阻害薬と自己免疫性神経・筋疾患overview

○鈴木　重明
慶應義塾大学医学部神経内科

免疫チェックポイント阻害剤（immune checkpoint inhibitors, ICIs）による治療が広く行われるようになるにつれ，免疫関連有害事象（immune-related adverse events, irAE）の管理はより重要になってくる．実臨床で問題となる神経・筋有害事象の頻度はおおむね1%-2%であり，中枢神経から末梢神経，神経筋接合部，筋に至るまで多彩な疾患がおこる可能性がある．また神経内科医が日常的に経験する臨床像とは異なる場合があり，また急速に症状が進行する可能性がある．さらに神経・筋irAEの診断では，過去に行われた化学療法や放射線療法による副作用の影響，がん転移に伴う神経症状，傍腫瘍症候群など多岐にわたる鑑別を要する．多彩な神経・筋有害事象の中でも特に重要なのが自己免疫性脳炎，脱髄性ニューロパチー，重症筋無力症（myasthenia gravis, MG），筋炎である．

ICIsが原因となる神経・筋有害事象に対する確立した標準治療はない．これまでの症例報告をもとに，欧米の学会あるいは日本臨床腫瘍学会からガイドラインが発表されている．Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）Grade 3以上は重篤なirAEであり，自己免疫性脳炎，脱髄性ニューロパチー，MG，筋炎などが該当する．急速に進行する場合が多く，コンサルテーションに対して迅速な対応が必要である．神経内科医の対応として日常臨床で行う標準的治療を推奨することは妥当である．しかし脱髄性ニューロパチー（ギラン・バレー症候群）の第一選択はステロイド治療であり，標準的治療と乖離する点もある．Grade 2の神経・筋有害事象ではしばしば非典型的な経過を呈し，確実な神経・筋疾患の診断がつかないことがある．またICIsの中止だけでは症状改善が期待できない．irAEが強く疑われる場合には感染症など他の原因が除外できればステロイド治療を躊躇すべきではない．ステロイド治療が無効の場合には免疫グロブリン，ステロイドパルス療法，血液浄化療法なども考慮される．

ICIsの再開の判断は難しい問題である．一般的にirAEが出現する症例は，数回の投与であってもICIsのがんに対して有効であることが多い．がん患者にとってICIs治療は生命予後にとって最後の選択肢であることが多いが，ICIsの再開はirAEの再燃の危険もある．私見ではあるが，Grade 2の神経・筋irAEであれば，少量のステロイド治療を行いながらICIsの再開が可能と考えている．

【略歴】

職歴：
1993年　慶應義塾大学内科学教室入局
1997年　慶應義塾大学医学部助手
2003年　ニューヨーク医科大学Department of Cell Biology and Anatomy留学
2007年　慶應義塾大学専任講師(内科学・神経)
学会活動：
日本内科学会, 日本神経学会, 日本脳卒中学会, 日本脳循環代謝学会, 日本神経免疫学会, 日本神経治療学会，日本神経感染症学会，日本頭痛学会，日本臨床神経生理学会
専門領域：重症筋無力症，炎症性筋疾患，免疫チェックポイント阻害薬による免疫関連有害事象
受賞：
2006年　慶應医学三四会奨励賞
2009年　内科学会奨励賞
2014年　日本神経免疫学会創世賞
2016年　日本神経治療学会活動賞

LM-11-3 免疫チェックポイント阻害薬と自己免疫性脳炎・髄膜炎・脊髄炎

○藤原　悟、吉村　元、幸原　伸夫
神戸市立医療センター中央市民病院 脳神経内科

免疫チェックポイント阻害薬（immune checkpoint inhibitors, 以下ICIs）の免疫学的副作用（immune related adverse events, 以下irAEs）が中枢神経系を標的にすることは稀とされる。irAEsとして生じる脳炎や髄膜炎、脊髄炎（以下CNS-irAEs）は、米国の大規模治験データを用いた研究ではICIs投与患者の0.4-1%に生じたと報告されている（J Neurol Neuromed, 2016）。

臨床像では、初発症状は頭痛や脱力、発熱などの非特異的な症状から体幹失調、失語などの皮質症状、意識障害、けいれん、不随意運動等まで多岐にわたり、ICIs開始からirAEs発症までの期間は1日から6ヶ月と様々である。髄液所見やMRIでも非特異的な炎症所見が一部の症例でみられるのみであり、発症前にICIsを使用していたという点以外に診察・検査所見から他の病因による中枢神経疾患と鑑別することは困難である。悪性腫瘍治療中の患者が、急性から亜急性の経過で進行する中枢神経症状を呈する場合に鑑別する疾患として、脳転移や癌性髄膜炎、症候性てんかん、傍腫瘍神経症候群、抗がん剤による薬剤性脳症などが挙げられるが、実臨床ではこれらの疾患を除外した上で自己免疫性と考えられる経過（免疫治療に対する反応性など）を含めて診断することになる。しかし抗NMDAR抗体が陽性になった報告例や髄液ADAが著増した自験例もあり、ICIs使用中の免疫機構活性化により二次的に生じると思われるこれらの所見が、鑑別診断を複雑にすることがあり注意が必要である。

診断後のマネジメントについては米国臨床腫瘍学会（ASCO）より提唱されたガイドライン（JCO, 2018）が参考になり、各病態の重症度分類とそれに応じた対応方法が記載されている。CNS-irAEsはステロイド治療への反応が良好だったという報告が多いが、本ガイドラインでは追加治療として脳炎ではIVIg、リツキシマブ、血漿交換が、脊髄炎ではIVIgがそれぞれ推奨されている。免疫治療の継続期間やステロイドの維持投与量については定説がないが、実臨床では原発腫瘍に対するICIsの効果やirAEsの重症度、免疫治療への反応性等からICIs継続の可否を総合的に判断して治療計画を立てる必要があり、各科専門医との密な連携が重要になる。

以上のように特異的な疾患マーカーや診断基準も確立されていない疾患であり、今後多数例での検討が待たれる。自験例の報告を交え、現時点で明らかになっている病態・診断・治療に関する知見について概説する。

【略歴】

平成24年　3月　滋賀医科大学卒業
平成24年　4月　神戸市立医療センター中央市民病院　臨床研修医
平成26年　4月　神戸市立医療センター中央市民病院　神経内科専攻医
平成29年　4月　神戸市立医療センター中央市民病院　神経内科　医員
平成30年10月　神戸市立医療センター中央市民病院　脳神経内科　医員

レクチャーマラソン 11

Jp

5月25日（土）8：00～10：00　　第2会場(大阪国際会議場5F 小ホール)

LM-11-4 免疫チェックポイント阻害薬による末梢神経障害

○桑原　　基
近畿大学医学部 神経内科

近年、癌細胞の免疫逃避機構をブロックする免疫チェックポイント阻害薬が癌診療の現場で使用される機会が増えつつある。免疫チェックポイント阻害薬は癌細胞によって抑制されていた免疫系を賦活化させ腫瘍縮小効果を期待するものであるが、その一方で免疫関連有害事象（irAEs）が問題となる。irAEsの中では皮膚・消化器・内分泌系が多いが、稀に神経系にもみられることがある。神経系irAEsの1つとして末梢神経障害が報告されており、神経系irAEsの中では比較的頻度が高い。
末梢神経障害の臨床像は様々であり、急性、慢性いずれの経過も呈することがあるが、軽度の感覚障害が主体の場合は特別な治療を必要とせず、免疫チェックポイント阻害薬による治療の継続が可能である。しかしながら、末梢神経障害の中でもギラン・バレー症候群（GBS）や慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー（CIDP）のような重度の四肢筋力低下をきたすケースが問題となってくる。これまでに、自験例も含めてGBSに関する詳細な報告が複数ある。これらの報告では、脳脊髄液中の蛋白値が上昇して電気生理検査では脱髄性ニューロパチーを呈する。また、抗ガングリオシド抗体が検出され治療経過と共に抗体価が低下した症例がある。治療は経静脈的免疫グロブリン療法（IVIg）や血漿浄化療法が有効であることが多い。一方、CIDPに関する報告はGBSより少ない。CIDPは通常2か月以上の慢性進行性経過を呈するが、GBS様の急性発症を呈した症例も報告されている。脳脊髄液検査では蛋白値の上昇をみとめ、電気生理検査では脱髄性ニューロパチーを呈する。治療は副腎皮質ステロイド、IVIg、血漿浄化療法が施行されている。
現在、免疫チェックポイント阻害薬による癌診療は幅広い診療科で行われており、今後保険適用の拡大とともに神経系irAEsに関するコンサルトがさらに増加する可能性がある。irAEsに対する初期治療として副腎皮質ステロイドの投与が各診療科によって行われることがあるが、免疫チェックポイント阻害薬による末梢神経障害の中には副腎皮質ステロイドが無効でIVIgが奏効するケースがあるため、神経内科医は神経系irAEsについて十分に熟知して適切な診断と治療を行っていく必要がある。

【略歴】

2005年 3月　近畿大学医学部卒業
2005年 4月　近畿大学医学部附属病院　臨床研修医
2007年 4月　国家公務員共済組合連合大手前病院　神経内科
2007年 9月　近畿大学医学部　神経内科　助教
2012年 3月　近畿大学大学院　医学研究科修了
2012年 6月　University of Glasgow, Institute of Infection, Immunity and Inflammation
2012年12月　近畿大学医学部　神経内科　助教
2014年 4月　近畿大学医学部　神経内科　医学部講師
2017年 4月　近畿大学医学部　神経内科　講師
現在に至る

所属学会
日本内科学会
日本神経学会
日本末梢神経学会（評議員）
日本神経免疫学会（評議員）
日本神経治療学会

LM-11-5 免疫チェックポイント阻害薬と筋疾患

○内尾　直裕、鵜沼　　敦、
久保田　暁、清水　　潤、
戸田　達史
東京大学医学部附属病院 神経内科

抗悪性腫瘍治療として免疫チェックポイント阻害薬（ICI）を使用後に，免疫関連有害事象（irAE）として筋炎を新規に発症することがあるが，通常の特発性筋炎とは異なるユニークな臨床病理像を呈するため，その特徴を把握しておくことが必要である．
irAEの筋炎の臨床像は，眼筋症状，体幹筋障害，筋痛，心合併症，筋炎特異自己抗体陰性，抗横紋筋抗体陽性などが特徴とされる．筋病理では，局所性の壊死線維の集簇像の報告が多いが，筋炎特異自己抗体陽性の壊死性筋症とは異なる病理像である．我々はirAEの筋炎の一部症例の筋病理では，細胞障害性Tリンパ球の非壊死筋線維への包囲侵入像（多発筋炎病理）に加えて肉芽腫を認めることを示した．irAEの筋炎の病理像は部位差が大きい場合があり，所見が乏しい場合でも筋炎の存在は否定できない．このように，irAEの筋炎は筋炎としては非典型的な臨床病理像を呈することが多いが，胸腺腫関連重症筋無力症合併筋炎とは多発筋炎病理を含めて類似点が多い．
irAEの筋炎の治療は，ICI中止とステロイドを中心とする免疫抑制療法である．予後不良の症例は，心合併症や感染症，あるいは腫瘍の進行など筋炎以外が原因となることが多い．一方で，irAEの筋炎が予後良好の場合はICIを再開できる場合があり，免疫抑制療法中止と抗腫瘍治療再開のリスクとベネフィットを見極めることが重要である．
ICIは既存の筋炎を増悪させる可能性もある．我々は，ICI投与時点では未診断であった封入体筋炎（IBM）が，ICI投与後に高度CK値上昇を示した症例を経験した．臨床病理像からIBMの増悪と診断し，ICI中止のみで免疫抑制療法は導入しなかったがCK値は低下した．その後，ICIを再開したがCK値の再上昇は認めなかった．ICIは高齢悪性腫瘍患者に使用されることが多いことから，高齢者に多いIBMを合併する症例へのICI投与例も今後増加することが予想される．
irAEの筋炎に出会った場合に念頭におくべき注意点について，自験例と現在までの文献をもとに考察したい．

【略歴】

2010年 3月　神戸大学医学部卒業
2010年 4月　国立病院機構 災害医療センター初期研修医
2011年 4月　東京大学医学部附属病院初期研修医
2012年 4月　東京大学医学部附属病院神経内科専門研修医
2013年 4月　国立病院機構 下志津病院神経内科医員
2013年10月　国家公務員共済組合 東京共済病院神経内科医員
2014年 4月　東京大学医学部附属病院神経内科専門研修医
2014年10月　東京逓信病院神経内科後期研修医
2015年 4月　東京大学大学院医学系研究科医学博士課程
現在に至る

International Education Course 01

En

5月22日 (水) 13：20 ～ 15：20　　第13会場(大阪国際会議場8F 会議室801-802)

Molecular aspects of neurodegenerative disorders

Chair：Hirofumi Maruyama
Department of Clinical Neuroscience and Therapeutics, Hiroshima University, Japan

IE-01-1 Multiple system atrophy: pathophysiology, diagnosis and management

○ Wassilios Meissner[1,2,3]

[1] Université de Bordeaux, Institut des Maladies Neurodégénératives, France, [2] Service de Neurologie, CHU Bordeaux, France, [3] Dept. Medicine, University of Otago, and New Zealand Brain Research Institute, New Zealand

Multiple system atrophy (MSA) is a rare and fatal neurodegenerative disorder that is characterized by a variable combination of parkinsonism, cerebellar impairment, and autonomic dysfunction. According to the predominance of parkinsonism or cerebellar impairment, patients are further divided into MSA-P and MSA-C subtypes. Current consensus diagnosis criteria allow the diagnosis of MSA with three levels of certainty, i.e. possible, probable and definite.The pathologic hallmark is the accumulation of aggregated alpha-synuclein in oligodendrocytes forming glial cytoplasmic inclusions (GCI), which qualifies MSA as synucleinopathy together with Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. The origin of alpha-synuclein in GCI remains controversial, while the results of recent studies are challenging the former view that oligodendrocytes do not express alpha-synuclein in MSA patients. These findings point to the possibility that alpha-synuclein aggregates in MSA are of oligodendroglial origin. Some symptomatic treatments are available, in particular for autonomic dysfunction, while neuroprotection or disease-modification remain urgent unmet treatment needs. The presentation will provide an overview on current diagnosis criteria including red flag signs and the usefulness of paraclinical investigations, pathophysiology, management and the results of recent clinical trials.

【Curriculum Vitae】

Prof. Meissner is director of the Parkinson's disease (PD) Expert Centre Bordeaux and co-chair of the French Reference Centre for multiple system atrophy (MSA). He received his medical degree in 1997 from Humboldt University Berlin (Germany) and his Board Certification in Neurology in 2005 after completing his residency at the Charité University Hospital in Berlin and the University Hospital Bordeaux. In 2005, he was awarded a PhD in Neuroscience at the University Bordeaux. He was appointed Professor of Neurology at the University Bordeaux in 2012. Prof. Meissner is the current chair of the International Education Committee of the International Parkinson and Movement Disorders Society (MDS). His research interests focus on biological and clinical markers of disease progression in PD and MSA, as well as the development of new preclinical models and treatments for these disorders in a translational approach. Within his current research activities, Prof. Meissner chairs the working group of the MDS-sponsored MSA Study Group dedicated to the development of fluid biomarkers, has recently completed a phase 1 study in MSA with two innovative vaccines directed against alpha-synuclein (http://sympath-project.eu) and coordinates the European ARTEMIS consortium that evaluates the efficacy of strategies targeting alpha-synuclein in preclinical models of MSA (http://www.erare.eu/financed-projects/artemis).

International Education Course 01

En

5月22日 (水) 13：20 ～ 15：20　　第13会場(大阪国際会議場8F 会議室801-802)

IE-01-2 Mechansistic and Therapeutic Insight into Expansion Repeat Disorders

○ Leonard Petrucelli

Mayo Clinic, USA

Given an expanded hexanucleotide repeat in the C9ORF72 geneis the most common known genetic causeof amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and frontotemporal dementia (FTD), we seek to elucidate the mechanisms that cause C9ORF72-related disorders, collectively referred to as c9FTD/ALS, and identify potential therapeutic strategies. We and others have demonstrated that sense and antisense transcripts of the C9ORF72repeat expansion may cause neurodegeneration via their accumulation into foci and by serving as templates for the synthesis of aggregation-prone proteins of repeating dipeptides ("c9RAN proteins") by repeat-associated non- ATG (RAN) translation. During the session, we will discuss advances in the development of the first mouse model to mimic both neuropathological and clinical phenotypes of c9FTD/ALS, as well as share data demonstrating that the independent expression of various c9RAN including poly(GA), poly(GR) and poly (PR) is sufficient to cause neurodegeneration and behavioral deficits through distinct mechanisms. c9RAN proteins may serve as important pharmacodynamic and clinical biomarkers. Specifically, we have established that poly (GP) c9RAN proteins are detectable in cerebrospinal fluid (CSF) and peripheral blood lymphocytes from patients carrying the C9ORF72repeat expansion. We will present data investigating associations between poly (GP) in these biospecimens and clinical features of patients, as well as discuss the use of c9RAN proteins to validate new therapeutic approaches in c9FTD/ALS patient-derived cell models. Finally, we will present data on other repeat expansion disorders including Sca3 and Sca36.

【Curriculum Vitae】

Leonard Petrucelli, Ph.D., is a consultant and chair of the Department of Neuroscience at Mayo Clinic in Florida. Dr. Petrucelli and his research team are at the forefront of their field, researching the cellular mechanisms that cause neurodegeneration in Alzheimer's disease, amyotrophic lateral sclerosis (ALS), or Lou Gehrig's disease, and frontotemporal dementia (FTD). By combining expertise in drug discovery, cell biology and induced pluripotent stem cell (iPSC) modeling, his lab aims to develop therapies for the treatment of diseases characterized by abnormal protein aggregation. Dr. Petrucelli's team recently discovered a new therapeutic target and biomarker with the aim of improving the diagnosis and prognosis for patients suffering from FTD and ALS. His team's research has been published in top tier journals including Science, Nature Medicine, Nature Neuroscience, Neuron, and Annals of Neurology.
Dr. Petrucelli is principal investigator for several grants funded by the National Institutes of Health (NIH) including R35 and is director of two funded NIH programs focused on c9orf72 and tau. He serves on the Scientific Advisory and is vice-chair to the Florida Alzheimer's Disease Research Grant Advisory Board.

IE-01-3 Molecular pathomechanism of Alzheimer's disease. Towards development of disease modifying drug

○ Atsushi Iwata

The University of Tokyo Hospital Department of Neurology, Japan

The hallmark of Alzheimer's disease (AD) pathology is senile plaques and neurofibrillary tangles that are formed by aggregated amyloid β (Aβ) and phosphorylated tau respectively. Numbers of genetic evidence suggests that Aβ accumulation somehow triggers aggregation of tau and cause the disease. Thus, it has been thought that the removal of Aβ might slow the disease process and serve as disease modifying drug.
However, despite enormous efforts to develop anti-amyloid drugs, effective therapies have yet to be found. We have endured failure for a number of reasons such as low specificity in drug candidates, inaccurate diagnosis and wrong timing in the intervention. To help overcome these problems, modern research findings have been incorporated into new criteria and guidelines for the clinical diagnosis of AD. In addition, attempts to intervene during the earliest stages of the disease are planned since this is probably when AD is most receptive to disease-modifying therapies. In addition, recent discovery of amyloid β and tau relationship gave us insight into the better understanding of the disease pathomechanism. Various biomarkers including imaging, cerebrospinal fluid, and even blood samples are incorporated in the diagnosis and also for the evaluation of treatment effect in AD.
I will discuss these issues and provide perspective into the future of drug development.

【Curriculum Vitae】

Education
2002　Ph.D. (Neurology), The University of Tokyo
1993　M.D., The University of Tokyo

Professional Experience

Apr 2019 to Present	Associate Professor, Neurology, The University of Tokyo
Jun 2015 to Mar 2019	Senior Assistant Professor
Oct 2010 to Mar 2016	PRESTO researcher, Japan Science and Technology Agency
Jul 2008 to Jun 2014	Project Associate Professor
Oct 2007 to Jun 2008	Project Assistant Professor
Apr 2005 to Sep 2007	Research fellow. Neurology, The University of Tokyo Hospital
Aug 2002 to Mar 2005	Postdoctoral fellow, Biology, Prof. Ron R. Kopito, Stanford University
Apr 2002 to May 2004	Research Fellow, Japan Society for Promotion of Science
June 1997 to March1998	Medical Staff, Neurology, The University of Tokyo Hospital
June 1996 to May 1997	Medical Staff, Neurology, NTT Kanto-Teishin Hospital
June 1995 to May 1996	Medical Staff, Neurology. Japanese Red Cross Medical Centre

International Education Course 01

En

5月22日 (水) 13：20 ～ 15：20　　第13会場(大阪国際会議場8F 会議室801-802)

IE-01-4 Unraveling molecular genetics of spinocerebellar degeneration and beyond: J-CAT study

○ Yuji Takahashi

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

Spinocerebellar degeneration (SCD) is a group of heterogenous disorders which genetic architecture varies greatly among different ethnic backgrounds. Recent progress on molecular genetics has elucidated more than 60 causative genes accounting for hereditary SCD (hSCD). This lecture focuses on genetic epidemiology in the Japanese population, highlighting the importance to conduct epidemiological studies in each ethnicity.

In Japan, a third of SCD is hSCD, among which autosomal-dominant SCD accounts for more than 90% of hSCD, whereas autosomal-recessive SCD and X-liked SCD are rare. This genetic architecture contrasts sharply from that of Western population, mainly due to the difference in the frequency of Friedreich's ataxia. Machado-Joseph disease (MJD), SCA6, SCA31 and dentato-rubro-pallido-luysian atrophy (DRPLA) are the four major subtypes of hSCD, followed by SCA1 and SCA2. These subtypes collectively account for more than three-fourths of hSCD, which genetic diagnosis is streamlined employing PCR fragment analysis. In contrast, majority of remaining hSCD require mutational analysis of nucleotide sequence alterations, which is time- and cost-consuming. Some patients with sporadic SCD also harbor causative mutations for hSCD. Recently, next generation sequencers (NGS) have revolutionized the mutational analysis of ataxias, which allow us to capture all the variants potentially associated with diseases. Thus, clinical application of these mutational analysis methods is imperative to enhance the diagnostic accuracy of SCD.

Japan Consortium of Ataxias (J-CAT) has been launched in 2016 as a cloud-based nation-wide registry for ataxias. The aims of J-CAT are to provide mutational analysis through stepwise approach including NGS, to establish disease-specific natural history based on accurate molecular diagnosis, and to identify novel causative genes for ataxias. Current status of J-CAT and its contribution to clinical and genetic researches on SCD will be represented.

【Curriculum Vitae】

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

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

Societies
Japanese Society of Neurology, delegates
The Japanese Headache Society, delegates
The Japanese Society of Internal Medicine
The Japan Society of Human Genetics
American Academy of Neurology
The American Society for Human Genetics

International Education Course 02

En

5月23日 (木) 8：00 ～ 8：40

第10会場(大阪国際会議場12F グラントック)

New frontier abroad in epilepsy treatment

Chair：Akio Ikeda

Department of Epilepsy, Movement Disorders and Physiology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan

IE-02-1 Chronic brain stimulation for treatment of epilepsy

○ Lawrence J. Hirsch

Yale University, USA

Responsive neurostimulation (RNS) is approved in the United States (and nowhere else) for adults with refractory focal epilepsy with 1 or 2 localized foci. Deep brain stimulation of bilateral anterior nuclei of the thalamus (DBS) is approved in the United States and several other countries for adults with refractory focal epilepsy. Both have demonstrated good long term response (better than short-term), with about 2/3 of patients being responders after 5 or more years, and with median seizure reductions of about 2/3 as well. At least 6 months of seizure freedom is seen in about 10% of DBS cases and 23-29% of RNS cases. Both are associated with improvements in quality of life and neuropsychological scores overall; a subset of patients undergoing DBS has increased depression or memory decline, especially subjectively. The RNS system has the advantage of providing chronic intracranial EEG samples and other diagnostic data that may be helpful for patient management and for selecting patients for later potentially curative resections, especially for patients with bitemporal epilepsy. DBS has the advantage of not needing to localize the seizure focus or foci.

【Curriculum Vitae】

Dr. Hirsch completed medical school and internship at Yale University, neurology residency at Columbia University, and a two-year fellowship in Epilepsy and EEG at Columbia. He created and directed the Continuous EEG Monitoring Program at New York-Presbyterian Hospital/Columbia University Medical Center for 10 years, and became Professor of Clinical Neurology at Columbia University in 2010. He moved to Yale University in 2011 as Professor of Neurology, Director of Epilepsy/EEG, Co-Director of Critical Care EEG Monitoring, and Co-Director of the Yale Comprehensive Epilepsy Center.

Dr. Hirsch has published more than 150 original research manuscripts and more than 120 invited reviews, editorials or chapters. His research interests and publications are on topics such as brain monitoring with EEG in the critically ill, status epilepticus, epilepsy surgery, electrocorticography, brain mapping, brain stimulation for epilepsy and seizure clusters. Dr. Hirsch is the founder and former chair of the Critical Care EEG Monitoring Research Consortium, which now includes >50 centers in North America and Europe. He is lead author of the American Clinical Neurophysiology Society's guideline on critical care EEG terminology. He has won multiple teaching awards, and is co-author of the first-ever Atlas of EEG in Critical Care.

International Education Course 03

En

5月23日 (木) 8：00 ～ 9：30

第13会場(大阪国際会議場8F 会議室801-802)

GBS update

Chairs：Jong Kuk Kim

Department of Neurology, Dong-A University Medical Center, Busan, Korea/ Peripheral Neuropathy Research Center, Dong-A University College of Medicine, Busan, Korea

Atsuro Chiba

Departemnt of Neurology, School of Medicine, Kyorin University, Japan

IE-03-1 Neurophysiology in GBS

○ David R. Cornblath

Johns Hopkins University School of Medicine, USA

Electrodiagnostic studies (EDx) are a critical component of GBS in diagnosis, prognosis, and research. While EDx are not mandatory when diagnosing and treating GBS, they provide such important information that most experts think of GBS and EDx as inseparable. While exactly which EDx studies to perform is a matter of debate, most agree that a set of motor and sensory conductions with F waves and H reflexes on the most affected side of the body is a reasonable minimum. It is known that EDx studies can be normal when performed early in the disease, or in patients with mild disease, or variants especially those not affecting distal limb muscles. In patients with MFS for example, EDx are usually normal or only demonstrate reduced SNAP amplitudes. When abnormal in classical GBS, EDx show a sensorimotor polyneuropathy.

EDx have been used widely to subtype GBS. Several sets of criteria exist to classify these subtypes but controversy remains over this and if repeating EDx 2-4 weeks after an initial study is needed or not. The common subtypes are AIDP, AMAN, and AMSAN. Other subtypes include those with inexcitable nerves and those that meet none of these subtypes or "equivocal". In some studies, repeating the EDx studies changes the original subtype classification.

Multiple studies have shown a correlation of EDx data and prognosis. While a variety of EDx measures have been used, in general, measures of axon loss are associated with a poorer prognosis.

In clinical research, no study has restricted subjects based on EDx and their EDx subtype. The use of EDx subtypes in determining the best treatment remains an open issue.

In basic research, the identification of EDx subtypes have led to important advances especially in relationship to GBS and anti-ganglioside profiles.

A large number of these questions will hopefully be answered by the large ongoing IGOS project (https://gbsstudies.erasmusmc.nl/).

【Curriculum Vitae】

Dr. David Cornblath received his medical degree from Case Western Reserve University. He completed his internship in medicine at University Hospitals in Cleveland, Ohio followed by a residency in neurology at the Hospital of the University of Pennsylvania. He then became Clinical Fellow of the Muscular Dystrophy Association in the Peripheral Nerve Morphology Laboratory also at the Hospital of the University of Pennsylvania. He joined the Faculty of the Department of Neurology at Johns Hopkins in 1982. Dr. Cornblath's work focuses on peripheral neuropathies. His work includes research and clinical trials in Guillain-Barre syndrome, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, neuropathy associated with HIV infection, diabetic neuropathy, and painful neuropathies. He consults frequently with industry.

International Education Course 03

En

5月23日 (木) 8：00 ～ 9：30

第13会場(大阪国際会議場8F 会議室801-802)

IE-03-2 Antibody-mediated pathophysiology in Guillain-Barré syndrome

○ Kenichi Kaida

Division of Neurology, Department of Internal Medicine, National Defense Medical College, Japan

An acute immune-mediated polyradiculoneuropathy, Guillain-Barré syndrome (GBS), is the most prevalent among neuropathies causing acute paralysis. The presence of antiglycolipid antibodies and the efficacy of plasmapheresis indicate that humoral immunity plays a primary role in the pathogenesis of GBS, although several studies suggest that cellular immunity is involved. Antiganglioside antibody-mediated complement activation is most essential for development of GBS, supported by results of a recent clinical trial of a complement inhibitor Eculizumab. Pathogenic actions of antiglycolipid antibodies are regulated by specific distribution of glycolipids in the peripheral nervous system and the antibody avidity. Such avidity is influenced by the glycolipid environment surrounding target antigens, the quantity of targeted glycolipids in specific regions, the steric microstructure of sialic acids in target gangliosides, and conformations of glycoepitopes which depend on the length of ceramide fatty acids. The discovery of antibodies to complexes of two gangliosides has expanded methodology of antibody-screening and sheds light on the complexity of antibody-antigen interactions in cell membrane. There are few well-attested antigens reported in the demyelinating variant of GBS, while peripheral nerve proteins at the nodes of Ranvier can be candidates as target antigens. In this lecture, antibody-mediated pathophysiology in GBS will be explained based on the latest findings.

【Curriculum Vitae】

Undergraduate:1984-1990 National Defense Medical College, Tokorozawa, Japan
Graduate school:1996-2000 Division of Neurology, Department of Internal Medicine, National Defense Medical College (NDMC) (educated in a laboratory of Dr. Susumu Kusunoki, Department of Neurology, University of Tokyo)
2011-present: Associate professor, Chief of Division of Neurology, NDMC
2009-2011: Lecturer, Division of Neurology, NDMC
2007-2008: Research fellow, Institute of Molecular Medicine and Genetics and Institute of Neuroscience, Medical College of Georgia, Augusta, GA (supervisor: Prof. Robert K.Yu)
2002-2009: Assistant professor, Division of Neurology, Dept. of Internal Medicine, NDMC
Membership: Japanese Peripheral Nerve Society (executive board member), Peripheral Nerve Society (Journal of Peripheral Nervous System: 2017~Editorial board)

International Education Course 04

En

5月24日 (金) 8：00 ～ 9：30

第7会場(大阪国際会議場10F 会議室1008)

CVD update

Chair：Kazunori Toyoda
National Cerebral and Cardiovascular Center, Japan

IE-04-1 microvessel disease

○ Toshiki Mizuno
Dept. of Neurology, Kyoto Prefectural Univ. of Medicine, Japan

We have detected more than 180 CADASIL cases from Japan, but pathological gene has not been detected in more than 100 Hereditary Cerebral Small Vessel Disease (HCSVD) cases. Recently, several types of HCSVD have been reported using second generation sequencer. I focus on these HCSVD in this lecture.

CADASIL is most common in autosomal dominant type HCSVD and this disease is caused by the mutation of *NOTCH* related to the cysteine residue. The aggregation of the extracellular domain of NOTCH3 (N3ECD) is observed by immunostaining or electron microscopy in CADASIL. The complex of N3ECD and TIMP3 can induce the accumulation of extracellular matrix at the cerebral small vessel

CARASIL is the only one recessive type reported from Japan and Korea and caused by the mutation of *HTRA1*, which regulates TGF-beta1 signaling. However, we found a mild CARASIL phenotype caused by the heterozygous mutation of *HTRA1*. This heterozygous mutation is not only reported from East Asia, but also other countries. Mutation of HTRA1 can induce the accumulation of extracellular matrix including fibronectin and versican by the increase of TGF-beta1 signaling.

CARASAL (cathepsin A-related arteriopathy with strokes and leukoencephalopathy) is proposed from the unknown HCSVD. The clinical features of this entity is ischemic and hemorrhagic strokes, slow and late cognitive deterioration, and therapy-resistant hypertension. The causative of gene is **cathepsin** A, which degrades endothelin-1. Endothelin-1, a peptide with roles in vasoconstriction, could contribute extensive white matter lesions.

These HCSVDs suggested that accumulation of extracellular matrix may be important in each CSVD. Extracellular matrix could be a key factor for developing CSVD.

【Curriculum Vitae】

Education:
Advanced Degree 1987-1991 Ph.D. Kyoto Prefectural University of Medicene (KPUM)
Undergraduate Degree 1977-1983 M.D. KPUM

Professional Training and Employment:

2013-present	Professor, Department of Neurology, KPUM
2000-2013	Associate Professor, Department of Neurology, KPUM
1998-2000	Visiting researcher, University of Newcastle upon Tyne
1996-1998	Assistant Professor, Department of Neurology, KPUM
1994-1996	Instructor, Department of Neurology, KPUM
1983-1985	Resident in Internal Medicine, KPUM

International Education Course 04

En

5月24日 (金) 8：00 ～ 9：30

第7会場(大阪国際会議場10F 会議室1008)

IE-04-2 Endovascular Therapy for Acute Ischemic Stroke with Large Vessel Occlusion

○ Hiroshi Yamagami

Division of Stroke Care Unit, National Cerebral and Cardiovascular Center, Japan

Acute ischemic stroke with large vessel occlusion had been a catastrophic disease with high mortality and severe morbidity. It is also refractory to the intravenous thrombolysis using rt-PA, only one third of patients can achieve the reperfusion within 3 hours after the administration. Recently, several trials have proven the benefit of endovascular therapy, changing dramatically the evaluation and treatment of acute ischemic stroke. Mechanical thrombectomy is now recommended as the standard care for acute ischemic stroke with large vessel occlusion in the anterior circulation. In this session, I would like to review the recent trials, introduce the current status in Japan, and discuss the challenges in the implementation of this therapy.

Early presenting stroke: In patients with early presenting stroke within 6 hours of onset, rapid neurovascular imaging is critical to identify the eligible patients. All 5 positive randomized controlled trials used varying imaging selection criteria, including a non-contrast CT to identify a small core using the ASPECT score and a CT angiography to ascertain a proximal vessel occlusion. Also, time from onset to endovascular therapy is critical. The shorter onset to groin puncture time is strongly associated with the higher effectiveness.
Late presenting stroke: In patients with late presenting stroke beyond 6 hours from time last known well, imaging -based selection of the eligible patients is critical. The DAWN and DEFUSE 3 trials evaluated the ischemic core volume with automated software and included patients with the clinical imaging mismatch or the target mismatch. The treatment effect is larger in later presented patients, whereas the shorter imaging to reperfusion time related to the better clinical outcomes.

In the era of endovascular therapy, effectively organized systems of care are essential to provide this treatment to eligible stroke patients as quickly as possible.

【Curriculum Vitae】

1993	Graduated Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu, Japan
1997 ~ 2000	Resident, Cerebrovascular Division, Department of Medicine, National Cerebral and Cardiovascular Center, Suita, Japan
2000 ~ 2004	Graduate School of Medicine, Osaka University, Osaka, Japan
2005 ~ 2012	Department of Neurology, Stroke Center, Kobe City Medical Center General Hospital, Kobe, Japan
2012 ~ 2016	Chief, Department of Neurology, National Cerebral and Cardiovascular Center, Suita, Japan
2016 ~ present	Chief, Division of Stroke Care Unit, National Cerebral and Cardiovascular Center, Suita, Japan

Graduate School of Medicine, Osaka University －Ph.D.
Board Certified Member of the Japanese Society of Internal Medicine, the Japan Stroke Society, and Japanese Society for Neuroendovascular Therapy
Board Certified Preceptor and Director of the Japanese Society for Neuroendovascular Therapy

IE-04-3 Investigating the Role of Microbiota in Stroke: Models and Pitfalls

○ Josef Anrather

Weill Cornell Medicine, USA

Increased interest in the roles of intestinal microbiota in human disease has led to a tremendous rise in pre-clinical studies trying to decipher the contribution of microbiota in various disease models including brain injury. The ability to manipulate intestinal microbiota is vital for such studies. Traditionally, three major functions have been attributed to intestinal commensal bacteria. First, they protect the host against pathogens by nutrient competition and production of antimicrobials. Second, they facilitate nutrient absorption by metabolizing indigestible dietary components. Third, they strengthen the epithelial barrier and stimulate gut immunity to limit bacteria penetration into tissues. In this lecture I will discuss factors that should be considered when choosing an animal model to investigate the role of intestinal microbiota in stroke. Factors that have a long-lasting effect on the composition of intestinal microbiota include the mouse strain used, commercial sources, housing conditions, and animal husbandry. Further, different approaches to manipulate the intestinal flora and their advantages and disadvantages will be discussed. Because the microbiota-gut-brain axis is bidirectional, brain injury itself will impact intestinal function and microbial communities which might affect disease progression and outcome.

【Curriculum Vitae】

I am a preclinical-scientist who has been involved in studying cerebrovascular regulation and ischemic brain injury for the past 15 years. I spent my post-doctoral training in the laboratories of Fritz. H. Bach at the Beth Israel Deaconess Medical Center where I investigated the immunological bases of heart transplant rejection. This training as an immunologist allowed me to acquire insight into the molecular and biochemical processes associated with pro-inflammatory signaling in blood vessel and organs. After moving to Weill Cornell Medical College in 1999, I focused my research on the role of neuroinflammation in the mechanisms of cerebral ischemia. Stimulated by interactions with other scientists within the Division, I became interested in the effects of iNOS, COX2, CD36, and Toll-like receptors in ischemic brain damage. In addition, I have a longstanding interest in genomic and epigenomic regulation of the inflammatory and ischemic response, a topic directly related to the current proposal. My laboratory is currently investigating the roles of the peripheral immune system including the intestinal immune compartment in modulating stroke outcome.